السكري

د. أسامة مخزوم

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

كيمياء حيوية سريرية | Clinical Biochemistry

مرحباً!

ما زلنا نبدع بعيداً عن الروتين الرتيب

لنعود اليوم إلى المحاضرة الأولى من مقرر الدكتور

مع كوكب بون بون

الفقرة	الصفحة
مقدمة	2
تنظيم استتباب الغلوكوز	2
الأنسولين	6
مراحل اصطناع الأنسولين	6
إفراز الأنسولين	7
أفعال الأنسولين	10
تصنيف السكري	17
عوامل الاختطار للإصابة بالسكري النمط الثاني	20
تشخيص السكري	22
أعراض السكري	23

السكري Diabetes Mellitus

مقدمة:

تعريف:

السكري مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية تشترك فيما بينها بإرتفاع سكر الدم Hyperglycemia،

وتنتج غالبا عن عوز الأنسولين النسبي أو المطلق.

الوبائيات والانتشار

- ارتفع المعدل العالمي للإصابة بالسكري بشكل كبير خلال العقدين الأخيرين، حيث بلغ عدد المصابين به 451 مليوناً في عام 2017، في حين يقدر عدد المصابين بعدم تحمل السكر حوالي 374 مليوناً، ومن المتوقع أن يصل عدد مرضى السكري إلى أكثر من 693 مليوناً عام 2045.
- بين مركز المكافحة للأمراض والوقاية منها Centers for Disease Control and Prevention (CDC) في الولايات المتحدة الأمريكية أن حوالي 30.3 مليون شخصاً أو ما يعادل 9.4٪ من التعداد السكاني في أمريكا هم مصابون بالسكري حتى عام 2015.
- بلغت نسبة مرضى السكري المشخص في سورية حتى عام 2016 حسب تقارير منظمة الصحة العالمية 11.9٪.

تنظيم استتباب الغلوكوز Glucose homeostasis

فكرة

معنى استتباب الغلوكوز أن يبقى سكر الدم مضبوطا بين 70-100 mg/dl في حالة الصيام أو الطعام.

يعود استتباب الغلوكوز إلى التوازن بين إنتاج الكبد للغلوكوز وقبط الغلوكوز المحيطي واستهلاكه. الأنسولين هو المنظم الأكثر أهمية في هذا التوازن الاستقلابي، لكن يوجد عوامل أخرى تتدخل مثل عوامل عصبية وهرمونات أخرى مثل الغلوكاكون الذي يفرز من خلايا ألفا في البنكرياس عند انخفاض مستويات سكر الدم ويحرض على تحلل الغليكوجين glycogenolysis واستحداث السكر gluconeogenesis في الكبد.

بعد الوجبات، يحرض الغلوكوز على زيادة مستويات الأنسولين وتناقص مستويات الغلوكاكون مما يؤدي إلى عكس العمليات السابقة.

الهرمونات التي تتحكم في مستويات السكر في الدم

الأنسولين	غلوكاغون	كورتيزول	هرمون النمو	ابنفرين	نورابنفرين
الوحيد الخافض للسكر	باقي الهرمونات كلها رافعة لسكر الدم				

تنظيم استتباب الغلوكوز يتم بعدة آليات:

١. قبط الغلوكوز المحيطي.
٢. تصنيع / تحلل الغليكوجين.
٣. تحويل الغلوكوز الفائض لمركبات أخرى او تحويل مركبات أخرى لغلوكوز.

في حال تناول وجبة:

سيرتفع مستوى السكر في الدم.

١. سيتم قبط الغلوكوز المحيطي (استعمال السكر):

تدخيل جزيئات الجلوكوز داخل خلايا لتغذيتها. الخلايا ستأخذ **حاجتها فقط** من الغلوكوز.

وفي حال بقي لدينا سكر فائض:

٢. سيتم تخزين الغلوكوز على شكل غليكوجين في الكبد والعضلات

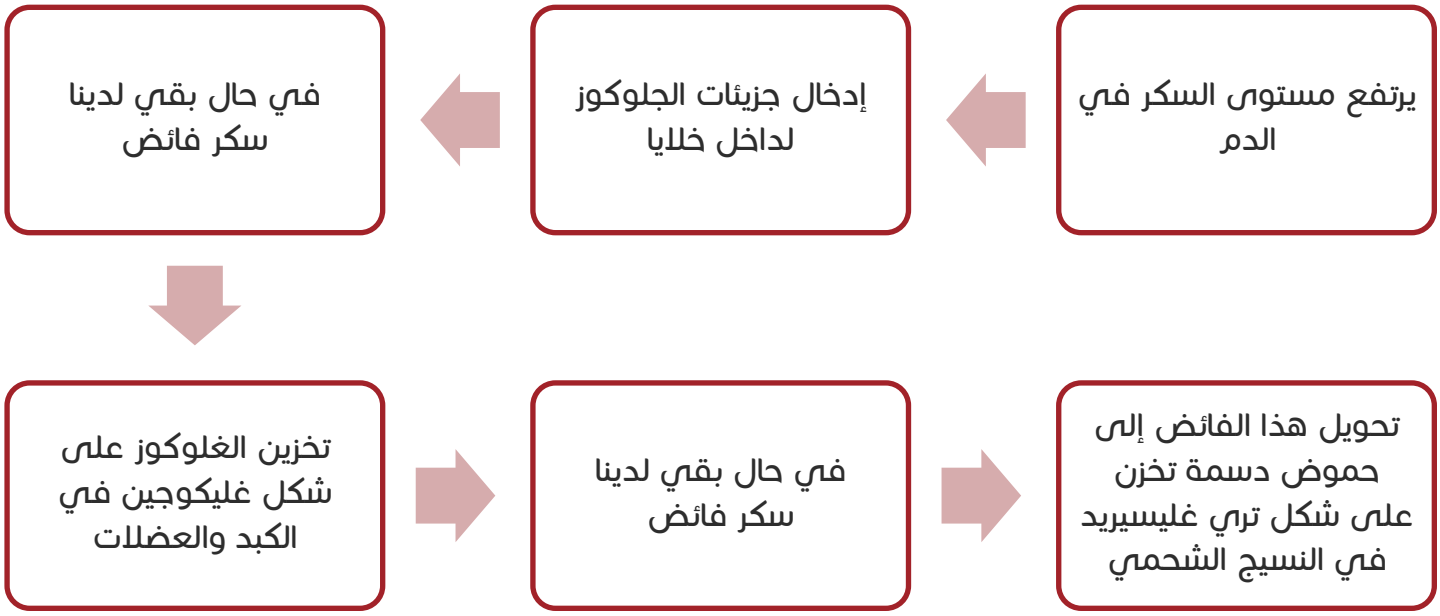
وأيضاً التخزين لحد معين. وفي حال بقي لدينا فائض من السكر في الدم:

٣. سيتم تحويل هذا الفائض الى حموض دسمة تخزن على شكل تري غليسيريد في النسيج الشحمي.

توضيح

قد ما بدكم النسيج الشحمي بيساع، كلما أكلنا حلو أكثر كلما تخزن أكثر وإذا يعني صار وزن زائد المهم تحلينا.

الخلاصة: رح يبقى سكر الدم مضبوط.



في حالة الصيام:

١. تحلل الغليكوجين في العضلات والكبد ليبقى السكر مضبوط.

ما الفرق بين غليكوجين الكبد والعضلات؟

غليكوجين العضلات	غليكوجين الكبد
بخيل تتغذى به فقط العضلات[1]	كريم لصالح الجسم كاملاً

بعد صيام 18 ساعة أو أقل في حال بذل الجهد: انتهى الغليكوجين في الكبد والعضلات.

٢. سيتم تحلل نسيج الشحمي:

تري غليسريد ← حموض الدسمة + غليسرول ← استقلاب الحموضة الدسمة ← طاقة

ملاحظة

ليست كل الأنسجة تستطيع الاعتماد على الحموض الدسمة لتحصل على الطاقة.
الدماغ والكريات الحمراء لديها مشكلة في استخدام الأحماض الدسمة كمصدر للطاقة
والسبب في الكريات الحمراء أن استقلاب الأحماض الدسمة يتم في الميتاكوندريا ولا تمتلكها الكريات الحمراء.
أما الدماغ فلا تستطيع الأحماض الدسمة عبور الحاجز الدماغي الشوكي.

[1] هو صح بخيل بس معه حق ويكثر خيره لأن العضلات أكبر مستهلك للغلوكوز.

طيب من وين جيب غلوكوز لحتى غذي الكريات الحمراء والدماغ؟

٣. يتم استحداث السكر من مصادر غير سكرية.

ما هي المصادر غير السكرية لنصنع منها غلوكوز؟

١. الأحماض الأمينية (المصدر الأقل أهمية): الأحماض الأمينية الفائضة لا تخزن فتتحول لسكر.
٢. غليسرول الناتج عن تحلل النسيج الشحمي (المصدر الثاني بالأهمية).
٣. اللاكتات (أهم مصدر): وهي تأتي من التنفس اللاهوائي للكريات الحمراء.

EXTRA

ملاحظه مهمة:
الجسم عند الحاجة يحول السكر لحموض دسمة ولكن الحموض الدسمة لا تتحول لسكر.

إضافة الدكتور

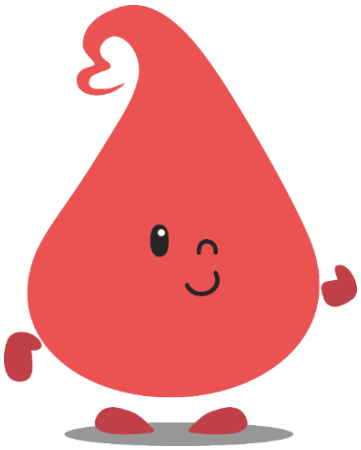
ملاحظة:

العضلات في الحالة الطبيعية	الأكسدة هوائية	لا تعطي لاكتات
العضلات في حالة الجهد	الأكسدة لا هوائية	تعطي لاكتات	تعضيل

معلومة مهمة: في حال تحلل السكر يتم تحول الغلكوز إلى جزيئتي بيروفات.

البيروفات في بيئة هوائية	ميتاكوندريا	تتحول لأسيتيل كو أنزيم	حلقة كريبس	طاقة
البيروفات في بيئة لا هوائية	تعطي لاكتات	في الكبد	غلوكوز	

بيئة لا هوائية = عضلات عند الجهد أو كريات دم حمراء لا تحوي ميتاكوندريا.



إذاً في حالة الصيام يبقى السكر مضبوط.

الأنسولين

مراحل اصطناع الأنسولين

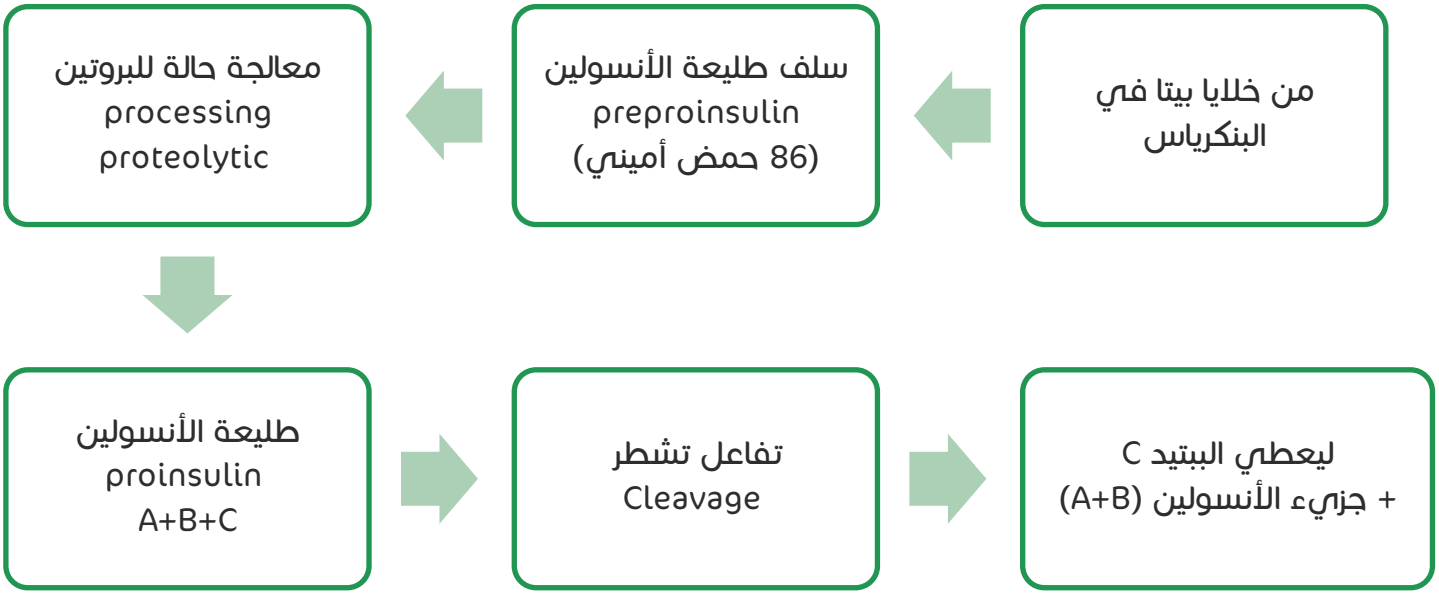
ينتج الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس.

١. يتم تصنيعه في البدء على شكل سلسلة ببتيدية تتألف من 86 حمضاً أمينياً ويسمى سلف طليعة الأنسولين preproinsulin.

٢. تتشكل بعدها طليعة الأنسولين proinsulin عبر معالجة حالة للبروتين processing proteolytic ويتكون من سلسلة عديدة الببتيد chain polypeptide تنقسم إلى السلسلة A (21 حمضاً أمينياً) والسلسلة B (30 حمضاً أمينياً) ويربط بينهم سلسلة ببتيدات تسمى الببتيد C.

٣. يتعرض جزيء طليعة الأنسولين إلى تفاعل تشطر Cleavage ليعطي الببتيد C وجزيء الأنسولين المكون من السلسلتين A وB متصلتين ببعضهما بجسور ثنائية الكبريت.

٤. يتم تخزين جزيء الأنسولين الناضج والببتيد C معاً داخل حبيبات إفرازية secretory granules ضمن خلايا بيتا ويفرزان سوياً (الشكل 1).



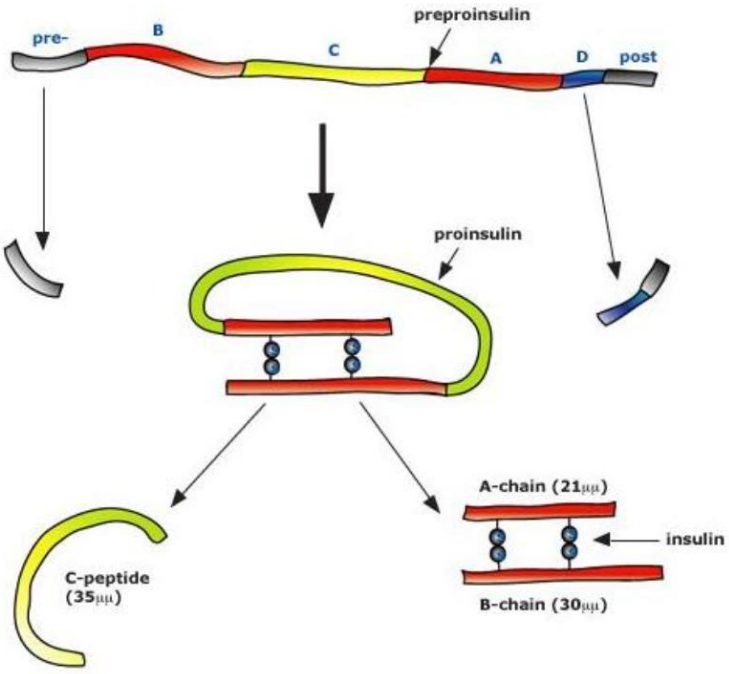
- الأنسولين الناضج عبارة عن سلسلتين A وB فقط.

EXTRA

كيف نميز الأنسولين داخلي المنشأ عن الأنسولين خارجي المنشأ؟
نعاير الببتيد C

إضافة الدكتور

فقرة باللون الأخضر
لدعم المنتخب الأخضر



الشكل (1): تفاعل تشطر طليعة الأنسولين وتحوله إلى الأنسولين والببتيد C

إفراز الأنسولين

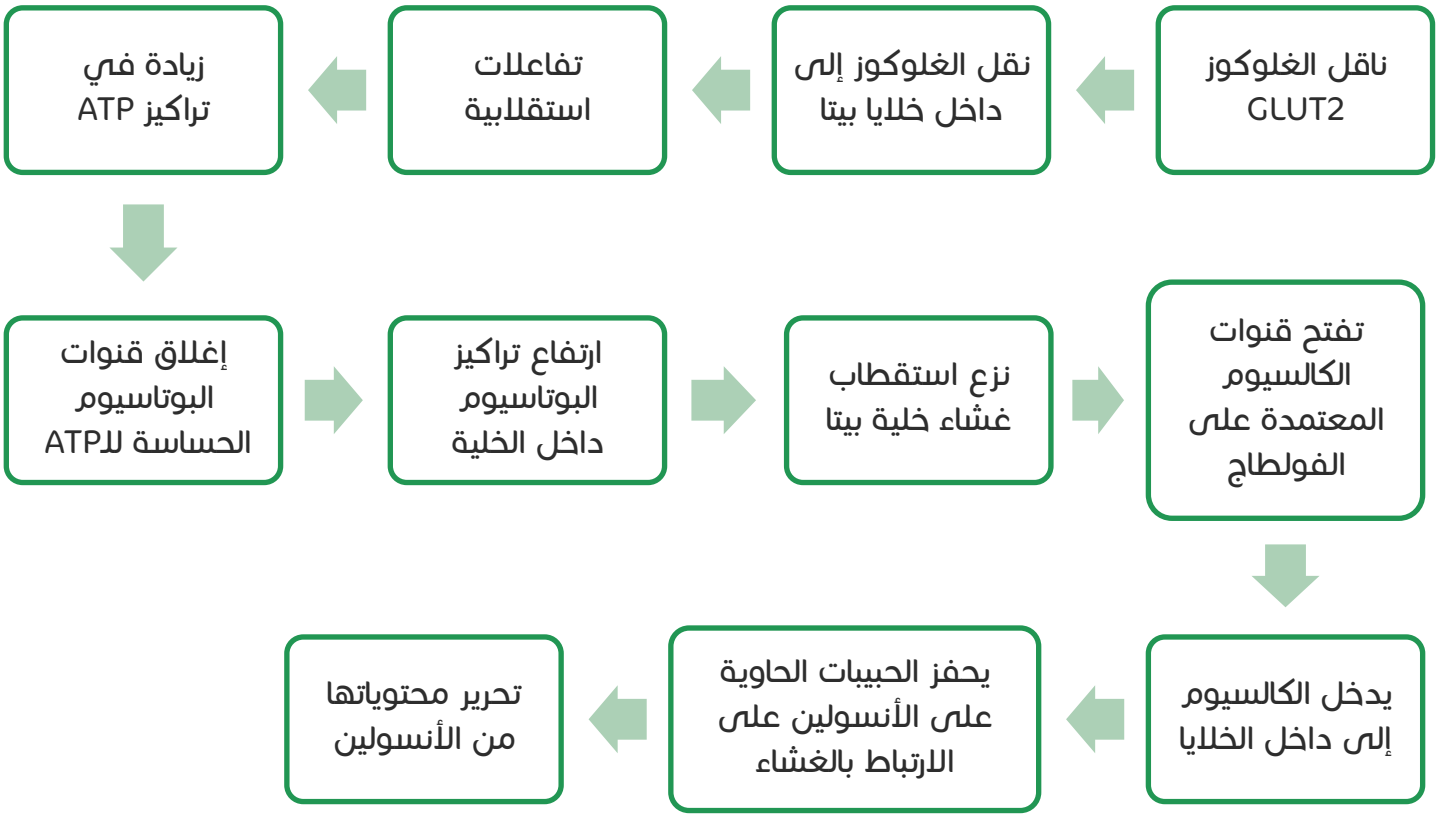
- يرتبط إفراز الأنسولين مع مستويات غلوكوز الدم والذي يعد المحرض الأساسي لإفرازه، حيث يزداد إفرازه بسرعة استجابة لارتفاع غلوكوز الدم (بعد الوجبات مثلا).
- إن تحريض الغلوكوز لإفراز الأنسولين يبدأ بنقل الغلوكوز إلى داخل خلايا بيتا عبر ناقل الغلوكوز GLUT2.
- يبدأ الغلوكوز بعد دخوله بتفاعلات استقلابية وينتج عن ذلك زيادة في تراكيز ATP (Adenosine triphosphate) والتي تسبب إغلاق قنوات البوتاسيوم الحساسة للـATP .. (ATP-sensitive K channel).

شرح ذلك: عند تراكم الغلوكوز في الدم يتفعل أنزيم غلكوكيناز فيقوم بتحويل الغلوكوز إلى:

غلوكوز ← غلوكوز -6- فوسفات ← بيروفات ← أستيل كو أنزيم ← ATP

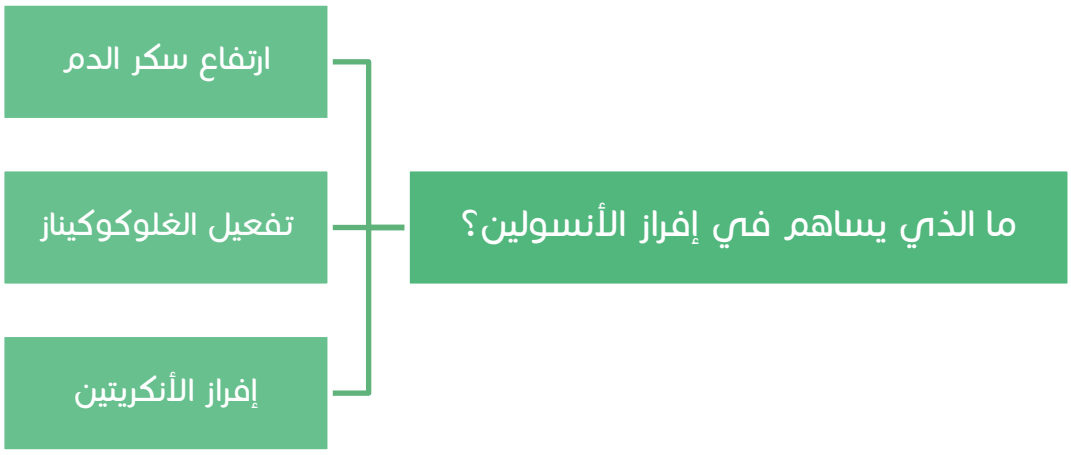
- هذه التفاعلات الاستقلابية لصالح إفراز الأنسولين.
- يؤدي هذا إلى ارتفاع تراكيز البوتاسيوم داخل الخلية وبالتالي نزع استقطاب غشاء خلية بيتا، نتيجة لذلك تفتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولطاج calcium channels voltage-dependent ويدخل الكالسيوم إلى داخل الخلايا، والذي يحفز الحبيبات الحاوية على الأنسولين على الارتباط بالغشاء وتحرير محتوياتها من الأنسولين.

- ملاحظة: دائماً يكون الكالسيوم في الخارج لذلك دخوله إشارة، والإشارة هنا تحرير الأنسولين.

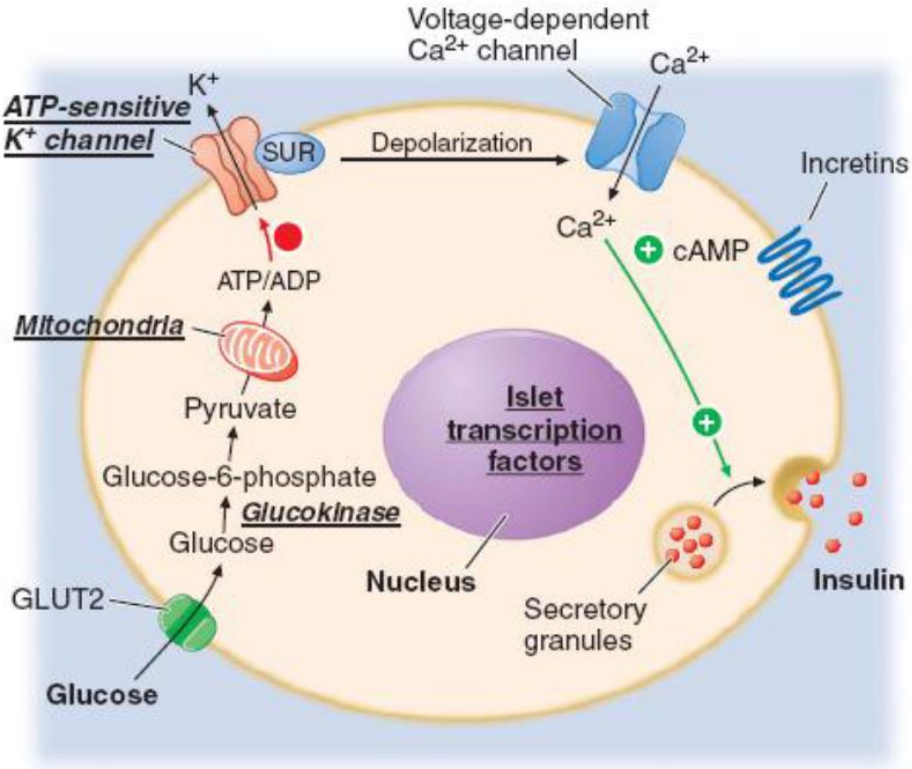


- يفرز **الانكريتين** من الخلايا العصبية الصماوية neuroendocrine cells للمسلك الهضمي بعد ابتلاع الطعام، ويقوم بتضخيم عملية إفراز الأنسولين المحرض بالغلوكوز وتثبيط إفراز الغلوكاكون.
- ومن أقوى الانكريتينات الببتيد المشابه للغلوكاكون -1 (GLP-1) Glucagon-like peptide ، حيث يفرز من خلايا في الأمعاء الدقيقة ويحفز إفراز الأنسولين **فقط في حال تجاوزت قيم غلوكوز الدم المستوى الصيامي.**

- ملاحظة: الأنكريتين مشابه للغلوكاغون بالبنية فقط ومعاكس له بالفعل فهو يقوم بتضخيم إشارة الأنسولين.

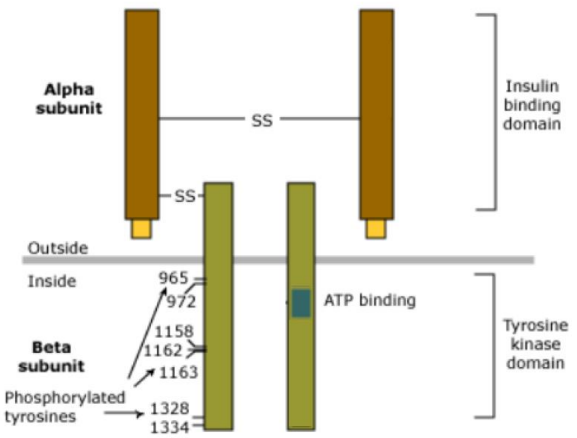


ويمثل الشكل 2 آلية مبسطة لتحرير الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس.

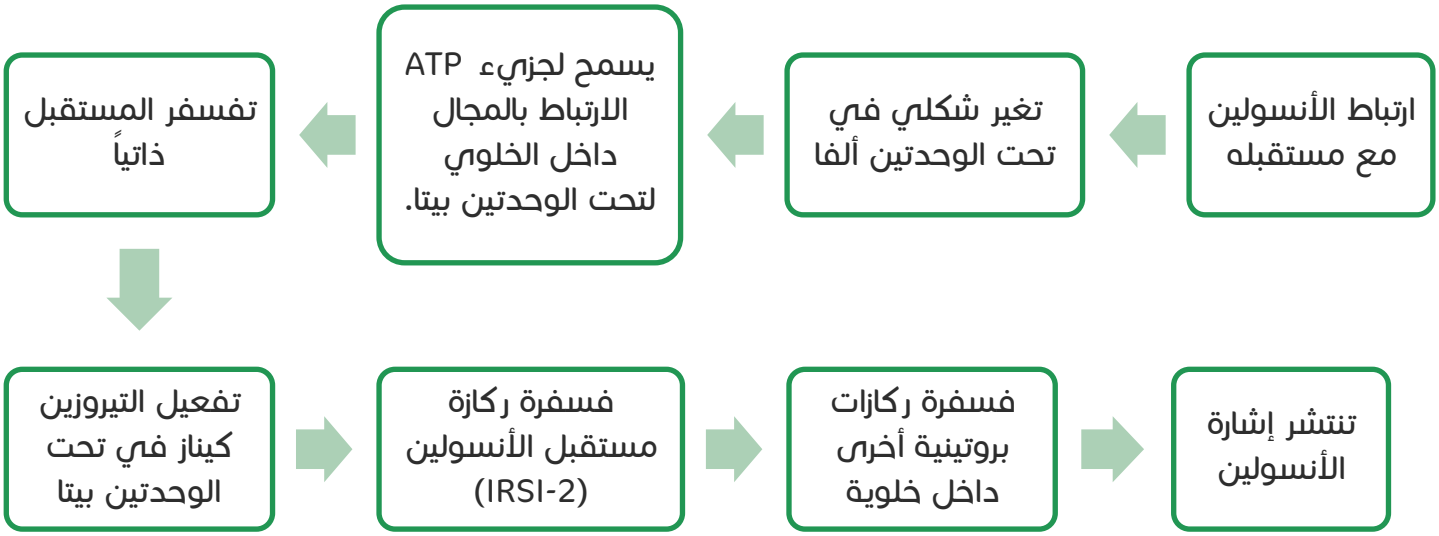


الشكل (2): آلية تحرير الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس

- يبدأ فعل الأنسولين بارتباط الأنسولين مع مستقبله رباعي القسيمات tetrameric receptor على الغشاء الخلوي للخلايا الهدف، وهو عبارة عن بروتينات سكرية غشائية تتألف من تحت وحدتين ألفا منفصلتين رابطتين للأنسولين وتحت وحدتين بيتا لتنبيغ الإشارة signal transduction.
- يؤدي ارتباط الأنسولين بمستقبله إلى تغير شكلي في تحت الوحدتين ألفا والذي سيسمح لجزيء ATP الارتباط بالمجال داخل الخلوي لتحت الوحدتين بيتا.
- يؤدي هذا إلى تفعيل التيروزين كيناز في تحت الوحدتين بيتا والتي تفسفر المستقبل ذاتيا. يفسفر المستقبل المفسفر ركازات بروتينية أخرى تبدأ بركازة مستقبل الأنسولين insulin-receptor substrate 1و2 (IRSI-2).
- تنتشر إشارة الأنسولين بعدها عبر فسفرة ركائز أخرى داخل خلوية.



الشكل (3): بنية مستقبل الأنسولين رباعي القسيمات، حيث يتألف من تحت وحدتين ألفا رابطتين للأنسولين وتحت وحدتين بيتا لهما فعالية تيروزين كيناز الذي يفسفر ثمالات تيروزين خاصة



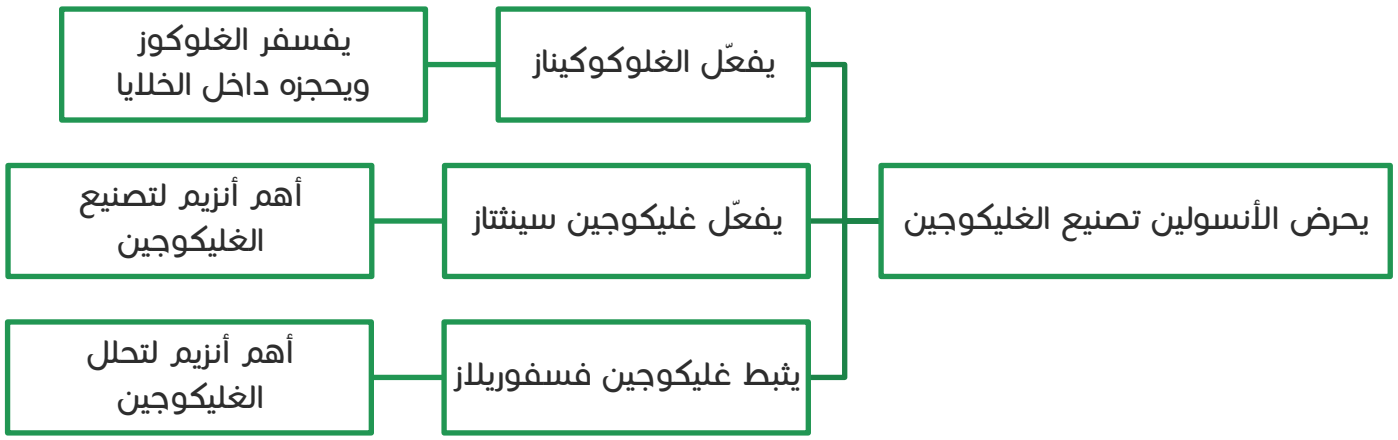
أفعال الأنسولين

١. يعمل لصالح تصنيع الغليكوجين.
٢. تصنيع حموض دسمة من السكر الفائض.
٣. لا يعمل لصالح استحداث السكر من مصادر غير سكرية.

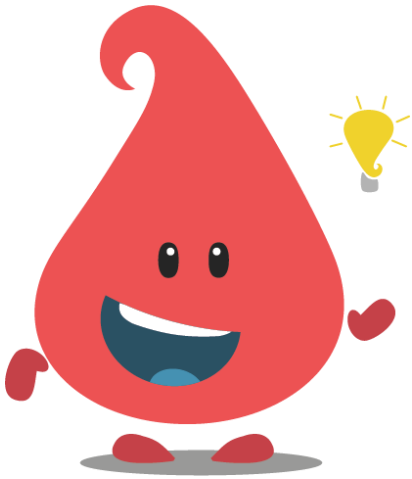
الأنسولين هرمون ابتنائي Anabolic يحث على تخزين الكربوهيدرات، والشحوم وتصنيع البروتين، وتشمل تأثيراته التالي:

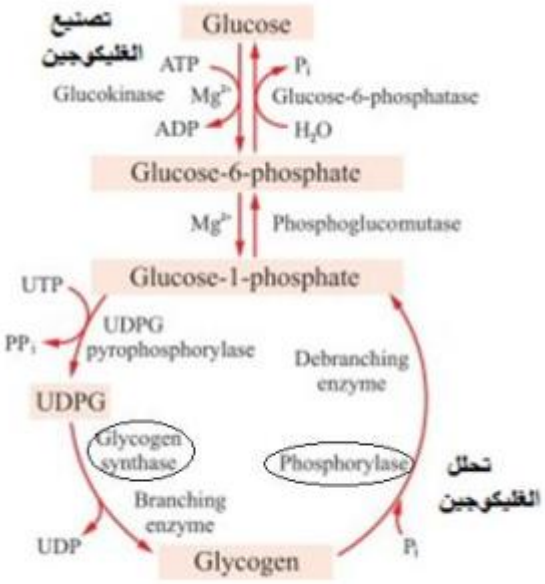
١. تأثيره على الكربوهيدرات:

زيادة تصنيع الغليكوجين ومعاكسة تدركه؛ يحرض الأنسولين تصنيع الغليكوجين حيث يفعّل إنزيم الغلوكوكيناز الذي يفسفر الغلوكوز ويحجزه داخل الخلايا، كما يفعّل الأنسولين إنزيم غليكوجين سنتاز ويثبط إنزيم غليكوجين فسفوريلاز بشكل غير مباشر وكله لصالح تصنيع الغليكوجين وإنقاص تدركه.



- ملاحظة: الأنسولين يفعل الغليكوجين سينثاز ويثبط غليكوجين فوسفوريلاز، والغلوكاكون يعمل بشكل معاكس.

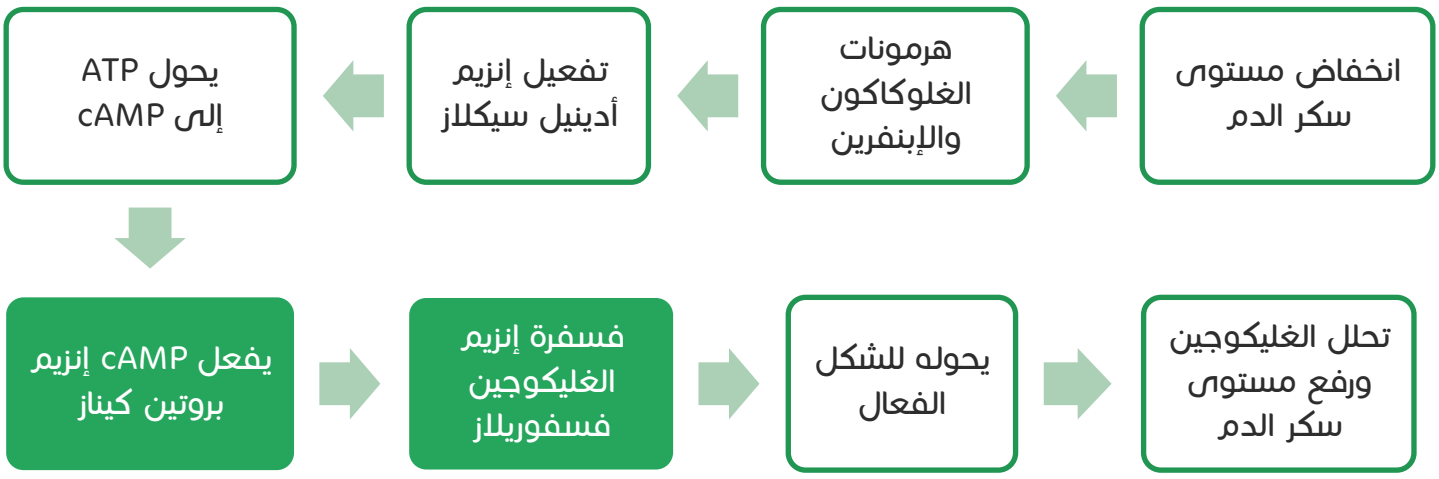




الشكل(4): مراحل اصطناع الغليكوجين وتحلله

بالنسبة لأنزيم غليكوجين فسفوريلاز فإنه يتواجد على شكل فعال A أو غير نشط B
إن فسفرة غليكوجين فسفوريلاز تحوله من الشكل B غير الفعال إلى الشكل الفعال A.

- تقوم هرمونات الغلوكاكون والإبنفرين بتفعيل إنزيم أدينيل سيكلاز والذي يحول ATP إلى cAMP مرسال ثانوي داخل الخلية ينقل إشارة الهرمون.
- يفعل cAMP إنزيم بروتين كيناز لتفعيل بروتينات فسفرة.
- يفسفر إنزيم بروتين كيناز بعد عدة مراحل إنزيم الغليكوجين فسفوريلاز ويحوله للشكل الفعال، وبالتالي لصالح تحلل الغليكوجين ورفع مستوى سكر الدم، لذا تتفعل هذه الهرمونات عند انخفاض مستوى سكر الدم.

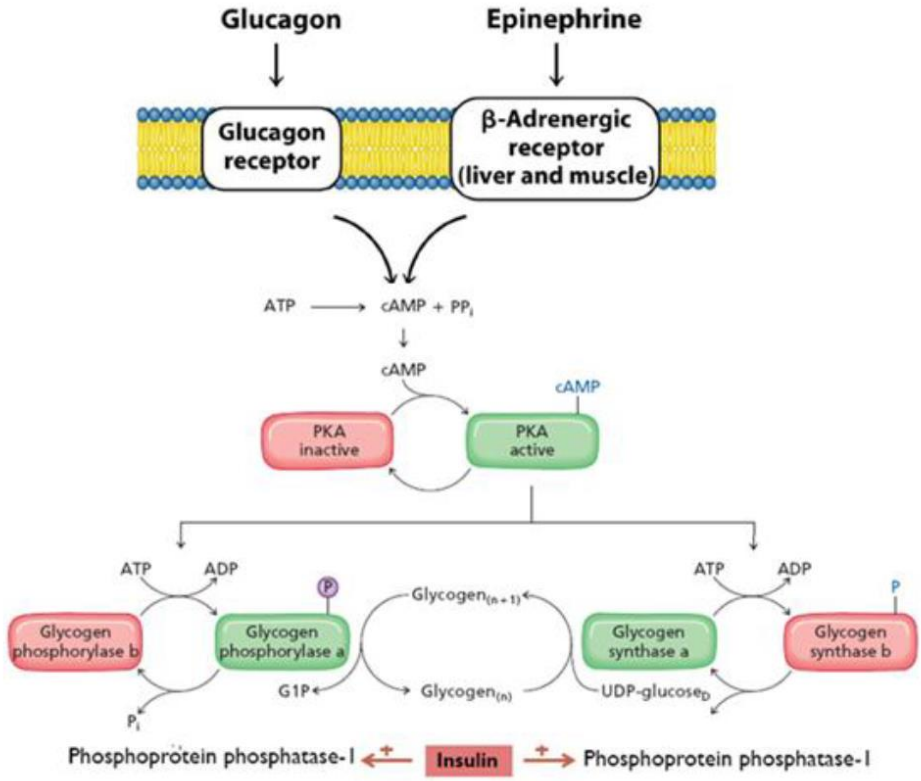


- **يقوم الأنسولين بمعاكسة تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز** من قبل الغلوكاكون والإبينفرين وذلك عبر تفعيل إنزيم فسفو دي إستراز الذي **يخرب cAMP** المتشكل بالإضافة لتفعيل إنزيم فسفوبروتين فسفاتاز (**نازع فسفرة**) الذي يزيل ذرات الفوسفات المضافة من الكيناز، وبالتالي **معاكسة** خطوات **تفعيل** الغليكوجين فسفوريلاز، وهذا لصالح خفض سكر الدم.

بالنسبة لإنزيم غليكوجين سنتاز فإنه يتواجد على شكل فعال a أو غير نشط b
إن فسفرة غليكوجين سنتاز تحوله إلى الشكل غير الفعال B.

- كما ذكرنا آنفاً فإن هرمونات الغلوكاكون والإبينفرين تفعل إنزيم بروتين كيناز الذي يفسفر غليكوجين سنتاز ويحوله **للشكل غير الفعال**، أي لصالح **تثبيط اصطناع الغليكوجين** وزيادة قيم سكر الدم.
- **يعاكس الأنسولين** هذه التأثيرات عبر معاكسة تفعيل البروتين كيناز (كما ذكر آنفاً) وبالتالي معاكسة تثبيط غليكوجين سنتاز، وهذا **لصالح تصنيع الغليكوجين** وخفض سكر الدم.

- ملاحظة: الفعل للغلوكاغون ورد الفعل يكون للأنسولين.



إنقاص استحداث الغلوكوز:

يثبط الأنسولين استحداث السكر gluconeogenesis بشكل غير مباشر عبر تثبيط تدفق الركازات الضرورية لاستحداث السكر مثل الغليسرول (الذي قد ينتج عن حل الشحوم الثلاثية من النسيج الشحمي والأنسولين يثبط هذا الانحلال).

تحفيز استعمال الغلوكوز Glucose utilization:

- يحفز الأنسولين قبط الغلوكوز المحيطي في العضلات الهيكلية والنسيج الشحمي عبر ناقل الغلوكوز GLUT-4.
- يقع هذا الناقل ضمن الهيولى وإن ارتباط الأنسولين مع مستقبله يؤدي إلى انتقاله إلى الغشاء الخلوي لتسهيل عبور الغلوكوز إلى داخل هذه الخلايا (بعد الوجبات مثلاً).
- علماً أنه في الحالات الطبيعية فإن أغلب قبط الغلوكوز المحيطي المحرض بالأنسولين يتم في العضلات، في حين تكون مساهمة النسيج الشحمي أقل من 10٪.
- إنتاج الطاقة من الغلوكوز (التخلص من الغلوكوز) يبدأ بدخوله بتحلل السكر لإنتاج البيروفات، والتي تتحول إلى أستيل كو- A الذي يدخل حلقة كريبس.
- يعزز الأنسولين زيادة استخدام الغلوكوز عبر زيادة تحلل السكر glycolysis في العضلات والنسيج الشحمي وإنتاج البيروفات عبر تفعيل إنزيمات غلوكوكيناز، فسفوفركتوكيناز-1، بيروفات كيناز، كما يحفز الأنسولين إنزيم بيروفات ديهيدروجيناز الذي يحول البيروفات إلى أستيل كو-A الذي يدخل حلقة كريبس. (الشكل 5).

- الخلاصة: الأنسولين يعزز تحلل الغلكوز ويعزز حلقة كريبس.

شرح مبسط للمخطط في الشكل 5:

في حال تحلل السكر:

يقوم أنزيم Hexo kinase بفسفرة الغلوكوز وتحويله إلى غلوكوز -6- فوسفات ثم يتحول إلى فركتوز -6- فوسفات ثم يخضع إلى فسفرة ثانية بواسطة أنزيم phospho fructokinase فيتحول الى فركتوز6-1- بيفوسفات ثم ينشطر هذا المركب إلى مركبين دي هيدروكسي أسيتون فوسفات وغليسر ألدهيد-3-فوسفات.

وبالنهاية نتابع عملية التحلل نصل لمركب Phospho enolpyruvate وبواسطة أنزيم pyrovat kinase يتحول إلى بيروفات فيقوم أنزيم بيروفات دي هيدروجيناز بتحويل البيروفات إلى أستيل كو أنزيم A ثم يدخل حلقة كريبس وينتج لدينا طاقة.

(هذا ما يدعى باستعمال السكر داخل الخلايا).

أهم الأنزيمات التي يفعلها الأنسولين في المسار:
- Hexo kinase
- Phospho frectokinase
- Pyrovat kinase

تفعيلهم على وجه الخصوص يفعل مسلك تحلل السكر وأيضاً الأنسولين يفعل معهم أنزيم بيروفات دي هيدروجيناز لتحويل البيروفات إلى أسيتيل كو أنزيم A وإنتاج ATP.

أنزيم Hexo kinase يفسفر الغلوكوز

يحوله إلى غلوكوز-6- فوسفات

يتحول إلى فركتوز-6- فوسفات

أنزيم phospho fructokinase

فسفرة ثانية

يتحول إلى فركتوز6-1- بيفوسفات

ينشطر هذا المركب إلى مركبين

دي هيدروكسي أسيتون فوسفات + غليسر ألدهيد-3- فوسفات

نتابع عملية التحلل

نصل لمركب Phospho enolpyruvate

أنزيم pyrovate kinase

يحوله إلى بيروفات

أنزيم بيروفات دي هيدروجيناز

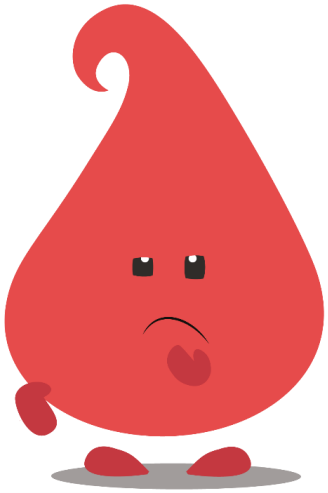
يحول البيروفات إلى أستيل كو أنزيم A

يدخل حلقة كريبس

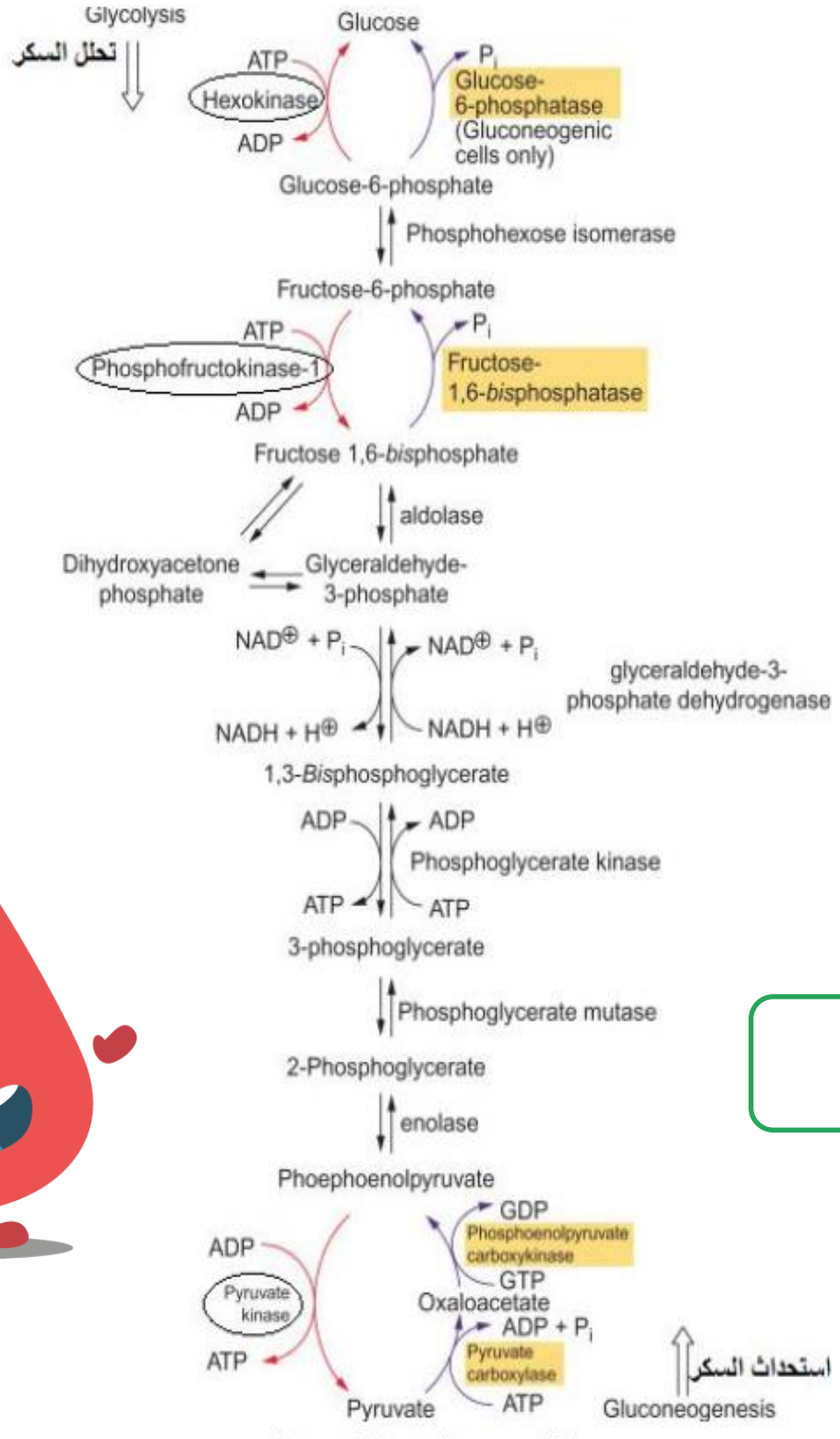
ينتج لدينا طاقة

الخلاصة:

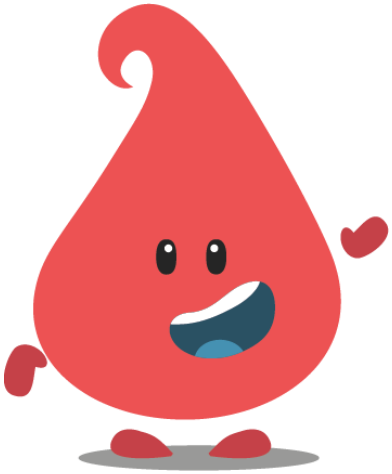
- الأنسولين يحفز الخلايا على استهلاك السكر بعملية تحلل السكر، وهذا ما يسمى تحفيز استعمال السكر داخل الخلية.
- تستعمل الخلية السكر بتحويل الغلوكوز إلى جزيئتي بيروفات، ثم البيروفات تعطي أستيل كو A ويدخل ضمن حلقة كريبس ويعطي طاقة.



أنا وعم دور على الشكل 5 بعد كل هالشرح "المبسط"



الشكل (5): مراحل استحداث السكر وتحلله

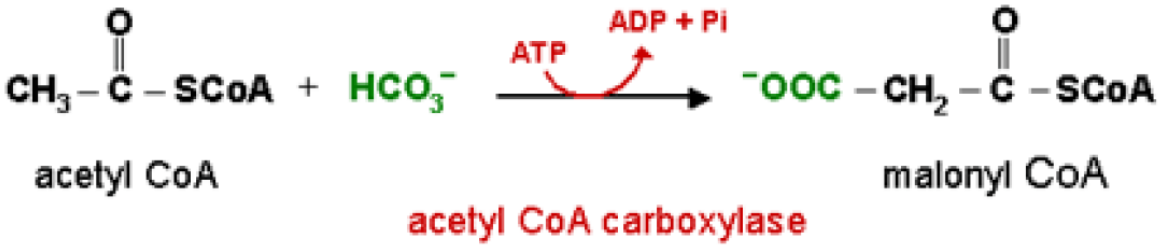


ترااا وصلنا

٢. تأثير الأنسولين على الشحوم:

استقلاب الشحوم: يعزز الأنسولين تخزين ثلاثيات الغليسيريد في النسيج الشحمي، ويثبط تحلل الشحوم lipolysis.
يتم ذلك عبر عدة آليات:

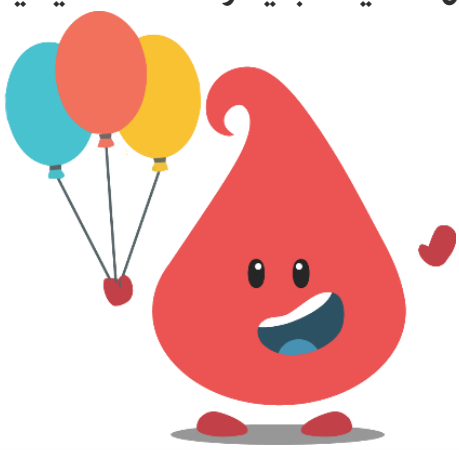
- يتم تحويل الغلوكوز الفائض في الكبد وذلك بعد إشباع الكبد بالغليكوجين إلى الأحماض الدهنية، حيث يقوم الأنسولين بتحفيز إنزيم أستيل كو-A كربوكسيلاز، الذي يحول أسيتيل كو-A الناتج عن تحلل السكر إلى مالونيل كو-A (ركازة تصنيع الأحماض الدسمة) والذي يتحول بالنهاية إلى أحماض دهنية. تخرج الأحماض الدهنية من الكبد إلى الدم على شكل بروتينات شحمية lipoproteins وتوفر الأحماض الدهنية الحرة لمختلف الأنسجة خاصة النسيج الشحمي الذي يصنع منها ثلاثيات الغليسيريد (الشكل 6).
- يحرض الأنسولين دخول الغلوكوز إلى داخل خلايا النسيج الشحمي والذي يمكن أن يتحول إلى الغليسيرول في سبيل تحلل السكر (بدءاً من ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات) ويعطي ثلاثيات الغليسيريد بوجود الأحماض الدهنية.
- يثبط الأنسولين (لأنه هرمون ابتناء) إنزيم ليبوبروتين ليباز داخل النسيج الشحمي وبالتالي يثبط حلمهة ثلاثيات الغليسيريد ويساهم هذا بشكل غير مباشر بإنقاص استحداث السكر في الكبد عبر تقليل تدفق ركازات استحداث السكر إلى الكبد.



الشكل (6): المرحلة البدئية في تصنيع الأحماض الدهنية بدءاً من أسيتيل كو-أ ومصدر لـ CO_2 حيث يتشكل مالونيل كو-أ

٣. تأثير الأنسولين على البروتينات:

استقلاب البروتينات: يعزز الأنسولين دخول الحموض الأمينية إلى داخل الخلايا الكبدية والعضلات الهيكلية **لتصنيع البروتين**، وينقص من تدركه.



استعدوا؛ حان وقت زيارة كوكب بون بون!
اضغط علي؛ أنا بشتغل تحت الضغط

تصنيف السكري

يصنف السكري تبعا لمنظمة الصحة العالمية WHO وجمعية السكري الأمريكية American Diabetes Association (2018 ADA) إلى:

١. سكري النمط الأول Type1 Diabetes.
٢. سكري النمط الثاني Type2 Diabetes.
٣. سكري حملي Gestational Diabetes Mellitus (GDM): حالة أقرب لعدم تحمل السكر نتيجة تبدل الهرمونات، يعود السكر لقيمه الطبيعية بعد الولادة لكن المرأة التي تصاب به مؤهبة للإصابة بالسكري بعد ٤٥ سنة.
٤. أنماط أخرى (الجدول 1).

- أمراض البنكرياس: التهاب بنكرياس مزمن _سرطان البنكرياس.
- أمراض الغدد الصماء: متلازمة كوشينغ (فرط كورتيزول>> ارتفاع سكر الدم)

التصنيف	الإمراضية
سكري النمط الأول	✓ تخرب خلايا بيتا بآلية مناعية ذاتية غالباً. ✓ نقص أنسولين مطلق.
سكري النمط الثاني	✓ مقاومة للأنسولين مع خلل في إفراز الأنسولين. ✓ نقص أنسولين نسبي.
سكري حملي	✓ عدم تحمل الغلوكوز خلال الحمل نتيجة تبدلات هرمونية استقلابية، يحدث لدى 7% من الحوامل في الولايات المتحدة الأمريكية.
أنماط أخرى	✓ عيوب وراثية في وظيفة خلايا بيتا. ✓ عيوب وراثية في عمل الأنسولين. ✓ أمراض البنكرياس. ✓ أمراض الغدد الصماء. ✓ السكري المحرض بالأدوية مثل الستيروئيدات القشرية، التيازيد، منبهات البيتا. ✓ السكري المترافق مع متلازمات وراثية أخرى.

الجدول (1): تصنيف السكري تبعاً لمنظمة الصحة العالمية WHO وجمعية السكري الأمريكية ADA

ملاحظة: نوع جديد من أنواع السكري وهو النوع الأكثر شيوعاً في سوريا، السكري الذي يحدث بسبب الزعل.
والسبب: أن المريض يكون مصاباً بالسكري قبل عدة سنوات ولا يعلم بإصابته (مثلاً السكري 200 والأعراض ضعيفة ومو حاسس على حاله)
بعد الزعل المريض فقد وعيه وبعد ما أخدناه على المشفى طلع السكري 400 فتم تشخيصه أنه صار معه سكري على زعل.
طبعا التشخيص الصحيح أنه مريض سكر نمط ثاني وشُخّص بعد الزعل.

السكري النمط الأول Type1 Diabetes

- يشكل السكري النمط الأول ٪10-5 من نسبة مرض السكري.
- سمي سابقاً بسكري الشباب أو السكري المعتمد على الأنسولين.
- يتظاهر بتخرب خلايا بيتا في البنكرياس، مما يؤدي إلى غياب كامل للأنسولين.
- يحدث ذلك غالباً بآلية مناعية ذاتية ويسمى سكري نمط 1A ، تتضمن تشكل أضداد ذاتية لخلايا جزر لانغرهانس Islet cell autoantibodies (ICAs)، وأضداد ذاتية أخرى موجهة ضد جزيئات في جزر لانغرهانس مثل الأنسولين و glutamic acid decarboxylase وZnT8 (ناقل زنك فى خلايا بيتا). وقد تكون معايرة هذه الأضداد في المصل مفيدة للتأكد من تشخيص المرض.
- لكن لوحظت بعض الحالات لتطور السكري النمط الأول بأليات غير مناعية (قمنا بمعايرة الأضداد وكانت سلبية) مجهولة السبب ويسمى عندها سكري نمط 1B.
- يتطور هذا النمط بشكل سريع ويعتمد على الأنسولين، وهنالك ميل إلى فرط كيتون الجسم Ketosig وله علاقة بالوراثة.

السكري النمط الثاني Type2 Diabetes

- يشكل السكري النمط الثاني ٪90 من نسبة مرض السكري.
- سمي سابقاً سكري كهلي أو السكري غير المعتمد على الأنسولين.
- يتظاهر بمقاومة الخلايا للأنسولين، وخلل نسبي في إفراز الأنسولين، وخلل في معالجة طليعة الأنسولين وتحويله إلى الأنسولين.

تعريف

تعرف المقاومة على الأنسولين بأنها تناقص قدرة الخلايا الجسدية وخاصة الخلايا العضلية والشحمية على الاستجابة لتأثير الأنسولين في نقل الغلوكوز من الدوران العام إلى داخل هذه الخلايا.

- يقوم البنكرياس بإنتاج كميات إضافية من الأنسولين لمواجهة هذه المقاومة على فعل الأنسولين ويتغلب عليها ويعود سكر الدم للمستوى الطبيعي، مما ينتج عنه زيادة في مستويات الأنسولين وبالتالي حدوث فرط الأنسولين في الدم hyperinsulinemia (وهي أول مرحلة في تطور السكري).
- يفشل البنكرياس عند البعض في الحفاظ على حالة فرط إنتاج الأنسولين، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الغلوكوز بعد الأكل وهذا يسمى اضطراب تحمل الغلوكوز impaired glucose tolerance أي يعود الأنسولين لمستوياته الطبيعية وبوجود المقاومة على الأنسولين يرتفع سكر الدم بعد الأكل فقط.
- مع مرور الوقت تنقص قدرة البنكرياس على إفراز الأنسولين بشكل أكبر مما يؤدي إلى زيادة مستويات الغلوكوز، حتى في حالات الصيام، وهذا ما يدعى بالسكري النمط الثاني.
- يكون معظم مرضى هذا النمط بدينين ولديهم نسبة زائدة في توزع دهون الجسم في منطقة البطن (أكثر من 80٪ من مرضى السكري النمط الثاني هم من البدينين) البدانة عامل مؤهب للإصابة بالسكري نمط 2.
- يبقى هذا النمط غير مشخص عدة أعوام، وهو يترافق مع الاستعداد الوراثي والتقدم بالعمر والسمنة ونقص النشاط الفيزيائي والضغط النفسي على مدار أعوام وهو عامل مؤهب لحدوث سكري نمط 2.

- ملاحظة: في حال كان لدى المريض استعداد وراثي للإصابة بالسكري نمط 2 ننصحه بتعديل العوامل البيئية مثل ممارسة الرياضة، نظام غذائي صحي وتخفيف الضغط النفسي.

EXTRA

س: هل جميع خلايا الجسم تحتاج إلى الأنسولين لإدخال الغلوكوز إلى داخلها؟
ج: جميع خلايا الجسم لا تحتاج الى الأنسولين لأن ناقل الغلوكوز الخاص بكل خلية GLUT2_ موجود على الغشاء الخلوي، باستثناء الخلايا العضلية والشحمية فهي تحتاج الى الأنسولين لأن GLUT4_ الخاص بهما يقع ضمن الهيولى.

إضافة الدكتور

ملاحظة

لدينا نوعين من البدانة:
بدانة التفاحة (بدانة الأحشاء) وتسمى بدانة الذكور وهي عامل مؤهب للإصابة بالسكري نمط 2،
وبدانة الإجاصة شائعة عند الإناث وهي ليست عامل مؤهب للإصابة بالسكري.

يعتقد أن المقاومة على فعل الأنسولين قد يكون لها علاقة بمواد تفرز من النسيج الشحمي تدعى أديبوكينات مثل الأديبونكتين، والريزيستين:

- **الأديبونكتين** بروتين إفرازي نوعي للخلايا الشحمية، وزنه الجزيئي بحدود 30 كيلو دالتون.
- ينظم الأديبونكتين بشكل مباشر استقلاب الغلوكوز حيث يزيد الحساسية على الأنسولين ويسبب إنقاص تراكم الشحوم (**زيادة استقلاب الشحوم**) من خلال تحفيز الأكسدة البائية للشحوم.
- وبالتالي فإن **عوز** الأديبونكتين قد يلعب دوراً في تطور السكري النمط الثاني والتصلب العصيدي، وبالفعل وجدت دراسة في سورية عام 2008 انخفاضاً في قيم الأديبونكتين لدى مرضى سكري النمط الثاني مقارنة بأصحاء.

- أكتشف **الريزستين** **وهو هرمون البدانة** عام 2001، وسمي بهذا الاسم بسبب **المقاومة على الأنسولين** التي يسببها عند الفئران المحقونة به.
- ينتمي الريزستين إلى عائلة من البروتينات غنية بالسيستئين، ويبلغ طول طليعة ببتيد الريزستين عند البشر 108 حمضاً أمينياً والوزن الجزيئي له 12.5 كيلو دالتون.
- ينقص الريزستين الحساسية على الأنسولين، ولقد افترض أن الريزستين يشكل رابطاً بين البدانة والسكري النمط الثاني.
- بينت دراسة جرت في سورية عام 2007 **ارتفاعاً** واضحاً في مستويات الريزستين لدى كل من مرضى السكري البدينين والأشخاص البدينين الذين يتجاوز منسب كتلة الجسم (BMI) لديهم 30 كغ/ م^2 مقارنة بأصحاء.

الخلاصة

سبب المقاومة على فعل الأنسولين
انخفاض الأديبونكتين وارتفاع الريزستين.

ابحث

خافض ضغط يرفع مستوى الأديبونكتين؟!

تشمل عوامل الاختطار للإصابة بالسكري النمط الثاني كلاً مما يلي:

١. العمر أكبر من 45 عاما (سكري كهلي).
٢. السمنة خاصة في الأحشاء.
٣. قلة النشاط الفيزيائي.
٤. قصة عائلية للإصابة بالسكري النمط الثاني.
في حال كان الأب مصاب بالسكري فإن احتمال إصابة الأبناء ٪40،
أما في حال كان الأبوين مصابين بالسكري فإن احتمال إصابة الأبناء ٪70.
٥. قصة سابقة لاضطراب تحمل الغلوكوز أو خلل مستويات السكر الصيامي.
٦. قصة سكري حملي.

٧. زيادة الوزن عند الولادة (أكبر من 4 كغ) أو انخفاض الوزن عند الولادة.

- غالباً مريضة السكري تلد طفل بوزن مرتفع ٤ كغ وأكبر لماذا؟

يوجد نظريتان:

١. الأولى: نظرية الكيمياء الحيوية السريرية

أن الأم لديها مستويات عالية من الغلوكوز وهي تصل للطفل الذي يمكنه إفراز الأنسولين للتخلص من المستويات العالية للغلوكوز، وهذا الطفل لا يوجد عنده مقاومة ومن المعروف أن هرمون الأنسولين ابتنائي لذلك يكبر حجم الطفل داخل رحم الأم.

٢. الثانية: نظرية المناعة

- يعتبر الطفل نصف مماثل للأم ونصفه الآخر غريب عنها، والجسم لا يهاجم الطفل فيقال حسب هذه النظرية أن المشيمة تفرز مثبطات مناعية تحمي الطفل من الهجوم المناعي للأم.
- ولكن الخلايا اللمفاوية التائية تهاجم الطفل باعتباره جسم غريب والطفل يعاكس هذا الهجوم بالتكاثر السريع أي يومياً هناك هجوم من جهاز المناعة وتكاثر سريع من قبل الطفل.
- مريضة السكري تعاني من نقص المناعة وبالتالي لن يحدث هجوم كبير على الطفل ولكنه سيتكاثر وبالتالي يكون حجمه كبير عند الولادة.

٨. متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

- تعاني المريضة من عدم انتظام الدورة الشهرية وزيادة هرمون الذكورة الأندروجين فيحدث لديها شعرانية وحب شباب.
- السبب أن المبيض يفرز الأندروجين بشكل كبير.
- وبالبحث وجدنا أن المريضة لديها مقاومة على فعل الأنسولين وبالتالي البنكرياس يزيد إنتاج الأنسولين، مستويات الأنسولين العالية تحرّض المبيض على إفراز الأندروجين.
- لذلك يتم وصف الميتفورمين ليزيد حساسية المستقبلات للأنسولين ومنه خفض الأنسولين وتوقف إفراز الأندروجين من المبيض.

- وبما أنها لديها مقاومة للأنسولين فهي مؤهبة للإصابة بالسكري.

٩. الأمراض القلبية الوعائية (احتشاء قلبي وفشل القلب).

١٠. ارتفاع مستويات حمض البول.

١١. الشدّة النفسية.

تشخيص السكري النمط الثاني

جرى تشخيص السكري النمط الثاني حسب توصيات الجمعية الأمريكية للسكري 2018 American Diabetes Association بناء على أحد المعايير التالية:

١. غلوكوز بلازما صيامي

Fasting Plasma Glucose (FPG) ≥ 126 mg/dl (7 ميلي مول /ل)، الصيام لا يقل عن 8 ساعات. (الأكثر شيوعاً واستخداماً)

٢. اختبار تحمل الغلوكوز الفموي Oral Glucose Tolerance Test (OGTT):

غلوكوز البلازما ≤ 200 مغ/دل (11.1 ميلي مول/ل) بعد 2 ساعة من إعطاء كمية 75 غ من الغلوكوز الفموي.

٣. أعراض فرط غلوكوز الدم + مستوى غلوكوز البلازما بشكل عشوائي

Random Plasma Glucose > 200 مغ/دل (11.1 ميلي مول/ل).

٤. هيموغلوبين سكري

Hemoglobin Alc ≥ 6.5% وهو اختبار يعبر عن النسبة المئوية لجزيئات هيموغلوبين الدم المرتبطة إلى الغلوكوز، ويعكس هذا الاختبار مستويات الغلوكوز في الدم خلال الفترة السابقة للتحليل بـ2-3 أشهر أي طيلة فترة حياة الكرية الحمراء، مع ملاحظة أن قيمه قد تكون غير دقيقة في حال فقر الدم أو الحمل.

- ارتباط الكرية الحمراء بالغلوكوز هو ارتباط غير أنزيمي أي كلما زاد مستوى السكر زاد الارتباط وهو غير قابل للعكس يفك الارتباط عند موت الكرية الحمراء فقط.
- الهيموغلوبين السكري يفيد في معرفة مطاوعة المريض للعلاج.
- مثال: مريض لم يراجع الطبيب منذ 5 سنوات ولا يتناول الدواء ولا يتبع حمية مناسبة فعندما قرر زيارة الطبيب تناول الدواء بشكل زائد قليلاً والتزم بالحمية وأجرى تحليل FPG كان طبيعياً أما عندما أجرى تحليل الخضاب السكري كان فوق 8.5 وبالتالي حالته غير طبيعية ولديه ارتفاع بالسكر.

ملاحظة

اضطراب تحمل السكر حالة بين الوضع الطبيعي والسكري.

ويبين الجدولين المعايير التشخيصية لمرضى السكري نمط ثاني ومرضى اضطراب تحمل السكر impaired tolerance glucose:

المعايير التشخيصية لمرضى لسكري

1- Random plasma glucose ≥200 mg/dl (11.1mmol/L) + symptoms of diabetes
2- Fasting plasma glucose ≥ 126mg/dl (7mmol/L)
3- Two- hour plasma glucose ≥ 200mg/dl (11.1mmol/L) during OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)
4- Hemoglobin A1c > 6.5%

المعايير التشخيصية لمرضى اضطراب تحمل السكر

1- Fasting plasma glucose ≥100mg/dl (5.55mmol/L) and < 126mg/dl (7mmol/L)
2- Two- hour plasma glucose ≥ 140mg/dl (7.77mmol/L) and < 200mg/dl (11.1mmol/L)
3- Hemoglobin A1c : 5.7- 6.4%

أعراض السكري

يتميز مرض السكري بمجموعة كبيرة من العلامات والأعراض التي تصيب مختلف أجهزة البدن ومنها: ألم بطني، غثيان، فقدان الوزن (أكثر شيوعا لدى مرضى النمط الأول لغياب الأنسولين)، تبوال متكرر نتيجة زيادة الضغط الأوزمولي للبول، تجفاف وعطاش نتيجة خروج الماء خارج الخلايا.

اختلاطات السكري وتظهر بعد عدة سنوات:

١. تشوش رؤية.
٢. خدر واعتلال أعصاب محيطية.
٣. وجود بروتين في البول.

من الممكن ألا تظهر أي أعراض خلال الأعوام القليلة الأولى خاصة لدى مرضى السكري النمط الثاني، ويتم التشخيص أثناء فحص روتيني.

ملاحظات:

- سبب التبوال المتكرر أن السكر موجود في البول فيقوم بسحب الماء وبالتالي زيادة تبول.
- السكر لا يظهر بالبول حتى يتم تجاوز العتبة الكلوية 180 mg/dl بعد تجاوز هذه النسبة يحدث لدى المريض تبوال متكرر.
- سبب العطش والتجفاف: أن السكر يكون خارج الخلايا بنسبة عالية فيؤدي إلى ارتفاع الضغط الأوزمولي فيخرج الماء من داخل الخلايا لتعديل الضغط وبالتالي المريض دائماً يخسر الماء.
- مريض السكري من النمط الثاني هو بدين (بدانة التفاحة).

ملاحظة:
يوجد حذف من الآليات الإمراضية لمضاعفات السكري
حتى نهاية المحاضرة.

سنعود في المحاضرة القادمة مع الجزء الثاني من كوكب بونبون

ملاحظاتك، ملخصاتك، وكل شي تسجله وتنظمه بإيدك هو أهم شي