

تفريغ علم وظائف الأعضاء المرضي



diabetes

اسم الموضوع:



Yara Hani

إعداد الصيدلاني/ة:



لجان الرفعات

Diabetes Mellitus

• Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders sharing the common underlying feature of hyperglycemia.

Chronic hyperglycemia and attendant metabolic dysregulation may be associated with secondary damage in multiple organ systems, especially the: kidneys, eyes, nerves, and blood vessels.

• الشكويه: هو مجموعة من الاضطرابات الأضية التي يشترك مع اعراض (hyperglycemia).

يمكن يكون مزمن (chronic)، يرتبط بـ (secondary damage) في مختلف أجهزة الجسم،

وفاتمة ← العالقة.

← العينين.

← الاعصاب.

← الاوعية الدموية.

27 May 2024

Insulin

The insulin gene is expressed in the β -cell of the pancreatic islets.

preproinsulin is synthesized in the rough endoplasmic reticulum from insulin mRNA and delivered to the Golgi apparatus.

There, a series of proteolytic cleavage steps generate mature insulin and a cleavage peptide, C-peptide.

Both insulin and C-peptide are then stored in secretory granules and secreted in equimolar quantities after physiologic stimulation.

السكريه

(insulin) : هو أهم عامل يؤثر على إنتاج الأنسولين.

• هو يفرز الأنسولين من خلايا (β -cell) من البنكرياس.

• أول شيء كنا (preproinsulin) يتم تصنيعه في

(ER) عن طريق توجيه (mRNA) ، ثم ينتقل

ناج = mature

- إلى (Golgi) حق يصير له إفراز.

. في (Golgi) بيوعنا سلسلة عمليات من (proteolytic Cleavage) (يفي مثل تكسيبي) ، حق ينتج عنا: (mature insulin + C-peptide)

. هلاً هذول (mature insulin + C-peptide) بتخزنوا في (granules) (مثل خبيبات) ويتم افرازه في كميات متساوية بـ (physiologic stimulation).

C-peptide levels serve as a surrogate for β -cell function, decreasing with loss of β -cell mass in type 1 diabetes, or increasing with insulin resistance - associated hyperinsulinemia.

(C-peptide) يتعبى مؤشراً لخلايا (β -Cell) ، يعني ممكن تقلد مع فقدان خلايا (β -cell) في النوع الأول من

~~hypergly~~ hyperinsulinemia

↑
الشكري، أو بتزيد مع (hyper-) المرتبط بـ
مقاومة الأنسولين (insuline resistance).

The most important stimulus for insulin synthesis and release is glucose itself.

هون إي بحفز صنع أو افراز الانسولين هو الجلوكوز.

A rise in blood glucose levels results in glucose uptake into pancreatic β cell, facilitated by an insulin independent glucose transporter. (GLUT-2)

زيادة مستوى الجلوكوز في الدم يزيد من امتصاصه
إلى (β -cell) بمساعدة (GLUT.2)

مستقل
غير مرتبط

تعبّر

- β Cell express an ATP-Sensitive K^+ Channel on the membrane, which comprises two subunits: an inward rectifying K^+

channel and the sulfonylurea receptor (SUR1) the latter being the binding site for oral hypoglycemic agents (sulfonylureas) used in the treatment of diabetes.

هذه قناة البوتاسيوم الحساسة لـ ATP ، يتكون من:

inward rectifying K^+ channel.

Sulfonylurea receptor (SUR1) →

وهذا مكان ارتباط الأدوية الخافضة للسكر
(oral hypoglycemic agents)

مثل (sulfonylureas) لعلاج السكري.

• Metabolism of glucose by glycolysis generates ATP, increasing β -cell cytoplasmic ATP/ADP ratios. This inhibits the activity of the ATP-sensitive K^+ channel, leading to membrane depolarization and influx of extracellular Ca^{2+} through voltage-dependent Ca^{2+} channels.

تقل الجلوكوز في خلايا (β -cell) بتبع عنا (ATP) وهذا يؤدي إلى زيادة (ATP/ADP) في سيتوبلازم الخلية. زيادة (ATP) بتقل تنبسط لـ (ATP-sensitive K^+ channel) وبصر عنا (depolarization) مما يؤدي إلى تدفق (influx) أيونات (Ca^{+2}) عن طريق (Voltage-dependent Ca channel)

يُفترض

• The resultant increase in intracellular Ca stimulates the secretion of insulin presumably from stored hormone within the β -cell granules. This is the phase of the immediate release of insulin.

مرحلة

الفورية

• هون بزيادة (Ca^{+2}) بجفز إفراز (insulin) من الهرمون المخزن في (granules) في (β -cell).

• If the secretory stimulus persists, a delayed and protracted response follows that involves the active synthesis of insulin. Other factors

including Intestinal hormones and certain amino acids (Leucine and arginine), also stimulate insulin release, but not its synthesis.

اول شيء ، اذا استمر هداك المحفز على تضيق تخفيف افراز الانسولين ، رح يصير الاستجابة طويلة ومتأخرة لهاد ال (stimulus) وبما ذلك تضيق (insulin) ~~ال~~.

عوامل تُحفز على إفراز الانسولين وليس تضيقه:
- intestinal hormones.

- certain amino acid [Leucine, arginine].

Classification

• major class:

[1] Type 1: يكون التقصير الناتج بالانسولين.

[2] Type 2: بسبب مقاومة الانسولين وانخفاض افرازه

• Gestational diabetes: (سكري الحمل)
يحدث نتيجة (stress of pregnancy).

• Other specific types:

- infection **عدوى**
- drugs **أدوية**
- endocrinopathies **عيوب وراثية**
- pancreatic destruction
- genetic defects.
- اضطرابات الغدد الصم**

Type 1 diabetes

• an autoimmune disease characterized by pancreatic β -cell destruction and an absolute deficiency of insulin. †

مثل ما ذكرنا هو نقص مُطلق بالانسولين.

Type 1 DM Pathogenesis

يفي آلية الإصابة بالمرض

[1] Preclinical Period

يظهر العلامات المناعية و يبدأ تدمير (β-cell)

[2] Hyperglycemia

يرتفع السكر بالدم، ويتدمر حوالي (85-90%) من (β-cell)

[3] Transient remission

Honeymoon Phase

[4] Established disease

هون فاص بمر المرض.

Symptoms

• العلامات (marked):

- زيادة افراز البول (polyuria)

- زيادة العطش (polydipsia)

خلل في عمليات
الأيض

زيادة الجوع (polyphagia)

وبالحالات (الشديدة / severe) بمرئنا

(ketoacidosis)، وهذول كلهم نتيجة (metabolic derangement)

Since insulin is a major anabolic hormone in the body, deficiency of insulin result in a catabolic state that affects not only glucose metabolism but also fat and protein metabolism.

• Unopposed secretion of counter-regulatory hormones [glucagon, growth hormone, epinephrine] also plays a role in these metabolic derangement.

The ~~assimilatatio~~ assimilation of glucose into muscle and adipose tissue is sharply diminished or abolished.

هون بيحكي بمرضو بقال أو (يبلغني / abolished) من امتصاص
الجلوكوز في (adipose tissue + muscle) بشكل حاد

Not only does the storage of glycogen in liver
and muscle cease, but also reserves are
depleted by glycogenolysis.

مرضو ها بيتوقف تخزين الجلوكوجيني في العضلات
والكبد، وهق المخزون الاحتياطي بخلص من
خلال (Glycogenolysis / تحال الجلوكوجين).

The resultant hyperglycemia exceeds the renal
threshold for reabsorption, and glycosuria ensues.
The glycosuria induces an osmotic diuresis
and thus polyuria, causing a profound loss
of water and electrolytes.

هون نتيجة لزيادة الجلوكوز (hyperglycemia) في
الدم، التالى يتوصل (لحد العتبة / Thresholds) من

يعني بس زاد اعادة امتصاص الجلوكوز ببتش يطلع للبول ،
والكي انه بتأثير اسموزي لذلك بسحب حبه ماء ، وهاد بيزيد
من افراز البول . (تشنج الجلوكوز في البول)

اعادة الامتصاص ، هاد بسبب (glycosuria) ، وبالتالي
الجسم يتفقد (electrolytes + water) .

اجباري

• The obligatory renal water loss combined with
the hyperosmolarity resulting from the increased
levels of glucose in the blood tends to deplete
intracellular water, triggering the osmoreceptors of
the thirst centers of the brain. In this manner,
intense thirst (polydipsia) appears.

هاديه الفقرة بتحكى عن كيف بصير عتنا (polydipsia)
زيادة العطش) ؟

فقدان الماء و (hyperosmolarity) نتيجة لارتفاع السكر
مما يؤدي إلى خسر الماء في الخلايا ، هاد بحفز مراكز
العطش في الدماغ .

• With a deficiency of insulin, the scales swing

* الإنسولين مسؤول عن دخول الجلوكوز إلى الخلايا، و
مستحيل يروج الجلوكوز لأي محل من دون *

From insulin-promoted anabolism to catabolism of proteins and fats. Proteolysis follows, and the gluconeogenic amino acids are removed by the liver and used as building blocks for glucose.

هون ينقص الأنسولين فيصير عننا (catabolism) بدلاً
من (anabolism) للبروتينات والدهون، وبتنقل
(البروتينات / proteolysis) وينفذ منها (amino acid)
عن طريق (liver) حتى (تصنع منها جلوكوز / gluconeogenic)

• The catabolism of proteins and fats tends to induce a negative energy balance, which in turn leads to increasing appetite (polyphagia), thus completing the ~~increased~~ classic triad of diabetes: polyuria, polydipsia and polyphagia. Diabetes the increased appetite, catabolic effects prevail, resulting in weight loss and muscle weakness. The combination of polyphagia
الجمع بين فقدان الوزن وزيادة الشهية

متناقض

and weight loss is paradoxical and should always raise the suspicion of diabetes.

عمليات الهدم للبروتين و(الدهون / Fats) بصيرتنا
(negative energy balance) ← وهاد يؤديه إلى زيادة
(الشهية / appetite)

مع انه بتزيد الشهية ، للافه الوزن بقل + الفضلات
لتضعف ، ومرضو الجع بين زيادة الشهية وفقدان الوزن
التي (متناقض / paradoxical) ، عشان هيك احنا
لازم (نشتك / suspicion) بوجود السكريه.

Type 1 DM Pathogenesis

• (Type 1) أول شئ بيتطور في (مرحلة الطفولة /
childhood) ، وبتلش بصير (واضح / manifest) في
البلوغ / (puberty) ، و(بيتقدم / progresses) مع
التقدم بالسن .

• حق ممكن (يظهر المرض / developed) في
(late adulthood) وحق في اي عُمر، ومصطلح
(juvenile - diabetes) الآن صار (قديم/obsolete)
وحق مصطلح (insulin-dependent diabetes)
يعني ~~الانسولين~~ مرض السكري المعتمد على الأنسولين
لأنه في نوع ثاني (type 2)، رج نشوف انه ما
بيعتمد على الأنسولين.

• معظم المصابين بالنوع الأول بيعتمدوا على الأنسولين.
وإذا هدرل المرض ما أخذوا انسولين بيوعندهم
→ ketoacidosis.
→ Coma.

وسبب هاد المرض (idiopathic) مجهول السبب
لكن ممكن يكون (autoimmunity)

• مثل أيّ (مرض مناعي / autoimmune diseases)
العوامل الوراثية والبيئية بتلعب دور فيه.

معايدل

توافق

(Epidemiologic Studies) مثال عليها

(studies that demonstrating higher concordance rates for type 1 diabetes disease in monozygotic vs. dizygotic twins, have convincingly established a genetic basis for type 1 diabetes)

وهادي الدراسة علوما على (التوائم المتطابق /

monozygot) و (التوائم الغير متطابق / dizygot) و أظهرت (توافق / concordance) للمرض بصورة أكبر عند التوائم المتطابق ← و هاد صار اساس للمرض السكريه أنه وراثي.

• و برصو (genome wide association studies)

identified multiple genetic susceptibility loci for type 1 and type 2.

واليوم اكتشفوا اكثر من (دزينة / dozen)

12 حبة = dozen

(12) (genetic susceptibility loci) للنوع الأول

واهم واحد هو (HLA) الموجود على الكروموسوم (6p21) يساهم بـ:

50% of the genetic susceptibility to type 1.

Diabetic ketoacidosis

← هو (مضاعفات / complication) خطيرة لـ (type 1) ؛ لكن ممكن يظهر في (type 2) ؛
لكن ← not common . مش شائع
← not marked extent . ومش بنفس الشدة

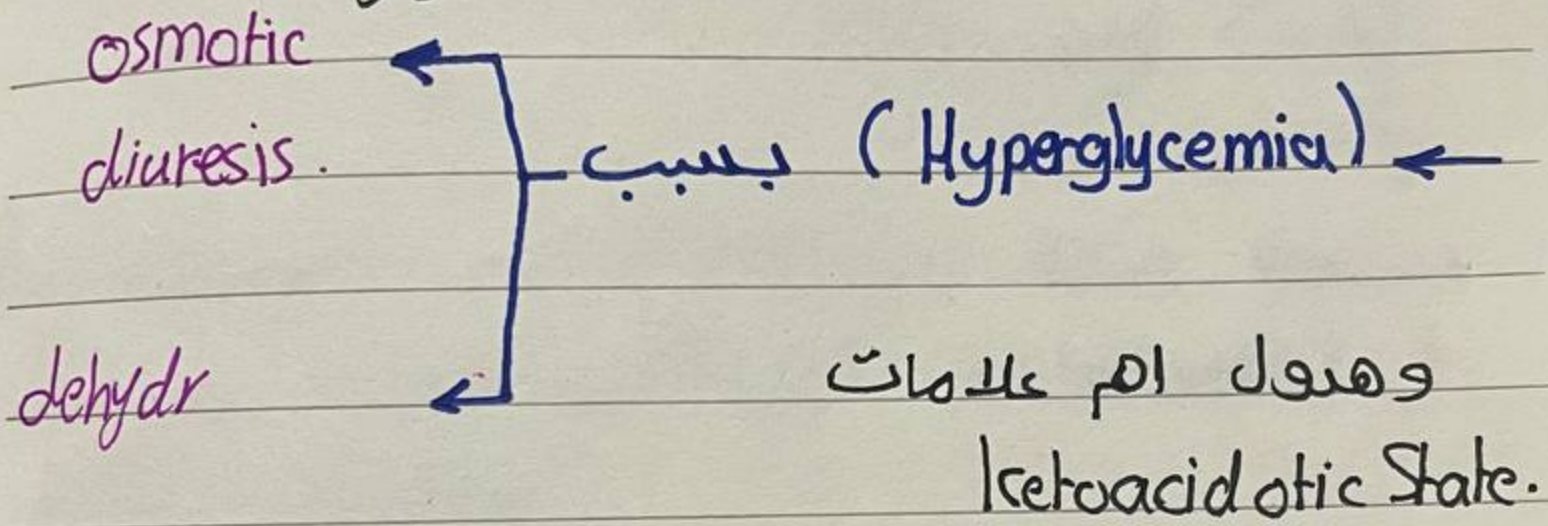
← وهدول (patients) عندهم (نقص حاد في الأتسولين / marked insulin deficiency) ، فبغرز
عنا هرمون (catecholamine) ، الأدرينالين بيحل
عمل أي بقايا أنسولين و هاد ليجفز
افراز (Glucagon)

• الإدرينالين هو نوع من أنواع (catecholamine hormone)

← نقص الأندوسولين وزيادة في (glucagon) من (utilization of glucose / الاستخدام الجلوكوز) في الأطراف وهاد يزيد من (gluconeogenesis / تصنيع الجلوكوز) وهاد يعمل:

(Severely exacerbating hyperglycemia)

هون يكون مستوى السكر تقريبًا (500 - 700 mg/dl)



Diabetic Ketoacidosis

الأثني الثاني إلى ربي نتيجة (تغير/alteration) في نسبة (insulin to glucose) هو (activation) لـ:

[Ketogenic machinery]

← نقص الأنسولين يحفز (lipoprotein lipase) هاد بي عمل على (breakdown / تحريد) هاد بزيد من (Free Fatty acid) (adipose stores)

← (Free Fatty acid) يتوصل (للـكبد / liver) ،
بيحولها عالية (esterification) وبتحول إلى (Fatty acyl CoA)

نتيجة عملية (Oxidation) لـ (Fatty acyl CoA) في (hepatic mitochondria) ← ينتج عنا:

Ketons Bodies
→ acetoacetic acid.
→ β -hydroxybutyric acid.

← و بس تتجاوز العتدل إلى ممكن بيحول (utilized by peripheral tissues) ، رح يبرن:

Ketonemia + Ketonuria.

هون اذا ما تخلصنا من هادي الامبار في البول بسبب
المخفاف ←

→ IF the urinary excretion of ketones is
compromised by dehydration →

رح يجر عنا (systemic metabolic ketoacidosis)

← ويرضو افراز (ketogenic amino acid) من

(protein catabolism) (بزيه من تنفاقم هاديه)

الحالة / aggravates the ketotic state

Type 2 Diabetes ~

• هاد النوع يكون خلية من ← مقاومة انسولين
← انسولين غير كافي.

• من (90%) إلى (95%) من مرض السكري،
عندهم بوزن (type 2) وعادةً يكون عندهم
(overweight).

Risk factors for type 2 DM:

[1] BMI ≥ 25 (مؤشر كتلة الجسم).

[2] physical inactivity (قلة النشاط البدني)

[3] 1st degree relative with DM

(قريب من الدرجة الأولى مصاب بالسكري)

[4] High risk ethnic group [Latino, African]

american, native american, asian american
pacific islander] (هون بالاعتماد على العرق)
سكان جزر المحيط الهاد. هذول معرضين اكثر للإصابة.

[5] IFG (خلل في السكر الصائم) IGT (خلل في تحمل السكر)
↓
بي هاد اقنبار
بنعله بالمنبر

[6] HTN (ارتفاع ضغط الدم) $\geq 140/90$

[7] CV disease (امراض القلب)

[8] HDL (الكوليسترول الجيد) $> 250 \text{ mg/dl}$

[9] Delivery of $> 9 \text{ lb}$ baby
(ولادة طفل وزنه يزيد عن 9 lb)

[10] History of GDM (تاريخ الإصابة بسكري الحمل)

هون يكون مثل مناطق خامقة الجسم (الرقية + الاطب +
المفاصل) هاد يكون دليل على مقاومة الانسولين

Insulin resistance → Acanthosis nigricans ↑
→ sever obesity.

[12] Polycystic ovary syndrome.

(تكيس المبايض)

Prediabetes

← هون يكون في ارتفاع بالسكري بس مش بقدر
الي يكون مريض سكري.

• Fasting glucose Concentration $< 100 \text{ mg/dl}$ or

(Less than 140 mg/dl) following an OGTT
الناس الأقل من (140) بعد (OGTT) اختبار السكري
التهامي). هذول يكونوا طبيعين

• Fasting glucose Concentration $> 100 \text{ mg/dl}$

but less than 126 mg/dl or

(OGTT) more than 140 mg/dl, but less than (200 mg/dl) هذول بيكونوا (prediabetes).

← هذول الناس عندهم خطرانة المرض (يتقدرا / progressing) مع الوقت بيوصل من (5-10%) من الأشخاص المصابين، بالسنة.

← برصو هذول معرضين لـ (cardio disease) نتيجة لـ:

- abnormal carbohydrate metabolism.
- low level of (HDL)
- hypertriglyceridemia.
- increased plasminogen activator inhibitor - 1 (PAI-1).