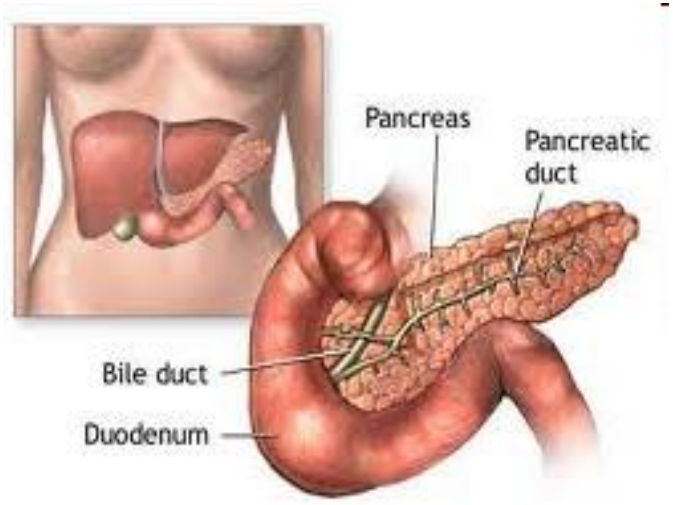
الدكتور عبد الحميد الملقي

فيزيولوجيا الغدد الصم المعثكلة

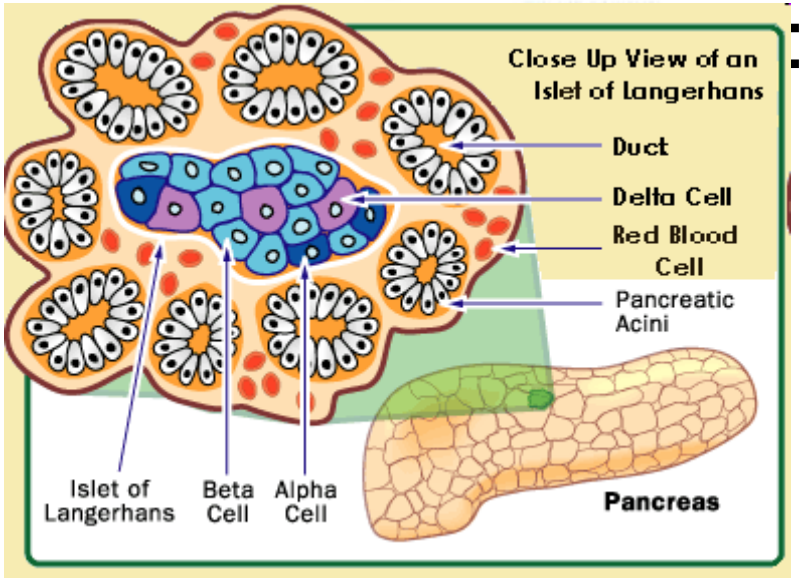
المعثكلة



- غدة ذات إفراز مزدوج: خارجي تفرز عصارة المعثكلة في العفج لتساعد على الهضم، داخلي (صماء) للتحكم باستقلاب السكريات والدسم و البروتينات
- الغدة الصماء هي جزر لانغرهانس (١- ٢ مليون)، و تحوي ٣ أنواع من الخلايا:

- خلايا α: تفرز الغلوكاكون (٢٥%)
- خلايا β: الأنسولين (٦٠%)
- خلايا Δ: السوماتوستاتين (١٠%)

أيضا خلايا PP: عديد الببتيد المعثكلي



الأنسولين

- خازن للطاقة:

- يخزن الغلوكوز في الكبد و العضلات ← غليكوجين
- الفائض يخزن على شكل دسم
- ↑ قبط الحموض الأمينية ← بان للبروتينات و مثبط لتدركها

- عديد ببتيد، يتألف من سلسلتين من الحموض الأمينية، اصطناعه يتم على عدة مراحل في الشبكة الهيولية الباطنة و جهاز غولجي ثم يخزن في حبيبات مفرزة
- **يجول في الدم حرا، نصف عمره ٦ د، و يزال من الدم من قبل الكبد و الكلية خلال ١٠-١٥ د**

الأنسولين

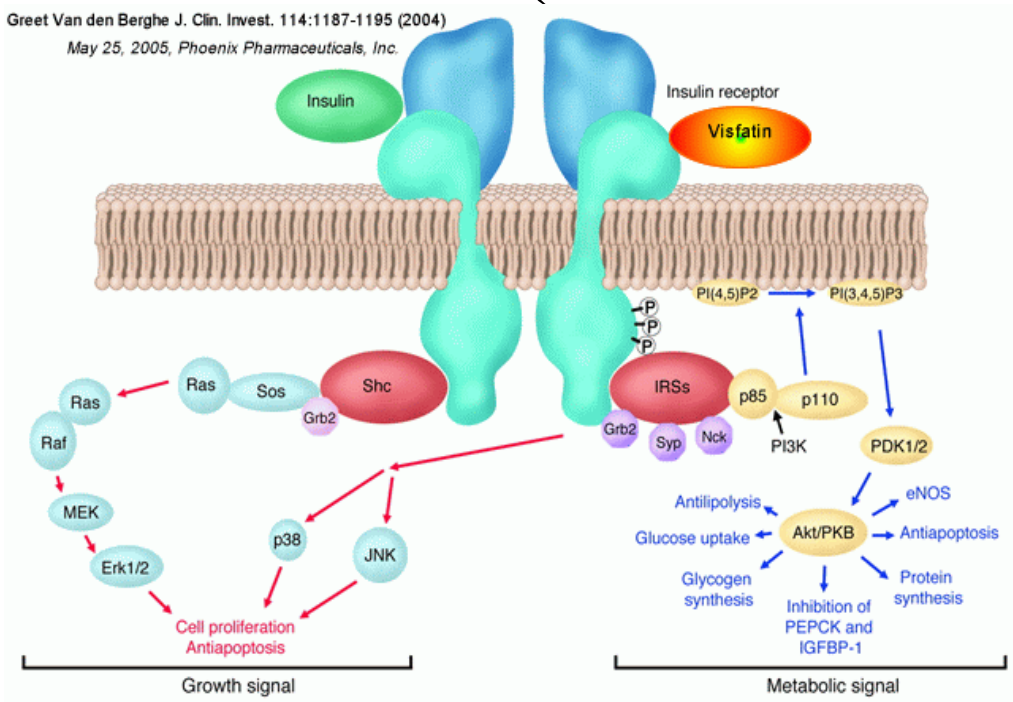
- يرتبط مع مستقبلاته الغشائية (يرتبط مع الوحيدتين α ← فسفرة الوحيدتين β ← تفعيل و تثبيط عدة جمل إنظيمية ←

- تصبح أغشية الخلايا (لاسيما العضلية و الشحمية) نفوذة جدا للغلوكوز (خلال ثوان)

- ↑ نفوذية AA و K^+ & Mg^{++}

- تغير فسفرة (تفعيل) الجمل الاستقلابية الإنظيمية (أبطأ)

- انتساخ الرنا الرسول من الدنا ثم ترجمته ← بروتينات جديدة

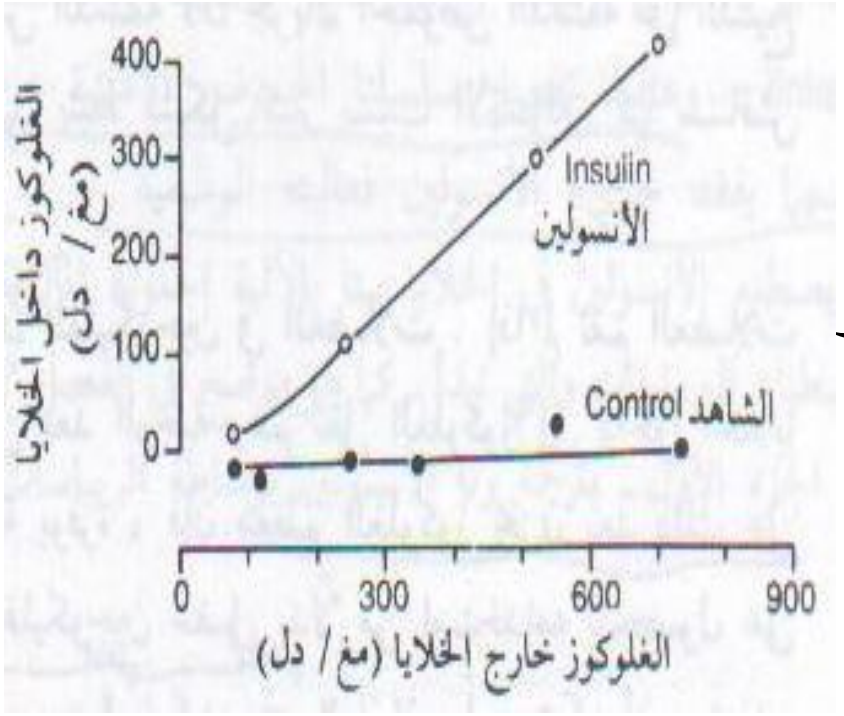


الأنسولين و استقلاب السكريات

- العضلات: الأنسولين ↑ نفوذية الأغشية للغلوكوز بعد الوجبة مباشرة (اعتماد العضلات على الدسم خارج الوجبات و على السكر أثناء الوجبات و التمرين) ← ↑قبطه و تحويله إلى غليكوجين يستخدم أثناء التمارين

بشكل استقلاب هوائي و لاهوائي

(أثناء التمرين تزداد نفوذية الغلوكوز دون أنسولين ؟؟؟؟)



الأنسولين و استقلاب السكريات

- الكبد: ↑ قبط الغلوكوز + ↑ فسفرة الغلوكوز (الغلوكوكيناز) ← حجزه داخل الخلية ← تحويله إلى غليكوجين (حتى ٥-٦% من وزن الكبد) (فوسفوفركتوكيناز و غليكوجين سنتاز) و الفائض يحول إلى حموض دسمة (تخزن VLDL)، عند ↓ سكر الدم ينشطر الغليكوجين إلى غلوكوز (الفوسفوريلاز ثم غلوكوزفسفتاز) و يطرح في الدم
- الدماغ: تأثير قليل، الدماغ لا يستخدم إلا الغلوكوز (النفوذية عالية دائما حتى دون أنسولين، المحافظة على ٢٠-٥٠ مغ سكر/دل)
- عموم الخلايا و لاسيما الشحمية: مثل العضلات

الأنسولين و استقلاب الدسم

- يوفر الدسم بسبب ↑ استهلاك الغلوكوز للطاقة من قبل جميع الخلايا و ↑ تشكيل الحموض الدسمة و ثلاثيات الغليسريد في الكبد و النسيج الشحمي

- في الكبد: (المصنع الرئيس) يتحول الفائض من الغلوكوز إلى حموض دسمة عبر حلقة الأستيل تميم الإنظيم A ثم ثلاثيات الغليسريد تخزن في VLDL ← الدم

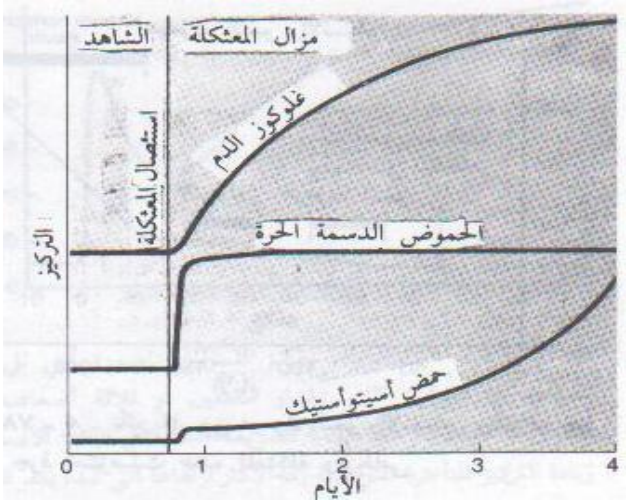
- في النسيج الشحمي: تنشطر ثلاثيات الغليسريد إلى حموض دسمة (ليباز البروتين الشحمي) تدخل الخلايا الشحمية لتتحول إلى ثلاثيات الغليسريد من جديد

يثبط الليباز المحلمه لثلاثيات الغليسريد

يحول الغلوكوز الممتص إلى ألفاغليسيروفسفات ثم غليسرول **(الأهم)** الذي يعطي مع الحموض الدسمة ثلاثيات الغليسريد

الأنسولين و استقلاب الدسم

- عند ↓ الأنسولين ← تنقلب التأثيرات السابقة، يفعل الليباز المحلمه لثلاثيات الغليسريد في النسيج الشحمي ← تحرر الحموض الدسمة و الغليسرول إلى الدم و استعمالها بدلا من الغلوكوز ← ↑ قبط الكبد للحموض الدسمة ← ↑ تشكيل الكوليسترول و الشحميات الفسفورية، و الأجسام الخلونية الناتجة عن استقلاب الدسم (حمض أسيتوأستيك، βهيدروكسي بوتيريك و الأسيتون) ← ↑ كوليسترول الدم و الخلال (حماض خلوني)



الأنسولين و استقلاب البروتين

- بان للبروتينات:

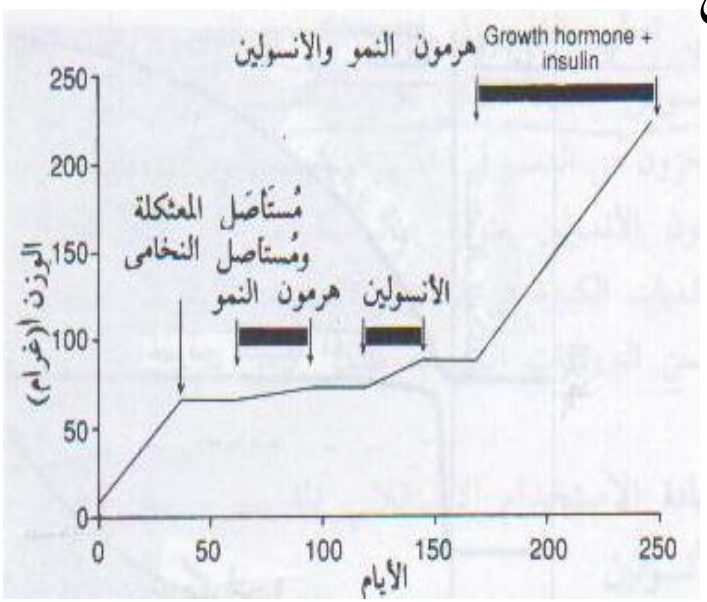
- ↑ جميع مراحل إنتاج البروتين: تأثير مباشر على الرياسات **(إيقاف-تشغيل)** انتساخ الرنا من الدنا ثم ترجمة الرنا المرسال و ↑ قبط بعض الحموض الأمينية (الفالين و اللوسين و الإيزولوسين)

- ↓ تدرك البروتين و لاسيما في العضلات

- ↓ استحداث السكر من الحموض الأمينية

- عند ↓ الأنسولين ← تبديد البروتين

- شبيه بهرمون النمو و مؤازر له: كل منهما يزيد قبط مجموعة مختلفة من الحموض الأمينية



تنظيم إفراز الأنسولين

- محرضات إفراز الأنسولين:

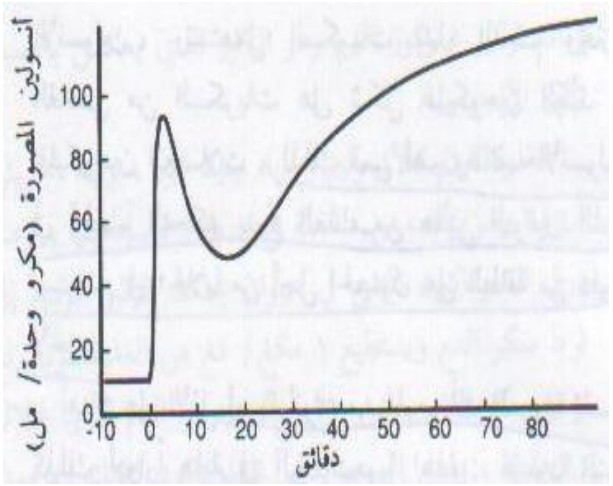
- ↑ سكر الدم (الأهم)
- بعض الحموض الأمينية (أرجينين و الليزين) **و لاسيما عند ↑ سكر الدم**
- بعض الهرمونات الدموية: الكورتيزول، هرمون النمو، الغلوكاكون، و بشكل أقل البروجستيرون و الإستروجين
- بعض الهرمونات المعوية الموضعية: الغاسترين، السكريتين، CCK (تأثير معتدل مطلق) لاستقبال الغلوكوز الممتص
- الجملة الودية و أحيانا اللاودية (ضعيف في الحالة الفيزيولوجية)

تنظيم إفراز الأنسولين

- الناظم الرئيس هو مستوى غلوكوز الدم:

- ↑ غلوكوز الدم ← ↑ أنسولين الدم على مرحلتين: كبير خلال ٣-٥ د (أنسولين مخزون) ثم انخفاض بسيط ثم ارتفاع أكبر خلال ٢-٣ سا (تصنيع جديد)

- استجابة إفراز الأنسولين للغلوكوز كبيرة و سريعة جدا، و كذلك وقف الإفراز



التبديل بين السكر و الدسم لإنتاج الطاقة

- التحكم بنوع الغذيات المستخدمة للطاقة من قبل الخلايا:

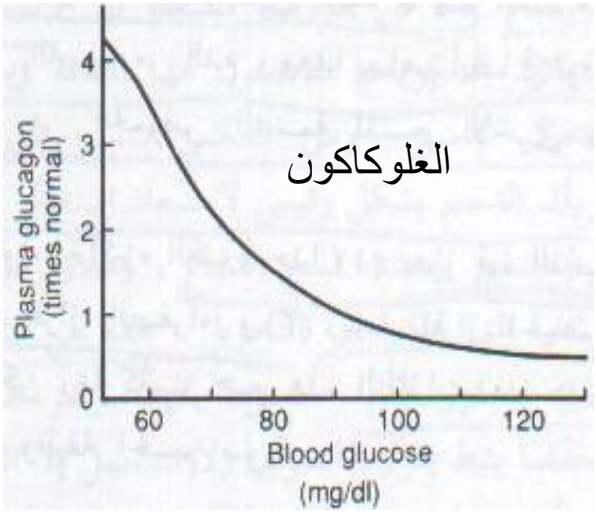
- الأنسولين يستهلك الغلوكوز لإنتاج الطاقة و يوفر الدسم
- الكورتيزول و هرمون النمو يستهلكان الدسم و يوفران الغلوكوز، لكن تأثيرات بطيئة (ساعات)
- الأدرينالين يعمل فقط أثناء الكروب: يحلل الغليكوجين و الشحم في الوقت نفسه ← ↑ كبير للحموض الدسمة و أقل للغلوكوز في الدم
- الغلوكاكون: تأثيره في تحطيم الشحوم في التراكيز العالية فقط

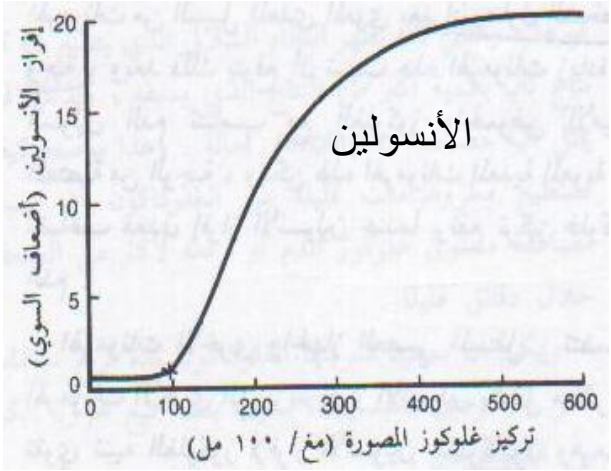
الغلوكاكون

- عديد ببتيد، يفرز من خلايا α، يعاكس الأنسولين ← ↑ سكر الدم
- الآلية:

- ↑ تحلل غليكوجين الكبد عبر سلسلة من التفاعلات الشلالية المضخمة تبدأ ب cAMP و تنتهي بالفوسفوريلاز A ← زرق الغلوكاكون يحلل كل مخزون الكبد من الغليكوجين خلال ٤ ساعات (آلية سريعة جدا)
- ↑ استحداث السكر في الكبد من البروتين و الدسم و ↑ قبط الكبد للحموض الدسمة و تحويل البيروفات إلى فسفوإينول بيروفات (آلية أبطأ)
- في التراكيز العالية : ينشط الليباز المحلمه لثلاثيات الغليسريد في النسيج الشحمي ← تحرر الحموض الدسمة و الغليسرول إلى الدم

الغلوكاكون





- يعزز قوة القلب و إفراز الصفراء و يثبط إفراز الحمض المعدي (في حالات فرط الإفراز غير الفيزيولوجبة)
- الناظم الرئيس انخفاض سكر الدم (معاكس للأنسولين)
- بعض الحموض الأمينية (أرجينين و ألانين) ← استحداث السكر (مماثل للأنسولين)
- التمرين المنهك ↑ الغلوكاكون حتى دون خفض سكر الدم (لمنع ↓ غلوكوز الدم)

السوماتوستاتين

- عديد ببتيد، يفرز من خلايا Δ، نصف عمره قصير جدا (٣ د)
- يزداد عند ↑ جميع عناصر الطعام الممتص في الدم: الغلوكوز، الحموض الأمينية و الدسمة، و عند إفراز الهرمونات المعدية المعوية الهاضمة
- يثبط الأنسولين و الغلوكاكون موضعيا على مستوى جزر لانغرهانس
- يزيد حركية المعدة و العفج و المرارة
- ينقص الإفراز و الامتصاص في السبيل المعدي المعوي
- و بالتالي يطيل مدة امتصاص الغذيات من الأمعاء ثم استهلاكها بعد الامتصاص من قبل النسج فيمنع نفادها السريع

تنظيم سكر الدم

- من المهم جدا منع التبدلات الكبيرة في مستوى سكر الدم:

- ↓ السكر ← حرمان الدماغ و الشبكية و الأقناد من الغذاء
- ↑ السكر ← ↑ الضغط التناضحي للدم و التجفاف، الإبالة التناضحية و فقد السكر في البول

- سكر الدم في الصباح قبل الإفطار ٨٠-٩٠مغ/دل، بعد ساعة من الوجبة ١٢٠-١٤٠مغ/دل، يعود إلى السوي خلال ساعتين
- العوامل الأساسية الناظمة:

- الكبد: مهم جدا، يخزن الفائض و يحرر الغلوكوز عند المخمصة
- الأنسولين الخافض للسكر و الغلوكاكون الرافع (أهميته في الكروب)
- الوطاء: ↓ سكر الدم ← تنبيه الودي (الأدرينالين) ← ↑ سكر الدم
- النقص المديد لسكر الدم ← إفراز الكورتيزول و هرمون النمو الرافعان لسكر الدم

الداء السكري

- عدم كفاية أو قدرة الأنسولين على المحافظة على استتاب سكر الدم
- ينجم عن ↓ الأنسولين أو ↓ استجابة الخلايا للأنسولين
- للوراثة دور هام: زيادة الاستعداد لتلف خلايا β بسبب مناعي أو حموي
- البدانة: تنقص حساسية خلايا β لغلوكوز الدم ← ↓ إفراز الأنسولين ، و تنقص عدد مستقبلات الأنسولين في الخلايا الهدف

الفيزيولوجيا المرضية للسكري

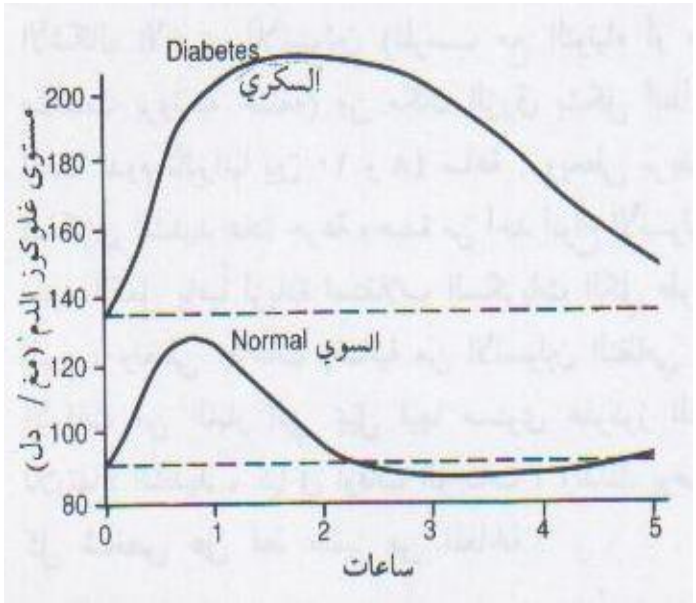
- تنتج الأعراض عن:

- ↓ استعمال الغلوكوز للطاقة ← ↑ سكر الدم ← فقد السكر في البول (العتبة هي ١٨٠مغ/دل)، ↑ الضغط التناضحي للدم و الإبالة التناضحية ← التجفاف خارج الخلوي ثم داخل الخلوي ← العطاش و تعدد البيلات حتى الصدمة الدورانية
- ↑ استعمال الدسم للطاقة ← النهم و ↑ كوليسترول الدم و التصلب العصيدي، ↑ الحموض الخلونية و الحماض و السبات الخلوني، ↓ Na^+ (يطرح مع الحموض) و $HCO3^-$
- نفاد البروتين ← ↓ الوزن و الوهن و الإنهاك العضلي

التشخيص

- عيار السكر البول: يكشف عند سكر الدم > ١٨٠مغ/دل
- عيار السكر الدموي الصيامي:

- السوي ٨٠-٩٠ حتى ١١٠مغ/دل، > ١٤٠مغ/دل ← داء سكري
- منحنى اختبار تحمل الغلوكوز: تناول ١غ غلوكوز/كغ وزن



- السوي: يصبح ١٢٠-١٤٠ ثم ينخفض إلى السوي خلال ساعتين
- السكري ارتفاع كبير > ٢٠٠مغ/دل ثم انخفاض بطيء و لا يصل القيمة السوية
- وجود الأجسام الخلونية في النفس و البول

المعالجة

- الهدف هو ضبط سكر الدم < ١٢٠مغ/دل، و تأخير حدوث الاختلاطات العينية و القلبية و الحماض الخلوني
- **الاختلاطات مرتبطة بمستوى الشحوم في الدم أكثر من مستوى السكر**
- الحمية: تناول كافة الأطعمة الأساسية بما فيها **السكريات (لتخفيف استهلاك الشحوم) و إعطاء الأنسولين اللازم**

فرط الأنسولين

- ورم غدي في جزر لانغرهانس، زرق كميات كبيرة من الأنسولين ← ↑ أنسولين الدم ← ↓ سكر الدم (صدمة الأنسولين)
- المتأذي الرئيس هو الدماغ:

- عند سكر الدم ٥٠-٧٠مغ/دل: فرط استثارة الجملة العصبية ← هياج، أهلاسات، ارتعاش و تعرق
- عند سكر الدم ٢٠-٥٠مغ/دل: اختلاجات و السبات

- المهم التمييز بين سبات السكري و نقص السكر: الخلون و التنفس السريع في السكري
- في سبات نقص السكر يعطى الغلوكوز وريديا، و أحيانا الغلوكاكون و الأدرينالين