



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الصيدلة
قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

علاقة مستويات sICAM-1 المصلية مع التصلب
العصيدي لدى مرضى مصابين بالسكري نمط /2/

Correlation of Serum sICAM-1 Levels with
Atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients

أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في الكيمياء الحيوية السريرية

إعداد: مارييا الدروج

مشاركة

أ.م.د. محمد علي النحاس

إشراف

أ.د. فايزة القبيلي

1437 هـ - 2016 م

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم / ١٢١٠ / المتخذ

بالجلسة رقم / ١٣ / تاريخ ٢٠١٦/٣/٧

اطلع مجلس البحث العلمي والدراسات العليا على قرار مجلس كلية الصيدلة رقم / ٢١٢ / تاريخ

٢٠١٦/٢/٢٥

وبعد الرجوع إلى اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادرة بالمرسوم / ٢٥٠ / لعام ٢٠٠٦ .

قرار مجلس جامعة دمشق رقم / ٢٦٢٥ / ص تاريخ ٢٠١٤/٦/٨ بشأن الموافقة على تسجيل رسالة

الطالبة

وبنتيجة المذاكرة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا :

الموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الماجستير في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة التي

أعدتها الطالبة ماريما الدروج بعنوان : ((علاقة مستويات SICAM-1 المصلية مع التصلب

العضلي لدى مريض مصاب بالسكري نمط 2 /)) بكلية الصيدلة من السادة الأساتذة :

د. فايزة القبسي الأستاذ في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة كلية الصيدلة

جامعة دمشق الاختصاص : كيمياء حيوية سريرية عضواً مشرفاً

د. حسام الدين شبلي الأستاذ في قسم الأمراض الباطنة كلية الطب البشري

جامعة دمشق الاختصاص : قلبية عضواً

د. شادن حداد الأستاذ المساعد في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة كلية الصيدلة

جامعة دمشق الاختصاص : الكيمياء الحيوية الجزيئية عضواً

وذلك وفق ما هو وارد في قرار مجلس الكلية آنف الذكر،،

ملاحظة: يرجى إرسال نسخة عن الإعلان الخاص بتحديد موعد المناقشة فور صدوره إلى مكتب

نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا.

❖ مدة البحث: من تاريخ 2014/6/8 حتى تاريخ 2015/7/26.

❖ أخذت العينات من شعبة أمراض جراحة الأوعية، شعبة أمراض الغدد الصم، شعبة الداخلية العصبية، العيادات الخارجية في مستشفى الأسد الجامعي، ومن مركز أبي ذر الغفاري التابع لوزارة الصحة.

❖ أجريت المقاييسات في مخبر الدراسات العليا في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة جامعة دمشق، وفي مخبر مستشفى الأطفال الجامعي.

تاريخ مناقشة الرسالة

يوم الأربعاء الواقع في 2016/4/27 م

أسماء أعضاء لجنة الحكم

أ.د. فايزة القبيلي

أ.د. حسام الدين شبلي

أ.م.د. شادن حداد

عضواً مشرفاً

عضواً

عضواً

الإهداء Dedication

- ❖ إلى من أفنى عمره لأجلنا إلى قدوتي ومثلي الأعلى أبي
- ❖ إلى نبع الحنان الذي لا ينضب إلى من سهرت الليالي لأجلنا أمي
- ❖ إلى توأم روحي الذي كنت أتمنى حضوره معي أخي حسام
- ❖ إلى الضحكة البريئة والفرح الدائم المتجدد أختي ساندررا
- ❖ إلى رفيق الدرب والروح زوجي فادي
- ❖ إلى فلذة كبدي إلى أعلى إنسان ابني كريستيان
- ❖ إلى من أحاطوني بالدفء والحنان عائلة زوجي
- ❖ إلى من شاركوني أيام الدراسة أصدقائي

الشكر Acknowledgement

- ❖ كل الشكر للأستاذة الدكتورة فايزة القبيلي لتفضلها بالإشراف على البحث وتقديمها كل الدعم والمساندة والملاحظات القيمة
- ❖ الشكر للأستاذ الدكتور محمد علي النحاس لتفضله بالمشاركة في الإشراف على البحث ولمساعدته الدائمة وتوجيهاته المفيدة
- ❖ الشكر للأستاذ الدكتور حسام الدين شبلي والأستاذة الدكتورة شادن حداد لتفضلهما بالمشاركة في الحكم على الرسالة
- ❖ كل الشكر لكلية الصيدلة ممثلة بالعميد أ.د. عبد الحكيم نتوف ونائبه للشؤون العلمية والإدارية أ.د. مصطفى العموري وأ.د. جمانة الصالح
- ❖ كل الشكر لقسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة ممثلاً برئيس القسم أ.د. مروان البحتري وجميع أساتذة القسم
- ❖ كل الشكر للعاملين في مستشفى الأسد الجامعي قسم جراحة الأوعية والداخلية العصبية والمخابر وللعاملين في مستشفى الأطفال الجامعي قسم المخابر لتعاونهم الدائم ومساعدتهم القيمة

لمحة موجزة عن حياة الباحث (CV) Curriculum Vitae

- ❖ الاسم: ماريا نديم الدروج
- ❖ البريد الإلكتروني: mariadarrouj@yahoo.com
- ❖ مكان وتاريخ الولادة: دمشق 1988/2/6
- ❖ الجنسية: عربية سورية
- ❖ إجازة في الصيدلة من كلية الصيدلة جامعة دمشق عام 2011
- ❖ تم قبولي كطالبة دراسات عليا في كلية الصيدلة جامعة دمشق عام 2011

تصريح

الاسم الكامل: ماريا نديم الدروج

مكان و تاريخ الولادة: دمشق 1988/2/6

عنوان البحث: علاقة مستويات sicam-1 المصلية مع التصلب العصيدي لدى

مرضى مصابين بالسكري نمط 2/

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافأة عينية سواء بشكل مباشر أو غير مباشر مقابل القيام بعمل يمس جوهر هذه الأطروحة أو نتائجها.

أتعهد بأنني لم أقل الا الحقيقة و لم أخف شيئاً تحت طائلة المعاقبة و المحاسبة القانونية و عليه أوقع

توقيع الباحث

2016/5/8

ماريا نديم الدروج

قائمة المحتويات

IX	قائمة الجداول
X	قائمة الأشكال
XIII	قائمة الاختصارات
1	المقدمة Introduction
2	1- السكري Diabetes Mellitus
2	1-1- تعريف السكري
2	1-2- إحصائيات حول السكري
2	1-3- أعراض السكري
2	1-4- تصنيف السكري
2	1-4-1- النمط الأول Type 1 diabetes
3	1-4-2- النمط الثاني Type 2 diabetes
4	1-4-3- السكري الحلمي Gestational Diabetes Mellitus
4	1-4-4- أنماط أخرى من السكري
4	1-5- معايير تشخيص السكري
5	1-6- مقدمات السكري Prediabetes
6	1-7- التحري عن السكري لدى البالغين غير الأعراضيين
7	1-8- مضاعفات السكري Diabetes Complications
7	1-8-1- مضاعفات الأوعية الدقيقة
8	1-8-2- مضاعفات الأوعية الكبرى Macrovascular Complications
9	1-8-2-1- تأثير مقاومة الأنسولين
10	1-8-2-2- تأثير فرط سكر الدم
10	1-8-2-2-1- زيادة تدفق الجلوكوز عبر سبيل Polyol
11	1-8-2-2-2- زيادة تدفق الجلوكوز عبر سبيل Hexosamine
12	1-8-2-2-3- تشكيل المنتجات النهائية للغلوكزة المتقدمة AGEs
13	1-8-2-2-4- تفعيل كيناز البروتين C (Protein kinase C)
14	1-9- تدبير السكري من النمط الثاني
16	2- التصلب العصيدي Atherosclerosis
16	2-1- تعريف التصلب العصيدي
16	2-2- مراحل تطور التصلب العصيدي

17	endothelial dysfunction	خلل وظيفة البطانة الوعائية
18	LDL	أكسدة LDL
19		تفعيل البلاعم وتشكيل الخلايا الرغوية
20		تطور الآفة العصيدية
21		ثباتية اللويحة العصيدية
22		التظاهرات السريرية
23		عوامل اختطار التصلب العصيدي
24	sICAM-1	جزء الالتصاق بين الخلايا الذواب
24	ICAM-1	بنية ICAM-1
25	ICAM-1	وظائف ICAM-1
26		التصاق الكريات البيضاء ومهاجرتها
27	immunological synapse	تشكيل المشبك المناعي
28	ICAM-1	تنبيع الإشارة عبر ICAM-1
29	polymorphism	تعدد الأشكال الخاص بـ ICAM-1
30	sICAM-1	بنية sICAM-1
31	sICAM-1	وظائف sICAM-1
31	sICAM-1	مستويات sICAM-1 في التصلب العصيدي والسكري
32		مسوغات البحث
32		هدف البحث
33		الدراسة العملية
34	Materials and Methods	المواد والطرق
34		مجموعات الدراسة
34		مجموعة مرضى سكريين نمط 2 شُخص لديهم حدوث تصلب عصيدي
34		مجموعة مرضى سكريين نمط 2 لم يشخص لديهم تصلب عصيدي
34		مجموعة مرضى مصابين بالتصلب العصيدي وغير مصابين بالسكري نمط 2
35		المجموعة الشاهدة
42		الاعتيان
42		الطرق المستخدمة
42	sICAM-1	مقايضة مستويات sICAM-1 المصلية
45		مقايضة الغلوكوز الصيامي

46	3-3-1-1	مقايسة ثلاثيات الغليسيريڊ
46	4-3-1	مقايسة الكوليستيرول الكلي
	5-3-1	مقايسة البروتين الشحمي منخفص الكثافة LDL والبروتين الشحمي مرتفع الكثافة
47		HDL
49		Results النتائج
49	1-3	تعيين قيم sICAM-1 المصلية لڊى أفراد الدراسة
50	2-3	حساسية sICAM-1 في التنبؤ بالإصابة بالتصلب العصيڊي
51	3-3	تعيين قيم منسب كتلة الجسم BMI لڊى أفراد الدراسة
52	4-3	تعيين قيم الغلوكوز المصلي الصيامي لڊى أفراد الدراسة
54	5-3	تعيين قيم الكوليستيرول الكلي لڊى أفراد الدراسة
55	6-3	تعيين قيم البروتين الشحمي منخفص الكثافة LDL لڊى أفراد الدراسة
57	7-3	تعيين قيم البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL لڊى أفراد الدراسة
59	8-3	تعيين قيم ثلاثيات الغليسيريڊ TG لڊى أفراد الدراسة
	9-3	دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتثابتات المدروسة لڊى
60		مجموعات المرضي
	1-9-3	دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتثابتات المدروسة لڊى
60		مجموعة مرضي السكري مع تصلب عصيڊي
	2-9-3	دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتثابتات المدروسة لڊى
64		مجموعة مرضي السكري
	3-9-3	دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتثابتات المدروسة لڊى
67		مجموعة مرضي تصلب العصيڊي
71		Discussion المناقشة
77		Conclusions الاستنتاجات
77		Suggestions and Recommendations المقترحات والتوصيات
79		Summary الملخص
80		Summary
81		References المراجع

قائمة الجداول

رقم الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
14	أهداف معالجة السكري لدى البالغين بحسب ADA.	1
38	بيانات مجموعة مرضى السكري مع التصلب العصيدي.	2
39	بيانات مجموعة مرضى السكري نمط 2.	3
40	بيانات مجموعة مرضى التصلب العصيدي.	4
41	بيانات المجموعة الشاهدة.	5
42	عدد الشرايين المتضيقة لدى مجموعتي مرضى التصلب العصيدي والسكري مع تصلب عصيدي.	6
44	تمديدات السلسلة المعيارية لمقايسة 1-SICAM.	7

قائمة الأشكال

رقم الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
10	دور مقاومة الأنسولين في خلل شحميات الدم لدى مرضى السكري	1
11	تفعيل سبيل Polyol	2
12	تفعيل سبيل Hexosamine	3
13	تشكيل المنتجات النهائية للغلucose المتقدمة AGEs	4
17	بنية الشريان الطبيعي	5
19	تمايز الوحيدات وتفعيل البلاعم	6
24	بنية ICAM-1	7
27	خطوات مهاجرة الكريات البيضاء عبر البطانة الوعائية	8
29	تنبيغ الإشارة عبر ICAM-1	9
36	توزع أفراد الدراسة	10
37	استمارة البحث	11
45	المنحنى المعياري الخاص بـ sICAM-1	12
50	متوسط تراكيز sICAM-1 المصلية لدى مجموعات الدراسة	13
50	منحنى ROC الخاص بـ sICAM-1.	14
52	متوسط قيم BMI لدى مجموعات الدراسة.	15
53	متوسط قيم الجلوكوز المصلي الصيامي لدى مجموعات الدراسة.	16
55	متوسط قيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعات الدراسة.	17
57	متوسط قيم LDL المصلية لدى مجموعات الدراسة.	18
58	متوسط قيم HDL المصلية لدى مجموعات الدراسة.	19
60	متوسط قيم ثلاثيات الغليسريد المصلية لدى مجموعات الدراسة.	20
61	العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الجلوكوز	21

	الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي	
61	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم منسب كتلة الجسم BMI لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي	22
62	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي	23
62	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي	24
63	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي	25
63	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي	26
64	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وعدد الشرايين المتضيقة لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.	27
64	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم الجلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري.	28
65	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري	29
65	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري	30
66	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى السكري.	31
66	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى السكري	32
67	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى السكري.	33

67	العلاقة بين قيم SICAM-1 وقيم الجلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي.	34
68	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم BMI لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي	35
68	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي	36
69	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي.	37
69	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي.	38
70	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسريد لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي.	39
70	العلاقة بين قيم SICAM-1 المصلية وعدد الشرايين المتضيقة لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي.	40

قائمة الاختصارات

ABI	Ankle Brachial blood pressure Index
ADA	American Diabetes Association
AGEs	Advanced glycation end products
APC	Antigen presenting cells
Apo B	Apolipoprotein B
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CVD	Cardiovascular Diseases
DAG	Diacycle Glycerol
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
EPCs	Endothelial progenitor cells
FFAs	Free fatty acids
FGF	Fibroblast growth factor
FPG	Fasting Plasma Glucose
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
GFAT	Glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase
GOD	Glucose Oxidase
HDL	High density lipoprotein
HL	Hepatic lipase
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance

IL-6	Interleukin 6
IMT	Intima Media Thickness
LFA-1	Lymphocyte function-associated antigen-1
LDL	Low density lipoprotein
15-LO	15-Lipoxygenase
LPL	Lipoprotein lipase
MCP-1	Monocyte chemottractant protein-1
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MMPs	Matrix Metaloproteinases
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NO	Nitric oxide
OGT	O-GlcNAc transferase
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
PAD	Peripheral arterial disease
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PDGF	Platelet derived growth factor
PEGME	Polyethylene-glycol methyl ester
PVS	Poly vinyl sulfonic acid
ROC curve	Receiver operating characteristic curve
SD LDL	Small-dense LDL
SR-A	Scavenger receptor class A
TACE	TNF α converting enzyme
TCR	T cell receptor

TG	Triglycerides
TGF	Transforming growth factor
TNF- α	Tumor necrosis factor α
UACR	Urine Albumin-to-Creatinine Ratio
UDP-GlcNAc	Uridine diphosphate-N-acetylglucosamine
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Health Organization

Introduction المقدمة

1- السكري Diabetes Mellitus

1-1- تعريف السكري

السكري هو مجموعة من الأمراض الاستقلابية التي تتميز بفرط سكر الدم hyperglycemia الناجم عن خلل في إفراز الأنسولين، أو تأثيره، أو كليهما. يترافق فرط سكر الدم المزمن مع أذية طويلة الأمد، خلل وظيفي، وفشل في العديد من الأعضاء وخاصة العين، الكلية، الأعصاب، القلب، والأوعية الدموية.

ينضوي السكري المتقدم على العديد من العمليات منها التخرب المناعي الذاتي لخلايا بيتا البنكرياسية مما يسبب عوز الأنسولين، والشذوذات المؤدية إلى مقاومة عمل الأنسولين، حيث ينجم الخلل في تأثير الأنسولين عن الإفراز غير الكافي للأنسولين و/أو تناقص الاستجابة النسيجية للأنسولين في نقطة واحدة أو أكثر من سبل تأثير الأنسولين المعقدة⁽¹⁾.

2-1- إحصائيات حول السكري

قُدِّر الانتشار prevalence العالمي للسكري في عام 2014 بـ 9% بين الأشخاص بعمر 18 عاماً فما فوق وذلك حسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية (WHO) World Health Organization⁽²⁾ وفي عام 2013 كان السكري هو المسبب المباشر لـ 5.1 مليون حالة وفاة لأشخاص بعمر 20-79 عاماً⁽³⁾. تقدر WHO أن السكري سيكون السبب السابع للوفيات عالمياً في عام 2030⁽²⁾. بلغت نسبة انتشار السكري في سورية 7.39% عام 2013، وتسبب بـ 8203 حالة وفاة⁽⁴⁾.

3-1- أعراض السكري

يترافق مع الأعراض التالية: تعدد البيلات، فقدان الوزن الذي يترافق أحياناً مع النهم، العطاش، تشوش الرؤية، وقد يحدث ضعف في النمو وزيادة الحساسية للإنتانات⁽¹⁾.

4-1- تصنيف السكري

1-4-1- السكري من النمط الأول Type 1 diabetes

يشكل 5-10% من حالات السكري، وكان يدعى سابقاً السكري المعتمد على الأنسولين أما الآن فيسمى السكري المتواسط بالمناعة، حيث يحدث فيه تخرب مناعي ذاتي لخلايا بيتا

البنكرياسية، ويتم تمييزه من خلال وجود واحد أو أكثر من الأضداد الذاتية التالية: الأضداد الذاتية لخلايا الجزر البنكرياسية، الأضداد الذاتية للأنسولين، الأضداد الذاتية لنزعة كربوكسيل حمض الغلوتاميك (glutamic acid decarboxylase (GAD)، الأضداد الذاتية لفسفاتاز التيروسين (IA-2 و IA-2 β)، والأضداد الذاتية لنقل الزنك (ZnT8). ويختلف معدل تخرب خلايا بيتا، حيث يكون سريعاً لدى بعض الأفراد (خاصةً الرضع والأطفال) وبطيئاً لدى البعض (خاصةً البالغين). قد يكون الحمض الكيتوني ketoacidosis هو المظهر manifestation الأول للمرض لدى الأطفال والمراهقين، بينما قد تحمي الوظيفة المتبقية لخلايا بيتا البالغين من الحمض الكيتوني لعدة أعوام. يصيب هذا النوع عادةً الأطفال والمراهقين ولكن من الممكن أن يحدث في أي عمر، حتى في العقد الثامن أو التاسع. لا يترافق هذا النوع عادةً مع البدانة ولكنه قد يحدث لدى البدينين، كما أن المرضى يكونون عرضةً لأمراض مناعية ذاتية أخرى. يوجد نوع خاص من السكري نمط أول لا يزال مجهول السبب ولا تظهر فيه أي من الأضداد الذاتية المذكورة سابقاً^(6,5).

2-4-1- السكري من النمط الثاني Type 2 diabetes

يشكل حوالي 90-95% من حالات السكري وكان يدعى سابقاً السكري غير المعتمد على الأنسولين. يتميز هؤلاء المرضى بوجود مقاومة لفعل الأنسولين مع عوز نسبي وليس مطلقاً للأنسولين، ولا يحتاجون عادةً إلى العلاج بالأنسولين في بداية التشخيص على الأقل. يُلاحظ أن معظم مرضى النمط الثاني بدينون والبدانة تزيد من مقاومة الأنسولين، وإذا لم يكن المريض بدينياً فهو يملك نسبة عالية من الشحوم تتركز بشكل أساسي في منطقة البطن. نادراً ما يحدث حمض كيتوني لدى مرضى هذا النمط إلا إذا أصيبوا بعدوى infection مثلاً. يبقى المرض غير مشخص عدة أعوام لأن فرط سكر الدم يكون تدريجياً ولا يلاحظ المريض في البداية الأعراض الشائعة للسكري، وقد يتأخر تشخيصه إلى حين ظهور المضاعفات complications. ورغم أن مستويات الأنسولين قد تظهر طبيعية أو مرتفعة إلا أنها تفشل في التعويض عن مقاومة الأنسولين والتي يمكن أن تتحسن بإنقاص الوزن و/أو المعالجات الدوائية الخافضة للسكر^(5,1). وهذا النمط لم يعد محصوراً بالبالغين، بل أصبح يشخص بشكل أكبر لدى الأطفال والمراهقين⁽⁷⁾. يزداد اختطار الإصابة بالسكري نمط ثاني مع التقدم بالعمر، والبدانة، وقلة النشاط الجسماني. ويظهر عادةً لدى النساء اللواتي أصبن بالسكري الحلمي سابقاً، ولدى مرضى فرط ضغط الدم hypertension

وخلل شحميات الدم dyslipidemia ولدى بعض المجموعات العرقية (الأمريكية الإفريقية، الأمريكية الآسيوية، الأمريكية الهندية، Hispanic/ latino)، ويطرفق عادةً مع أهبة جينية genetic predisposition أكثر من النمط الأول من السكري، على الرغم من أن الجينات الخاصة به غير مدروسة بشكل جيد بعد^(5,1).

3-4-1- السكري الحلمي Gestational Diabetes Mellitus

وهو السكري الذي يشخص في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل⁽⁵⁾، حيث يجري التحري عنه في الأسابيع 24-28 من الحمل وهو يسبب مخاطر للأم والجنين إذا لم يكن مضبوطاً بشكل جيد (منها ولادة أجنة عرطلة وغالباً تكون الولادة قيصرية، نقص سكر الدم لدى الوليد، ارتفاع مستويات الببتيد C في دم الحبل السري، إصابة الأم بمقدمات الارتعاج preeclampsia، عسر الولادة)⁽⁸⁾. ويعد السكري الحلمي مؤشراً مبكراً لاحتمال الإصابة المستقبلية بالسكري نمط ثاني^(7,6).

4-4-1- أنماط أخرى من السكري

وهي الأقل شيوعاً وتنتج عن أسباب أخرى مثل متلازمات السكري أحادية الجين monogenic diabetes syndromes وهي تنتج عن عيوب أحادية الجين monogenic defects تسبب خللاً في وظيفة الخلايا بيتا البنكرياسية، ويظهر المرض عادةً قبل عمر الخامسة والعشرين، بالإضافة إلى الأمراض التي تصيب البنكرياس كغدة خارجية الإفراز مثل مرض التليف الكيسي. وأخيراً السكري المحرض بالأدوية أو العلاج الكيميائي، كما هو الحال في علاج متلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS أو بعد زرع الأعضاء^(5,1).

5-1- معايير تشخيص السكري

يجري تشخيص السكري باستخدام أحد المعايير التالية:

1- الهيموغلوبين الغلوكوزي $HbA1C \leq 6.5\%$ ويجرى الاختبار باستخدام إحدى الطرق المصادق عليها من قبل البرنامج الوطني لمعايرة الهيموغلوبين الغلوكوزي National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)

وضبط معايرته إلى مقياسة مرجعية لضبط السكري ومضاعفاته (DCCT) Diabetes
.Control and Complication Trial reference assay

2- غلوكوز البلازما الصيامي Fasting Plasma Glucose (FPG) $126 \leq$ مغ/دل (7 ميلي مول/ل). ولإجراء هذا الاختبار يجب أن يمتنع الشخص عن أخذ السعرات الحرارية لمدة 8 ساعات على الأقل.

3- إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) ومعايرة غلوكوز البلازما بعد ساعتين من الاختبار، حيث يجب أن تكون النتيجة $200 \leq 2\text{-h PG}$ مغ/دل (11.1 ميلي مول/ل). ويجرى الاختبار بحسب WHO باستخدام 75 غ من الغلوكوز اللامائي المحلول في الماء.

4- معايرة غلوكوز البلازما العشوائي في حال وجود أعراض فرط سكر الدم أو نوبة فرط سكر الدم hyperglycemic crisis، حيث يجب أن تكون القيمة $200 \leq \text{random PG}$ مغ/دل (11.1 ميلي مول/ل).

وفي حال عدم وجود فرط سكر دم صريح فإنه يجب تأكيد المعايير الثلاثة الأولى بإجراء قياسات متكررة (5،1).

يعكس الهيموغلوبين الغلوكوزي HbA1C معدل مستويات غلوكوز الدم خلال 2-3 أشهر سابقة لأخذ العينة لذا يستخدم بشكل كبير لتحري درجة ضبط سكر الدم لدى مرضى السكري (1).

6-1- مقدمات السكري Prediabetes

يطلق هذا المصطلح على مجموعة الأفراد الذين لديهم اختطار عال للإصابة بسكري صريح في المستقبل ويمكن تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات:

- اضطراب الغلوكوز الصيامي (IFG) Impaired Fasting Glucose: يطلق على مجموعة الأفراد الذين تتراوح مستويات غلوكوز البلازما الصيامية FPG لديهم بين 100-125 مغ/دل (5.6-6.9 ميلي مول/ل).
- ضعف تحمل الغلوكوز (IGT) Impaired Glucose Tolerance: يطلق على مجموعة الأفراد الذين تتراوح مستويات غلوكوز البلازما بعد ساعتين من إجراء

اختبار تحمل الجلوكوز الفموي لديهم 2h-PG بين 140-199 مغ/دل (7.8-11 ميلي مول/ل).

▪ مجموعة الأفراد الذين تتراوح مستويات الهيموغلوبين الجلوكوزي HbA1C لديهم بين 5.7-6.4%⁽⁵⁾.

يزداد اختطار الإصابة بالسكري كلما كانت نتيجة الاختبار أقرب إلى الحد الأعلى المذكور⁽⁵⁾، ويمكن تخفيف اختطار الإصابة بتبديل نمط الحياة وذلك باتباع حمية غذائية لإنقاص الوزن وزيادة النشاط الجسماني بممارسة الرياضة^(9,10)، وفي بعض الحالات يفيد استخدام الميتفورمين في تخفيف اختطار الإصابة بالسكري⁽¹¹⁾.

7-1- التحري عن السكري لدى البالغين غير الأعراضيين

1- تجرى اختبارات التحري عن السكري لدى جميع البالغين الذين يعانون من زيادة وزن overweight (منسب كتلة الجسم $BMI \leq 25$ كغ/م² أو $BMI \leq 23$ كغ/م² لدى الأمريكيين الآسيويين) ولديهم عوامل الاختطار الإضافية التالية:

- قلة النشاط الجسماني physical inactivity.
- أقرباء من الدرجة الأولى مصابون بالسكري.
- المجموعات العرقية التي لديها اختطار عال للإصابة بالسكري (مثل الأمريكيين الآسيويين أو الأمريكيين الإفريقيين).
- النساء اللواتي أنجبن أطفالاً بأوزان أكثر من 9 lb أو المصابات بسكري حملي سابقاً.
- فرط ضغط الدم hypertension ($\leq 140/99$ mmHg) أو المعالجة بالأدوية الخافضة للضغط).
- مستويات البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL >35 مغ/دل و/أو مستويات ثلاثيات الغليسيريديد TG <250 مغ/دل.
- النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات polycystic ovary syndrome.
- اضطراب الجلوكوز الصيامي IFG أو ضعف تحمل الجلوكوز IGT أو مستويات الهيموغلوبين الجلوكوزي $A1C \leq 5.7\%$ نتيجة فحوص سابقة.

- الحالات السريرية الأخرى المترافقة مع مقاومة الأنسولين مثل البدانة الشديدة.
- إصابة سابقة بأحد الأمراض القلبية الوعائية.

2- يبدأ التحري عن السكري بعمر 45 عاماً وخاصةً لدى الذين يعانون من البدانة أو زيادة الوزن.

3- إذا كانت نتائج الاختبارات سوية تُكرر الاختبارات كل 3 أعوام، مع أخذ نتائج الاختبارات وعوامل الاخطار بعين الاعتبار، ففي حالة مقدمات السكري prediabetes تُكرر الاختبارات سنوياً⁽⁵⁾.

8-1- مضاعفات السكري Diabetes Complications

- مضاعفات حادة مهددة للحياة: عندما يكون السكري غير مضبوط يحدث فرط شديد في غلوكوز الدم مصاحب للحمض الكيتوني.
- مضاعفات طويلة الأمد: تشمل مضاعفات الأوعية الدقيقة microvascular complications ومضاعفات الأوعية الكبرى macrovascular complications.

1-8-1- مضاعفات الأوعية الدقيقة

وهي مجموعة اعتلالات تحدث على مستوى الأوعية الدقيقة في المناطق التالية من الجسم: شبكية العين: قد تؤدي إلى العمى.

الكبيبات الكلوية: قد تؤدي إلى الفشل الكلوي renal failure.

الأعصاب المحيطية: مع اختطار حدوث تقرحات في القدم قد تؤدي إلى بترها.

الأعصاب الذاتية autonomic nerves: مما يسبب أعراض هضمية، وبولية، وقلبية وعائية، وخلل الوظيفة الجنسية sexual dysfunction.

يحدث داء الكلية السكري diabetic kidney disease لدى 20-40% من مرضى السكري ويتظاهر بالبيلة الألبومينية albuminuria، حيث تكون نسبة الألبومين إلى الكرياتينين في البول (UACR) urine albumin-to-creatinine ratio ≤ 30 مغ/غ

ويعد الارتفاع المستمر لقيمة UACR مؤشراً مبكراً للإصابة بداء الكلية السكري لدى مرضى السكري من النمط الأول ومؤشراً لتطور development هذا الداء لدى مرضى النمط الثاني^(12,13)، كما وجدت بعض الدراسات أنه يعد مؤشراً لزيادة اختطار الأمراض القلبية الوعائية^(14,15).

اعتلال شبكية العين السكري diabetic retinopathy هو من المضاعفات التي تصيب مرضى السكري مع تقدم المرض ، ويعد المسبب الأكثر شيوعاً لحالات العمى لدى البالغين؛ إلا أنه توجد عدة عوامل تسهم في زيادة اختطار اعتلال الشبكية السكري أو تتوافق معه وهي: مدة الإصابة بالسكري، فرط سكر الدم المزمن، اعتلال الكلية، فرط ضغط الدم^(13,16).

يسبب اعتلال الأعصاب المحيطية السكري diabetic peripheral neuropathy العديد من الأعراض السريرية أكثرها شيوعاً هي: الألم، ضعف الحس dysesthesia (إحساس بالحرقة burning والنخز tingling)، والاختدار numbness.

يزداد اختطار حدوث تقرحات في القدم أو بتر القدم amputation لدى الأشخاص الذين يملكون عوامل الاختطار التالية: بتر سابق، تقرحات قدم سابقة، اعتلال أعصاب محيطي، تشوهات في القدم foot deformities، أمراض وعائية محيطية، اضطرابات في الرؤية، اعتلال الكلية السكري، سكر الدم غير مضبوط، التدخين.

ويسبب الاعتلال العصبي المستقلي السكري diabetic autonomic neuropathy تسرع القلب في حالة الراحة resting tachycardia، عدم تحمل التمارين الرياضية، نقص ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypotension، خزل المعدة gastroparesis، إمساك، خلل الوظيفة الانتعاضية erectile dysfunction.

ويعد الضبط الجيد لسكر الدم الوسيلة الأهم لمنع ظهور أو تأخير تطور هذه المضاعفات⁽¹³⁾.

2-8-1- مضاعفات الأوعية الكبرى Macrovascular Complications

تتمثل بالتصلب العصيدي atherosclerosis⁽¹⁷⁾ الذي يصيب الشرايين التي تغذي القلب، الدماغ، الأطراف السفلية⁽¹⁸⁾، حيث يعد المسبب الأساسي للأمراض القلبية الوعائية

cardiovascular diseases (CVD) ⁽¹⁹⁾ التي تعد المسبب الأول للوفيات لدى مرضى السكري ⁽²⁰⁾. يعد السكري عامل اختطار مستقل independent للأمراض القلبية الوعائية كما أنه يضخم amplify تأثير عوامل الاختطار الأخرى مثل التدخين، فرط ضغط الدم، فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia ⁽²¹⁾.

تشمل آليات حدوث مضاعفات الأوعية الكبرى لدى مرضى السكري تأثير مقاومة الأنسولين وتأثير فرط سكر الدم.

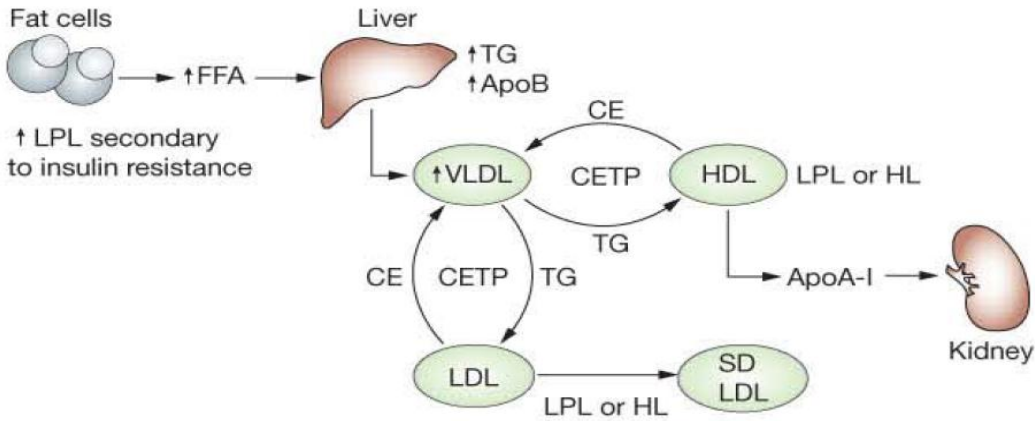
1-2-8-1- تأثير مقاومة الأنسولين

تظهر مقاومة الأنسولين لدى غالبية مرضى السكري نمط ثاني ولدى ثلثي الأفراد الذين يعانون من ضعف تحمل الجلوكوز، وتترافق مقاومة الأنسولين مع نمط شحمي مميز يتصف بارتفاع مستويات ثلاثيات الغليسيريد (TG) triglycerides، انخفاض مستويات البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL-C) High density lipoprotein، وجود نمط خاص من جزيئات البروتين الشحمي منخفض الكثافة Low density lipoprotein (LDL-C) يكون أصغر حجماً لكنه أكثر كثافة يدعى small dense LDL-C وهذا ما يؤدي إلى تأثير مولد للتعدد atherogenic ^(21,18).

تعد زيادة تحرر الأحماض الدهنية الحرة (FFAs) Free fatty acids من الخلايا الشحمية المقاومة للأنسولين السبب الأساسي في خلل شحميات الدم dyslipidemia لدى مرضى السكري وذلك نتيجة تفعيل ليباز البروتين الشحمي lipoprotein lipase (LPL) ^(23,22) (الشكل 1)، وإن زيادة تدفق flux الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد تزيد إنتاج ثلاثيات الغليسيريد TG والتي بدورها تحفز إفراز صميم البروتين الشحمي Very low density lipoprotein (VLDL-C) Apolipoprotein B (Apo B) والبروتين الشحمي وضعيف الكثافة Very low density lipoprotein (VLDL-C)، وبالتالي يزداد الإنتاج الكبدي للـ VLDL-C بسبب عدم قدرة الأنسولين على تثبيط تحرر الأحماض الدهنية الحرة FFAs ⁽²¹⁾. تؤدي زيادة عدد جزيئات VLDL-C وزيادة مستويات ثلاثيات الغليسيريد TG إلى إنقاص مستويات HDL-C وزيادة تراكيز جزيئات (SD LDL-C) small-dense LDL-C وذلك عبر التبادل بين TG الموجود في جزيئات VLDL-C وإسترات الكوليستيرول الموجودة في كل من LDL-C و HDL-C بتوسط البروتين الناقل لإسترات الكوليستيرول

cholesteryl ester transfer protein (CETP) (الشكل 1)، ويؤدي ذلك إلى الحصول على كميات زائدة من كل من:

- جزيئات VLDL-C الغنية بالكوليستيرول والتي تملك تأثيراً مولداً للتعصد.
- جزيئات HDL-C الغنية بثلاثيات الغليسريد والفقيرة بالكوليستيرول والتي تتم حلمتها بالليباز الكبدية hepatic lipase (HL) أو الليبوبروتين ليباز LPL ويتفكك منها Apo A-I لتجري تصفيته بالكبيبات الكلوية glomeruli ويتدرك degraded في الخلايا الأنبوية الكلوية renal tubular cells.
- جزيئات LDL-C الغنية بثلاثيات الغليسريد والتي تجري حلمتها بالليباز الكبدية HL أو الليبوبروتين ليباز LPL لتنتج جزيئات أصغر حجماً ولكنها أكثر كثافة تدعى small-dense LDL-C^(24,21)، وهي تبقى في البلازما لوقت أطول بسبب ألفتها المنخفضة لمستقبلات LDL-C⁽²⁵⁾.



الشكل 1: دور مقاومة الأنسولين في خلل شحميات الدم لدى مرضى السكري⁽²¹⁾.

1-2-2-8-1- تأثير فرط سكر الدم

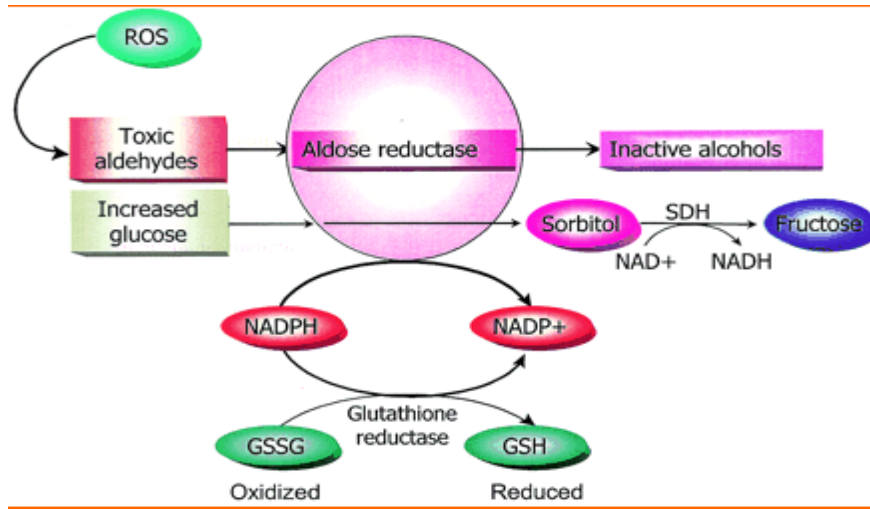
يؤدي فرط سكر الدم إلى تفعيل الخلايا البطانية الوعائية عن طريق عدة آليات:

1-2-2-8-1- زيادة تدفق الغلوكوز عبر سبيل Polyol

يتدفق حوالي 30% من الغلوكوز عبر سبيل polyol في حالة فرط سكر الدم مقارنة بـ 3% في حالة مستويات الغلوكوز السوية.

يتوسط هذا السبيل إنزيم aldose reductase الذي يحول الغلوكوز إلى سوربيتول عبر أكسدة NADPH ثم يتحول السوربيتول إلى فركتوز بتوسط إنزيم sorbitol dehydrogenase عبر إرجاع NAD^+ (الشكل 2)، وإن تفعيل هذا السبيل يسبب الأذية الوعائية بعدة آليات محتملة:

- الضغط الأسمولي المحدث بارتفاع مستويات السوربيتول، مما يسبب أذية أسمولية لخلايا الأوعية.
- يملك هذا السبيل تأثيراً داعمًا للالتهاب proinflammatory بسبب إنقاص توافر $NADPH$ و NAD^+ ، مما يؤدي إلى نقص إنتاج أكسيد النترريك nitric oxide (NO)، نقص مستويات الغلوتاثيون المرجع reduced glutathione، مما يفاقم الإجهاد التأكسدي oxidative stress ضمن الخلايا (26،27).

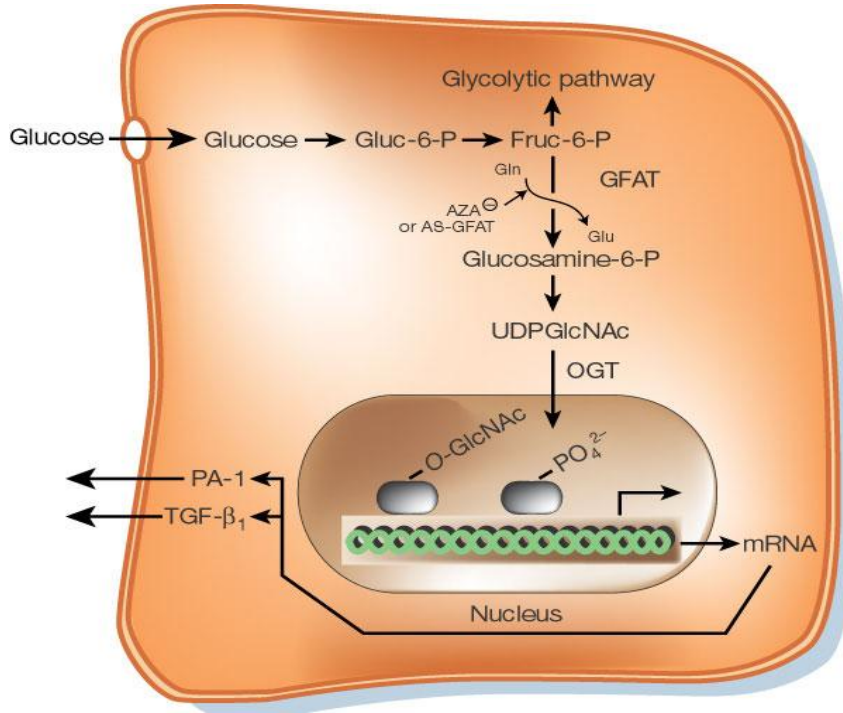


الشكل 2: تفعيل سبيل Polyol (28).

2-2-2-8-1- زيادة تدفق الغلوكوز عبر سبيل Hexosamine

في هذا السبيل يتحول fructose-6-phosphate المشتق من تحلل السكر في glycolysis إلى glucosamine-6-phosphate وذلك بواسطة إنزيم glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) (الشكل 3)، ثم يتحول glucosamine-6-phosphate إلى uridine diphosphate-N- acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) والذي يعد ركيزة substrate

لإنزيم O-GlcNAc transferase (OGT)، حيث يتوسط هذا الإنزيم إضافة O-GlcNAc إلى ثمالات residues سيرين وثرينونين محددة في بروتينات نووية وهيولية. وجد أن تثبيط الإنزيم الأساسي في هذا السبيل (GFAT) يحجب الزيادة في انتساخ transcription عامل نمو TGF- α (transforming growth factor) و-TGF- β 1 المحرصة بفرط سكر الدم، حيث أن فرط سكر الدم يؤدي إلى زيادة إدخال O-GlcNAc إلى عامل الانتساخ Sp1 transcription factor بمقدار أربعة أضعاف، مما يؤدي إلى تفعيل المعزاز promoter الخاص بـ PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) في خلايا العضلات الملساء الوعائية و PAI-1 و TGF- β 1 في خلايا البطانة الوعائية الشريانية، وتملك العوامل المذكورة دوراً هاماً في حدوث مضاعفات السكري (18).



الشكل 3: تفعيل سبيل Hexosamine (29).

3-2-2-8-1- تشكيل المنتجات النهائية للغلزرة المتقدمة AGEs

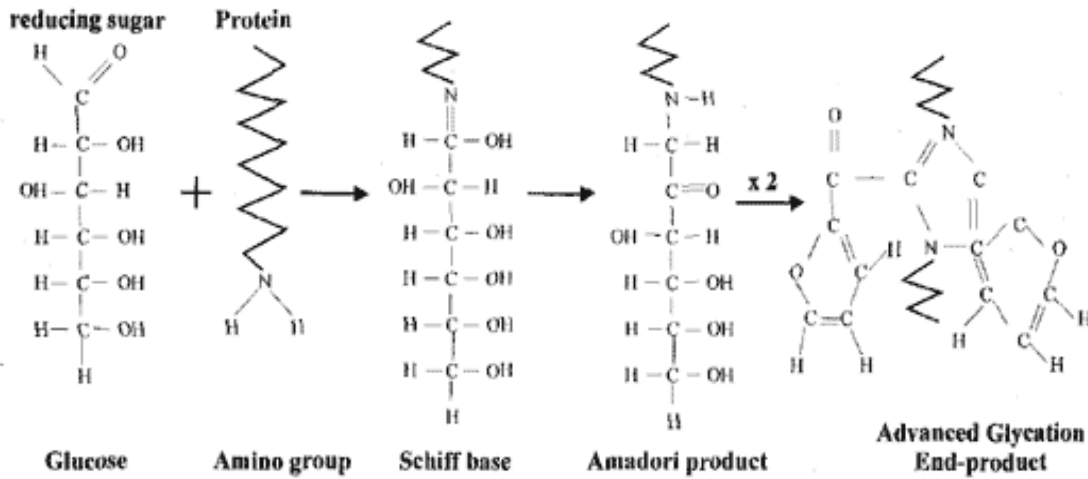
تنتج جزيئات Advanced glycation end products (AGEs) من التفاعل الإنزيمي بين السكاكر المرجعة والزمرة الأمينية للبروتينات أو الشحوم أو الأحماض

النوية (الشكل 4)، مما يؤدي إلى تشكيل أسس شيف Schiff bases والتي تخضع لمراتبة (إعادة ترتيب) rearrangement لتشكيل منتجات أمادورية Amadori products أكثر ثباتاً والتي تخضع لعمليات أكسدة ومراتبة لتنتج AGEs وقد يستغرق ذلك عدة أعوام.

تنتج AGEs في الجسم السليم بمعدل ثابت بطيء ويزداد تشكلها لدى السكريين نتيجة فرط غلوكوز الدم.

تسهم AGEs في خلل وظيفة البطانة الوعائية عن طريق:

- زيادة نفوذية البطانة الوعائية عبر ارتباط AGEs مع مستقبلاتها RAGEs على الخلايا البطانية الوعائية.
- تحريض هجرة الوحيدات monocytes عبر البطانة الوعائية.
- تحريض تراكم الشحوم عبر غلکزة مستقبل LDL (LDLR) والبروتينات الشحمية، مما يؤدي لنقص قبط uptake الكوليستيرول، كما أن غلکزة مستقبل LDL المؤكسد oxidized LDL تؤدي إلى زيادة قبط LDL المؤكسد من قبل البلاعم الكبيرة macrophages.
- تنشيط التخثر عبر إنقاص فعالية thrombomodulin البطني.
- تنشيط جملة الرينين أنجيوتنسين والتي ترفع ضغط الدم.
- تنشيط استماتة الخلايا البطانية السلف endothelial progenitor cells (EPCs) وإيقاف هجرتها وهي خلايا جذعية تقوم بالتكاثر والتمايز لتعطي النمط الظاهري للخلايا البطانية بدلاً من تلك المتضررة (30).



الشكل 4: تشكيل المنتجات النهائية للغلوكزة المتقدمة AGEs⁽³¹⁾.

1-8-2-2-4- تفعل كيناز البروتين C (Protein kinase C)

تتألف عائلة كيناز البروتين C من 11 نظيراً إنزيمياً يتفعل 9 منها بواسطة (DAG) Diacycle Glycerol، وترتفع مستويات DAG في حالة فرط سكر الدم، حيث أنه يصطنع من مركب glyceraldehyde-3-phosphate الناتج من تحلل السكر.

في حالة فرط سكر الدم يفعل DAG النظيرين β و δ مما ينتج عنه:

- تثبيط التعبير عن endothelial nitric oxide synthase (eNOS) في الخلايا البطانية الوعائية.
- زيادة النفوذية الوعائية من خلال زيادة التعبير عن vascular endothelial growth factor (VEGF) في خلايا العضلات الملساء الوعائية.
- تراكم بروتينات المطرس matrix proteins على جدران الأوعية الدقيقة بسبب زيادة التعبير عن TGF- β 1 و fibronectin و collagen type IV.
- فرط التعبير عن PAI-1، ما يؤدي لتثبيط الفعالية العالية للحالة للفيبرين fibrinolysis⁽¹⁸⁾.

1-9- تدبير السكري من النمط الثاني

وضعت الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) American Diabetes Association أهدافاً لمعالجة السكري يوضحها الجدول 1.

الجدول 1: أهداف معالجة السكري لدى البالغين بحسب ADA⁽³²⁾.

الواصم	هدف المعالجة
غلوكونز البلازما الشعرية ما قبل الوجبة	قيم بين 80-130 مغ/دل (4.4-7.2 ميلي مول/ل)
غلوكونز البلازما الشعرية بعد الوجبة	قيم أقل من 180 مغ/دل (أقل من 10 ميلي مول/ل)
الهيموغلوبين الغلوكونزي HbA1C	قيم أقل من 7%

وتؤخذ الملاحظات التالية بعين الاعتبار:

1- يمكن أن يتبدل مجال القيم الموجودة في الجدول 1 تبعاً للعوامل التالية: مدة الإصابة بالسكري، عمر المريض، وجود أمراض مرافقة، الإصابة بأمراض قلبية وعائية أو مضاعفات وعائية كبرى متقدمة advanced، نوبات هبوط سكر الدم.

2- يجرى اختبار A1C مرتين في السنة لدى المرضى ذوي الضبط الجيد لسكر الدم، بينما يجرى هذا الاختبار كل 3 أشهر لدى بقية المرضى.

3- يجرى اختبار غلوكونز البلازما الشعرية بعد الوجبة (بعد 1-2 ساعة من بدء تناول الوجبة) في حال كانت قيم الغلوكونز قبل الوجبة سوية بينما قيم A1C مرتفعة⁽³²⁾.

يبدأ تدبير السكري بتعديل نمط الحياة والذي يشمل حمية غذائية، إنقاص الوزن، ممارسة التمارين الرياضية، التنقيف الصحي للمريض؛ وتبدأ المعالجة الدوائية إذا لم يجر ضبط مستويات الغلوكونز بالشكل الأمثل وذلك باستخدام الميتفورمين، الذي يؤدي إلى إنقاص الإنتاج الكبدي للغلوكونز⁽³³⁾ ويتصف بأنه دواء آمن وفعال وقد ينقص اختطار الأمراض القلبية الوعائية⁽³⁴⁾.

إذا لم تضبط مستويات A1C بعد 3 أشهر من استخدام الميتفورمين لوحده يتم إدخال أحد الأدوية التالية بالإضافة إلى الميتفورمين:

▪ Sulfonylurea مثل glyburide والتي تزيد إفراز الأنسولين.

- Thiazolidinedione مثل pioglitazone والتي تزيد الحساسية للأنسولين.
- DPP-4 inhibitors مثل sitagliptin والتي تزيد إفراز الأنسولين وتنقص إفراز الغلوكاغون المعتمدين على الغلوكوز.
- SGLT2 inhibitors مثل canagliflozin والتي تثبط عود امتصاص الغلوكوز من قبل الكلية.
- GLP-1 receptor agonists مثل exenatide والتي تزيد إفراز الأنسولين وتنقص إفراز الغلوكاغون المعتمدين على الغلوكوز وتبطئ الإفراغ المعدي وتزيد الشعور بالشبع.
- الأنسولين القاعدي basal insulin والذي يزيد استهلاك الغلوكوز وينقص إنتاجه الكبدي.

إذا لم تضبط مستويات A1C بعد 3 أشهر من المعالجة الثنائية يتم إدخال دواء ثالث من الأدوية المذكورة لتصبح المعالجة ثلاثية، وفي حال عدم ضبط مستويات A1C بعد 3 أشهر من المعالجة الثلاثية تستخدم المعالجة التالية: ميتفورمين مع أنسولين قاعدي بالإضافة إلى أنسولين وقت الوجبات أو GLP-1 receptor agonists.

يتم البدء بالمعالجة الثنائية فوراً في حال كان $A1C \leq 9\%$ ويبدأ بالخيار الأخير في حال كانت قيم $A1C \leq 10-12\%$ و/أو غلوكوز الدم $\leq 300-350$ مغ/دل⁽³³⁾.

2- التصلب العصيدي Atherosclerosis

2-1- تعريف التصلب العصيدي

التصلب العصيدي هو مرض التهابي مناعي مزمن يصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة، وتملك الخلايا البطانية الوعائية والكريات البيضاء والخلايا العضلية الملساء الوعائية دوراً أساسياً في تطور هذا المرض⁽³⁵⁾. يحدث التصلب العصيدي بشكل أساسي في مناطق تفرع الشرايين⁽³⁶⁾.

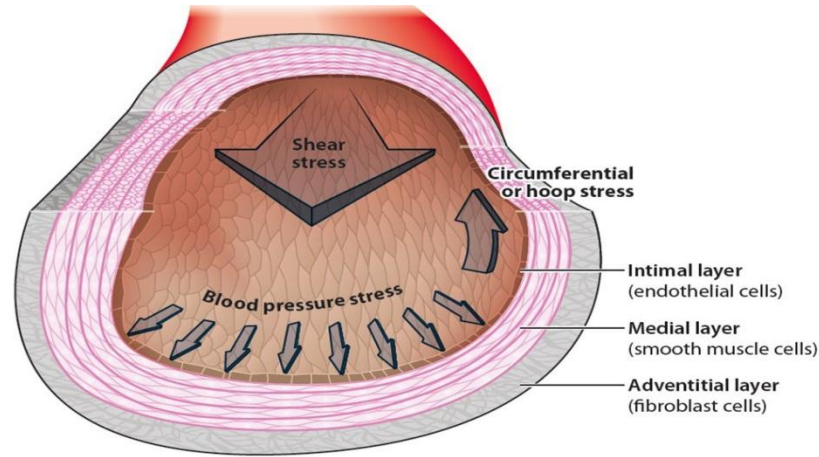
قد يحدث التصلب العصيدي في كل من الشرايين التاجية المغذية للقلب، فيؤدي إلى الذبحة الصدرية angina أو احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction؛ أو في الأوعية

الدماغية فيسبب السكتة stroke، ومن الممكن أن يصيب التصلب العصيدي الأوعية المحيطية مسبباً العرج المتقطع intermittent claudication (36-37).

يعد التصلب العصيدي المسبب الأساسي للأمراض القلبية الوعائية cardiovascular disease (الاحتشاء، السكتة، العرج المتقطع) (36)، والتي تعد المسبب الأول للوفيات حول العالم، حيث تسبب 16.7 مليون حالة وفاة سنوياً (38-39). وحسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية الخاصة بسورية لعام 2012 فإن أمراض القلب الإقفارية تحتل المرتبة الثانية كمسبب للوفيات (17.4%) وتحتل السكتات المرتبة الثالثة (6.8%) (40).

2-2- مراحل تطور التصلب العصيدي

يتألف الشريان الطبيعي من ثلاث طبقات: الطبقة الباطنة intima التي تكون مبطنة بالخلايا البطانية الوعائية التي تكون على تماس مع مجرى الدم، الطبقة المتوسطة media التي تحوي الخلايا العضلية الملساء smooth muscle cells، الطبقة الخارجية adventitia التي تحوي العديد من أنماط الخلايا: خلايا الأرومة الليفية fibroblasts، الخلايا التغصنية dendritic cells، البلاعم macrophages، الخلايا البدينة mast cells، الخلايا التائية T cells (36) (الشكل 5).



الشكل 5: بنية الشريان الطبيعي (41).

2-2-1- خلل وظيفة البطانة الوعائية endothelial dysfunction

تعد البطانة الوعائية المنظم الأساسي لاستتباب جدران الأوعية، حيث تحافظ الخلايا البطانية الوعائية على إرخاء التوتر الوعائي relaxed vascular tone وعلى مستويات منخفضة من الإجهاد التأكسدي عبر تحرير عدد من الوسائط مثل: أكسيد النترريك (NO) nitric oxide والبروستاسيكلين prostacyclin الموسعان للأوعية، endothelin المقبض للأوعية، كما تنظم نفوذية الأوعية لمحتويات البلازما، والتصاق الكريات البيضاء والصفائح وتكدسها aggregation والخثار thrombosis⁽⁴²⁾.

يعتبر خلل وظيفة البطانة الوعائية مرحلة مبكرة في عملية التصلب العصيدي وتطور العصيدة plaque progression⁽⁴³⁾.

يحدث خلل وظيفة البطانة الوعائية بوجود واحد أو أكثر من العوامل التالية:

- ارتفاع مستويات LDL-C ووجود أشكال معدلة modified منه
- الجذور الحرة
- بعض العدوى
- اضطراب جريان الدم في مناطق تفرع الشرايين
- فرط ضغط الدم
- التدخين^(44,45)

ونتيجة لذلك يحدث نقص في إنتاج الموسعات الوعائية وخاصة أكسيد النترريك وزيادة إنتاج المقبضات الوعائية مثل endothelin من قبل الخلايا البطانية الوعائية، بالإضافة إلى ذلك يحدث تفعيل للخلايا البطانية الوعائية⁽⁴³⁾ حيث تعبر هذه الخلايا عن جزيئات الالتصاق على سطحها وأهمها جزيء الالتصاق بين الخلايا (ICAM-1) intercellular adhesion molecule-1 (وهو موضوع بحثنا وسيذكر بالتفصيل لاحقاً) وجزيء التصاق الخلايا الوعائية (VCAM-1) vascular cell adhesion molecule-1 وذلك بتحريض من سيتوكينات داعمة للالتهاب proinflammatory cytokines مثل عامل النخر الورمي α (TNF- α) tumor necrosis factor α والإنترلوكين 6 (IL-6) interleukin 6⁽⁴⁶⁾. يؤدي تعبير الخلايا البطانية الوعائية عن جزيئات الالتصاق إلى

ارتباط الكريات البيضاء وخاصةً الوحيدات monocytes واللمفاويات التائية T lymphocytes على سطح البطانة الوعائية ومن ثم مهاجرتها transmigration عبر الطبقة الباطنة intima (45,36) وذلك بتحريض عوامل الجذب الكيميائية وأهمها: البروتين الجاذب الكيميائي للوحيدات (MCP-1) Monocyte chemotattractant protein-1 (45).

2-2-2- أكسدة LDL

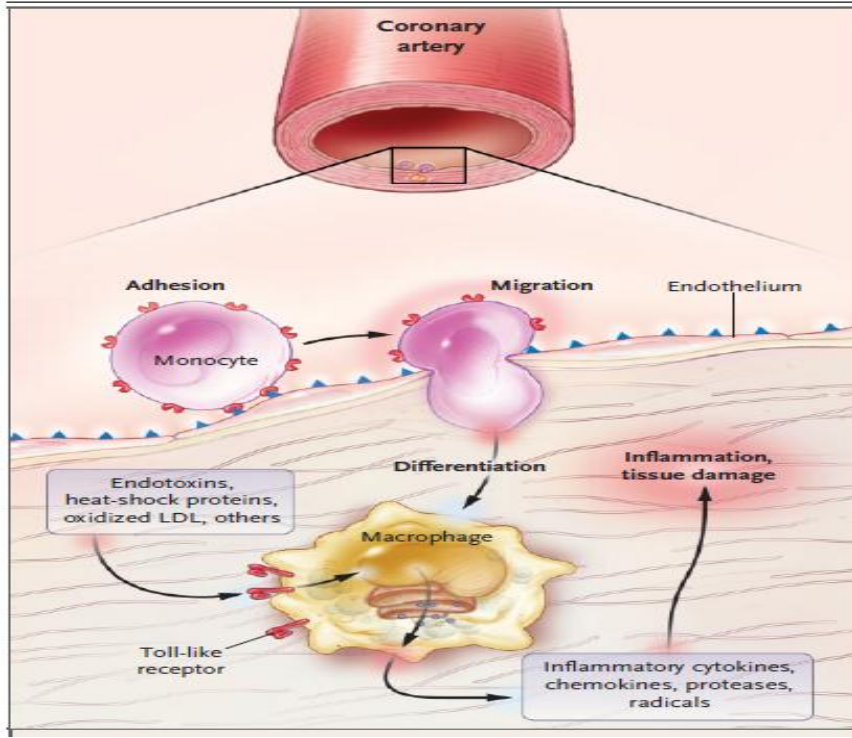
تصبح البطانة الوعائية في مناطق الآفات العصيدية نفوذة أكثر، مما يسمح بعبور مكونات البلازما والبروتينات الشحمية وخاصةً LDL إلى الحيز تحت البطاني subendothelial space، فيصبح عرضة للأكسدة نتيجة الاحتفاظ به retention من قبل بروتينات المطرس خارج الخلوي extracellular matrix proteins في جدار الشريان. تجري أكسدة LDL بفعل إنزيمات myeloperoxidase، 15-lipoxygenase (15-LO)، nitric oxide synthase (NOS) فيصبح بشكل oxidized LDL. ويملك الشكل المؤكسد من LDL خصائص داعمة للالتهاب، سامة للخلايا cytotoxic، وجاذبة كيميائياً chemotactic، حيث يحرض LDL المؤكسد الخلايا البطانية الوعائية على التعبير عن جزيئات الالتصاق وعوامل الجذب الكيميائية (48,47,35).

2-2-3- تفعيل البلاعم وتشكيل الخلايا الرغوية

يحرض LDL المؤكسد الخلايا البطانية الوعائية على التعبير عن (M-CSF) macrophage colony-stimulating factor والذي يحرض تمايز الوحيدات إلى بلاعم (48)، ويترافق ذلك مع التعبير عن مستقبلات toll-like receptors والمستقبلات الكاسحة scavenger receptors على سطح البلاعم.

تقوم البلاعم بقبط LDL المؤكسد عن طريق المستقبلات الكاسحة الموجودة على سطحها وخاصةً scavenger receptor class A (SR-A) و CD36 (51,50)، ويستمر القبط دون أن يخضع إلى تنظيم سلبي down-regulation نتيجة زيادة تراكيز الكوليستيرول داخل الخلوية، بينما يخضع قبط الكوليستيرول من قبل مستقبل LDL الطبيعي إلى تنظيم سلبي عندما تزداد تراكيز الكوليستيرول داخل الخلوية. يطلق اسم الخلايا الرغوية foam cells على البلاعم الغنية بالشموم (52). تتفعل البلاعم عن طريق تفعيل

مستقبلات toll-like receptors بواسطة الليفانات الجرثومية toxins، بروتينات الصدمة الحرارية heat-shock proteins، LDL المؤكسد، وغيرها. تفرز البلاعم المفعلة سيتوكينات التهابية، بروتيازات proteases، جذور أكسجينية و نيتروجينية سامة للخلايا (49) (الشكل 6).



الشكل 6: تمايز الوحيدات وتفعيل البلاعم (49).

عندما تتشكل عدة طبقات من الخلايا الرغوية فإنها تصبح مرئية بالعين المجردة بشكل خطوط صفراء اللون ضمن جدار الشريان وتدعى الأتلام الشحمية fatty streaks وهي غير مؤذية ويمكن أن تتراجع بغياب الأسباب التي حرّضت تشكلها. وجدت الأتلام الشحمية في الشريان الأبهر لدى بعض الأجنة والرضع خلال السنة الأولى من العمر ويعزى ذلك غالباً إلى وجود عوامل اختطار للتصلب العصيدي لدى الأم، إلا أن عددها يتراجع في السنوات اللاحقة، وتعود للتشكل في عمر المراهقة في الشريان الأبهر والشرايين التاجية coronary arteries لدى معظم الأشخاص (48). يؤدي موت الخلايا الرغوية بالاستماتة apoptosis والنخر necrosis إلى تراكم الشحوم وتشكيل لب شحمي تنخري غير ثابت ضمن اللويحة العصيدية atherosclerotic plaque ويتحكم حجم هذا اللب بنباتية اللويحة العصيدية (35).

4-2-2- تطور الآفة العصيدية

تهاجر الخلايا العضلية الملساء من الطبقة المتوسطة media في جدار الشريان إلى الطبقة الباطنة intima، حيث تتكاثر (53) ويقوم بعضها بقبط LDL المؤكسد لتسهم في تشكيل الخلايا الرغوية (47)، وبالإضافة إلى ذلك يتبدل النمط الظاهري phenotype للخلايا العضلية الملساء المهاجرة من النمط القلوص contractile إلى النمط الصناعي synthetic، حيث تقوم بإنتاج بروتينات المطرس خارج الخلوي (كولاجين، إيلاستين، بروتيوغليكان) (48،47) وباستمرار هجرة وتكاثر هذه الخلايا تتشكل طبقة باطنة جديدة تدعى neointima. تسهل إنزيمات Matrix Metaloproteinases (MMPs) المفرزة من قبل البلاعم المفعلة هجرة الخلايا العضلية الملساء، حيث تقوم بتقويض catalyze وإزالة الغشاء القاعدي حول هذه الخلايا، كما تحرض هذه الهجرة والتكاثر بواسطة العديد من العوامل أهمها: عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF) Platelet derived growth factor، عامل نمو الأرومة الليفية (FGF) Fibroblast growth factor، الأنجيوتنسين II (54). والنسيج الذي يقع بين اللب التنخري ولمعة الشريان هو نسيج ليفي fibrous غني بالكولاجين من النمط الأول يدعى القبة الليفية fibrous cap الخاصة باللوحة العصيدية (48).

تتفاعل الخلايا التائية (بشكل أساسي CD4) عندما يرتبط مستقبلها بمستضد مقدم عن طريق معقد التوافق النسيجي من النمط الثاني MHC class II، وأهم المستضدات هي: LDL المؤكسد، بروتين الصدمة الحرارية 60. تتميز الخلايا التائية إلى خلايا تائية مساعدة من النمط الأول T helper 1 (Th1) وتقوم بإنتاج الإنترفيرون غاما IFN γ وهو السيتوكين المفعّل للبلاعم، كما أنه يزيد اصطناع السيتوكينات الالتهابية TNF α و IL1. ويتميز عدد قليل من الخلايا التائية إلى خلايا تائية مساعدة من النمط الثاني (Th2) والتي تملك تأثيرات مضادة للتعدد حيث تنتج IL4 الذي يثبط إنتاج INF γ (55،49).

من الممكن أن يحدث تكلس calcification للوحة العصيدية مشابه للتكلس في العظام ويزداد حدوثه مع التقدم بالعمر (35).

مع تطور تصلب العصيدية يحدث إعادة توعية neovascularization، حيث تتشكل أوعية مكروية microvessels من الطبقة الخارجية للشريان adventitia مروراً

بالطبقة المتوسطة media لتصل إلى اللويحة العصيدية، وتكون هذه الأوعية هشة ونفوذ ومعبرة عن جزيئات الالتصاق على سطحها (35).

تبرز اللويحة نحو لمعة الشريان إلى درجة تعيق فيها تدفق الدم، فيقوم جدار الشريان بالتوسع للمحافظة على تدفق الدم، وهذا ما يحدث في اللويحات ذات الغطاء الرقيق والتي تتوافق مع المتلازمات التاجية الحادة. ومن الممكن أن يحدث تضيق constrictive remodeling كما في اللويحات المترافقة مع الذبحة الصدرية المستقرة stable angina (35).

5-2-2- ثباتية اللويحة العصيدية

تعد اللويحة العصيدية ثابتة عندما تكون مؤلفة بشكل أساسي من نسيج ليفي مع محتوى شحمي ضئيل أو معدوم، كما تكون غنية بالخلايا الالتهابية وفي الشرايين التاجية يبقى هذا النوع عادة غير ظاهر سريرياً ويمكن أن يؤدي على المدى الطويل إلى الذبحة الصدرية الثابتة، بينما تكون اللويحات غير ثابتة عندما تملك محتوى شحمي كبير وقبعة ليفية رقيقة، وتكون فقيرة بالخلايا الالتهابية ويعتبر هذا النوع مسؤولاً عن الخثار التاجي (56).

يحدث تمزق اللويحات العصيدية عندما تكون القبعة الليفية رقيقة وتحوي على العديد من البلاعم المرتشحة (بشكل خلايا رغوية). تصبح القبعة الليفية رقيقة من خلال فقدان التدريجي للخلايا العضلية الملساء في الغطاء الليفي بالإضافة إلى تدرك مطرس القبعة الغني بالكولاجين بفعل البلاعم المرتشحة والتي تقوم بإفراز إنزيمات حالة للبروتين proteolytic enzymes مثل مفعلات البلازمينوجين plasminogen activators، الكاتبسينات cathepsins، MMPs والتي تستطيع أن تدرك كل مكونات المطرس خارج الخلوي (48).

عند تمزق اللويحة العصيدية تصبح مكونات اللب الشحمي المولدة للخثار thrombogenic على تماس مع الدم مما يؤدي إلى الخثار.

6-2-2- التظاهرات السريرية

في الشرايين التاجية عندما تكون اللويحة العصيدية ثابتة تؤدي، وعلى المدى الطويل، إلى نقص تدفق الدم في الشرايين التاجية (تضيق بنسبة 50% في لمعة الشريان) فيؤدي ذلك

إلى الذبحة الصدرية الثابتة والتي تظهر في حالة الجهد بشكل ضغط في منطقة الصدر قد يترافق مع قصر في النفس، غثيان أو إقياء مع تشعع radiation في الذراع اليسرى أو الرقبة أو الفك وتزول كل هذه الأعراض بالراحة أو النتروغليسيرين. أما عندما تكون اللويحات العصيدية غير ثابتة وتسبب تضيقاً بنسبة أقل من 50% في لمعة الشريان مع حدوث تمزق في اللويحة العصيدية وتشكيل خثرة غنية بالصفائح، قد تؤدي إلى انسداد تام للمعة الشريان، فيحدث احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction ويظهر في حالة الراحة بشكل أعراض مشابهة للذبحة الصدرية، أما عندما يكون الانسداد المحدث بالخثرة غير تام فيدعى ذلك الذبحة الصدرية غير المستقرة.

في الشريان السباتي carotid artery تحدث السكتة stroke (أو تدعى حادث وعائي دماغي cerebrovascular accident) (57). يتم حساب ثخانة الطبقة الباطنة والمتوسطة لجدار الشريان السباتي intima media thickness (IMT) عن طريق تصوير الشريان السباتي بالأمواج فوق الصوتية ultrasound وهي طريقة غير باضعة non-invasive تستخدم من قبل الأخصائيين لتقييم درجة التصلب العصيدي غير السريري subclinical ولمراقبة تبدلات المرض عبر الزمن (58)، حيث أن كل زيادة بمقدار 0.1 ملم في هذه الثخانة تترافق مع زيادة اختطار حدوث الاحتشاء القلبي الحاد بنسبة 11% (59).

تصاب شرايين الأطراف السفلية بالتصلب العصيدي والذي يدعى المرض الشرياني المحيطي peripheral arterial disease (PAD) وهو يصنف إلى درجات حسب شدة المرض:

- المرحلة الأولى stage I: لا عرضية.
- المرحلة الثانية stage II: تتميز بالعرج المتقطع (ألم في عضلات الساق عند المشي) وتقسم إلى: stage IIa عندما يحدث الألم بعد المشي لمسافة أطول من 200 م، أما stage IIb يحدث فيها الألم بعد المشي لمسافة أقل من 200 م.
- المرحلة الثالثة stage III: يحدث الألم في وقت الراحة.
- المرحلة الرابعة stage IV: نقص تروية شديد في الطرف السفلي مع نخر في الأنسجة وقد يكون المريض عرضة لبتتر الطرف.

يعتمد على قياس منسب ضغط كاحل العضد Ankle Brachial blood pressure (ABI) Index لتحري الإصابة بـ PAD وشدة الإصابة (60).

2-3- عوامل اختطار التصلب العصيدي

عوامل اختطار غير قابلة للتعديل nonmodifiable وهي تشمل:

- التقدم بالعمر: يزداد الاختطار لدى الرجال في منتصف الأربعينيات والنساء في سن الإياس .menopause.
- الجنس: الرجال أكثر عرضة من النساء في كل الأعمار باستثناء الأعمار الكبيرة (80 عاماً فما فوق).
- القصة العائلية: يزداد الاختطار لدى الأقارب من الدرجة الأولى.

عوامل اختطار قابلة للتعديل modifiable وتشمل:

- ارتفاع مستويات LDL في الدم: تتوافق مستويات LDL المثالية (>100 مغ/دل) مع اختطار منخفض جداً للتصلب العصيدي، أما المستويات الأعلى (100-129 مغ/دل) تتوافق مع ظهور التصلب العصيدي، وتتوافق المستويات المرتفعة حدياً (130-159 مغ/دل) مع ظهور التصلب العصيدي بمعدل كبير، ويزداد معدل التصلب العصيدي بشكل ملحوظ عندما تكون مستويات LDL مرتفعة (160-189 مغ/دل) ومرتفعة جداً (≤ 190 مغ/دل).
- ارتفاع مستويات ثلاثيات الغليسيريدي في الدم: المستويات الطبيعية لثلاثيات الغليسيريدي أقل من 150 مغ/دل، وتتوافق المستويات المرتفعة حدياً (150-199 مغ/دل) والمرتفعة (200-499 مغ/دل) والمرتفعة جداً (≤ 500 مغ/دل) مع زيادة اختطار التصلب العصيدي.
- انخفاض مستويات HDL في الدم: يزداد اختطار التصلب العصيدي عندما تنخفض مستويات HDL إلى ما دون 40 مغ/دل لدى الرجال والنساء.
- فرط ضغط الدم: ضغط الدم الانقباضي ≤ 180 مم زئبقي أو ضغط الدم الانبساطي ≤ 90 مم زئبقي أو استخدام الأدوية الخافضة لضغط الدم.
- التدخين.

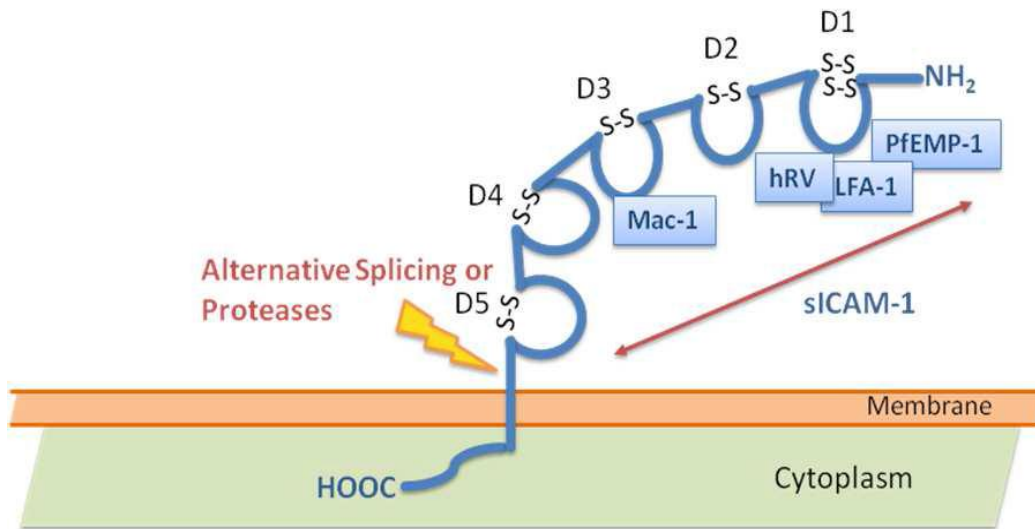
- السكري بنمطيه الأول والثاني.
- البدانة: عندما يكون منسب كتلة الجسم $BMI \leq 30$ كغ/م² فإن ذلك يزيد اختطار التصلب العصيدي.
- قلة النشاط الجسماني.
- الحمية المولدة للتعصد *atherogenic diet* والتي تكون غنية بالحموض الدسمة المشبعة والكوليستيرول (61).

3- جزيء الالتصاق بين الخلايا الذواب sICAM-1

1-3 بنية ICAM-1

جزيء الالتصاق بين الخلايا (ICAM-1) intercellular adhesion molecule-1 هو بروتين سكري عبر غشائي ينتمي إلى العائلة الرئيسية للغلوبولينات المناعية immunoglobulin superfamily (62).

يتألف القسم خارج الخلوي من 453 حمضاً أمينياً كارهاً للماء، تشكل خمسة ميادين مشابهة للغلوبولينات المناعية Ig-like domains وكل ميدان له بنية صفيحة بيتا β sheet مثبتة بروابط ثنائية الكبريت. يرتبط القسم خارج الخلوي بمنطقة عبر غشائية كارهة للماء مؤلفة من 24 ثمالة residue وذيل هيولي قصير مؤلف من 28 ثمالة (63) (الشكل 7).



الشكل 7: بنية ICAM-1 (64).

يتراوح وزنه الجزيئي بين 80-114 كيلو دالتون، حيث يختلف مستوى الغلظة بين أنماط الخلايا التي تعبر عنه، ويبلغ الوزن الجزيئي لـ ICAM-1 غير المغلّز 60 كيلو دالتون^(64,65).

يتألف التتالي الجيني الخاص بـ ICAM-1 من سبعة إكسونات، يرمز الإكسون الأول تتالي الإشارة *signal sequence* وترمز الإكسونات 2-6 الميادين الخمسة خارج الخلية ويرمز الإكسون السابع المنطقة عبر الغشائية والذيل الهيولي⁽⁶³⁾.

2-3- وظائف ICAM-1

يجري التعبير عن ICAM-1 على سطح العديد من أنماط الخلايا أهمها الخلايا البطانية الوعائية والكريات البيضاء ويزداد التعبير عنه بتحريض العوامل الالتهابية وأهمها TNF α ، IFN γ ، IL1، وتنشط زيادة التعبير عنه بالكورتيكوستيرويدات وIL4 وglucocorticoids⁽⁶⁴⁾.

يرتبط ICAM-1 بالمستضد-1 المرتبط بوظيفة للمفاويات (LFA-1) lymphocyte function-associated antigen-1، حيث أن التأثير بين ICAM-1 الموجود على الخلايا البطانية الوعائية وLFA-1 الخاص بالكريات البيضاء يسهل التصاق ومهاجرة الكريات عبر البطانة الوعائية⁽⁶⁶⁾، والتي تعد مرحلة مبكرة في التصلب العصيدي^(67,68).

يرتبط ICAM-1 أيضاً بالعديد من اللجان ligands والتي تتضمن: Mac-1 الموجود على الكريات البيضاء، مولد الفيبرين fibrinogen، العديد من فيروسات rhinovirus، الكريات الحمراء المصابة بعدوى الملاريا *plasmodium falciparum*. وإن موقع الارتباط binding site الخاص بكل من LFA-1، فيروسات rhinovirus، الكريات الحمراء المعداة بالملاريا يقع ضمن الميدان الأول في جزيء ICAM-1 وموقع ارتباط Mac-1 ضمن الميدان الثالث، فيؤدي ارتباط ICAM-1 مع فيروسات rhinovirus إلى بدء دخول الفيروس إلى الخلايا المضيئة⁽⁶⁴⁾، كما أن ارتباط مولد الفيبرين بـ ICAM-1 يؤدي إلى التصاق الصفائح الجائلة في الدم والخلايا الالتهابية بسطح البطانة الوعائية وترسيب مولد الفيبرين، مما يؤدي إلى زيادة مهاجرة الكريات البيضاء، بقاء survival الخلايا البطانية، والتقبض الوعائي⁽⁶⁹⁾.

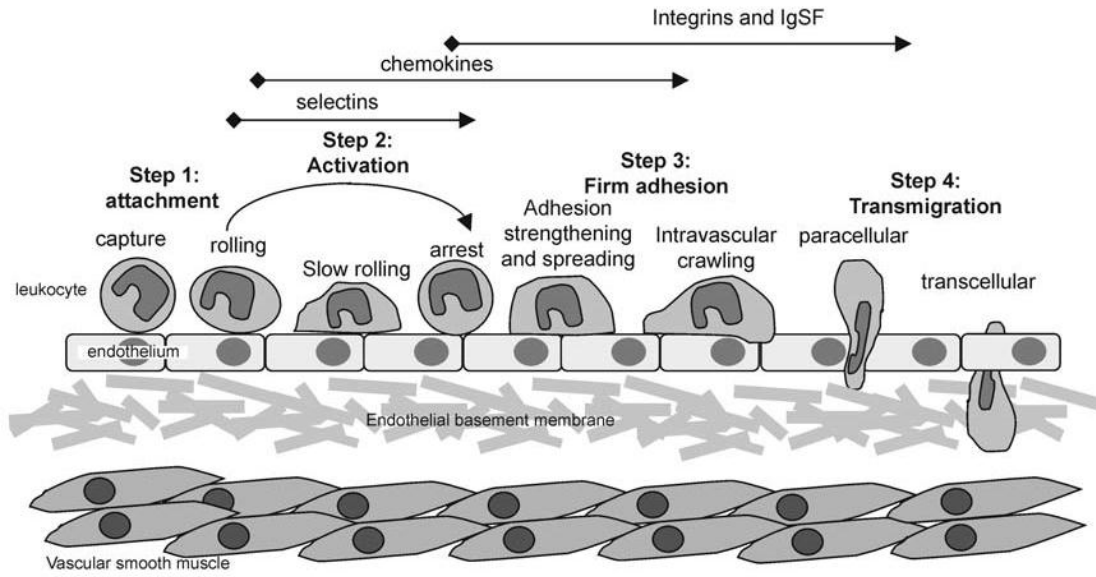
يملك جزيء ICAM-1 انحناءً بزاوية 140° بين الميدان الثالث والرابع، مما يسمح بتشكيل مثنويات dimers ومتعددات القسيمات multimers ويؤدي هذا إلى زيادة رغبة الارتباط binding avidity بين ICAM-1 واللجانن. إن التأثير القوي والمطول prolonged بين ICAM-1 ولجائنه مفيد بشكل خاص في عملية تقديم المستضد ومهاجرة الكريات البيضاء (64).

3-2-1- التصاق الكريات البيضاء ومهاجرتها

الوظيفة الأساسية لـ ICAM-1 هي تأمين التصاق ثابت للكريات البيضاء وهو أمر أساسي لتسهيل مهاجرة الكريات عبر البطانة الوعائية وعملية تقديم المستضد.

تتضمن عملية مهاجرة الكريات البيضاء عبر البطانة الوعائية أربع خطوات (الشكل 8):

- الخطوة الأولى: تتضمن درجة rolling الكريات البيضاء وتتم بفضل التأثيرات بين السيليكتينات (selectins) P-selectin و E-selectin على الخلايا البطانية الوعائية و L-selectin على الكريات البيضاء) وبنى كربوهيدراتية خاصة (موجودة على الخلايا البطانية الوعائية والكريات البيضاء)، وهو ما يسمح بإبطاء حركة الكريات ودرجتها على البطانة الوعائية ويزيد تعرضها للكيموكينات.
- الخطوة الثانية: تفعيل الإنتغرينات integrins الموجودة على سطح الكريات البيضاء (أهمها LFA-1) بواسطة الكيموكينات، ويؤدي هذا إلى زيادة التصاقها بلجاننها.
- الخطوة الثالثة: تتضمن الالتصاق الوثيق بين الكريات البيضاء و سطح البطانة الوعائية بفضل التأثير بين الإنتغرينات المفعلة وجزيئات الالتصاق (أهمها ICAM-1) الموجودة على سطح البطانة الوعائية التي تعاني خللاً وظيفياً.
- الخطوة الرابعة: مهاجرة الكريات البيضاء عبر البطانة الوعائية، حيث أن ارتباط بروتينات الموصل junction proteins الموجودة في الموصلات البطانية يسمح بتشكيل طبقة مكدسة من الخلايا البطانية ذات نفوذية انتقائية عالية، ولكن الالتصاق الوثيق للكريات البيضاء ب سطح البطانة الوعائية عبر ICAM-1 يؤدي إلى تفعيل عدة جزيئات إشارة تسهل مهاجرة الكريات البيضاء عبر تحفيز تقلص الخلايا البطانية الوعائية وإضعاف الروابط بين بروتينات الموصل (63:64:70).



الشكل 8: خطوات مهاجرة الكريات البيضاء عبر البطانة الوعائية (63).

2-2-3- تشكيل المشبك المناعي immunological synapse

يلعب ICAM-1 دوراً في التأثير بين الخلايا المقدمة للمستضد antigen presenting cells (APC) والخلايا التائية (تشكيل المشبك المناعي) وهي عملية معقدة تتألف من ثلاث خطوات: تشكيل الموصل، مرآبة، تشكيل معقد مناعي ثابت.

في الخطوة الأولى، يرتبط ICAM-1 مع LFA-1، مما يؤدي إلى حدوث اتصال وثيق بين مستقبل الخلايا التائية T cell receptor (TCR) ومعقد MHC-peptide الموجود على سطح الخلايا المقدمة للمستضد فيؤدي ذلك إلى تفعيل شلال الإشارة لتبدأ الخطوة التالية، لكن لا يحدث هذا التماس بدون وجود ICAM-1 لأنه يوجد إعاقة فراغية ناتجة عن وجود البروتينات السكرية CD45 و CD43 على سطح TCR.

تشكل جزيئات ICAM-1 و LFA-1 المرتبطة حلقة خارجية محكمة تحيط بمعقدات TCR و MHC-peptide والتي تدور في المركز لتخضع لعملية مرآبة ومن ثم تشكيل معقد مناعي ثابت، وخلال المرآبة تتبلمر polymerise جزيئات ICAM-1، مما يؤدي إلى زيادة ألفتها للارتباط بـ LFA-1 وبالتالي يحصل اتصال مثالي فيما بينها ولولا هذا الاتصال تتوقف عملية التأثير وتفشل (63-64).

تبين وجود ICAM-1 في الآفات العصيدية كما أن له دوراً في تطور تلك الآفات (64)، حيث أظهرت الدراسات أن الفئران التي لا تملك ICAM-1 كان لديها صغر في حجم الآفات العصيدية (71).

3-3- تنبيغ الإشارة عبر ICAM-1

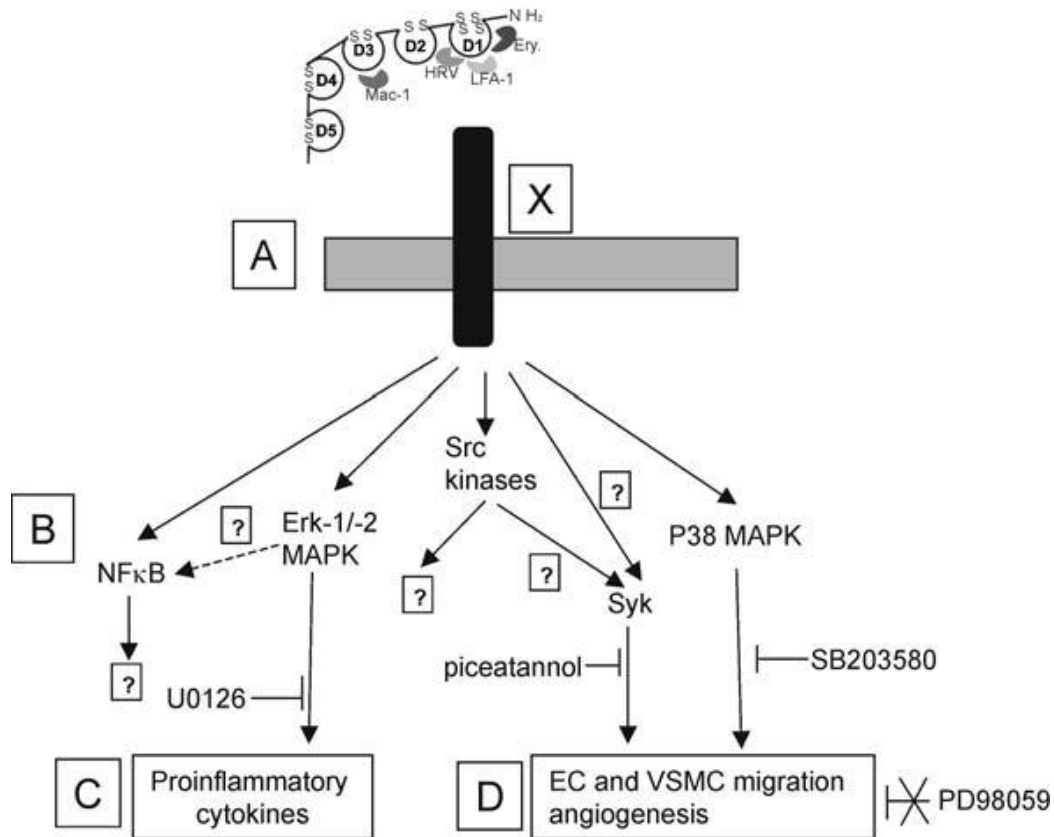
يملك ICAM-1 ذيلاً هيوولياً قصيراً يتألف من 28 ثمالة فقط ولا يملك أي فعالية كيناز أو ميادين تآثر بروتينية تمكّنه من تفعيل شلال الإشارة، إلا أنه يملك عدداً كبيراً من الحموض الأمينية المشحونة إيجابياً بالإضافة إلى وجود ثمالة تيروزين وحيدة. جرت دراسة قدرة ICAM-1 على تنبيغ transduce الإشارة باستخدام مزارع للخلايا البطانية الوعائية مع الكريات البيضاء أو مولد الفيبرين أو أضداد ترتبط بـ ICAM-1. أظهرت الدراسات في المختبر *in vitro* أن شلال الإشارة الخاص بـ ICAM-1 يتضمن العديد من جزيئات الإشارة والتي تختلف تبعاً للسريير الوعائي الذي أخذت منه الخلايا البطانية وحسب النموذج التجريبي *experimental model* المستخدم في المختبر. أهم هذه الجزيئات هي تلك المرتبطة بهيكل الخلية الأكتيني *actin cytoskeleton* وهي: α -actinin، β -glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase، *cortactin*، *tubulin* (63).

وجدت الدراسات أن حضن الخلايا البطانية الوعائية مع مولد الفيبرين أدى إلى ارتباط ICAM-1 وتفعيله من خلال فسفرة ثمالة التيروزين في الذيل الهيوولي مما أدى إلى ارتباط Src-homology domain 2، ولكن وُجد أن الخلايا البطانية الوعائية المأخوذة من الدماغ والتي لا تملك ثمالة التيروزين المفسفرة بقيت قادرة على تسهيل مهاجرة الخلايا التائية عبر البطانة الوعائية. وتبين أن ارتباط ICAM-1 بالخلايا البائية أدى إلى تفعيل أفراد عائلة الكيناز *p53/p56lyn* *src-kinase family members* (64).

ويعتبر rho وهو GTPase أحد أهم الجزيئات في شلال الإشارة الخاص بـ ICAM-1 حيث يؤدي تفعيله إلى إعادة ترتيب هيكل الخلية الأكتيني، وُجد أن هنالك شذفة *fragment* ضمن الذيل الهيوولي لـ ICAM-1 مكونة من 5 حموض أمينية تعتبر أساسية لتفعيل rho بعد ارتباط ICAM-1 بسطح الخلية. يؤدي تفعيل rho إلى تحفيز فسفرة *focal adhesion kinase* و *p130* (63).

وفي الخلايا البطانية الوعائية الرئوية يؤدي ارتباط ICAM-1 إلى إنتاج الأنواع الأوكسجينية المتفاعلة reactive oxygen species وبالتالي تفعيل src tyrosine kinase والذي يؤدي إلى فسفرة وتفعيل ERM-molecule ezrin وسبيل p38 MAPK kinase. وفي الخلايا البطانية الوعائية الدماغية يؤدي ارتباط ICAM-1 إلى تحرر الكالسيوم داخل الخلوي وتفعيل كيناز البروتين C (PKC) مما يؤدي إلى فسفرة cortactin⁽⁶⁴⁾.

يؤدي ارتباط ICAM-1 بالأضداد وحيدة النسيلة الخاصة به في المختبر إلى تفعيل سبل MAPK-kinase pathways وهي ERK-1/2 لوحده أو بالإضافة إلى JNK. يؤدي تفعيل ERK-1 إلى تفعيل AP-1 بالإضافة إلى إنتاج وإفراز IL-8 و RANTES وزيادة التعبير عن VCAM-1 على سطح الخلية وزيادة إنتاج العامل النسيجي tissue factor والسيتوكينات الداعمة للالتهاب والتي تتضمن IL-1 β (الشكل 9)^(64,63).



الشكل 9: تنبغ الإشارة عبر ICAM-1⁽⁶³⁾.

4-3- تعدد الأشكال polymorphism الخاص بـ ICAM-1

يوجد نوعان من التعددات الشكلية الخاصة بـ ICAM-1 في الإكسون 4 و6، ففي الإكسون الرابع يحل الحمض الأميني أرجنين محل الغليسين في الرامزة codon رقم 241 ضمن الميدان الثالث، وفي الإكسون السادس يحل الحمض الأميني ليزين محل حمض الغلوتاميك في الرامزة 469 ضمن الميدان الخامس. وجدت بعض الدراسات أن وجود هذه التعددات الشكلية مترافق مع أمراض القلب التاجية، احتشاء العضلة القلبية، والأمراض الوراثة المحيطة ولكن تأكيد هذه العلاقة يحتاج إلى إجراء دراسات أكبر (64).

5-3- بنية sICAM-1

وُجد شكل ذواب soluble من ICAM-1 يتألف من الميادين الخمسة خارج الخلية فقط، أي أنه لا يملك المنطقة عبر الغشائية والذيل الهبولي. يكون جزيء sICAM-1 الموحدوي بشكل عود منحنى قليلاً طوله 18.7 نانومتر وعرضه 2-3 نانومتر. وجد sICAM-1 في العديد من سوائل الجسم: المصل، السائل الدماغي الشوكي، السائل المفصلي، القشع، البول.

يتراوح الوزن الجزيئي لجزيء sICAM-1 بين 80-110 كيلو دالتون بحسب نمط الغلخرة، كما وجد sICAM-1 في المصل بشكل عديدات حد متماثلة homo ومتغايرة hetero تتراوح أوزانها الجزيئية بين 240-340-500 كيلو دالتون، ويتحكم نوع جزيئة sICAM-1 في ألفة ارتباط LFA-1 مع sICAM-1، فالجزيئات الموحدوية تملك ألفة منخفضة لـ LFA-1 بينما المثنويات تمتلك ألفة أعلى بـ 1.5-3 مرات.

لم يجر التأكيد بشكل تام من آلية توليد sICAM-1 في الخلية، فقد وجدت بعض الدراسات أنه ينتج عن شطر ICAM-1 الموجود على سطح الخلايا بواسطة بروتيازات نوعية، بينما أشارت دراسات أخرى أنه يوجد mRNA خاص لترميز sICAM-1 (التضفير البديل (alternative splicing).

يجري التعبير عن sICAM-1 من قبل العديد من الخلايا والتي تتضمن الخلايا البطانية، الخلايا العضلية الملساء الأبهريّة aortic، خلايا الميلانوم melanoma، الخلايا المولدة للدم hematopoietic.

يجري تحفيز تحرر sICAM-1 من سطح الخلية بواسطة السيتوكينات الالتهابية TNF α ، IL6، IL1، IFN γ . ووجد أن البروتينات التي تقوم بشطر ICAM-1 تتضمن: MMPs، إيلاستاز الكريات البيضاء البشري human leukocyte elastase، الإنزيم المحول لعامل النخر الورمي ألفا TNF α converting enzyme (TACE).

وجد أيضاً أن الأحماض الدهنية المشبعة تحفز تحرر sICAM-1، أما أهم مثبطات تحرر sICAM-1 فتتضمن: IL10، TGF β 1، الأنسولين، الأحماض الدهنية غير المشبعة، مضادات الأكسدة (63،64،66).

3-6- وظائف sICAM-1

يرتبط sICAM-1 بشكل تنافسي مع اللجان التي يرتبط معها ICAM-1 مثل LFA-1 وMac-1، لذا قد يملك دوراً علاجياً من خلال حجب التأثيرات بين الكريات البيضاء والخلايا البطانية الوعائية وذلك عندما يكون بتراكيز عالية، ولكن وُجد أن إضافة sICAM-1 إلى أنماط خلوية مختلفة حفزت الشلالات الداعمة للالتهاب وتوليد الأوعية angiogenesis، مما يظهر دوره في تطور التصلب العصيدي والأمراض الالتهابية المزمنة.

عندما حُضنت أنماط خلوية مختلفة مع sICAM-1 أدى ذلك إلى إنتاج TNF α ، IFN γ ، IL6، تحفيز هجرة الخلايا البطانية الوعائية بالجنس الكيميائي، توليد الوعاء الدموي من الحلقات الأبهرية، كما أنه يحفز هجرة الخلايا العضلية الملساء الوعائية (63،64).

3-7- مستويات sICAM-1 في التصلب العصيدي والسكري

وجدت مستويات مرتفعة من sICAM-1 لدى الذين يعانون من الأمراض القلبية الوعائية والسرطانات، حيث وجدت الدراسات على الفئران أن المستويات المرتفعة من sICAM-1 ارتبطت مع تطور الآفات العصيدية وتوافقت هذه النتيجة مع الدراسات السريرية على المرضى الذين يعانون من الأمراض القلبية التاجية، كما وجد ارتباط بين المستويات المرتفعة من sICAM-1 والإصابة بأمراض قلبية تاجية في المستقبل.

وجدت مستويات مرتفعة من sICAM-1 لدى مرضى السكري من النمط الثاني (64)، حيث أن أكسدة البروتينات الشحمية وغلزرة البروتينات تسهم في زيادة ارتباط الوحيدات بالبطانة

الوعائية لدى مرضى السكري من خلال زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق وأهمها ICAM-1.

تبين أن فرط سكر الدم الحاد والمزمن يحرض تفعيل الخلايا البطانية الوعائية من خلال زيادة تعبيرها عن جزيئات الالتصاق وأهمها ICAM-1⁽⁷²⁾ كما أنه يؤدي لزيادة مستويات sICAM-1 المصلية لدى مرضى السكري وهو ما يميز المرحلة الأولى من عملية التصلب العصيدي⁽⁷³⁾ ولكن يمكن معاكسة ذلك بالمعالجة بالأنسولين⁽⁷⁴⁾ حيث يثبط الأنسولين التعبير عن ICAM-1 من خلال تحفيز أكسيد النترريك، مما يثبط التصاق الكريات البيضاء بالخلايا البطانية الوعائية⁽⁷⁵⁾.

يؤدي فرط سكر الدم المزمن إلى تشكيل المنتجات النهائية للغلucose المتقدمة AGEs، ووجد أن AGEs بالمشاركة مع التحفيز الالتهابي أدت إلى زيادة التعبير عن ICAM-1 على سطح الخلايا البطانية الوعائية⁽⁷²⁾.

4- مسوغات البحث

التصلب العصيدي هو مرض مزمن مترق ترتفع بنتيجته معدلات الوفاة وخاصة لدى مرضى السكري نمط 2. ولقد أشارت الدراسات إلى دور sICAM-1 في المراحل المبكرة من التصلب العصيدي، مما دفعنا إلى دراسة مستويات sICAM-1 لدى مرضى التصلب العصيدي السكريين وغير السكريين وتقييم الفائدة التشخيصية لهذا الواسم.

5- هدف البحث

يهدف البحث إلى تقييم كل من:

- العلاقة بين مستويات sICAM-1 المصلية والتصلب العصيدي المترافق وغير المترافق بالإصابة بالسكري نمط 2.
- العلاقة بين مستويات sICAM-1 والمنتجات الشحمية والغلوكوز في المصل لدى مرضى التصلب العصيدي المترافق وغير المترافق بالإصابة بالسكري نمط 2.
- حساسية sICAM-1 في التنبؤ بالإصابة بالتصلب العصيدي من خلال منحنى ROC (receiver operating characteristic curve).

الدراسة العملية

1- المواد والطرق Materials and Methods

1-1- مجموعات الدراسة

شملت الدراسة 85 فرداً موزعين ضمن المجموعات التالية:

1-1-1- مجموعة مرضى سكريين نمط 2 شُخص لديهم حدوث تصلب عصيدي.

1-1-2- مجموعة مرضى سكريين نمط 2 لم يشخص لديهم تصلب عصيدي.

1-1-3- مجموعة مرضى مصابين بالتصلب العصيدي وغير مصابين بالسكري نمط 2.

1-1-4- المجموعة الشاهدة.

1-1-1- مجموعة مرضى سكريين نمط 2 شُخص لديهم حدوث تصلب عصيدي

شملت 24 مريضاً سكرياً من النمط الثاني المشخص منذ فترة طويلة، وشُخص لديهم التصلب العصيدي في أحد الشرايين على الأقل ويتناولون خافضات السكر الفموية، متوسط أعمارهم \pm الانحراف المعياري هو 59.17 ± 5.01 عاماً.

1-1-2- مجموعة مرضى سكريين نمط 2 لم يشخص لديهم تصلب عصيدي

شملت 20 مريضاً سكرياً من النمط الثاني مشخصاً حديثاً أو منذ عام على الأكثر، لم يشخص لديهم أي نمط من مضاعفات السكري ولم يشخص لديهم التصلب العصيدي بعد إجراء صورة إيكو دوبلر للشرايين السباتية وشرايين الأطراف. متوسط أعمارهم \pm الانحراف المعياري هو 55.6 ± 5.31 عاماً.

1-1-3- مجموعة مرضى مصابين بالتصلب العصيدي وغير مصابين بالسكري نمط 2

شملت 20 مريضاً غير سكريين وشُخصت إصابتهم بالتصلب العصيدي في أحد الشرايين على الأقل، متوسط أعمارهم \pm الانحراف المعياري هو 58.75 ± 8.02 عاماً.

1-1-4- المجموعة الشاهدة

ضمت 21 فرداً من الأفراد السليمين ظاهرياً، غير مصابين بالسكري ولا بالتصلب العصيدي، متوسط أعمارهم \pm الانحراف المعياري هو 57.95 ± 6.48 عاماً.

معايير الاشتمال Inclusion criteria

- العمر 45 عاماً فما فوق.
- مرضى تصلب عصيدي مصابين وغير مصابين بالسكري نمط 2.

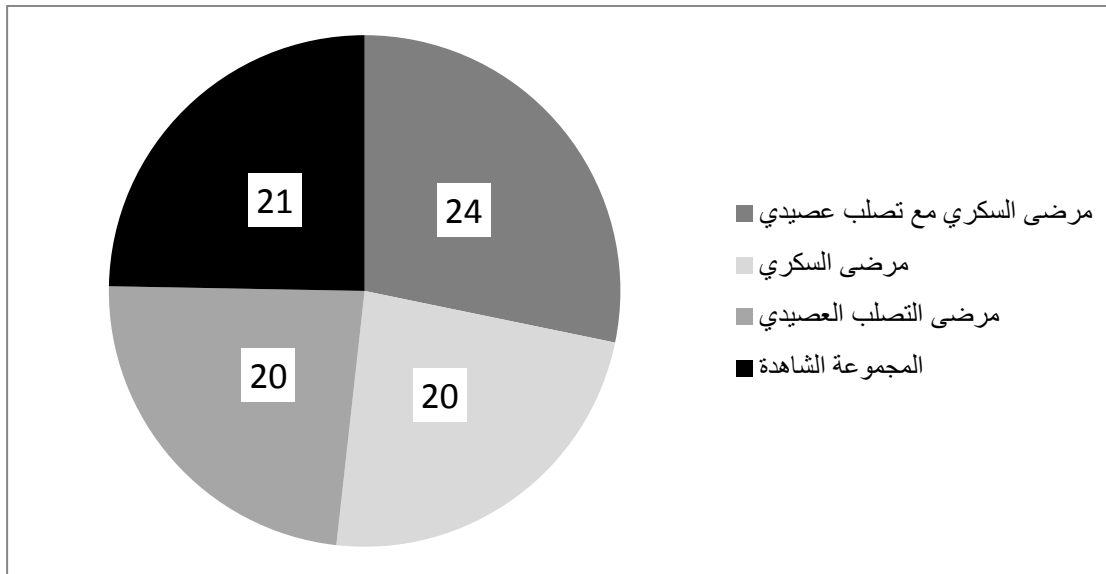
معايير الاستبعاد Exclusion criteria

- الإصابة بأمراض التهابية مزمنة (مثل التهاب الكبد الفيروسي، أمراض الدرق، الربو، التهاب المفاصل).
- الإصابة بالسرطان.
- المعالجة بالكورتيكوستيرويدات.

أخذت عينات المجموعات المرضية من شعبة جراحة الأوعية ومن شعبة الغدد الصم وشعبة الداخلية العصبية والعيادات الخارجية في مستشفى الأسد الجامعي ومن مركز أبي ذر الغفاري التابع لوزارة الصحة.

اعتمد على بيانات المرضى ضمن المستشفى لأخذ معلومات حول وجود التصلب العصيدي لدى المجموعتين الأولى والثالثة، بينما أجريت صورة إيكو دوبلر للشرايين السباتية وشرايين الأطراف في شعبة جراحة الأوعية في مستشفى الأسد الجامعي للمجموعة الثانية والمجموعة الشاهدة لتحري التبدلات العصيدية في الشرايين.

ويمثل الشكل 10 مخططاً لتوزيع أفراد الدراسة.



الشكل 10: توزيع أفراد الدراسة.

تم جمع المعلومات لكل فرد من أفراد الدراسة من خلال الاستمارة التالية (الشكل 11).

وزارة التعليم العالي- جامعة دمشق – كلية الصيدلة

علاقة مستويات sICAM-1 المصلية مع التصلب العصيدي

لدى مرضى مصابين بالسكري نمط 2

إعداد الصيدلانية: ماريا الدروج

إشراف: أ.د.فايزة القبيلي مشاركة: م.د. محمد علي النحاس

الاستمارة المعتمدة للحصول على المعلومات الخاصة بأفراد الدراسة

اسم المريض: رقم المريض: رقم المجموعة:
المستشفى: التاريخ: رقم الإضبارة:
العمر: الجنس:
عنوان المريض: رقم الهاتف:
عوامل الخطورة: التدخين الكحول ارتفاع ضغط ارتفاع شحوم
الطول: الوزن: منسب كتلة الجسم BMI: الضغط:
تاريخ تشخيص السكري: قصة السكري العائلية:
تاريخ تشخيص التصلب العصيدي: القصة العائلية للتصلب:
المعالجات:
المتابئات المدروسة:

TChol:.....mg/dL, TG:mg/dL, HDL:mg/dL, LDL:mg/dL,

Glucose:mg/dL, sICAM-1:ng/ml

الشكوى السريرية:

لا عرضي حادث وعائي دماغي أم دم نقص تروية درجة II
 نقص تروية درجة III نقص تروية درجة IV

صورة الإيكودوبلر: سباتي باطن أيمن، سباتي باطن أيسر، شريان تحت الترقوة أيمن، شريان تحت الترقوة أيمن، شرايين حرقفية أيمن، فخذي أصلي أيسر، فخذي أصلي أيمن، فخذي سطحي أيسر، فخذي سطحي أيمن، مأبضي أيسر، مأبضي أيمن، ظنبوبي أمامي أيسر، ظنبوبي أمامي أيمن، ظنبوبي خلفي أيسر، ظنبوبي خلفي أيمن، شظوي أيسر، شظوي أيمن

المدخلات: عمل جراحي: مداخلة عبر الأوعية:

الشكل 11: استمارة البحث.

وتم الحصول على الموافقة المستنيرة لكل فرد من أفراد الدراسة.

وأدرجت بيانات المرضى والمجموعة الشاهدة في الجداول التالية (الجدول 2، 3، 4، 5) حيث تمثل القيم الموجودة المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري.

الجدول 2: بيانات مجموعة مرضى السكري مع التصلب العصيدي.

متغيرات أخرى	عدد المرضى	العدد الكلي
	24 (ذكور: 16 ، إناث: 8)	العمر
		عوامل الاختطار
	19 مريضاً	تدخين
		BMI
	1.89 \pm 27.97 كغ/م ²	كوليستيرول كلي
	24.49 \pm 213.08 مغ/دل	ثلاثيات الغليسريد
	13.87 \pm 180.67 مغ/دل	LDL
	21.15 \pm 147.63 مغ/دل	HDL
	9.05 \pm 30 مغ/دل	الغلوكوز الصيامي
	6.61 \pm 162.88 مغ/دل	
<u>العلاجات المجرأة:</u>		<u>الشكوى السريرية – صورة الإيكو</u>
	15 مريضاً	عرج منقطع
علاج محافظ (خافض شحوم مع أسبيرين)	1 مريضاً	عرج منقطع درجة I
	1 مريضاً	عرج منقطع درجة IIA
بنطال أبهري – وصلة	4 مرضى	عرج منقطع درجة IIB
Bypass- توسيع محيطي	4 مرضى	عرج منقطع درجة III
بواسطة البالون .	5 مرضى	عرج منقطع درجة IV
	9 مرضى	حادث وعائي دماغي
علاج محافظ- تجريف بطانة	1 مريضاً	تضييق 30- 69 %
سباتي مع رقعة وريدية.	6 مرضى	تضييق 70- 99 %
علاج محافظ .	2 مريضاً	انسداد

الجدول 3: بيانات مجموعة مرضى السكري نمط 2.

متغيرات أخرى	عدد المرضى
	20 (ذكور: 6، إناث: 14)
العمر	55.6 ± 5.31 عاماً
العوامل الاخطار	9 مرضى
BMI	26.41 ± 1.24 كغ/م ²
كوليستيرول كلي	198.8 ± 17.7 مغ/دل
ثلاثيات الغليسريد	163.65 ± 31.93 مغ/دل
LDL	128.86 ± 19.97 مغ/دل
HDL	37.33 ± 4.51 مغ/دل
الغلوكوز الصيامي	150.2 ± 8.92 مغ/دل
<u>العلاجات المجرأة:</u>	<u>الشكوى السريرية – صورة الإيكو</u>
لا يوجد	الشكوى: لا يوجد أعراض صورة الإيكو للشريان السباتي أظهرت وجود تبدلات عصيدية غير هامة هيموديناميكياً. صورة الإيكو للشرايين المحيطية أظهرت وجود إشارات ثلاثية على كامل المحور الشرياني للطرفين السفليين (تبدلات وعائية غير هامة).

الجدول 4: بيانات مجموعة مرضى التصلب العصيدي.

متغيرات أخرى	عدد المرضى	
	20 (ذكور: 14، إناث: 6)	<u>العدد الكلي</u>
8.02 ± 58.75 عاماً		العمر
		<u>عوامل الاخطار</u>
	17 مريضاً	تدخين
0.88 ± 24.42 كغ/ م ²		BMI
31.65 ± 205.2 مغ/دل		كوليستيرول كلي
32.29 ± 170.5 مغ/دل		ثلاثيات الغليسريد
30.42 ± 136.25 مغ/دل		LDL
6.9 ± 35.7 مغ/ دل		HDL
8.44 ± 96.5 مغ/دل		الغلوكوز الصيامي
<u>العلاجات المجرأة:</u>		<u>الشكوى السريرية - صورة الإيكو</u>
	12 مريضاً	عرج منقطع
علاج محافظ.	0	عرج منقطع درجة I
	1 مريضاً	عرج منقطع درجة IIA
بنطال أبهري - وصلة	3 مرضى	عرج منقطع درجة IIB
Bypass- توسيع محيطي	3 مرضى	عرج منقطع درجة III
بواسطة البالون .	5 مرضى	عرج منقطع درجة IV
	8 مرضى	حادث وعائي دماغي
علاج محافظ- تجريف بطانة	1 مريضاً	تضييق 30- 69 %
سباتي مع رقعة وريدية.	4 مرضى	تضييق 70- 99 %
علاج محافظ.	3 مرضى	انسداد

الجدول 5: بيانات المجموعة الشاهدة.

متغيرات أخرى	عدد الأفراد
	العدد الكلي
	العمر
21 (ذكور:7، إناث: 14)	
6.48 ± 57.95 عاماً	
	عوامل الاخطار
	تدخين
	5 أفراد
	BMI
1.17 ± 23.99 كغ/ م ²	كوليستيرول كلي
15.37 ± 182.86 مغ/دل	ثلاثيات الغليسريد
26.11 ± 102.38 مغ/دل	LDL
18.6 ± 106.06 مغ/دل	HDL
9.92 ± 57.01 مغ/ دل	الغلوكوز الصيامي
6.75 ± 85 مغ/دل	
<u>العلاجات المجرأة:</u>	<u>الشكوى السريرية – صورة الإيكو</u>
	الشكوى: لا يوجد أعراض
	<u>صورة الإيكو للشريان السباتي</u>
	الشرايين السباتية ضمن الحدود السوية، وأظهرت لدى 5 مرضى وجود تبدلات عصيدية غير هامة هيموديناميكياً.
	<u>صورة الإيكو للشرايين السفلية</u>
	الشرايين السفلية ضمن الحدود السوية، وأظهرت لدى 4 مرضى وجود إشارات ثلاثية غير هامة.
لا يوجد	

وكان عدد الشرايين المتضيقه لدى مجموعتي مرضى السكري مع تصلب عصيدي ومرضى التصلب العصيدي كما في الجدول 6.

الجدول 6: عدد الشرايين المتضيقه لدى مجموعتي مرضى التصلب العصيدي والسكري مع تصلب عصيدي.

عدد المرضى		عدد الشرايين المتضيقه
مرضى التصلب العصيدي	مرضى السكري مع تصلب عصيدي	
11	2	1
4	9	2
3	5	3
2	1	4
0	4	5
0	3	6

2-1- الاعتيان

جُمعت العينات في الفترة بين 2014/6/8 و 2014/12/15 من المراكز الطبية التالية:

- شعبة أمراض جراحة الأوعية، شعبة أمراض الغدد الصم، شعبة الداخلية العصبية، العيادات الخارجية في مستشفى الأسد الجامعي.
- مركز أبي ذر الغفاري التابع لوزارة الصحة.

بُزل 5 مل من الدم الوريدي بعد صيام 12 ساعة، في الفترة ما بين الساعة 8 و 10 صباحاً على أنبوب جاف وُبذت بسرعة 4000 rpm (RCF=1789xg) لمدة 5 دقائق وُوزع المصل الناتج على 3 أنابيب إيبندورف، حيث وُضع في كل أنبوب 300-500 ميكرو لتر من المصل باستخدام ممص صغيري micro pipette.

استخدمت القسيمة الأولى لمقايسة الجلوكوز الصيامي وشحوم المصل مباشرة في مستشفى الأطفال الجامعي باستخدام جهاز Hitachi 911، بينما حفظت القسيمان الباقيتان بدرجة

حرارة -20°C، حيث استُخدمت القسيمة الثانية لمعايرة sICAM-1 وبقيت القسيمة الثالثة احتياطية.

3-1- الطرق المستخدمة

1-3-1 مقايسة مستويات sICAM-1 المصلية

أجريت المقايسة باستخدام عتيدة مصنعة من قبل شركة SunRed الصينية، وهي مقايسة مناعية مرتبطة بالإنزيم ELISA تستخدم فيها طريقة الشطيرة sandwich، حيث تُضاف معياريات المقايسة الممددة مسبقاً والشواهد وعينات المصل المرضية إلى آبار الصفائح المكروية والتي يتم تغليلها بأضداد وحيدة النسيلة، فيلتقط الضد المثبت على جدار البئر sICAM-1 البشري الموجود في العينة. تُضاف الأضداد المضادة لـ sICAM-1 الموسومة بالبيوتين والمقترنة بالستريبتافيدين (Str HRP conjugate reagent) إلى كل بئر فيتشكل المعقد المناعي بعد الحضان لمدة ساعة.

تُغسل البروتينات غير المرتبطة ليتم التخلص منها ثم يضاف مولد اللون chromogen A و B فيتحول اللون إلى الأزرق ويتأثير الحمض مع فترة حضان مدتها 10 دقائق يتحول اللون إلى الأصفر. يُضاف محلول إيقاف التفاعل ويقاس اللون الظاهر باستخدام قارئ صفائح مكروية طيفي ضوئي وذلك في موجة طولها 450 نانومتر. وتحدد تراكيز sICAM-1 من خلال منحنى المعايرة.

المواد المستخدمة

- الصفيحة المكروية المغطاة بأضداد sICAM-1 وتحتوي 96 بئراً.
- مُمدد معياري sICAM-1: لتحضير تمديدات المعياري.
- معياري sICAM-1: يجري من خلاله تحضير سلسلة معيارية بإجراء تمديدات متسلسلة يرسم من خلالها المنحنى المعياري.
- كاشف sICAM-1 المقترن Str-HRP Conjugate Reagent
- محلول الغسل: يتم تمديده بالماء المقطر 30 مرة قبل الاستخدام.
- أضداد sICAM-1 المقترنة بالبيوتين.
- محلول مولد اللون A.

- محلول مولد اللون B.
- محلول إيقاف التفاعل

المواد المطلوبة وغير المتوفرة ضمن مكونات العتيدة:

- حجرة حضن حرارتها 37°C.
- قارئ إنزيم معياري قادر على قياس الامتصاص بموجة طولها 450 نانومتر.
- ماء مقطر لتمديد محلول الغسل.
- أنابيب معدة للاستخدام مرة واحدة من أجل التمديد.
- ممصات صغيرة وممص متعدد القنوات من أجل الغسل.
- رؤوس ممصات تستخدم لمرة واحدة.

إجراء المقايسة

- 1- توضع عينات المرضى وكواشف العتيدة في درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة.
- 2- تُحضر السلسلة المعيارية بدءاً من المحلول الأصل 2400 نغ/مل (الجدول 7).

الجدول 7: تمديدات السلسلة المعيارية لمقايسة sICAM-1.

رقم المعياري	تركيز المعياري	طريقة التحضير
5	1200 نغ/مل	120 مكرو لتر من المعياري الأصل + 120 مكرو لتر من ممدد المعياري
4	600 نغ/مل	120 مكرو لتر من المعياري رقم 5 + 120 مكرو لتر من ممدد المعياري
3	300 نغ/مل	120 مكرو لتر من المعياري رقم 4 + 120 مكرو لتر من ممدد المعياري
2	150 نغ/مل	120 مكرو لتر من المعياري رقم 3 + 120 مكرو لتر من ممدد المعياري
1	75 نغ/مل	120 مكرو لتر من المعياري رقم 2 + 120 مكرو لتر من ممدد المعياري

3- يُضاف 50 ميكرو لتر من المعياريات السابقة إلى الآبار و50 ميكرو لتر من Str-HRP Conjugate Reagent.

4- يُضاف 40 ميكرو لتر من عينات المرضى والشواهد إلى الآبار ثم يُضاف 10 ميكرو لتر من محلول الأضداد المقترنة و50 ميكرو لتر من Str-HRP Conjugate Reagent.

5- يُمزج بلطف ويُحضن لمدة ساعة كاملة بالدرجة 37°C.

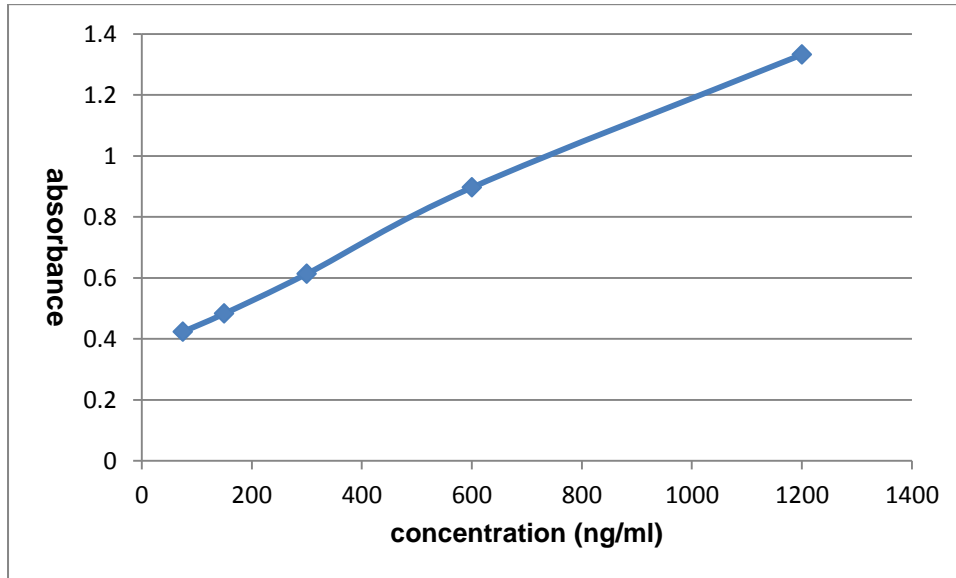
6- يرشف محتوى كل بئر ثم يغسل كل بئر 5 مرات بـ 350 ميكرو لتر من محلول الغسل الممدد ثم يرشف محتوى كل بئر بشكل كامل.

7- يضاف 50 ميكرو لتر من محلول مولد اللون A ثم 50 ميكرو لتر من محلول مولد اللون B إلى كل الآبار. يمزج بلطف ويحضن مدة 10 دقائق بالدرجة 37°C بعيداً عن الضوء.

8- حجرة الناصع يضاف إليها فقط 50 ميكرو لتر من محلول مولد اللون A ثم 50 ميكرو لتر من محلول مولد اللون B، ثم تُضاف نفس الإضافات اللاحقة للآبار.

9- يُضاف 50 ميكرو لتر من محلول إيقاف التفاعل إلى كل الآبار فيتحول اللون إلى أصفر.

10- يقرأ الامتصاص بموجة طولها 450 نانومتر خلال 15 دقيقة ويرسم منحنى المعايرة وتحسب تراكيز العينات من خلاله (الشكل 12).



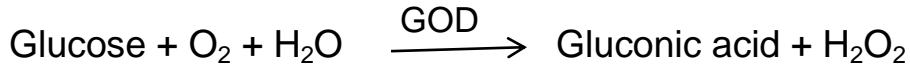
الشكل 12: المنحنى المعياري الخاص بـ SICAM-1.

3-1-2- مقايضة الغلوكوز الصيامي

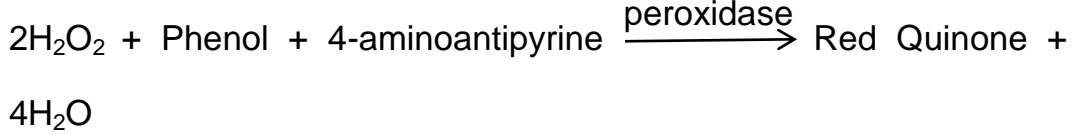
جرت مقايضة الغلوكوز باستخدام جهاز Hitachi 911 الآلي في مستشفى الأطفال الجامعي باستخدام عتيدة من شركة Audit Diagnostics الإيرلندية.

مبدأ الاختبار

جرى استخدام المقايضة الإنزيمية اللونية، حيث تجري أكسدة الغلوكوز بواسطة إنزيم الغلوكوز أكسيداز (GOD) Glucose Oxidase للحصول على حمض الغلوكونيك والماء الأكسجيني.



وبوجود البيروكسيداز يحوّل الماء الأكسجيني كلاً من الفينول والأمينو أنتي بيرين إلى مركب Quinone أحمر يقاس في موجة طولها 500 نانومتر، حيث تتناسب شدة اللون مع تركيز الغلوكوز في العينة.

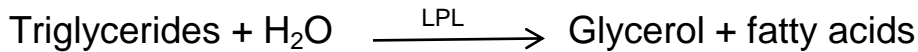


3-3-1- مقايضة ثلاثيات الغليسيريد

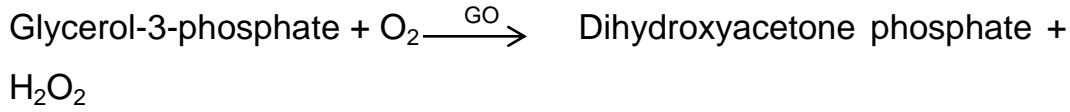
جرت المقايضة باستخدام جهاز Hitachi 911 الآلي في مستشفى الأطفال الجامعي باستخدام عتيدة من شركة Audit Diagnostics الإيرلندية.

مبدأ الاختبار

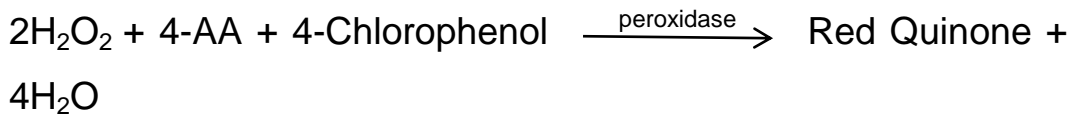
إمارة ثلاثيات الغليسيريد بإنزيم ليبوبروتين ليباز LPL إلى غليسيرول.



فسفرة الغليسيرول بواسطة الغليسيرول كيناز GK بوجود ATP ثم أكسدة الغليسيرول 3 فسفات بالجليسيرول أكسيداز GO.



يتفاعل الماء الأكسجيني مع 4 أمينو فينازون و 4 كلور فينول بوجود البيروكسيداز فينتج مركب لونه أحمر وتتناسب شدة اللون طردياً مع تركيز ثلاثيات الغليسيريدي في العينة.

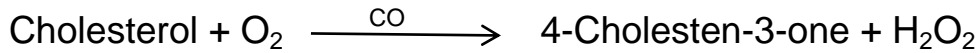
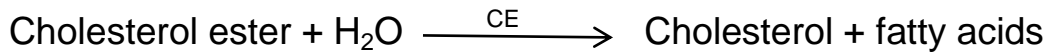


4-3-1- مقايصة الكوليستيرول الكلي

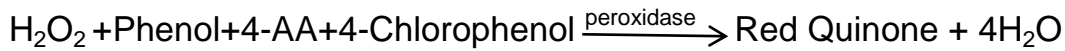
استُخدمت الطريقة الإنزيمية اللونية باستخدام عتيدة لشركة Audit Diagnostics الإيرلندية على جهاز Hitachi 911 الآلي في مستشفى الأطفال الجامعي.

مبدأ الاختبار

إمالة استرات الكوليستيرول بإنزيم كوليستيرول استراز CE. ويتفاعل الكوليستيرول مع الأكسجين بإنزيم كوليستيرول أكسيداز CO فيتشكل الماء الأكسجيني.



يتفاعل الماء الأكسجيني مع الفينول و 4 أمينو فينازون و 4 كلورو فينول بواسطة إنزيم البيروكسيداز فينتج مركب كينوني أحمر تتناسب شدة لونه مع تركيز الكوليستيرول.



5-3-1- مقايصة البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL والبروتين الشحمي مرتفع

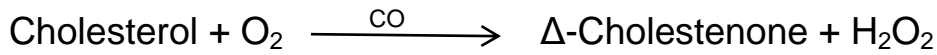
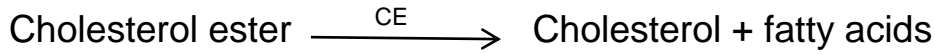
HDL الكثافة

أجريت المقايصة باستخدام عتيدة من شركة Audit Diagnostics الإيرلندية على جهاز Hitachi 911 الآلي في مستشفى الأطفال الجامعي.

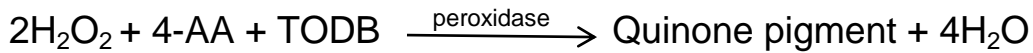
مبدأ مقايسة LDL

تُمزج العينة مع الكاشف 1 المؤلف من : الكوليستيرول استراز، الكوليستيرول أكسيداز، دائرة Good's buffer، 4 أمينو أنتي بيرين، البيروكسيداز، كلوريد المغنيزيوم، عامل خافض للتوتر السطحي.

يرتبط الكاشف الواقي protecting reagent مع LDL ويحميه من التفاعلات الإنزيمية ثم يتفاعل الكوليستيرول أكسيداز والكوليستيرول استيراز مع البروتينات الشحمية غير LDL والتي تتضمن الكيلومكرونات، VLDL، HDL. ويتحلل الماء الأكسجيني الناتج بواسطة الكاتالاز الموجود في الكاشف الأول.



عند إضافة الكاشف الثاني المؤلف من: (دائرة Good's buffer، عامل خافض للتوتر السطحي، مادة حافظة، TODB (N,N-bis(4-sulphobutyl)-3-methyl aniline) يجري نزع الكاشف الواقي من LDL و تُزال فعالية الكاتالاز بواسطة sodium azide وبالتالي يتفاعل الكوليستيرول أكسيداز والكوليستيرول استراز مع LDL فقط ويتفاعل الماء الأكسجيني الناتج مع 4 أمينو أنتي بيرين و TODB بوجود البيروكسيداز فيتشكل صباغ كينوني أزرق اللون تتناسب شدته مع تركيز LDL في العينة.



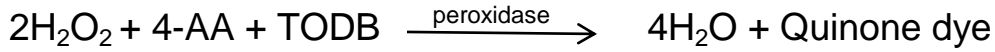
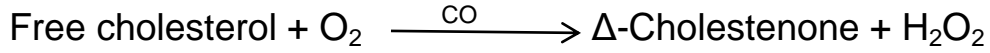
مبدأ مقايسة HDL

يتألف الكاشف الأول من: TODB ، ascorbate oxidase ، PVS (poly vinyl) ، كلوريد المغنيزيوم، دائرة (6.5=pH).

يتألف الكاشف الثاني من: الكوليستيرول استراز، الكوليستيرول أكسيداز، البيروكسيداز، دائرة (6.5=pH)، 4 أمينو أنتي بيرين، عامل خافض للتوتر السطحي.

ترتبط البولي أنيونات والمادة الفعالة على السطح الموجودة في الكاشف الأول مع الكيلومكرونات، LDL، VLDL ثم يتفاعل HDL مع الكوليستيرول استراز والكوليستيرول أكسيداز فتنتج الأحماض الدهنية الحرة والماء الأكسجيني.

وبوجود البيروكسيداز يتحول 4 أمينو أنتي بيرين و TODB إلى صباغ كينوني تتناسب شدته مع تركيز HDL في العينة.



2- الدراسة الإحصائية

- جرى التعبير عن القيم المختلفة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري
- اعتمد اختبار one way ANOVA لمقارنة المتوسطات بين المجموعات الأربعة
- اعتمد اختبار Bonferroni لتحديد الفروق الثنائية بين المجموعات
- استخدم معامل بيرسون لدراسة علاقة الارتباط بين المتثابرات
- اعتمدت قيمة $p < 0.05$ كقيمة يعتد بها إحصائياً
- جرت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامجي SPSS 20 و Microsoft Excel 2010

3- النتائج Results

3-1- تعيين قيم sICAM-1 المصلية لدى أفراد الدراسة

تراوحت قيم sICAM-1 المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري مع التصلب العصيدي بين 447.63 – 497.25 نغ/مل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي (Mean) 470.94 نغ/مل والانحراف المعياري (SD) 15.24 (SD) 15.24 \pm 470.94 نغ/مل).

تراوحت قيم sICAM-1 المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري بين 288.25 – 383.25 نغ/مل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 336.18 نغ/مل والانحراف المعياري 28.32 نغ/مل (28.32 ± 336.18 نغ/مل).

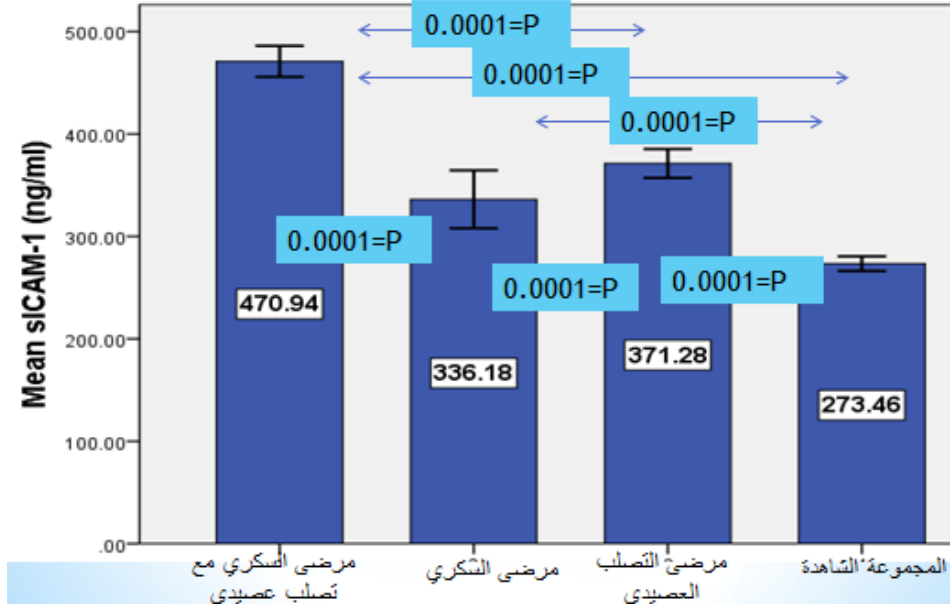
لدى أفراد مجموعة مرضى التصلب العصيدي تراوحت قيم sICAM-1 المصلية بين 352 – 396.38 نغ/مل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 371.28 نغ/مل والانحراف المعياري 14.07 نغ/مل (14.07 ± 371.28 نغ/مل).

ولدى أفراد المجموعة الشاهدة تراوحت قيم sICAM-1 المصلية بين 262.5 – 284.75 نغ/مل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 273.46 نغ/مل والانحراف المعياري 7.2 نغ/مل (7.2 ± 273.46 نغ/مل).

وُجد فرق يعتد به إحصائياً في مستويات sICAM-1 المصلية بين المجموعات الأربعة ($P=0.0001$) وذلك عند تطبيق اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه one way ANOVA.

ولتحديد الفروق الثنائية بين مجموعات الدراسة الأربعة استخدم اختبار Bonferroni فكانت النتائج كما يلي:

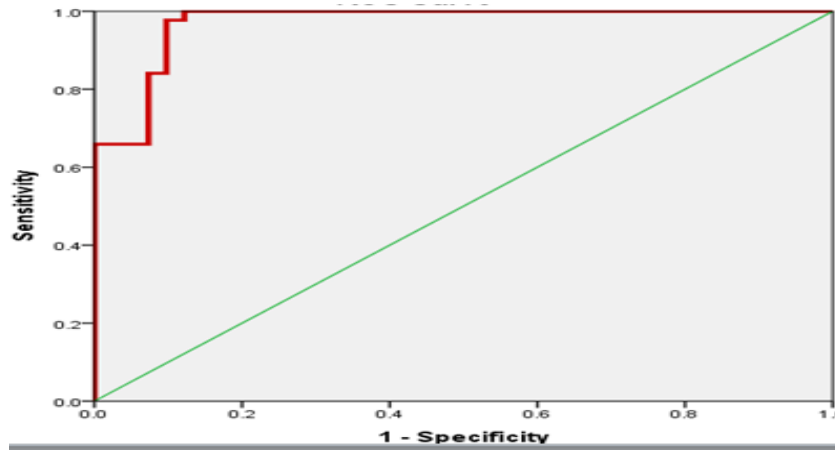
- ارتفعت مستويات sICAM-1 المصلية بشكل واضح لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي، مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي وبالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتدلاً به إحصائياً ($P=0.0001$).
- ارتفعت مستويات sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبالمجموعة الشاهدة وذلك بفرق معتد به إحصائياً ($P=0.0001$).
- ارتفعت مستويات sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتدلاً به إحصائياً ($P=0.0001$). (الشكل 13)



الشكل 13: متوسط تراكيز sICAM-1 المصلية لدى مجموعات الدراسة.

2-3- حساسية sICAM-1 في التنبؤ بالإصابة بالتصلب العصيدي

بلغت قيمة المساحة تحت منحنى ROC قيمة 0.971 وكانت قيمة $P = 0.0001$ وأفضل قيمة حدية هي 350.81 نغ/مل، حيث بلغت الحساسية 100% والنوعية 87.8% (الشكل 14).



الشكل 14: منحنى ROC الخاص بـ sICAM-1.

3-3- تعيين قيم منسب كتلة الجسم BMI لدى أفراد الدراسة

تراوحت قيم BMI لدى أفراد مجموعة مرضى السكري مع التصلب العصيدي بين 25.39 – 31.74 كغ/م². بلغت قيمة المتوسط الحسابي (Mean) 27.97 كغ/م² والانحراف المعياري (SD) 1.89 كغ/م² (± 27.97).

وتراوحت قيم BMI لدى أفراد مجموعة مرضى السكري بين 24.22 – 28.68 كغ/م². بلغت قيمة المتوسط الحسابي 26.41 كغ/م² والانحراف المعياري 1.24 كغ/م² (± 26.41).

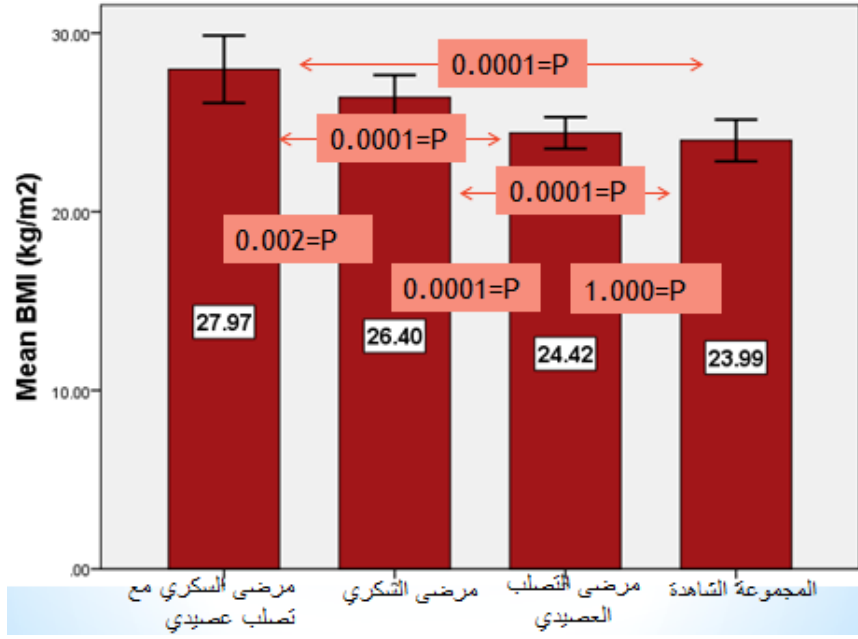
ولدى أفراد مجموعة مرضى التصلب العصيدي تراوحت قيم BMI بين 23.14 – 25.95 كغ/م². بلغت قيمة المتوسط الحسابي 24.42 كغ/م² والانحراف المعياري 0.88 كغ/م² (± 24.42).

لدى أفراد المجموعة الشاهدة تراوحت قيم BMI بين 22.2 – 25.95 كغ/م². بلغت قيمة المتوسط الحسابي 23.99 كغ/م² والانحراف المعياري 1.17 كغ/م² (± 23.99).

وُجد فرق يعند به إحصائياً في قيم BMI بين المجموعات الأربعة (P=0.0001) وذلك عند تطبيق اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه one way ANOVA.

ولتحديد الفروق الثنائية بين مجموعات الدراسة الأربعة استخدم اختبار Bonferroni فكانت النتائج كما يلي:

- ارتفعت قيم BMI بشكل واضح لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي وبفرق معتد به إحصائياً مقارنة بمجموعة مرضى السكري (P=0.002) وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي (P=0.0001) وبالمجموعة الشاهدة (P=0.0001).
 - ارتفعت قيم BMI لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة ولكن الفرق غير معتد به إحصائياً (P=1.000).
 - ارتفعت قيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي وكان الفرق معتداً به إحصائياً (P=0.0001).
- (الشكل 15).



الشكل 15: متوسط قيم BMI لدى مجموعات الدراسة.

4-3- تعيين قيم الغلوكوز المصلي الصيامي لدى أفراد الدراسة

تراوحت قيم الغلوكوز المصلي الصيامي لدى أفراد مجموعة مرضى السكري مع التصلب العصيدى بين 148 – 175 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي (Mean) 162.88 مغ/دل والانحراف المعياري (SD) 6.61 مغ/دل (162.88 ± 6.61 مغ/دل).

وتراوحت قيم الغلوكوز المصلي الصيامي لدى أفراد مجموعة مرضى السكري بين 138 – 167 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 150.2 مغ/دل والانحراف المعياري 3.92 مغ/دل (150.2 ± 3.92 مغ/دل).

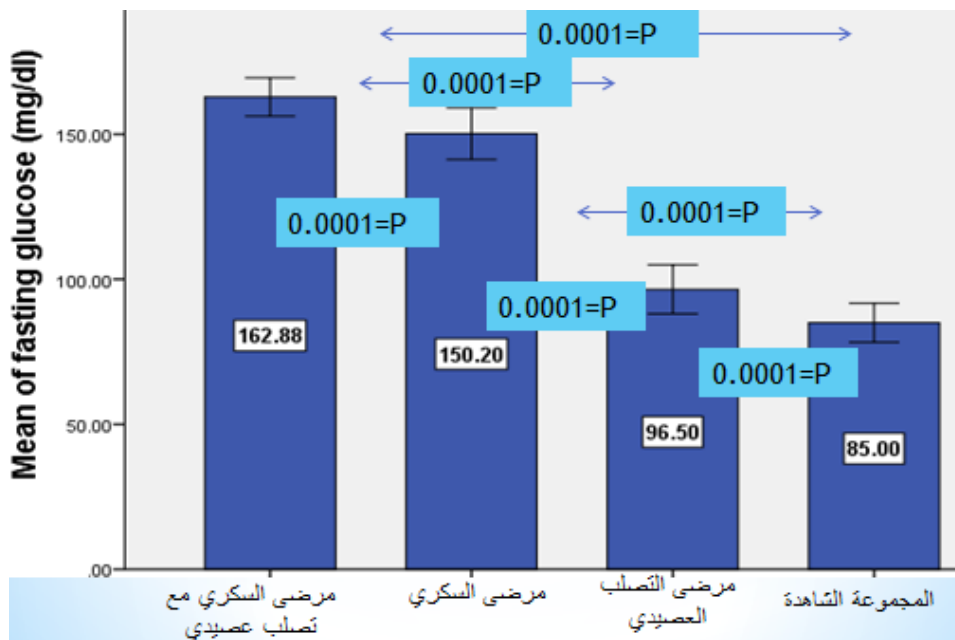
ولدى أفراد مجموعة مرضى التصلب العصيدى تراوحت قيم الغلوكوز المصلي الصيامي بين 78 – 111 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 96.5 مغ/دل والانحراف المعياري 8.44 مغ/دل (96.5 ± 8.44 مغ/دل).

لدى أفراد المجموعة الشاهدة تراوحت قيم الغلوكوز المصلي الصيامي بين 75 – 97 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 85 مغ/دل والانحراف المعياري 6.75 مغ/دل (85 ± 6.75 مغ/دل).

وُجد فرق يعتد به إحصائياً في قيم الغلوكوز المصلي الصيامي بين المجموعات الأربعة (0.0001=P) وذلك عند تطبيق اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه one way ANOVA.

ولتحديد الفروق الثنائية بين مجموعات الدراسة الأربعة استخدم اختبار Bonferroni فكانت النتائج كما يلي:

- ارتفعت مستويات الغلوكوز المصلي الصيامي بشكل واضح لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي وبالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً (0.0001=P).
- ارتفعت مستويات الغلوكوز المصلي الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بمجموعة مرضى التصلب العصيدي وبالمجموعة الشاهدة وذلك بفرق معتد به إحصائياً (0.0001=P).
- ارتفعت مستويات الغلوكوز المصلي الصيامي لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً (0.0001=P) (الشكل 16).



الشكل 16: متوسط قيم الغلوكوز المصلي الصيامي لدى مجموعات الدراسة.

3-5- تعيين قيم الكوليستيرول الكلي لدى أفراد الدراسة

تراوحت قيم الكوليستيرول الكلي لدى أفراد مجموعة مرضى السكري مع تصلب العصيدي بين 175 – 265 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 213.08 مغ/دل والانحراف المعياري 24.49 مغ/دل (213.08 ± 24.49 مغ/دل).

تراوحت قيم الكوليستيرول الكلي لدى أفراد مجموعة مرضى السكري بين 170 – 229 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 198.8 مغ/دل والانحراف المعياري 17.7 مغ/دل (198.8 ± 17.7 مغ/دل).

ولدى أفراد مجموعة مرضى تصلب العصيدي تراوحت قيم الكوليستيرول الكلي بين 143 – 251 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 205.2 مغ/دل والانحراف المعياري 31.65 مغ/دل (205.2 ± 31.65 مغ/دل).

لدى أفراد المجموعة الشاهدة تراوحت قيم الكوليستيرول الكلي بين 152 – 205 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 182.86 مغ/دل والانحراف المعياري 15.37 مغ/دل (182.86 ± 15.37 مغ/دل).

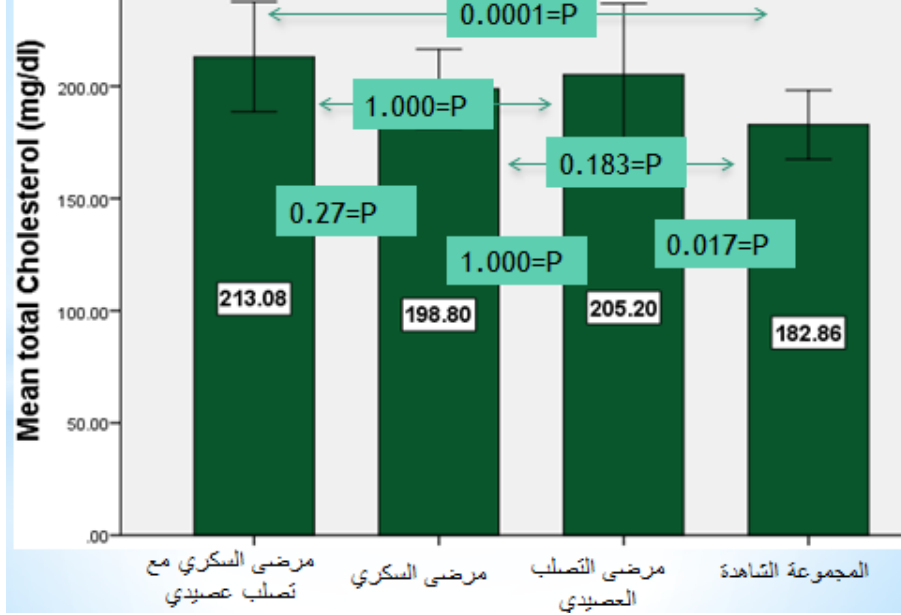
وُجد فرق يعتد به إحصائياً في قيم الكوليستيرول الكلي بين المجموعات الأربعة ($P=0.0001$) وذلك عند تطبيق اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه one way ANOVA.

ولتحديد الفروق الثنائية بين مجموعات الدراسة الأربعة استخدم اختبار Bonferroni فكانت النتائج كما يلي:

- ارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى تصلب العصيدي وكان الفرق في الحالتين غير معتد به إحصائياً ($P=0.27$ ، $P=1.000$ ، على الترتيب)، وارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وبفرق معتد به إحصائياً ($P=0.0001$).
- ارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وكان الفرق غير معتد به إحصائياً ($P=1.000$) وارتفعت

مستويات الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتدلاً به إحصائياً (0.017=P).

- ارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق غير معتد به إحصائياً (0.183=P) (الشكل 17).



الشكل 17: متوسط قيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعات الدراسة.

3-6- تعيين قيم البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL لدى أفراد الدراسة

تراوحت قيم LDL المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري مع التصلب العصيدي بين 114 – 188 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 147.63 مغ/دل والانحراف المعياري 21.15 مغ/دل (21.15 ± 147.63 مغ/دل).

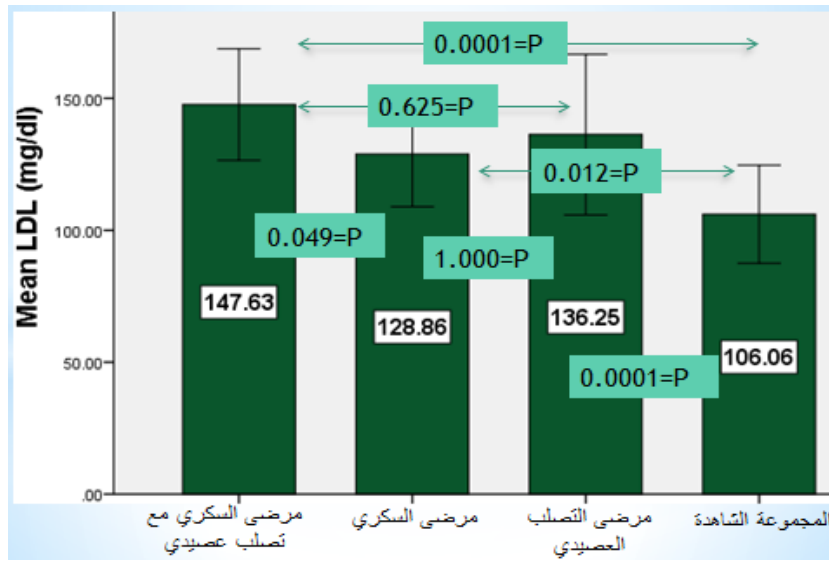
وتراوحت قيم LDL المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري بين 78 – 173.2 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 128.86 مغ/دل والانحراف المعياري 19.97 مغ/دل (19.97 ± 128.86 مغ/دل).

ولدى أفراد مجموعة مرضى التصلب العصيدي تراوحت قيم LDL المصلية بين 62 – 182 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 136.25 مغ/دل والانحراف المعياري 30.42 مغ/دل (30.42 ± 136.25 مغ/دل).

لدى أفراد المجموعة الشاهدة تراوحت القيم بين 66 – 135 مغ/دل. بلغت قيمة المتوسط الحسابي 106.06 مغ/دل والانحراف المعياري 18.6 مغ/دل (106.06 ± 18.6 مغ/دل).

عند تطبيق اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه one way ANOVA وُجد فرق يعتد به إحصائياً في قيم LDL المصلية بين المجموعات الأربعة ($P=0.0001$). ولتحديد الفروق الثنائية بين مجموعات الدراسة الأربعة استخدم اختبار Bonferroni فكانت النتائج:

- ارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبالمجموعة الشاهدة وكان الفرق في الحالتين معتداً به إحصائياً ($P=0.049$ ، $P=0.0001$ ، على الترتيب)، وارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى التصلب العصيدي ولكن بفرق غير معتد به إحصائياً ($P=0.625$).
- ارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وكان الفرق غير معتد به إحصائياً ($P=1.000$) وارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً ($P=0.0001$).
- ارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً ($P=0.012$) (الشكل 18).



الشكل 18: متوسط قيم LDL المصلية لدى مجموعات الدراسة.

3-7- تعيين قيم البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL لدى أفراد الدراسة

تراوحت قيم HDL المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري مع تصلب العصيدي بين 16 – 50 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 30 مغ/دل والانحراف المعياري 9.05 مغ/دل (30 ± 9.05 مغ/دل).

وتراوحت قيم HDL المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري بين 30 – 45 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 37.33 مغ/دل والانحراف المعياري 4.51 مغ/دل (37.33 ± 4.51 مغ/دل).

ولدى أفراد مجموعة مرضى تصلب العصيدي تراوحت قيم HDL المصلية بين 24 – 49 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 35.7 مغ/دل والانحراف المعياري 6.9 مغ/دل (35.7 ± 6.9 مغ/دل).

لدى أفراد المجموعة الشاهدة تراوحت قيم HDL المصلية بين 42 – 75.4 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 57.01 مغ/دل والانحراف المعياري 9.92 مغ/دل (57.01 ± 9.92 مغ/دل).

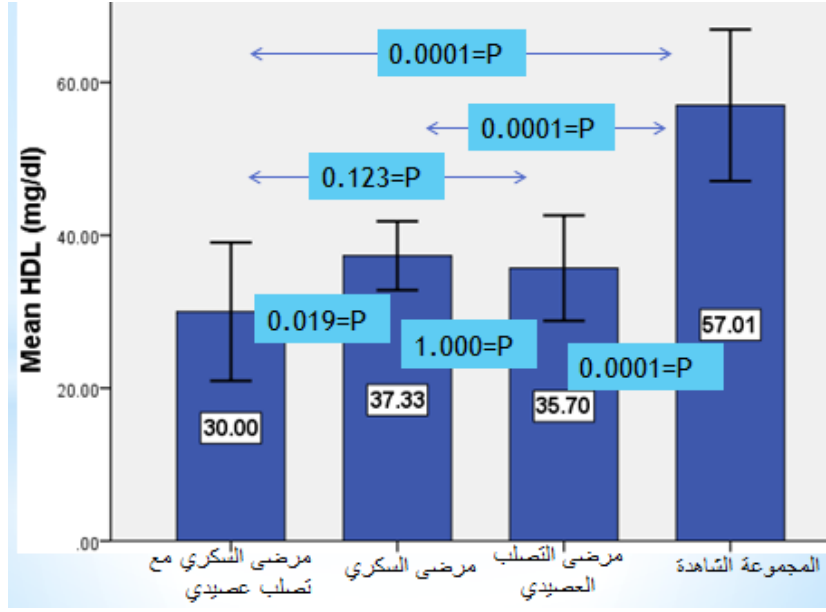
عند تطبيق اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه one way ANOVA وُجد فرق يُعتد به إحصائياً في قيم HDL المصلية بين المجموعات الأربعة ($P=0.0001$).

ولتحديد الفروق الثنائية بين مجموعات الدراسة الأربعة استخدم اختبار Bonferroni فكانت النتائج كما يلي:

- انخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبالمجموعة الشاهدة وكان الفرق في الحالتين معتداً به إحصائياً ($P=0.019$ ، $P=0.0001$ ، على الترتيب)، وانخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى تصلب العصيدي ولكن بفرق غير معتد به إحصائياً ($P=0.123$).
- انخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وكان الفرق غير معتد به إحصائياً ($P=1.000$).

وانخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتدلاً به إحصائياً ($P=0.0001$).

■ انخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتدلاً به إحصائياً ($P=0.0001$) (الشكل 19).



الشكل 19: متوسط قيم HDL المصلية لدى مجموعات الدراسة.

8-3- تعيين قيم ثلاثيات الغليسيريدي TG لدى أفراد الدراسة

تراوحت قيم ثلاثيات الغليسيريدي TG المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري مع التصلب العصيدي بين 164 – 210 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 180.67 مغ/دل والانحراف المعياري 13.87 مغ/دل (180.67 ± 13.87 مغ/دل).

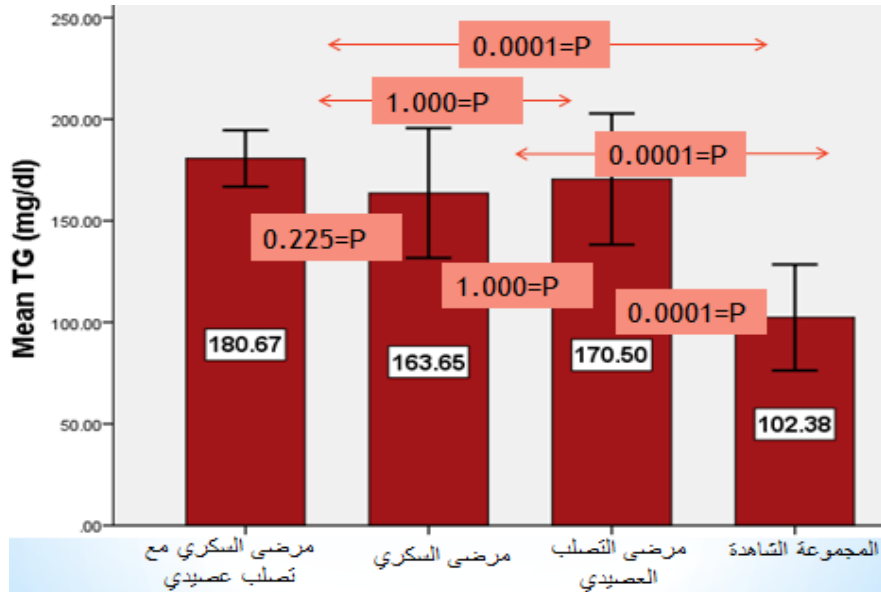
وتراوحت قيم ثلاثيات الغليسيريدي المصلية لدى أفراد مجموعة مرضى السكري بين 105 – 229 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 163.65 مغ/دل والانحراف المعياري 31.93 مغ/دل (163.65 ± 31.93 مغ/دل).

ولدى أفراد مجموعة مرضى التصلب العصيدي تراوحت قيم ثلاثيات الغليسيريدي المصلية بين 117 – 255 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 170.5 مغ/دل والانحراف المعياري 32.29 مغ/دل (170.5 ± 32.29 مغ/دل).

لدى أفراد المجموعة الشاهدة تراوحت القيم بين 60 – 150 مغ/دل، بلغت قيمة المتوسط الحسابي 102.38 مغ/دل والانحراف المعياري 26.11 مغ/دل (26.11 ± 102.38 مغ/دل).

وُجد فرق يعدد به إحصائياً في قيم ثلاثيات الغليسيريد بين المجموعات الأربعة ($0.0001=P$) عند تطبيق اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه. ولتحديد الفروق الثنائية بين مجموعات الدراسة استخدم اختبار Bonferroni فكانت النتائج كما يلي:

- ارتفعت مستويات ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي وكان الفرق في الحالتين غير معدد به إحصائياً ($0.225=P$ ، $1.000=P$ ، على الترتيب)، وارتفعت مستويات ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وبفرق معدد به إحصائياً ($0.0001=P$).
- ارتفعت مستويات ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وكان الفرق غير معدد به إحصائياً ($1.000=P$) وارتفعت مستويات ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معدداً به إحصائياً ($0.0001=P$).
- ارتفعت مستويات ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وبفرق معدد به إحصائياً ($0.0001=P$) (الشكل 20).

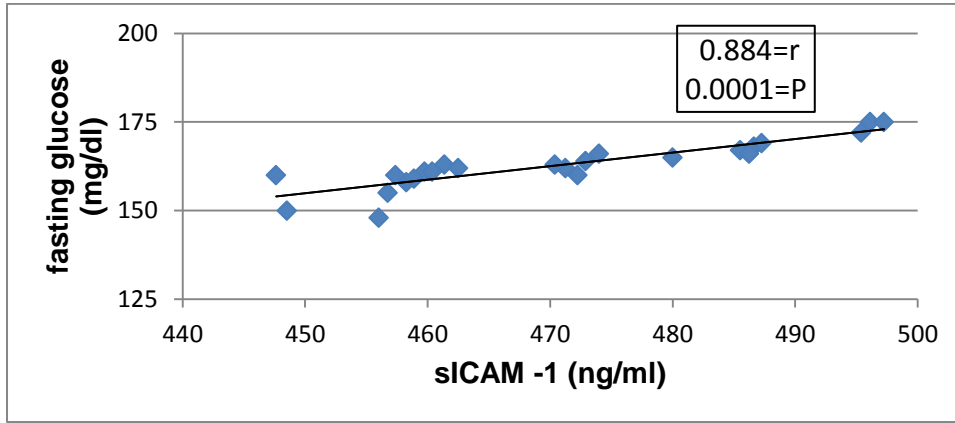


الشكل 20: متوسط قيم ثلاثيات الغليسيريد المصلية لدى مجموعات الدراسة.

9-3- دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتثابتات المدروسة لدى مجموعات المرضى

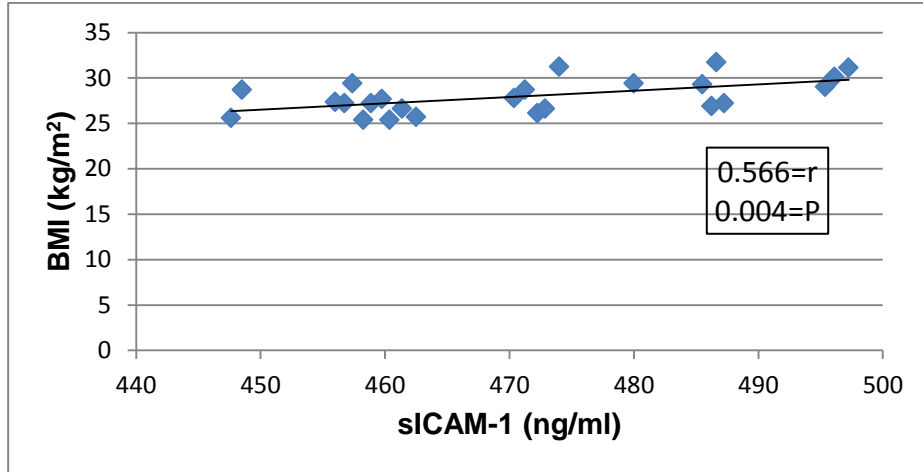
1-9-3- دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتثابتات المدروسة لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي

لدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الجلوكوز لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي وجد ارتباط إيجابي ($r=0.884$) معتد به إحصائياً ($P=0.0001$) (الشكل 21).



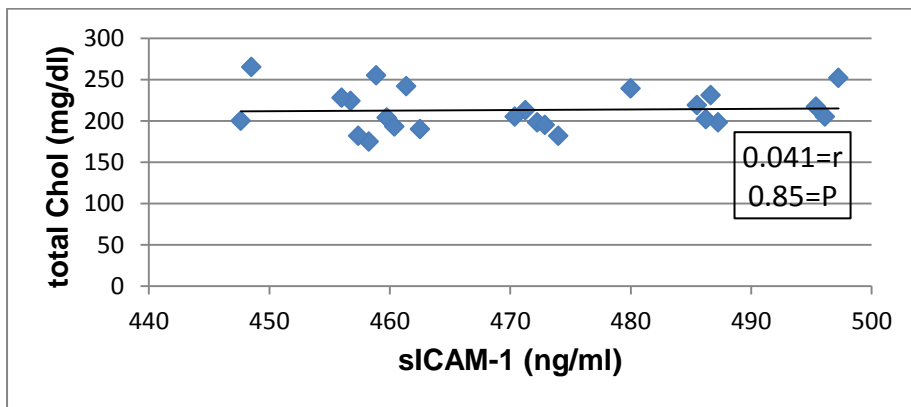
الشكل 21: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الجلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.

لدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي وجد ارتباط إيجابي ($r=0.566$) معتد به إحصائياً ($P=0.004$) (الشكل 22).



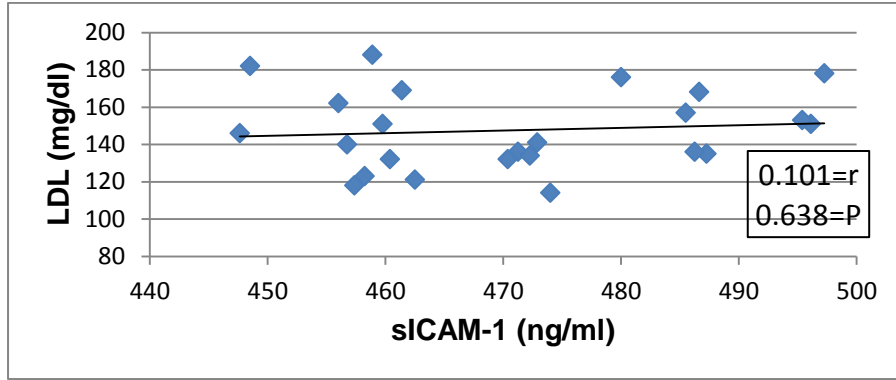
الشكل 22: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم منسب كتلة الجسم BMI لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.041$) ولكن غير معتمد به إحصائياً ($P=0.85$) (الشكل 23).



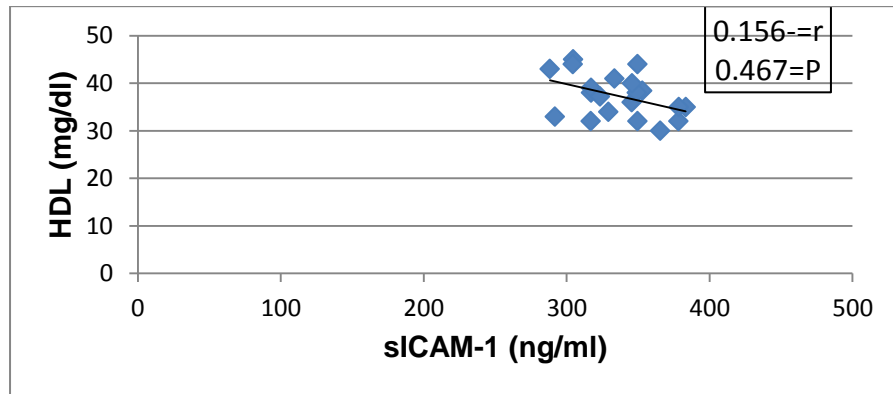
الشكل 23: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.101$) ولكن غير معتمد به إحصائياً ($P=0.638$) (الشكل 24).



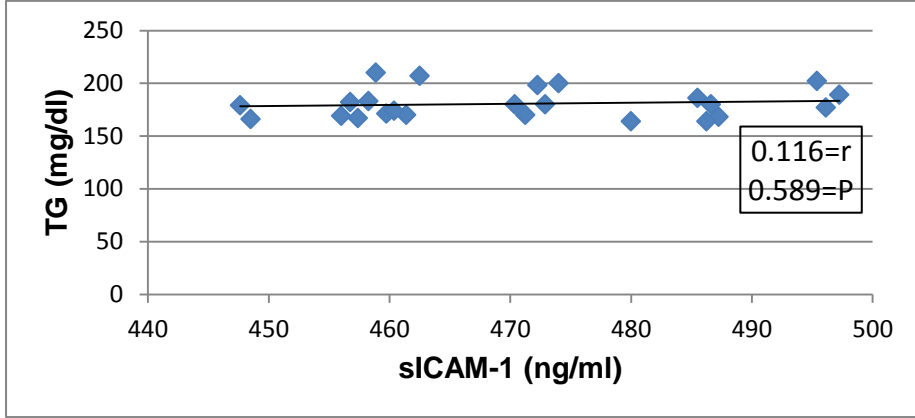
الشكل 24: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي تبين وجود ارتباط سلبي ($r=-0.156$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.467$) (الشكل 25).



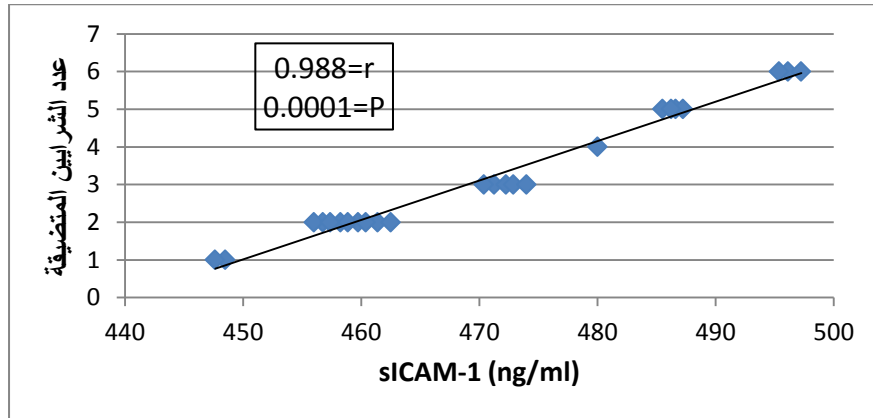
الشكل 25: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسيريد TG لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.116$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.589$) (الشكل 26).



الشكل 26: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسريد لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.

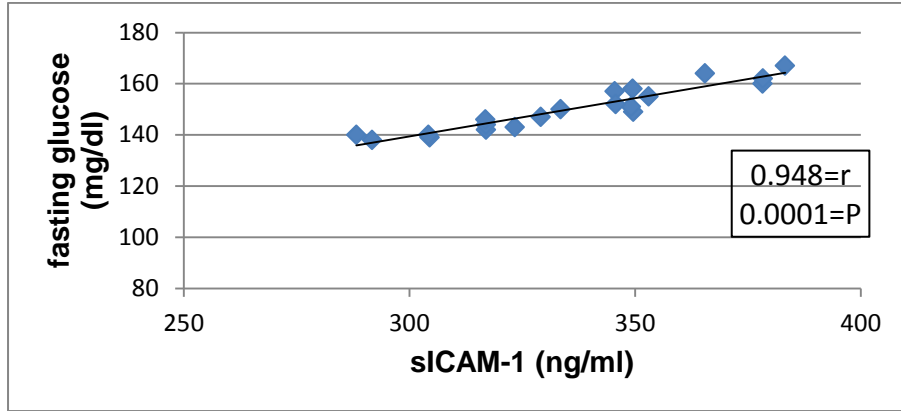
ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وعدد الشرايين المتضيقة لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي قوي ($r=0.988$) معتد به إحصائياً ($P=0.0001$) (الشكل 27).



الشكل 27: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وعدد الشرايين المتضيقة لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي.

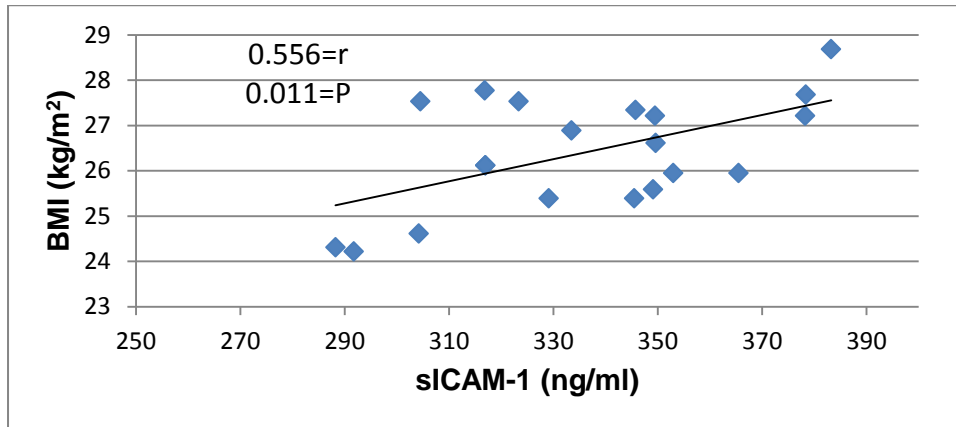
2-9-3- دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتتاتبات المدروسة لدى مجموعة مرضى السكري

لدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الجلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.948$) معتد به إحصائياً ($P=0.0001$) (الشكل 28).



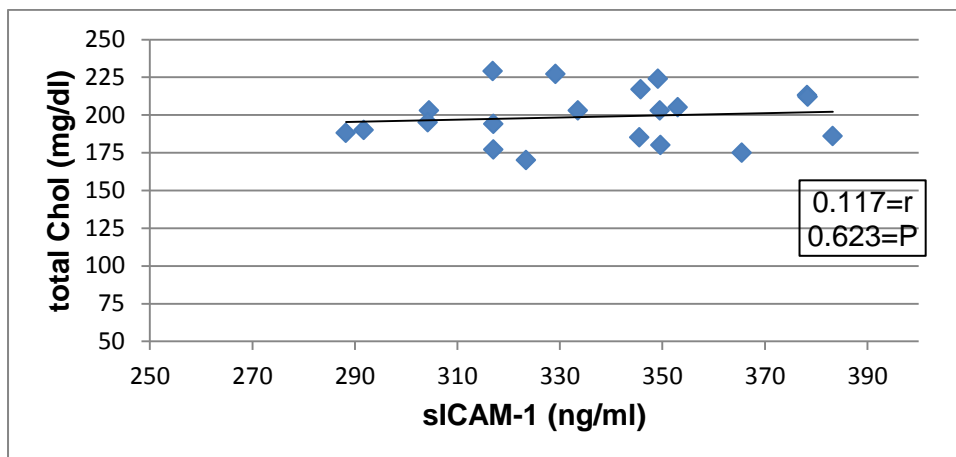
الشكل 28: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الجلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري.

لدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم منسب كتلة الجسم BMI لدى مجموعة مرضى السكري تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.556$) معتد به إحصائياً ($P=0.011$) (الشكل 29).



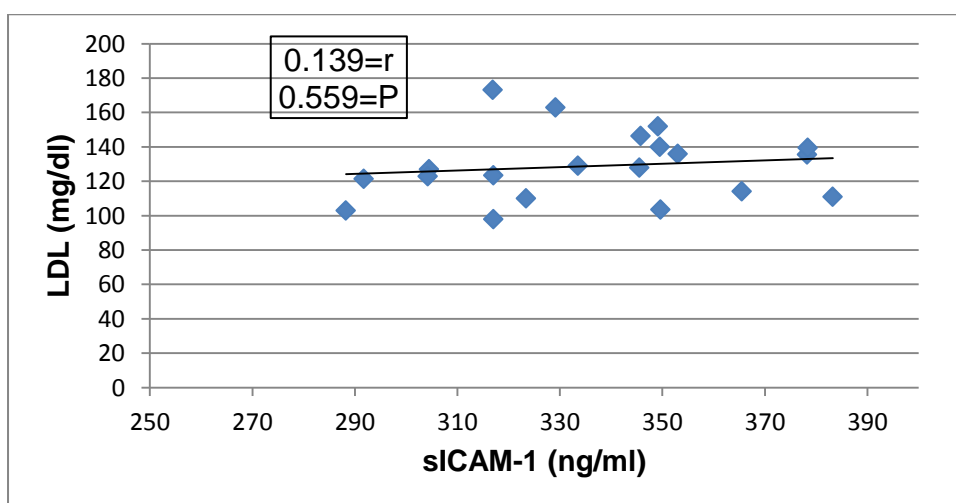
الشكل 29: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.117$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.623$) (الشكل 30).



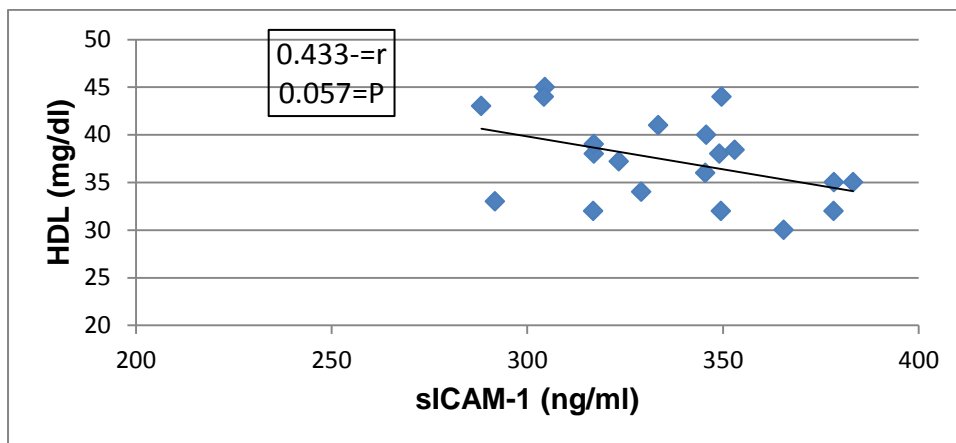
الشكل 30: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى السكري تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.139$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.559$) (الشكل 31).



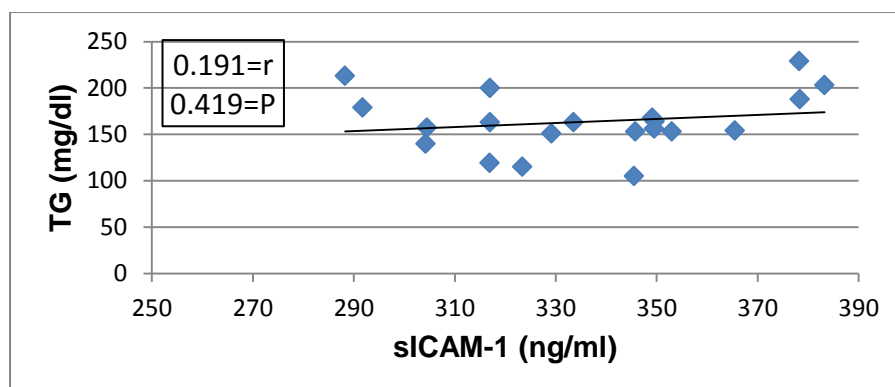
الشكل 31: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى السكري.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى السكري تبين وجود ارتباط سلبي ($r=-0.433$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.057$) (الشكل 32).



الشكل 32: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى السكري.

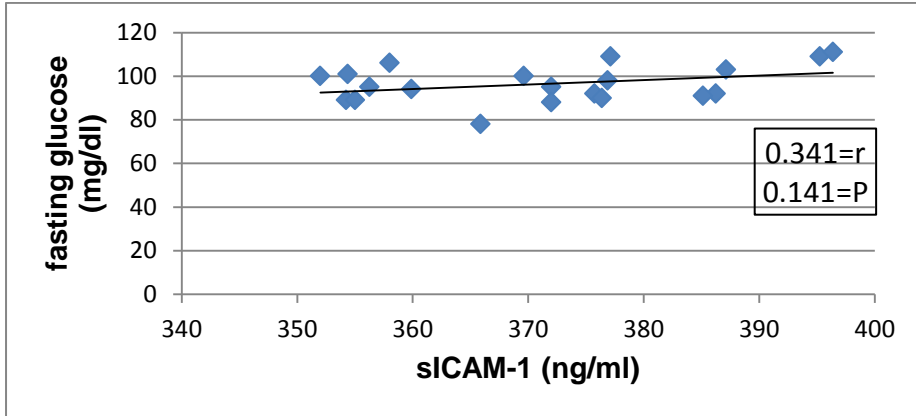
ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسيريد TG لدى مجموعة مرضى السكري تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.191$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.419$) (الشكل 33).



الشكل 33: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى السكري.

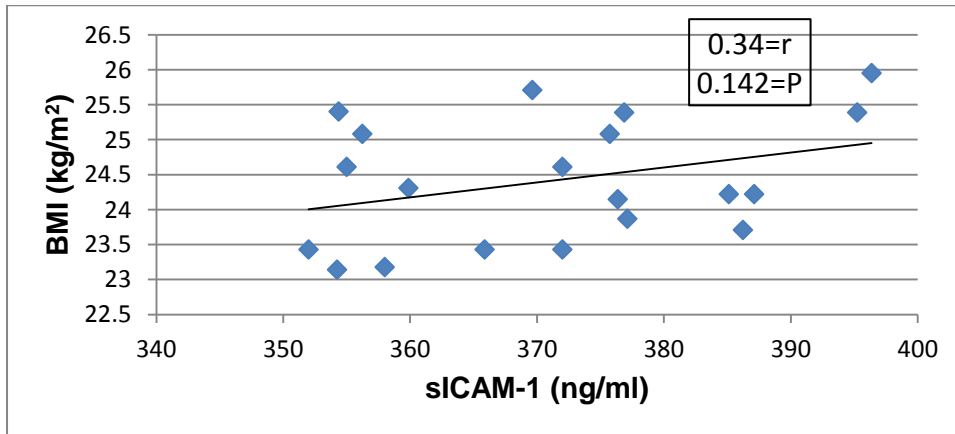
3-9-3- دراسة العلاقة بين تراكيز sICAM-1 المصلية وبقية المتتباينات المدروسة لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي

لدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الجلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.341$) غير معتد به إحصائياً ($P=0.141$) (الشكل 34).



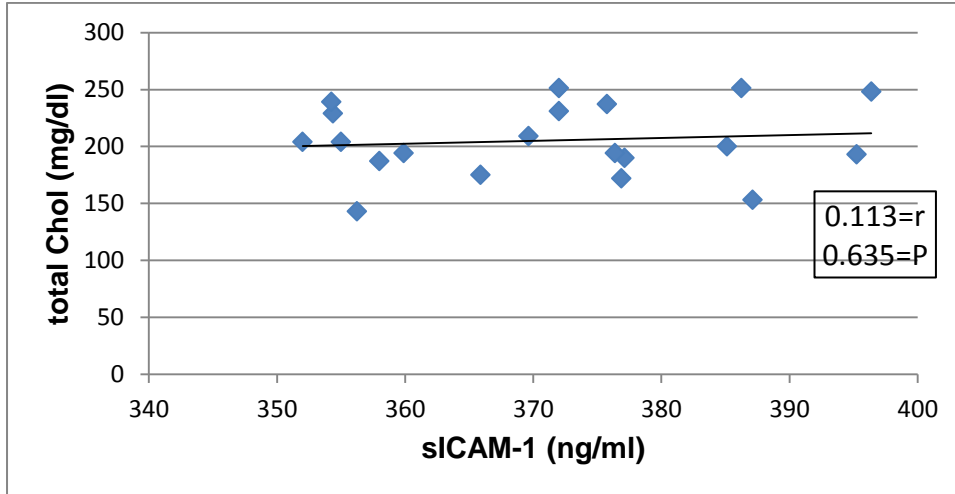
الشكل 34: العلاقة بين قيم sICAM-1 وقيم الجلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي.

لدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم منسب كتلة الجسم BMI لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.34$) غير معتد به إحصائياً ($P=0.142$) (الشكل 35).



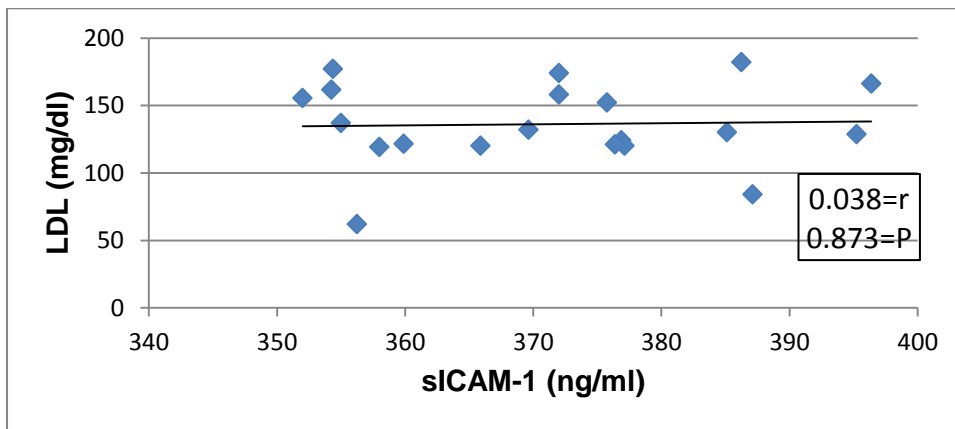
الشكل 35: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم BMI لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.113$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.635$) (الشكل 36).



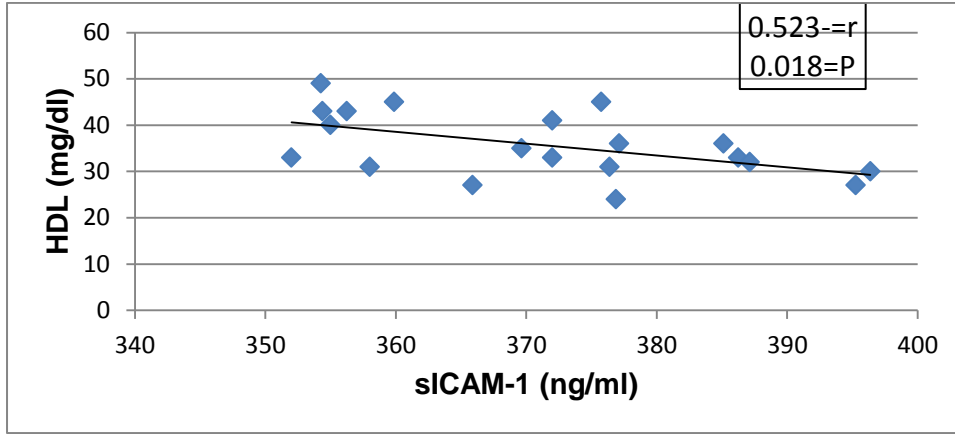
الشكل 36: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم الكوليستيرول لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي.

ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.038$) ولكن غير معتد به إحصائياً ($P=0.873$) (الشكل 37).

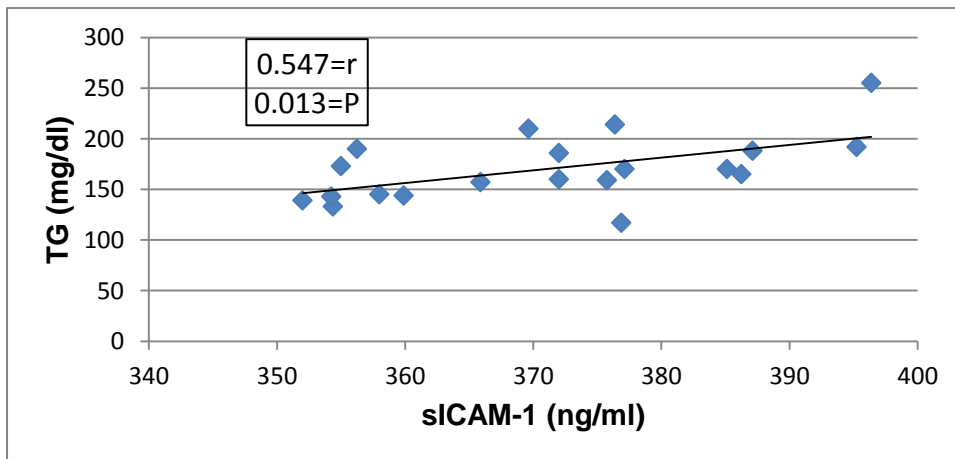


الشكل 37: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم LDL لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي.

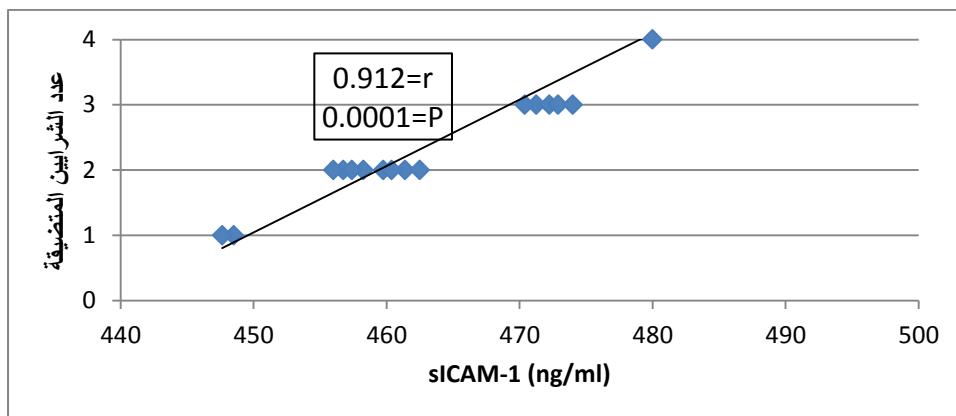
ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي تبين وجود ارتباط سلبي ($r=-0.523$) معتد به إحصائياً ($P=0.018$) (الشكل 38).



الشكل 38: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم HDL لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي. ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسيريد TG لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي ($r=0.547$) معتد به إحصائياً ($P=0.013$) (الشكل 39).



الشكل 39: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وقيم ثلاثيات الغليسيريد لدى مرضى التصلب العصيدي. ولدى دراسة العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وعدد الشرايين المتضيقة لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي تبين وجود ارتباط إيجابي قوي ($r=0.912$) معتد به إحصائياً ($P=0.0001$) (الشكل 40).



الشكل 40: العلاقة بين قيم sICAM-1 المصلية وعدد الشرايين المتضيقه لدى مرضى التصلب العصيدي.

4- المناقشة Discussion

التصلب العصيدي هو مرض التهابي مناعي مزمن (35) يعد المسبب الأساسي للأمراض القلبية الوعائية (36) والتي تعد المسؤول الأول عن الوفيات حول العالم (38,39) وبشكل خاص لدى مرضى السكري (20). وتركز الأبحاث حالياً على خلل وظيفة البطانة الوعائية (76) باعتباره خطوة مبكرة في عملية التصلب العصيدي، كما أن له دوراً في تطور اللويحة العصيدية وظهور الاختلالات اللاحقة (42,43). يؤدي خلل وظيفة البطانة الوعائية إلى زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق على سطح البطانة الوعائية وأهمها ICAM-1، مما يؤدي إلى التصاق الكريات البيضاء ثم مهاجرتها عبر البطانة الوعائية (43). يوجد شكل ذواب من ICAM-1 يدعى sICAM-1 يمكن مقياسه في الدم حيث وجدت مستويات مرتفعة منه لدى المصابين بأمراض قلبية وعائية (63).

أظهرت نتائج دراستنا ارتفاعاً معتداً به إحصائياً في مستويات sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي وبالمجموعة الشاهدة (P=0.0001).

كما ارتفعت مستويات sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبالمجموعة الشاهدة وذلك بفرق معتد به إحصائياً (P=0.0001).

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Kawamura T وزملائه 2006 (77) والتي أظهرت ارتفاع مستويات sICAM-1 لدى مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة

بمرضى السكري. كما أظهرت دراسة Gross MD وزملائه 2012⁽⁷⁸⁾ أن الأشخاص ذوي المستويات الأعلى من sICAM-1 تزداد لديهم نسب حدوث تضيق في الشريان السباتي، حيث كان المشاركون في الدراسة غير سكريين. كما توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Tzoulaki I وزملائه 2005⁽⁷⁹⁾ ودراسة Pradhan AD وزملائه 2002⁽⁸⁰⁾ واللتين أظهرتا ارتفاع مستويات sICAM-1 لدى مرضى تصلب العصيدى المحيطي مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

اختلفت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Matsumoto K وزملائه 2002⁽⁸¹⁾ والتي أظهرت أن الارتفاع في مستويات sICAM-1 لدى مرضى السكري مع تصلب عصيدى لم يكن معتدلاً به إحصائياً مقارنة مع مرضى السكري بينما كان الارتفاع في مستويات sICAM-1 لدى مرضى السكري الذين يعانون من اعتلال الشبكية معتدلاً به إحصائياً مقارنة مع مرضى السكري، وقد يعود السبب إلى تصنيف المرضى في الدراسة المذكورة ضمن 3 مجموعات: مجموعة مرضى سكريين ليس لديهم أية مضاعفات ومجموعة مرضى سكريين لديهم مضاعفات في الأوعية الدقيقة متمثلة باعتلال الشبكية ومجموعة مرضى سكريين لديهم مضاعفات في الأوعية الكبرى (تصلب عصيدى) وبدون وجود اعتلال في الشبكية، أما في دراستنا فلم نأخذ مضاعفات الأوعية الدقيقة بعين الاعتبار، كما أن تصلب العصيدى دُرس في الشريان السباتي فقط في الدراسة المذكورة أما في دراستنا فأخذت الشرايين المحيطية أيضاً بعين الاعتبار عند تقييم تصلب العصيدى.

يحرص فرط سكر الدم الحاد والمزمن تفعيل الخلايا البطانية الوعائية فيزداد تعبيرها عن جزيئات الالتصاق على سطحها وأهمها ICAM-1، مما يؤدي لزيادة التصاق الكريات البيضاء على سطحها ثم مهاجرتها عبر البطانة الوعائية، كما يؤدي فرط سكر الدم إلى ارتفاع مستويات sICAM-1 في الدم لدى مرضى السكري⁽⁷²⁾.

أظهرت نتائج دراستنا ارتفاع مستويات sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتدلاً به إحصائياً ($P=0.0001$).

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Raynor L وزملائه 2013⁽⁸²⁾ ودراسة Boulbou MS وزملائها 2005⁽⁸³⁾ ودراسة Moussavi N وزملائه 2004⁽⁸⁴⁾ ودراسة Kado S وزملائه 1999⁽⁸⁵⁾ والتي أظهرت جميعها ارتفاع مستويات

sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وبفرق معتد به إحصائياً.

أظهرت نتائج دراستنا ارتفاع مستويات الغلوكوز المصلي الصيامي وقيم منسب كتلة الجسم BMI لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي وبالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً (P=0.0001).

وارتفعت مستويات الغلوكوز المصلي الصيامي وقيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بمجموعة مرضى التصلب العصيدي وبالمجموعة الشاهدة وذلك بفرق معتد به إحصائياً (P=0.0001).

ارتفعت مستويات الغلوكوز المصلي الصيامي لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً (P=0.0001)، بينما كان الارتفاع في قيم BMI غير معتد به إحصائياً (P=1.000) لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Ali F وزملائها 2015⁽⁸⁶⁾ والتي أظهرت ارتفاع مستويات الغلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى التصلب العصيدي. وتوافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Kawamura T وزملائه 2006⁽⁷⁷⁾ والتي أظهرت ارتفاع مستويات الغلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري. كما توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Bongard V وزملائه 2002⁽⁸⁷⁾ والتي أظهرت ارتفاع مستويات الغلوكوز الصيامي لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة. وتوافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Moussavi N وزملائه 2004⁽⁸⁴⁾ والتي أظهرت ارتفاع مستويات الغلوكوز الصيامي وقيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري نمط 2 مقارنة بالمجموعة الشاهدة. توافقت نتائجنا مع دراسة Pradhan AD وزملائه 2002⁽⁸⁰⁾ والتي أظهرت ارتفاعاً غير معتد به إحصائياً في قيم BMI لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

يترافق السكري مع شذوذات في استقلاب الشحوم والبروتينات الشحمية، مما يسبب خلل شحميات الدم المميز للسكري والذي يعتبر عامل الاختطار الأهم في تطور تصلب العصيدي لدى مرضى السكري (25). ويتميز خلل شحميات الدم المرافق للسكري بارتفاع مستويات ثلاثيات الغليسيريدي، انخفاض مستويات البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL، وجود نمط خاص من جزيئات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL أصغر حجماً لكنه أكثر كثافة يدعى small dense LDL-C (21).

أظهرت نتائج دراستنا ارتفاع مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريدي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى تصلب العصيدي وكان الفرق في الحالتين غير معتد به إحصائياً (بالنسبة للكوليستيرول الكلي: $P=0.27$ ، $P=1.000$ ، على الترتيب، وبالنسبة لثلاثيات الغليسيريدي: $P=0.225$ ، $P=1.000$ ، على الترتيب)، وارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريدي لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وبفرق معتد به إحصائياً ($P=0.0001$).

ارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريدي لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وكان الفرق غير معتد به إحصائياً ($P=1.000$) وارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريدي لدى مجموعة مرضى تصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً ($P=0.017$ ، $P=0.0001$ ، على الترتيب).

ارتفعت مستويات الكوليستيرول الكلي لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق غير معتد به إحصائياً ($P=0.183$)، وارتفعت مستويات ثلاثيات الغليسيريدي لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وبفرق معتد به إحصائياً ($P=0.0001$).

أظهرت نتائج دراستنا ارتفاع مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبالمجموعة الشاهدة وكان الفرق في الحالتين معتداً به إحصائياً ($P=0.049$ ، $P=0.0001$ ، على الترتيب)، وارتفعت

مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى التصلب العصيدي ولكن بفرق غير معتد به إحصائياً ($P=0.625$).

ارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وكان الفرق غير معتد به إحصائياً ($P=1.000$) وارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً ($P=0.0001$).

ارتفعت مستويات LDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً ($P=0.012$).

أظهرت نتائج دراستنا انخفاض مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبالمجموعة الشاهدة وكان الفرق في الحالتين معتداً به إحصائياً ($P=0.019$ ، $P=0.0001$ ، على الترتيب)، وانخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى التصلب العصيدي ولكن بفرق غير معتد به إحصائياً ($P=0.123$).

انخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وكان الفرق غير معتد به إحصائياً ($P=1.000$) وانخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً ($P=0.0001$).

انخفضت مستويات HDL المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتداً به إحصائياً ($P=0.0001$).

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Ali F وزملائها 2015⁽⁸⁶⁾ والتي أظهرت ارتفاع مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسريد وLDL وانخفاض مستويات HDL لدى مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة، ولكن اختلفنا مع الدراسة المذكورة التي أظهرت ارتفاعاً معتداً به إحصائياً في مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسريد وLDL وانخفاض مستويات HDL لدى مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمرضى التصلب العصيدي بينما لم يكن هذا الارتفاع معتداً به إحصائياً في

دراستنا، وقد يعود السبب إلى قلة عدد أفراد دراستنا مقارنة بالدراسة المذكورة (576 فرداً) بالإضافة إلى استبعاد المدخنين من الدراسة المذكورة بينما لم يتم استبعادهم من دراستنا.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Pandeya A وزملائه 2012 (88) ودراسة Al-Naama LM وزملائها 2010 (89) والتي أظهرت ارتفاع مستويات ثلاثيات الغليسيريد وLDL وانخفاض مستويات HDL لدى مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة. وتوافقت نتائج دراستنا مع دراسة Al-Ani FS وزملائه 2011 (90) والتي وجدت ارتفاعاً غير معتد به إحصائياً في قيم الكوليستيرول الكلي لدى مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Yang C وزملائه 2014 (91) والتي أظهرت ارتفاع مستويات LDL وانخفاض مستويات HDL بشكل معتد به إحصائياً لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة، واختلفنا مع الدراسة المذكورة التي وجدت ارتفاعاً غير معتد به إحصائياً في مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة، وقد يعود السبب إلى قلة عدد أفراد دراستنا مقارنة بالدراسة المذكورة (402 فرداً) كما أن التصلب العصيدي درس في الشريان السباتي فقط في الدراسة المذكورة أما في دراستنا فأخذت الشرايين المحيطية أيضاً بعين الاعتبار عند تقييم التصلب العصيدي.

وتوافقت نتائج دراستنا مع دراسة Kawamura T وزملائه 2006 (77) والتي أظهرت ارتفاع مستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريد لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبفرق غير معتد به إحصائياً.

أظهرت نتائج دراستنا وجود ارتباط إيجابي ومعتد به إحصائياً بين مستويات sICAM-1 وكل من مستويات الغلوكوز الصيامي وقيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي ومجموعة مرضى السكري كما أظهرت النتائج وجود ارتباط إيجابي ومعتد به إحصائياً بين مستويات sICAM-1 وعدد الشرايين المتضيقة لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي بينما كان الارتباط بين مستويات sICAM-1

ومستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريد وLDL وHDL غير معتد به إحصائياً لدى المجموعتين المذكورتين.

أظهرت النتائج أيضاً وجود ارتباط إيجابي معتد به إحصائياً بين مستويات sICAM-1 ومستويات ثلاثيات الغليسيريد وعدد الشرايين المتضيقة وارتباط سلبي معتد به إحصائياً بين مستويات sICAM-1 ومستويات HDL عند مجموعة مرضى التصلب العصيدي، بينما كان الارتباط بين مستويات sICAM-1 ومستويات الكوليستيرول الكلي وLDL والغلوكوز الصيامي وBMI غير معتد به إحصائياً لدى هذه المجموعة.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Matsumoto وزملائه 2002⁽⁹²⁾ والتي أظهرت وجود ارتباط إيجابي ومعتد به إحصائياً بين مستويات sICAM-1 وكل من مستويات الغلوكوز الصيامي وقيم BMI لدى مجموعة مرضى السكري بينما كان الارتباط بين مستويات sICAM-1 ومستويات الكوليستيرول الكلي وثلاثيات الغليسيريد وHDL غير معتد به إحصائياً. توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Gross MD وزملائه 2012⁽⁷⁸⁾ والتي أظهرت وجود ارتباط إيجابي معتد به إحصائياً بين مستويات sICAM-1 ومستويات ثلاثيات الغليسيريد وارتباط سلبي معتد به إحصائياً بين مستويات sICAM-1 ومستويات HDL لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي.

5- الاستنتاجات Conclusions

نستنتج من خلال معطيات دراستنا هذه ما يلي:

- ترتفع مستويات sICAM-1 المصلية لدى مرضى التصلب العصيدي السكريين وغير السكريين (القيم أعلى لدى المرضى السكريين).
- كما ترتفع مستويات sICAM-1 لدى مرضى السكري كونه يدل على خلل وظيفة البطانة الوعائية المترافق مع السكري.
- توجد علاقة ارتباط إيجابية قوية بين مستويات sICAM-1 ومستويات الغلوكوز الصيامي لدى مرضى السكري (المترافق وغير المترافق بالتصلب العصيدي)، مما يؤكد أهمية ضبط سكر الدم للوقاية من المضاعفات الوعائية الكبرى.

- توجد علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات SICAM-1 وقيم BMI لدى مرضى السكري المترافق وغير المترافق بالتصلب العصيدي.
- توجد علاقة ارتباط إيجابية قوية بين مستويات SICAM-1 وعدد الشرايين المتضيقة لدى مرضى السكري مع تصلب عصيدي ومرضى التصلب العصيدي.
- توجد علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات SICAM-1 ومستويات ثلاثيات الغليسريد TG وسلبية بين مستويات SICAM-1 ومستويات HDL لدى مرضى التصلب العصيدي مما يؤكد أهمية ضبط مستويات هذين الواصلين لدى هؤلاء المرضى.

6- المقترحات والتوصيات Suggestions and Recommendations

نخلص من خلال معطيات بحثنا إلى الاقتراح والتوصية بما يلي:

- مقايسة SICAM-1 في مصل الأشخاص ذوي الاختطار العالي للإصابة بالتصلب العصيدي.
- استخدام SICAM-1 كواصم حيوي غير باضع يساعد في تشخيص التصلب العصيدي لدى السكريين وغير السكريين.
- إجراء دراسات متابعة للمرضى، أي قياس مستويات SICAM-1 عند بدء الدراسة ثم متابعة هؤلاء المرضى بعد سنة أو أكثر لتقييم حالتهم ومقايسة هذا الواصم لربطه بتطور المرض.
- مراقبة مستويات غلوكوز الدم لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي غير السكريين ذوي القيم المرتفعة من SICAM-1 لاختطارهم العالي للإصابة بالسكري نمط 2.

7- الملخص Summary

المقدمة: تلعب جزيئات الالتصاق وأهمها جزيء الالتصاق بين الخلايا ICAM-1 دوراً في المراحل المبكرة من تصلب العصيدي. يوجد شكل ذواب من ICAM-1 يدعى sICAM-1 يمكن مقياسه في المصل، حيث ترتفع مستوياته لدى مرضى التصلب العصيدي، كما وجدت مستويات مرتفعة من sICAM-1 لدى مرضى السكري نمط 2.

هدف الدراسة: كان هدف الدراسة تقييم العلاقة بين مستويات sICAM-1 المصلية والتصلب العصيدي المترافق وغير المترافق بالإصابة بالسكري نمط 2.

المواد والطرق: شملت الدراسة 85 فرداً موزعين على 4 مجموعات: مجموعة مرضى سكريين نمط 2 مصابين بالتصلب العصيدي (24 مريضاً)، مجموعة مرضى سكريين نمط 2 غير مصابين بالتصلب العصيدي (20 مريضاً)، مجموعة مرضى مصابين بالتصلب العصيدي وغير مصابين بالسكري نمط 2 (20 مريضاً)، المجموعة الشاهدة (21 فرداً). جرت مقايسة sICAM-1، الغلوكوز، الكوليستيرول الكلي، ثلاثيات الغليسريد، LDL، HDL في المصل لدى أفراد الدراسة.

النتائج: ارتفعت مستويات sICAM-1 المصلية بشكل معتد به إحصائياً لدى مجموعة مرضى السكري مع تصلب عصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبمجموعة مرضى التصلب العصيدي وبالمجموعة الشاهدة. وارتفعت مستويات sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي مقارنة بمجموعة مرضى السكري وبالمجموعة الشاهدة وذلك بفرق معتد به إحصائياً. ارتفعت مستويات sICAM-1 المصلية لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكان الفرق معتدلاً به إحصائياً. توجد علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات sICAM-1 ومستويات الغلوكوز الصيامي وقيم BMI لدى مرضى السكري ومرضى التصلب العصيدي. توجد علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات sICAM-1 وعدد الشرايين المتضيقة لدى مرضى السكري مع تصلب عصيدي ومرضى التصلب العصيدي. توجد علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات sICAM-1 ومستويات ثلاثيات الغليسريد وسلبية بين مستويات sICAM-1 ومستويات HDL لدى مرضى التصلب العصيدي.

الكلمات المفتاحية: التصلب العصيدي، السكري نمط 2، جزيء الالتصاق بين الخلايا الذواب، sICAM-1.

Summary

Introduction: Adhesion molecules, specially ICAM-1, play a major role in early stages of atherosclerosis. There is a soluble form of ICAM-1 called sICAM-1 can be measured in plasma. Its levels are elevated in atherosclerotic patients, also elevated levels of sICAM-1 are found in type 2 diabetic patients.

Study Aim: The study aim was the evaluation of the relation between serum sICAM-1 levels and atherosclerosis with/without coexistence of type 2 diabetes.

Materials and methods: the study included 85 person divided into 4 groups: type 2 diabetic atherosclerotic patients (24 patients), type 2 diabetic nonatherosclerotic patients (20 patients), nondiabetic atherosclerotic patients (20 patients), control group (21 person). Serum levels of sICAM-1, glucose, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides were measured.

Results: Levels of sICAM-1 were significantly elevated in diabetic atherosclerotic patients compared to diabetic patients and atherosclerotic patients and control group. Levels of sICAM-1 were also significantly elevated in atherosclerotic patients compared to diabetic patients and control group. Levels of sICAM-1 were also significantly elevated in diabetic patients compared to control group. There was a positive correlation between sICAM-1 levels and fasting glucose levels and BMI values in diabetic atherosclerotic patients and diabetic patients. There was also a positive correlation between sICAM-1 levels and number of stenosed arteries in atherosclerotic patients and diabetic atherosclerotic patients. There was a positive correlation between sICAM-1 levels and triglycerides levels and a negative correlation between sICAM-1 levels and HDL levels in atherosclerotic patients.

Keywords: atherosclerosis, type 2 diabetes, soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1.

References المراجع

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37(Suppl 1): S81-S90.
2. World Health Organization. Diabetes fact sheet N 312, World Health Organization 2015.
3. International Diabetes Federation. The global burden. In: Guariguata L, Nolan T, Beagley J, Linnenkamp U, Jacqmain O, editors. *IDF Diabetes Atlas, 6th ed*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013: 29-50.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th ed*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
5. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1): S8-S16.
6. Fowler MJ. Diagnosis, classification, and lifestyle treatment of diabetes. *Clinical diabetes*. 2010; 28(2): 79-86.
7. International Diabetes Federation. What is diabetes?. In: Guariguata L, Nolan T, Beagley J, Linnenkamp U, Jacqmain O, editors. *IDF Diabetes Atlas, 6th ed*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013: 29-50.
8. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358(19): 1991–2002.
9. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson

- TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y and Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371(9626):1783–1789.
10. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374: 1677–1686.
 11. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1): S31-S32.
 12. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A and Warram JH. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014; 37(1): 226–234.
 13. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1): S58-S66.
 14. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M and Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004; 110(1): 32–35.
 15. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2002; 7: 35–43.

16. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, Schachat AP; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005; 112(5): 799–805.
17. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*. 2008; 26(2): 77-82.
18. Giacco F and Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010; 107: 1058-1070.
19. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013; 11: 117.
20. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1): S49-S57.
21. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5(3): 150-159.
22. Krauss RM and Siri PW. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am*. 2004; 88: 897-909.
23. Chahil TJ and Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35: 491-510.
24. Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR and Wong NCW. Obesity-related changes in high density lipoprotein metabolism. *Obesity* 2008; 16(6): 1152-1160.
25. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1496–1504.
26. Singh P, Mahadi F, Roy A and Sharma P. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants

- in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2. *Ind J Clin Biochem.* 2009; 24(4): 324-342.
27. Funk SD, Yurdagul A Jr and Orr AW. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type1 diabetes. *Int J Vasc Med.* 2012; 2012: Article ID 569654, 19p.
 28. <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/505/648/db505648.fig2.gif>
 29. http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6865/fig_tab/414813a_F4.html
 30. Barlovic DP, Soro-Paavonen A and Jandeleit-Dahm KAM. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin sci.* 2011; 121(2): 43-55.
 31. http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/06_02/articles/01_article.html
 32. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care.* 2015; 38(Suppl 1): S33-S40.
 33. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care.* 2015; 38(Suppl 1): S41-S48.
 34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577–1589.
 35. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(8) Suppl C: C7-C12.
 36. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013; 11: 117.
 37. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, Gossel M, Balestrieri ML and Lerman A. Rethinking Primary Prevention of

- Atherosclerosis Related Diseases. *Circulation*. 2006; 114: 2517-2527.
38. Dahlof B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol*. 2010; 105(1 Suppl): 3A–9A.
 39. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010; 121(15): 1768–1777.
 40. <http://www.who.int/gho/countries/syr.pdf?ua=1>
 41. <http://bme.ccnycuny.edu/faculty/jtarbell/wp-content/uploads/2014/07/Hemodynamics-image-website-e1406131446982.jpg>
 42. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P, Picano E, Cortigiani L, Bevilacqua M, Milazzo L, Cusi D, Barlassina C, Sarzi-Puttini P and Turiel M. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: 830–834.
 43. Chhabra N. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update* 2009; 4(1): 33-41.
 44. Stoll G and Bendszus M. Inflammation and Atherosclerosis Novel Insights Into Plaque Formation and Destabilization. *Stroke*. 2006; 37: 1923-1932.
 45. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(9): 1135–1143.
 46. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest*. 2013; 123(2): 540-541.

47. Glass CK and Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell*. 2001; 104: 503-516.
48. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R and Falk E. Acute Coronary Syndromes Compendium Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res*. 2014; 114: 1852-1866.
49. Hansson GK. Mechanisms of Disease Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16): 1685-1695.
50. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K and Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013; 424: 245-252.
51. Itabe H, Obama T and Kato R. The Dynamics of Oxidized LDL during Atherogenesis. *J lipids*. 2011; 2011: Article ID 418313, 9p.
52. Young IS and McEneaney J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2001; 29(Pt 2): 358-362.
53. Lim S and Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. *BMB Rep*. 2014; 47(1): 1-7.
54. Rudijanto A. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells on The Pathogenesis of Atherosclerosis. *Acta Med Indones*. 2007; 39(2): 86-93.
55. Tse K, Tse H, Sidney J, Setty A and Ley K. T cells in atherosclerosis. *Int Immunol*. 2013; 25(11): 615-622.
56. Van der Wal AC and Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res*. 1999; 41(2): 334 –344.

57. Kunz JS. Clinical manifestations of atherothrombosis. In: Taylor AJ, Villines TC, editors. *Atherosclerosis: Clinical Perspectives Through Imaging*. London: Springer, 2012: 45-58.
58. O'Leary DH and Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eu Heart J*. 2010; 31(14): 1682–1689.
59. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 14–23.
60. Gardner AW and Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008; 28(6): 349–357.
61. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143–3421.
62. Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L and Xatzipsalti M. Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis?. *Hormones*. 2012; 11(2): 140-146.
63. Lawson C and Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep*. 2009; 61: 22–32.

64. Wolf SI and Lawson C. ICAM-1: Contribution to Vascular Inflammation and Early Atherosclerosis. In: Squeri A, editor. *Coronary Artery Disease - New Insights and Novel Approaches*. Croatia: InTech, 2012: 65-90.
65. Tsakadze NL, Sen U, Zhao Z, Sithu SD, English WR and D'Souza SE. Signals mediating cleavage of intercellular adhesion molecule-1. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 287(1): C55-63.
66. Witkowska AM and Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw*. 2004; 15(2): 91-98.
67. Lubrano V and Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015; 5(1): 21-32.
68. Zakyntinos E and Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol*. 2009; 53: 317-333.
69. Tsakadze NL, Zhao Z and D'Souza SE. Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12(3): 101-108.
70. Vestweber D. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev*. 2007; 218: 178–196.
71. Nageh MF, Sandberg ET, Marotti KR, Lin AH, Melchior EP, Bullard DC and Beaudet AL. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(8): 1517-1520.

72. Peschel T and Niebauer J. Role of Pro-Atherogenic Adhesion Molecules and Inflammatory Cytokines in Patients With Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus Type 2. *Cytometry Part B (Clin. Cytometry)*. 2003; 53B: 78–85.
73. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications Is It Time to Treat? *Diabetes*. 2005; 54:1–7.
74. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, Paolisso G and Giugliano D. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000; 101: 2247–2251.
75. Jin SY, Kim EK, Ha JM, Lee DH, Kim JS, Kim IY, Song SH, Shin HK, Kim CD and Bae SS. Insulin regulates monocyte trans-endothelial migration through surface expression of macrophage-1 antigen. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842: 1539–1548.
76. Glowmska-Olszewska B, Totwinska J and Urban M. Relationship Between Endothelial Dysfunction, Carotid Artery Intima Media Thickness and Circulating Markers of Vascular Inflammation in Obese Hypertensive Children and Adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(10): 1125-1136.
77. Kawamura T, Umemura T, Kanai A, Nagashima M, Nakamura N, Uno T, Nakayama M, Sano T, Hamada Y, Nakamura J and Hotta N. Soluble adhesion molecules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006; 55: 461–466.

78. Gross MD, Bielinski S, Suarez-lopez J, Reiner A, Bailey K, Thyagarajan B, Carr J, Duprez D and Jacobs D. Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the coronary artery risk development in Young Adults study. *Clin Chem.* 2012; 58(2): 411-420.
79. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD and Fowkes FGR. C-reactive protein, interleukin-6 and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population. *Circulation.* 2005; 112: 976-983.
80. Pradhan AD, Rifai N and Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation.* 2002; 106(7): 820-825.
81. Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niuro E and Miyake S. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med.* 2002; 19: 822 - 826.
82. Raynor L, Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI, Hoogeveen RC, Pereira MA, Hunter Young J and Ballantyne CM. Novel Risk Factors and the Prediction of Type 2 Diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care.* 2013; 36: 70–76.
83. Boulbou MS, Koukoulis GN, Makri ED, Petinaki EA, Gourgoulisanis KI and Germanis AE. Circulating adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol.* 2005; 98:39-44.

84. Moussavi N, Renier G, Roussin A, Mamputu JC, Buithieu J and Serri O. Lack of concordance between plasma markers of cardiovascular risk and intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2004; 6: 69–77.
85. Kado S and Nagata N. Circulating intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 46: 143–148.
86. Ali F, Jamil H, Anwar SS and Wajid N. Characterization of lipid parameters in diabetic and non-diabetic atherosclerotic patients. *J Geriatr Cardiol.* 2015; 12: 37-43.
87. Bongard V, Elias A, Sollier C B, Ruidavets J, Boccalon H, Drouet L and Ferrieres J. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with carotid and femoral atherosclerosis but not with intima-media thickness in a population-based sample. *Atherosclerosis.* 2002; 164: 297-304.
88. Pandeya A, Sharma M, Regmi P, Basukala A and Lamsal M. Pattern of dyslipidemia and evaluation of non-HDL cholesterol as a marker of risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Nepal Med Coll J.* 2012; 14(4): 278–282.
89. Al-Naama LM, Ajlan SK and Mahmood MS. Evaluation of lipid and lipoprotein profile in patients with type 2 diabetes. *The medical journal of Basrah university.* 2010; 28(1): 27-32.
90. Al-Ani FS, Al-Nimer MS and Ali FS. Dyslipidemia as a contributory factor in etiopathogenesis of diabetic

neuropathy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(2): 110-114.

91. Yang C, Sun Z, Li Y, Ai J, Sun Q and Tian Y. The correlation between serum lipid profile with carotid intima-media thickness and plaque. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14: 181.
92. Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H, Ueki Y and Miyake S. Serum concentrations of soluble adhesion molecules are related to degree of hyperglycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 131-138.

Appendix الملحق



Journal of Chemical and Pharmaceutical Research
3/668 Malviya Nagar, Jaipur
Rajasthan, India - 302017



ACCEPTANCE LETTER

Manuscript I.D.: JCPR-7907

Date: 21/03/2016

Title: ICAM-1 levels in type 2 diabetic atherosclerotic patients

Marya Nadim Aldarrouj¹, Faizeh Alqubailey¹, Mohammad Ali Nahas²

¹Department of biochemistry and microbiology, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Damascus, Syria.

²Department of vascular surgery, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

Correspondence Email: mariadarrouj@yahoo.com

Dear Author,

We are pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in the forthcoming issue (Volume 8, Issue 3, 2016) of *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*.

For JOURNAL OF CHEMICAL AND
PHARMACEUTICAL RESEARCH

C. S. S.

Editor



قبول نشر بحث
طالب دراسات عليا

الرقم: ٢٤٦٧
التاريخ: ١ / ١١ / ٢٠١٥ م

إلى طالب الدراسات العليا : ماريان اندروج

جامعة : دمشق

كلية : الصيدلة

نود إعلامكم بقبول بحثكم الموسوم:

العلاقة بين مستويات 1-ICAM المطوية والتعب العصبي

للنشر في مجلة جامعة البعث بالمجلد ٣٧ لعام ٢٠١٥ م

بالمشاركة مع السيد الدكتور: فائزة القبيلي + محمد علي النحاس

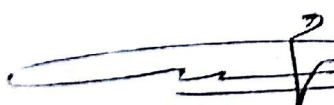
بعد أن تم تحكيمه من قبل مختصين.

نشكر لكم هذه المساهمة الطيبة ونتطلع إلى استمرار تواصلكم مع مجلتنا ومدّها بما لديكم من جديد والاطلاع على الأبحاث المنشورة في المجلة على موقع المجلة والرابط المدونين في أسفل الصفحة.

والرابط [magazine @ albaath-univ.edu.sy](mailto:magazine@albaath-univ.edu.sy)

موقع الجامعة www.albaath-univ.edu.sy

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث للعلوم الطبية
والهندسية والأساسية والتطبيقية


د. محمود حداد