

السلام عليكم و رحمة الله و بركاته  
كتبت كل إشي دكتورة حكته ، لا تنسوني من  
دعواتكم .



**Pathophysiology-Endocrine system**  
**Faculty of Pharmaceutical Sciences**

**Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah**

تنتج الغدة الدرقية وتطلق في الدورة الدموية على الأقل هرمونين قويين، هرمون الغدة الدرقية (T4) وثلاثي يودوثيرونين (T3)، اللذان التأثير على عمليات التمثيل الغذائي القاعدية و/أو تعزيز استهلاك الأوكسجين في جميع أنسجة الجسم تقريبا

# Thyroid gland

الغدة الدرقية هي غدة على شكل فراشة تقع في الجزء الأمامي من الرقبة فوق القصبة الهوائية مباشرة.

- The thyroid is a butterfly-shaped gland located in the front of the neck just above the trachea.
- The thyroid produces and releases into the circulation at least two potent hormones, thyroxine (T<sub>4</sub>) and triiodothyronine (T<sub>3</sub>), which influence basal metabolic processes and/or enhance oxygen consumption in nearly all body tissues.
- Thyroid hormones also influence linear growth, and brain function including intelligence and memory, neural development, dentition, and bone development.

تؤثر هرمونات الغدة الدرقية أيضا على النمو الخطي، ووظائف الدماغ بما في ذلك الذكاء والذاكرة، التطور العصبي والأسنان والعظام تطوير.

تنتج الغدة الدرقية الهرمونات باستخدام اليوديد (100 µg يوميا المتطلبات) التي تم الحصول عليها إما من المصادر الغذائية أو من عملية التمثيل الغذائي هرمونات الغدة الدرقية والمركبات المعالجة باليود الأخرى.

- **The thyroid gland produces hormones by utilizing iodide** (100 µg daily requirement) obtained either from dietary sources or from the metabolism of thyroid hormones and other iodinated compounds.

يتأكسد اليود المحاصر بواسطة الغدة الدرقية لاحقا إلى اليود بواسطة إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية، والذي يستخدم بعد ذلك لإنتاج T4 و T3.

- **The iodide trapped by the thyroid gland** is subsequently oxidized to iodine by the enzyme thyroid peroxidase, which is **then utilized to produce T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>**.

- يتم إنتاج T3 أيضا في الأنسجة الأخرى مثل الغدة النخامية والكبد و الكلى عن طريق إزالة جزيء اليود من T4 وهي الأقوى ينتج هرمون الغدة الدرقية (3-5 مرات أقوى من T4).

- **T<sub>3</sub> is also produced in other tissues such as the pituitary, liver, and kidney** by the removal of an iodine molecule from T<sub>4</sub> and is the most potent thyroid hormone produced (**3-5 times more potent than T<sub>4</sub>**).

- **T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> are both stored in the thyroglobulin protein of the thyroid gland and released into the circulation through the action of pituitary derived thyrotropin (thyroid-stimulating hormone (TSH)).**

يتم تخزين كل من T4 و T3 في بروتين الغدة الدرقية في الغدة الدرقية الغدة ويتم إطلاقها في الدورة الدموية من خلال عمل الغدة النخامية هرمون الغدة الدرقية المشتق (هرمون تحفيز الغدة الدرقية (TSH)).

هرمون الغدة الدرقية، تفرزها خلايا الغدة الدرقية الموجودة في الغدة النخامية الأمامية الغدة، تنظم وظيفة الغدة الدرقية وتخليق الهرمونات و إطلاق سراح. يحدث إفراز هرمون الغدة الدرقية بسبب هرمون إفراز هرمون الغدة الدرقية (TRH) ينتج في منطقة ما تحت المهاد

- TSH, secreted by thyrotroph cells located in the **anterior pituitary gland**, regulates thyroid gland function and hormone synthesis and release. **TSH secretion is induced by thyrotropin-releasing hormone (TRH) produced in the hypothalamus** TRH : thyroid releasing hormone (hypothalamus) بطلع من في (hypothalamus) بطلع من في (hypothalamus) كان قليل (T3, T4) حال انتاج
- The secretion of both TSH and TRH is regulated by negative feedback from thyroid hormone, predominantly  $T_3$ , from the circulation and/or  $T_3$  that is produced locally from the intracellular conversion of  $T_4$  to  $T_3$ .

يتم تنظيم إفراز كل من TSH و TRH بشكل سلبي ردود الفعل من هرمون الغدة الدرقية، في الغالب T3، من الدورة الدموية و/أو T3 التي يتم إنتاجها محليا من داخل الخلايا تحويل T4 إلى T3.

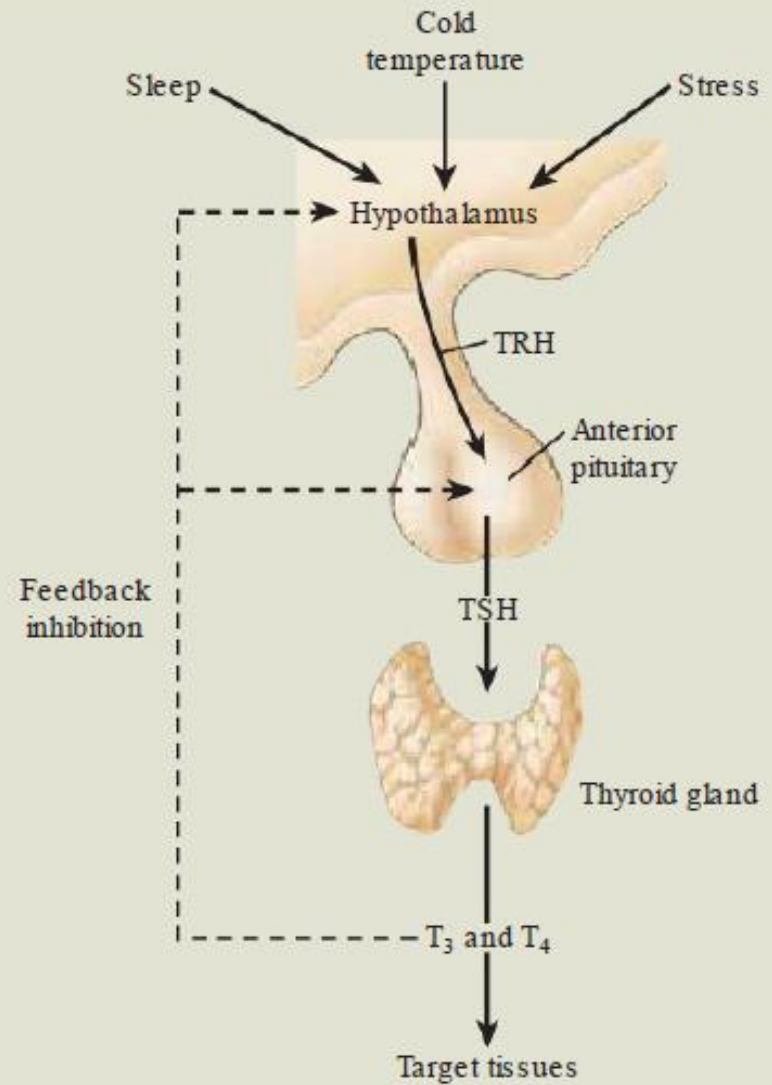
T3 , T4 عالية : hyperthyroidism

بدني اعمل inhibition to the hypothalamus وبتالي بوقف من إفراز TRH , وبتالي inhibition anterior pituitary gland وبتالي بوقف إفراز TSH وبتالي لا يتم انتاج T3, T4

و في حال hypothyroidism العكس

FIGURE 32-6. The hypothalamic-pituitary-thyroid feedback system, which regulates the body levels of thyroid hormone. TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

أنا يلي بخاف منه او ع اساسه بصنف إذا عندي hyperthyroidism هو T3,T4 يلي بتكون حرة مش مرتبطة ب TBG مثلا



يدور T4 و T3 مرتبطين في المقام الأول بالبروتينات الحاملة.

• يرتبط T4 بقوة بالجلوبيولين المرتبط بالثيروكسين (75%) وبشكل ضعيف بالبريالبومين (ترانسثيريتين، 20%) والألبومين (5%).

• **T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> circulate bound primarily to carrier proteins.**

TBG

• **T<sub>4</sub>** binds strongly to **thyroxine-binding globulin** (75%) and weakly to **prealbumin** (transthyretin, 20%) and **albumin** (5%).

يرتبط T3 بإحكام ب TBG وبشكل ضعيف بالألبومين، مع القليل من الارتباط بالبريالبومين

• **T<sub>3</sub>** binds tightly to **TBG** and weakly to **albumin**, with little binding to **prealbumin**.

فقط كمية صغيرة من T4 الحرة (حوالي 2 نانوغرام / ديسيلتر) و T3 (حوالي 0.3 Ng/dl) يدور في حالة حرة، وهذا التركيز الحر هو الذي يعتبر مسؤول عن التأثيرات البيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية.

• Only a small amount of free T<sub>4</sub> (approximately 2 ng/dl) and T<sub>3</sub> (approximately 0.3 ng/dl) circulates in a free state, and it is this **free concentration that is considered responsible for the biological effects of the thyroid hormones.**

• Any physiologic situations associated with a change in the serum concentration of these thyroid-binding proteins-such as **pregnancy, non-thyroidal illness, or ingestion of drugs that** affect the level and/or affinity of these binding proteins, will lead to changes in the concentrations of total T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>.

أي حالات فسيولوجية مرتبطة بتغير في تركيز المصل لهذه البروتينات المرتبطة بالغدة الدرقية - مثل الحمل أو أمراض الغدة الدرقية أو تناول الأدوية التي تؤثر على مستوى و/أو تقارب هذه

• The serum concentration of free T<sub>4</sub> and free T<sub>3</sub> are raised in hyperthyroidism and decreased in hypothyroidism.

يتم رفع تركيز المصل من T4 الحر و T3 الحر في فرط نشاط الغدة الدرقية و انخفاض في قصور الغدة الدرقية.

يلبي بكون عندهم زيادة فيه بعطيهم  
sympathetic antagonists

بتزيد من metabolism  
**Actions of  
thyroid  
hormone**

التأثيرات العصبية العضلية: زيادة في الهرمون يزيد  
من وظيفة العضلات ونبرة العضلات مما يؤدي إلى  
الهزات. إنه مهم أيضا في نمو الدماغ عند الرضع  
وزيادة الهرمون تؤدي إلى التعرق والعصبية والقلق  
وصعوبة النوم. هذه تتطابق مع تنشيط الودي كان  
الجهاز العصبي والمضاد الودي وجد أنها ذات فوائد  
كبيرة.

- **Cardiorespiratory function:** the increase in metabolism will increase the O<sub>2</sub> consumption and metabolic end product which will cause vasodilation.

وظيفة الجهاز الهضمي: تزيد من الحركة و إفرازات الجهاز الهضمي تؤدي إلى الإسهال. زيادة في الشهية وتناول الطعام بسبب زيادة معدل الأيض وفقدان الوزن.

- **Gastrointestinal function:** It increases motility and GI secretions leading to diarrhea. Increase in appetite and food intake due to an increase in metabolic rate and weight loss.

- **Neuromuscular effects:** an increase in the hormone increases the muscle function and tone leading to tremors. It is also important in the brain development in infants and an increase in the hormone leads to sweating, nervousness, anxiety, and difficulty in sleep. These match the activation of the sympathetic nervous system and sympathetic antagonist were found to be of great benefits.

# THYROID FUNCTION TESTING

غدة درقية وظيفة اختبار

➤ تشمل الطرق الأخرى في اختبار الغدة الدرقية القياس من الأجسام المضادة الذاتية للغدة الدرقية، بما في ذلك مضادات الغدة الدرقية البيروكسيديز ومضادات الثيروغلوبولين والأجسام المضادة ضد مستقبلات هرمون TSH

الاختبارات القائمة على المصل متاحة عن طريق الفحص المناعي يتضمن:

## ❑ Serum-based tests available by immunoassay include:

إجمالي هرمون الغدة الدرقية (TT4 و TT3) ومجاني (FT4 و FT3) هرمون.

- Total thyroxine (TT<sub>4</sub> and TT<sub>3</sub>) and free (FT<sub>4</sub> and FT<sub>3</sub>) hormone.

القياسات المباشرة للبلازما الملزمة لهرمون الغدة الدرقية البروتينات، الجلوبولين الملزم بالثيروكسين (TBG)، بريالبومين، والألبومين متاح أيضا.

- Direct measurements of thyroid hormone binding plasma proteins, thyroxine-binding globulin (TBG), prealbumin, and albumin are also available.

اختبار هرمون تحفيز الغدة الدرقية (TSH، هرمون الغدة الدرقية).

- Thyroid-stimulating hormone (TSH, thyrotropin) assay.

- Other methods in thyroid testing include the measurement of thyroid gland autoantibodies, including antithyroid peroxidase, antithyroglobulin, and antibodies against the TSH receptor.

قصور الغدة الدرقية هو حالة نقص الأيض الناتجة عن نقص في T3 و T4.

# Hypothyroidism

• مظاهره السريرية الرئيسية هي التعب والخمول والبرد التعصب، وتباطؤ الكلام، والوظيفة الفكرية، تباطؤ ردود الفعل، وفقدان الشعر، وجفاف الجلد، وزيادة الوزن، والإمساك. إنه أكثر انتشارا لدى النساء من الرجال

## Hashimoto's Disease

السبب الأكثر شيوعا لقصور الغدة الدرقية هو مرض الغدة الدرقية نفسها، قصور الغدة الدرقية الأولي. الأكثر السبب الشائع لقصور الغدة الدرقية الأولي هو مزمن التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي (مرض هاشيموتو)، حيث يتم تدمير الغدة الدرقية بواسطة الأجسام المضادة أو الخلايا الليمفاوية التي مهاجم الغدة.

Hypothyroidism is a hypometabolic state result from a deficiency in T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>.

Its major **clinical manifestations** are fatigue, lethargy, cold intolerance, slowed speech, and intellectual function, slowed reflexes, hair loss, dry skin, weight gain, and constipation. It is more prevalent in women than men.

• The most common cause of hypothyroidism is a **disease of the thyroid itself, primary hypothyroidism**. The most common cause of primary hypothyroidism is **chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease)**, in which the thyroid is destroyed by antibodies or lymphocytes that attack the gland. الأسباب الأخرى هي اليود المشع والعلاج الجراحي من أجل فرط نشاط الغدة الدرقية أو سرطان الغدة الدرقية، التهاب الغدة الدرقية المرض، نقص اليود، هذا مش نفسه يلي ينتج T3, T4 بالعكس هذا يلي يحطم iodine

• Other causes are **radioactive iodine and surgical therapy for hyperthyroidism or thyroid cancer, thyroid inflammatory disease, iodine deficiency.**

عملية استئصال هذا cancer بتخلي T3, T4 نقل

# Diagnosis of Hypothyroidism

❖ قد يحدث قصور الغدة الدرقية الثانوي أو المركزي أيضا نادرا (أقل من 1% من الحالات) نتيجة لنقص TRH أو ضعف إفراز TSH بسبب مرض ما تحت المهاد أو الغدة النخامية، على التوالي، بسبب السلبية علاقة التغذية الراجعة بين مستويات T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> في المصل و إفراز

❖ **Secondary or central hypothyroidism** may also occur rarely (<1% of cases) as a result of deficiency of TRH or impaired TSH secretion due to hypothalamic or pituitary disease, respectively, because of the negative feedback relationship between serum T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> levels and TSH secretion.

❖ إذا كان لدى الفرد تركيز عال من هرمون TSH في المصل وحر منخفض مستوى T<sub>4</sub>، يؤكد تشخيص قصور الغدة الدرقية الأولي.

❖ If an individual has a high serum TSH concentration and a low free T<sub>4</sub> level, it confirms the diagnosis of primary hypothyroidism.

❖ The diagnosis of secondary hypothyroidism is based on the findings of a low serum free T<sub>4</sub> level and a serum TSH level is low.

❖ يعتمد تشخيص قصور الغدة الدرقية الثانوي على نتائج انخفاض مستوى T<sub>4</sub> الخالي من المصل ومستوى TSH في المصل منخفض.

مظاهره السريرية الرئيسية هي العصبية والقلق والقلب الخفقان، النبض السريع، الإرهاق، الهزة، ضعف العضلات، الوزن فقدان مع زيادة الشهية، وعدم تحمل الحرارة، والأمعاء المتكررة الحركات، وزيادة التعرق (التعرق)، وغالبا الغدة الدرقية تضخم الغدة (تضخم الغدة الدرقية). معظم الأفراد الذين يعانون من فرط نشاط الغدة الدرقية. هم نساء.

# Hyperthyroidism



فرط نشاط الغدة الدرقية هو حالة فرط الأيض، ينتج عن الإنتاج الزائد من T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub>.

- Hyperthyroidism is a hypermetabolic state, that results from excess production of T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>.

- Its major **clinical manifestations** are nervousness, anxiety, heart palpitations, rapid pulse, fatigability, tremor, muscle weakness, weight loss with increased appetite, heat intolerance, frequent bowel movements, increased perspiration (sweating), and often thyroid gland enlargement (goiter). Most individuals with hyperthyroidism are women.

Diarrhea

السبب الأكثر شيوعا لفرط نشاط الغدة الدرقية هو مرض جريفز، مرض المناعة الذاتية الذي يتميز بإنتاج الأجسام المضادة التي تنشط مستقبلات TSH، مما يؤدي إلى تحفيز T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> إنتاج وتضخم الغدة الدرقية.

- The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease, an autoimmune disease characterized by the production of antibodies that activate the TSH receptor, resulting in stimulation of T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> production and enlargement of the thyroid.

# Diagnosis of Hyperthyroidism

الأسباب الأخرى لفرط نشاط الغدة الدرقية هي تضخم الغدة الدرقية متعدد العقيدات، الانتفادي الورم الحميد للغدة الدرقية، التهاب الغدة الدرقية، اليود أو المخدرات فرط نشاط الغدة الدرقية، ونادرا جدا، هرمون الغدة النخامية الإفرازية ورم.

- Other causes of hyperthyroidism are a **multinodular goiter, solitary thyroid adenoma, thyroiditis, iodide- or drug-induced hyperthyroidism**, and, very rarely, a TSH secreting pituitary tumor.

يعتمد تشخيص فرط نشاط الغدة الدرقية على نتائج عالية مستوى T4 الخالي من المصل وانخفاض تركيز TSH في المصل.

- The diagnosis of hyperthyroidism is based on the findings of a **high serum free T<sub>4</sub> level and a low serum TSH concentration.**

# Effect of Medications on Thyroid Test Results

يمكن للجرعات العالية من الجلوكوكورتيكويدات (هرمونات الغدة الكظرية) أن تخفض المصل T3 التركيز عن طريق تثبيط

كله قليل

التحويل المحيطي من T4 إلى T3 وانخفاض T4 في المصل (وT3) عن طريق تثبيط إفراز هرمون TSH.

- **High doses of glucocorticoids (adrenal hormones)** can lower the serum  $T_3$  concentration by inhibiting the peripheral conversion of  $T_4$  to  $T_3$  and lower serum  $T_4$  (and  $T_3$ ) by **inhibiting TSH secretion**.  
Hypothyroidism

اليويد، الموجود في المحاليل المستخدمة لتعقيم الجلد وفي التباين الإشعاعي الوسائط المستخدمة في تصوير الأوعية التاجية والعديد من الإجراءات الإشعاعية الأخرى، يمكن أن تسبب إما فرط أو قصور الغدة الدرقية، اعتمادا على ما إذا كان الفرد يعاني من عقيدات تضخم الغدة الدرقية أو بعض إصابات الغدة الدرقية غير المشتبه بها.

- **Iodide**, contained in solutions used to sterilize the skin and in radiopaque contrast media used in coronary angiography and many other radiological procedures, can cause **either hyper- or hypothyroidism**, depending on whether the individual has a nodular goiter or some unsuspected thyroid injury.

عقار الأميودارون المحتوي على اليود، الذي يعطى للمرضى الذين يعانون من عدم انتظام

ضربات القلب، يمكن أن يسبب أيضا إما قصور الغدة الدرقية أو فرط نشاط الغدة الدرقية بشكل

مناسب الأفراد.

- **The iodide-containing drug amiodarone**, given to patients with cardiac arrhythmias, can also cause either hypothyroidism or hyperthyroidism in appropriately susceptible individuals.

TSH + potassium direction  
بمشوا بنفس

# Adrenal gland

حوالي 5 جرامات من الحجم يقع كل منها فوق كلتا الكليتين.

- About 5 g size each located over both kidneys.
- The adrenal medulla is responsible for the production of adrenaline.  
النخاع الكظري مسؤول عن إنتاج الأدرينالين.
- The adrenal cortex is responsible for the production of three hormones:  
قشرة الغدة الكظرية مسؤولة عن إنتاج ثلاثة هرمونات:
  - ✓ **Mineralocorticoid (aldosterone)** along with renin-angiotensin system which is responsible for the hemostasis of sodium and potassium.  
✓ القشرية المعدنية (الألدوستيرون) جنبا إلى جنب مع نظام الرينين-أنجيوتنسين وهو المسؤول عن الارتفاع من الصوديوم والبوتاسيوم. level رح يزيد الصوديوم
  - ✓ **Glucocorticoids** have anti-inflammatory actions and aid in regulating glucose, protein, and fat metabolism during periods of stress.  
✓ الجلوكوكورتيكويدات لها إجراءات مضادة للالتهابات وتساعد في التنظيم استقلاب الجلوكوز والبروتين والدهون خلال فترات التوتر.
  - ✓ **Adrenal androgens:** exert little effect on daily control of body function but they probably contribute to the development of body hair in women.  
✓ الأندروجينات الكظرية: تمارس تأثيرا ضئيلا على التحكم اليومي في وظائف الجسم لكنهم ربما يساهمون في نمو شعر الجسم لدى النساء.

اكثر تأثير Female

بدك تنتبه انه صوديوم و البوتاسيوم  
عكس بعض ،  
إذا أنا بحكي عن blood level ف  
الالديستيرون بده يزيد من water  
reabsorption, blood sodium  
level, يقلل من blood potassium  
level  
في نهاية رح يصير عندهم alkalosis

قشرة الغدة الكظرية مسؤولة عن إنتاج ثلاثة هرمونات:

✓ القشرية المعدنية (الألدوستيرون) جنبا إلى جنب مع نظام الرينين-أنجيوتنسين وهو المسؤول عن الارتفاع من الصوديوم والبوتاسيوم. level رح يزيد الصوديوم

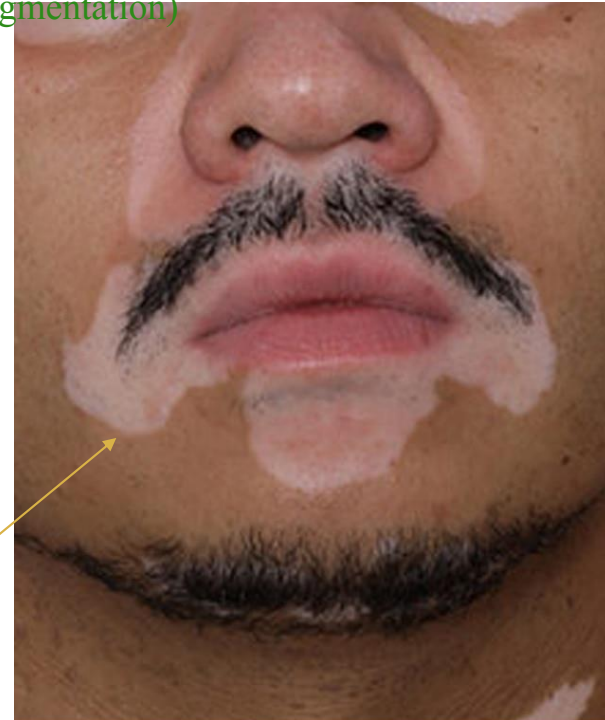
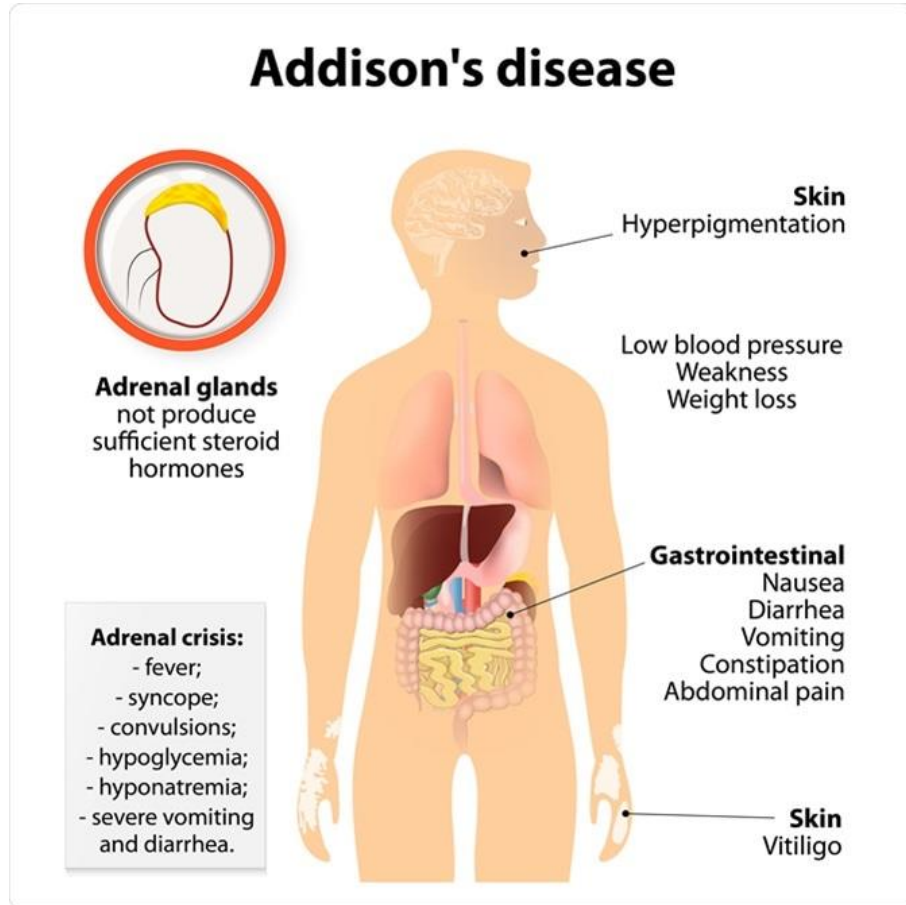
✓ الجلوكوكورتيكويدات لها إجراءات مضادة للالتهابات وتساعد في التنظيم استقلاب الجلوكوز والبروتين والدهون خلال فترات التوتر.

✓ الأندروجينات الكظرية: تمارس تأثيرا ضئيلا على التحكم اليومي في وظائف الجسم لكنهم ربما يساهمون في نمو شعر الجسم لدى النساء.

# Primary adrenal cortical insufficiency

The low level of cortisol triggers the release of another hormone called adrenocorticotropic hormone (ACTH).

High ACTH leads to high levels of melanin, the chemical that gives skin its color and causes skin discoloration known as (hyperpigmentation)



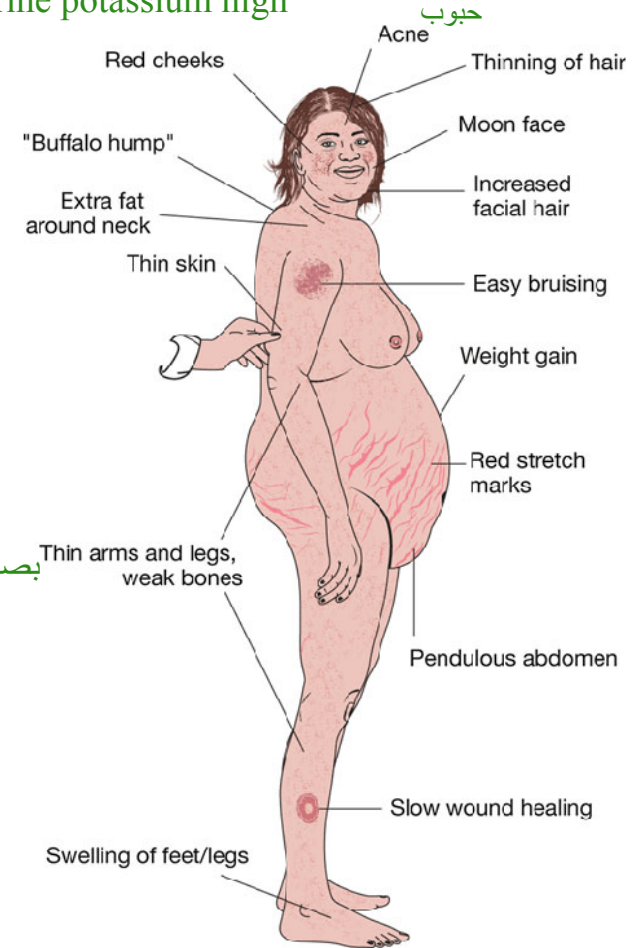
مرض البهاق

# Adrenal corticoid excess

Blood sodium high  
Urine sodium low  
Blood potassium low  
Urine potassium high

## ❑ Cushing syndrome results in:

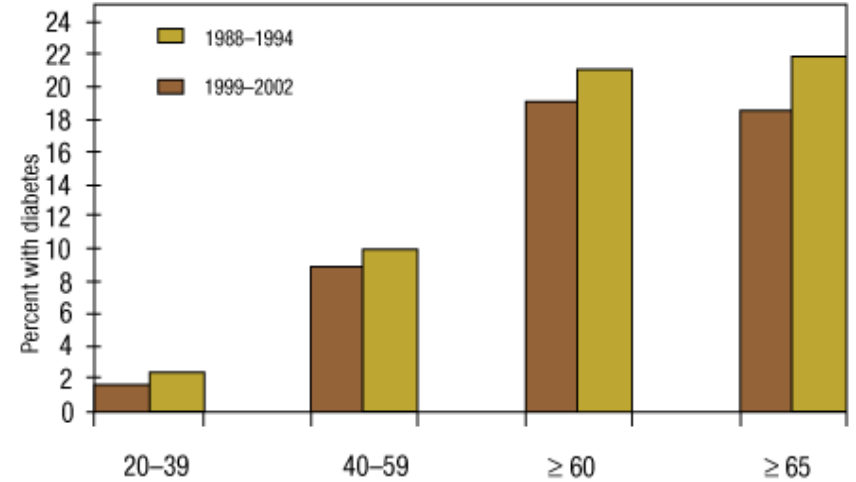
- Glucose <sup>يزيد</sup> metabolism defect (**glucose intolerance**).  
عيب استقلاب الجلوكوز (عدم تحمل الجلوكوز).
- Disorders of sodium and potassium regulation (**increase sodium retention and potassium loss**).  
اضطرابات تنظيم الصوديوم والبوتاسيوم (زيادة احتباس الصوديوم وفقدان البوتاسيوم).
- Impaired ability to respond to stress because of **inhibition of inflammatory and immune responses**.  
ضعف القدرة على الاستجابة للإجهاد بسبب تثبيط الاستجابات الالتهابية والمناعية.
- Signs of increased androgen levels such as **hirsutism**.  
بصير عند المرأة زيادة في نمو الشعر في منطقة الدقن و حولين الفم علامات زيادة مستويات الأندروجين مثل الشعرانية.
- The syndrome may result from **pharmacologic doses of glucocorticoid, pituitary, or adrenal tumor, or an ectopic tumor that produces adrenocorticotrophic hormone (ACTH)**.  
قد تنتج المتلازمة عن جرعات دوائية من جلايكورتيكويد أو ورم الغدة النخامية أو الغدة الكظرية، أو خارج الرحم الورم الذي ينتج هرمون قشر الكظر (ACTH).



# مرض السكري Diabetes Mellitus

داء السكري هو مجموعة من الأيض الاضطرابات التي تشترك في السمة الأساسية المشتركة من ارتفاع السكر في الدم. ارتفاع السكر في الدم المزمن واضطراب التمثيل الغذائي المصاحب قد يكون مرتبطا بأضرار ثانوية في أنظمة الأعضاء المتعددة، خاصة الكلى والعينين والأعصاب والأوعية الدموية.

- 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.



DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*, 7th Edition: [Http://www.accesspharmacy.com](http://www.accesspharmacy.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

يتم التعبير عن جين الأنسولين في خلايا  $\beta$  في جزر البنكرياس. يتم تصنيع بربيرانسولين في الشبكة الإندوبلازمية الخشنة من الأنسولين الحمض النووي الريبوزي الرسول وتسليمه إلى جهاز جولجي. هناك سلسلة من الانقسام المحلل للبروتين تولد الخطوات الأنسولين الناضج وبيتيد الانقسام، البيتيد C. كل من الأنسولين وC- ثم يتم تخزين البيتيد في حبيبات إفرازية ويفرز بكميات متساوية بعد التحفيز الفسيولوجي؛ وبالتالي، تعمل مستويات البيتيد C كدليل ل  $\beta$ -وظيفة الخلية، تنخفض مع فقدان كتلة الخلايا بيتا في مرض السكري من النوع الأول، أو زيادة مع فرط الأنسولين في الدم المرتبط بمقاومة الأنسولين.

أنسولين يعمل مع نقل الجلوكوز من الدم إلى الخلايا

## Insulin

The insulin gene is expressed in the  $\beta$  cells 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; thus, C-peptide levels serve as a surrogate for  $\beta$ -cell function, decreasing with loss of  $\beta$ -cell mass in type 1 diabetes, or increasing with insulin resistance-associated hyperinsulinemia.

*The most important stimulus for insulin synthesis and release is glucose itself. A rise in blood glucose levels results in glucose uptake into pancreatic  $\beta$  cells, facilitated by an insulin-independent glucose-transporter, GLUT-2.*

أهم حافز لتخليق الأنسولين وإطلاقه هو الجلوكوز نفسه. يؤدي ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم إلى امتصاص الجلوكوز في البنكرياس

إذا غلوكوز عالي إذا بدى افرز اكثر أنسولين

خلايا  $\beta$ ، يسهلها ناقل الجلوكوز المستقل عن الأنسولين، GLUT-2.

➤ تعبر خلايا B عن قناة K+ حساسة ل ATP على الغشاء، والتي تتكون من اثنتين الوحدات الفرعية: قناة K+ تصحيحية إلى الداخل (kir6.2) ومستقبلات السلفونيل يوريا (SUR1)، هذا الأخير هو موقع الربط لعوامل نقص السكر في الدم عن طريق الفم (السلفونيل يوريا) المستخدمة في علاج مرض السكري.

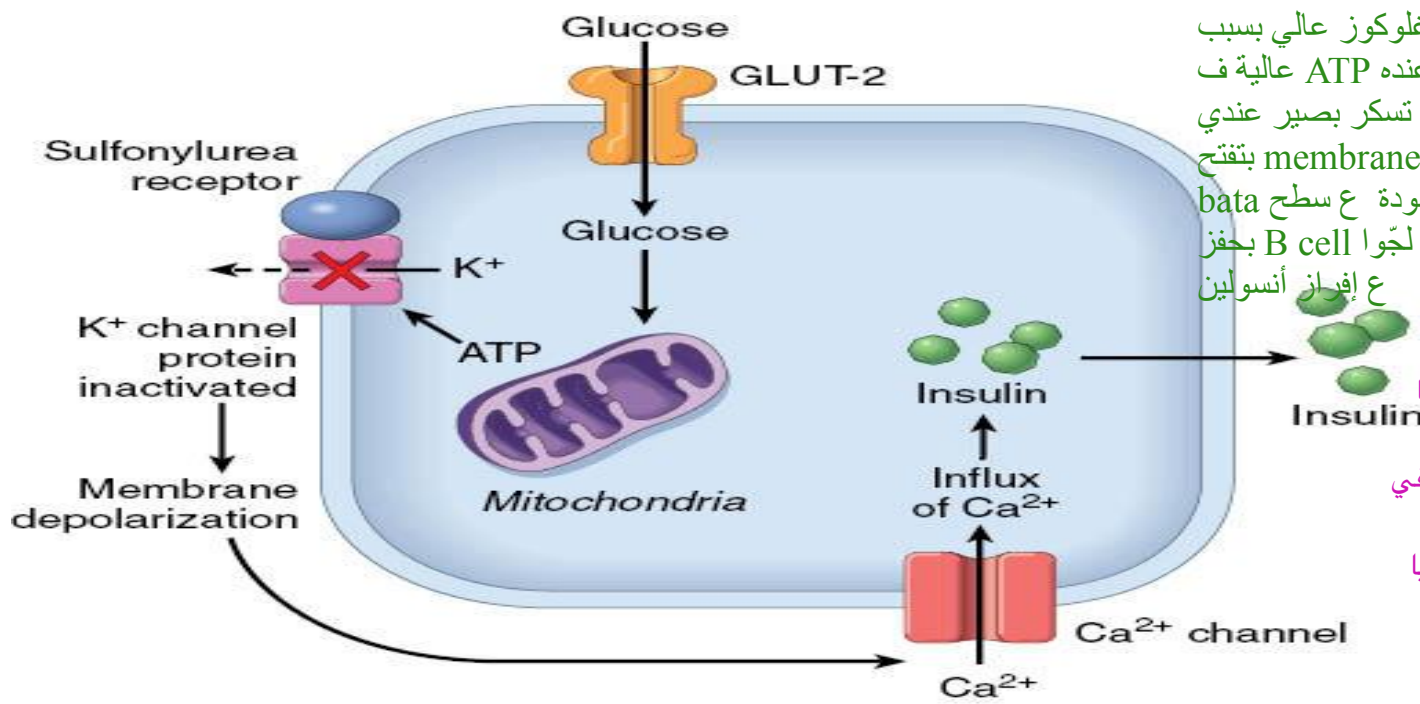
➤ **B-cells express an ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel on the membrane**, which comprises two subunits: an inward rectifying K<sup>+</sup> channel (kir6.2) and the **sulfonylurea receptor (SUR1)**, the latter being the binding site for oral hypoglycemic agents (sulfonylureas) used in the treatment of diabetes.

➤ ينتج استقلاب الجلوكوز عن طريق تحلل السكر ATP، مما يزيد من السيتوبلازم الخلوي  $\beta$  نسبة ATP/ADP. هذا يمنع نشاط قناة K+ الحساسة ل ATP، مما يؤدي إلى إزالة الاستقطاب الغشائي وتدفق الكالسيوم خارج الخلية من خلال الكالسيوم المعتمد على الجهد القنوات. تحفز الزيادة الناتجة في الكالسيوم داخل الخلايا إفراز الأنسولين، يفترض أنه من الهرمون المخزن داخل حبيبات الخلايا  $\beta$ . هذه هي المرحلة الفورية لإطلاق الأنسولين.

➤ **Metabolism of glucose by glycolysis generates ATP, increasing  $\beta$ -cell cytoplasmic ATP/ADP ratios.** This inhibits the activity of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel, leading to membrane depolarization and the influx of extracellular Ca through voltage-dependent Ca channels. The resultant increase in intracellular Ca stimulates the secretion of insulin, presumably from stored hormone within the  $\beta$ -cell granules. This is the phase of the immediate release of insulin.

➤ إذا استمر التحفيز الإفرازي، تتبع ذلك استجابة متأخرة ومطولة تتضمن التركيب النشط للأنسولين. عوامل أخرى، بما في ذلك الهرمونات المعوية وبعض الأحماض الأمينية الأحماض (الليوسين والأرجينين)، تحفز أيضا إطلاق الأنسولين، ولكن ليس تخليقه.

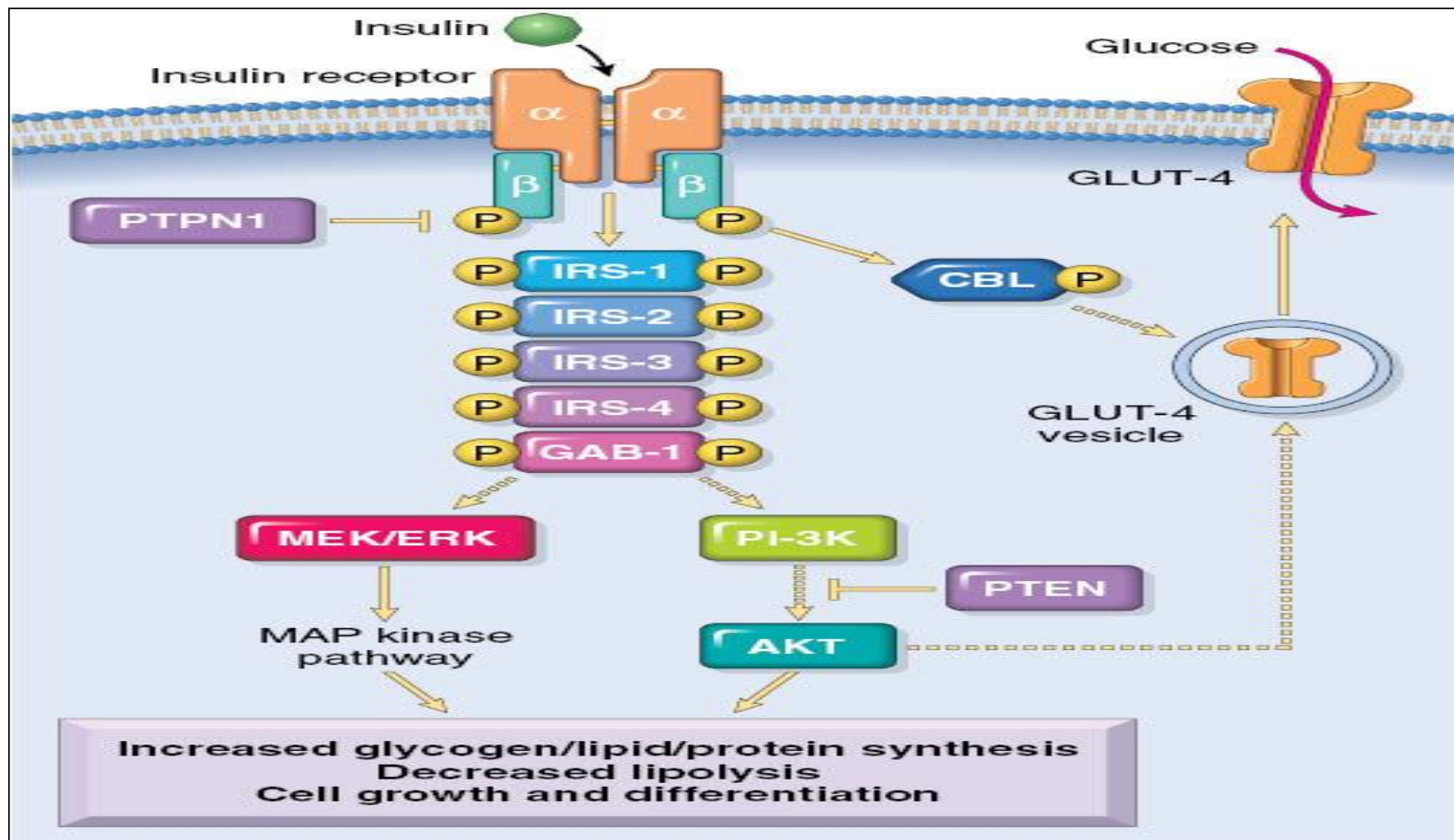
➤ If the secretory stimulus persists, a delayed and protracted response follows that involves the active synthesis of insulin. Other factors, including **intestinal hormones and certain amino acids (leucine and arginine)**, also stimulate insulin release, but not its synthesis.



لما الواحد يصير عنده غلوكوز عالي بسبب glycolysis يصير عنده ATP عالية ف K<sup>+</sup> channel بتنشط لما تسكر بصير عندي membrane depolarization قنوات الكالسيوم الموجودة ع سطح bata cell لما يدخل الكالسيوم لجوا B cell ع إفراز أنسولين

يتم نقل الجلوكوز داخل الخلايا بواسطة GLUT-2، وهو ناقل جلوكوز مستقل عن الأنسولين في خلايا بيتا. يخضع الجلوكوز لعملية أيض تأكسدي في خلايا بيتا لإنتاج ATP. يثبط ATP مستقبل قناة البوتاسيوم ذات التقويم الداخلي على سطح خلايا بيتا؛ ويتكون هذا المستقبل من مركب ثنائي من مستقبل السلفونيل يوريا (SUR1) وبروتين قناة البوتاسيوم (Kir6.2). يؤدي تثبيط هذا المستقبل إلى إزالة استقطاب الغشاء، وتدفق أيونات الكالسيوم، وإطلاق الأنسولين المخزن من خلايا بيتا. ترتبط أدوية خفض سكر الدم الفموية من فئة

**FIGURE 24–27** Insulin synthesis and secretion. Intracellular transport of glucose is mediated by GLUT-2, an insulin-independent glucose transporter in  $\beta$  cells. Glucose undergoes oxidative metabolism in the  $\beta$  cell to yield ATP. ATP inhibits an inward rectifying K<sup>+</sup> channel receptor on the  $\beta$ -cell surface; the receptor itself is a dimeric complex of the sulfonylurea receptor (SUR1) and a K<sup>+</sup>-channel protein (Kir6.2). Inhibition of this receptor leads to membrane depolarization, influx of Ca<sup>2+</sup> ions, and release of stored insulin from  $\beta$  cells. The sulfonylurea class of oral hypoglycemic agents bind to the SUR1 receptor protein.



**FIGURE 24–29** Insulin action on a target cell. The metabolic actions of insulin include promoting glycogen synthesis by activating glycogen synthase, and enhancing protein synthesis and lipogenesis while inhibiting lipolysis. Dashed arrows represent intermediate proteins and binding partners that are not shown in this overview diagram.

تأثير الأنسولين على  
 الخلية المستهدفة. تشمل  
 التأثيرات الأيضية  
 للأنسولين تعزيز تخليق  
 الجليكوجين عن طريق  
 تنشيط سينثاز  
 الجليكوجين، وتعزيز  
 تخليق البروتين وتكوين  
 الدهون مع تثبيط تحلل  
 الدهون. تمثل الأسهم  
 المتقطعة البروتينات  
 الوسيطة وشركاء الارتباط  
 غير الموضحين في هذا  
 الرسم التخطيطي العام.

## 1. ارتباط الإنسولين بالمستقبل والفسفرة الذاتية (Receptor Activation)

- تركيب المستقبل (Insulin Receptor): يتكون مستقبل الإنسولين على سطح غشاء الخلية من جزأين خارجيين هما وحدات ألفا ( $\alpha$ -subunits) التي ترتبط بالإنسولين، وجزأين ممتدين عبر الغشاء إلى داخل الخلية هما وحدات بيتا ( $\beta$ -subunits).
- الفسفرة الذاتية (Autophosphorylation): بمجرد ارتباط الإنسولين بوحدات  $\alpha$  في الخارج، يتغير الشكل الفراغي للمستقبل، مما يحفز نشاط إنزيم الـ Tyrosine kinase الموجود في وحدات  $\beta$  بالداخل. يقوم المستقبل بفسفرة نفسه (إضافة مجموعات فوسفات  $F$  إلى بقايا الحمض الأميني التايروسين).

## 2. تتابع الإشارات الكيميائية (Downstream Signaling Cascade)

بعد تفعيل المستقبل، يتم جذب وتفعيل مجموعة من البروتينات الرابطة داخل السيتوبلازم، وأهمها ركائز مستقبل الإنسولين (IRS: Insulin Receptor Substrates) مثل (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4) بالإضافة إلى GAB-1.

عند هذه النقطة، تتفرع الإشارة إلى مسارين رئيسيين متوازيين، كل مسار مسؤول عن وظائف محددة:

### أ. مسار الـ PI-3K / AKT (المسار الأيضي - Metabolic Pathway)

هذا هو المسار الأساسي المسؤول عن تنظيم السكر والدهون:

- 1 يقوم بروتينات الـ IRS بتنشيط إنزيم PI-3K (Phosphoinositide 3-kinase).
- 2 يقوم PI-3K بتنشيط البروتين الكينازي المشهور AKT (المعروف أيضاً باسم Protein Kinase B - PKB).
- 3 تأثيرات مسار AKT:
  - نقل نواقل الجلوكوز (GLUT-4 Translocation): يرسل AKT إشارات إلى الحويصلات الداخلية التي تخزن نواقل الجلوكوز (GLUT-4 vesicles) لتحفيزها على التحرك والاندماج مع غشاء الخلية الخارجي. هذا يسمح بدخول الجلوكوز بكميات كبيرة من الدم إلى داخل خلايا العضلات والأنسجة الدهنية.
  - تنشيط بناء الجليكوجين والدهون والبروتينات.

### ب. مسار الـ MAP Kinase (مسار النمو والتميز - Mitogenic Pathway)

- 1 يتم تنشيط بروتينات MEK / ERK عبر تتابع إشارات جزئي.
- 2 يؤدي هذا المسار إلى تفعيل MAP kinase pathway.
- 3 تأثيرات مسار MAP kinase: ينظم العمليات الجينية المسؤولة عن نمو الخلايا، انقسامها، وتميزها (Cell growth and differentiation).

## 3. التأثيرات الفسيولوجية النهائية (End Biological Actions)

في الجزء السفلي من المخطط، تلخص اللوحة النتائج النهائية لتفعيل هذين المسارين:

- زيادة بناء الجليكوجين (Increased glycogen synthesis): تخزين الجلوكوز الزائد في الكبد والعضلات (مشار إليها بالملاحظة الجانبية بخط اليد: "تخزين Glycogen جزيئات الجلوكوز").
- زيادة بناء الدهون والبروتينات (Increased lipid/protein synthesis).
- تثبيط تحلل الدهون (Decreased lipolysis): منع تكسير الدهون المخزنة لإنتاج الطاقة، طالما أن الجلوكوز متوفر.
- تحفيز نمو الخلايا وتميزها.

## 4. آليات التنظيم والتثبيط (Negative Regulation)

يحتوي المخطط على بروتينات تعمل كمكبح (Inhibitors) لإيقاف الإشارة وتجنب التحفيز المستمر:

- يقوم بإزالة الفوسفات من المستقبل لمنع استمرار الإشارة: PTPN1.
- وهو منظم كايح شهير لنمو، (PIP3 إلى PIP2 يمنع تحويل) AKT يعمل كمثبط لمسار الـ PTEN: الخلايا.

# Classification

يتم تصنيف غالبية مرضى السكري إلى فئتين:

## □ Majority of diabetics are classified into 2 categories:

- Type 1: absolute deficiency of insulin. النوع الأول: النقص المطلق في الأنسولين.
- Type 2: the presence of insulin resistance with reduced insulin secretion. النوع 2: وجود مقاومة الأنسولين مع انخفاض الأنسولين إفراز

## □ Gestational diabetes:

سكري الحمل:  
• بسبب إجهاد الحمل.

- Triggered by the stress of pregnancy.

## □ Other specific types:

أنواع محددة أخرى:

• الالتهابات والأدوية واعتلال الغدد الصماء وتدمير البنكرياس والوراثة عيوب.

- Infections, drugs, endocrinopathies, pancreatic destruction, genetic defects.

# Classification

## Type 1 diabetes

An autoimmune disease characterized by pancreatic  $\beta$ -cell destruction and an **absolute deficiency of insulin**. It accounts for approximately 5% to 10% of all cases and is the most common subtype diagnosed in patients younger than 20 years of age.

مرض المناعة الذاتية يتميز بتدمير خلايا البنكرياس  $\beta$  و نقص مطلق في الأنسولين. يمثل ما يقرب من 5% إلى 10% من جميع الحالات وهو النوع الفرعي الأكثر شيوعاً الذي تم تشخيصه في المرضى الأصغر سناً أكثر من 20 عاماً من العمر.

# Type 1 DM Pathogenesis

## 1. Preclinical period:

- Immune markers present.
- B-cell destruction.

فترة ما قبل السريرية:

• علامات المناعة موجودة.

• تدمير خلايا B.

## 2. Hyperglycemia:

- 80 to 90% of  $\beta$ -cells destroyed.

2. ارتفاع السكر في الدم:

• تم تدمير 80 إلى 90% من خلايا  $\beta$ .

## 3. Transient remission:

- Honeymoon phase.

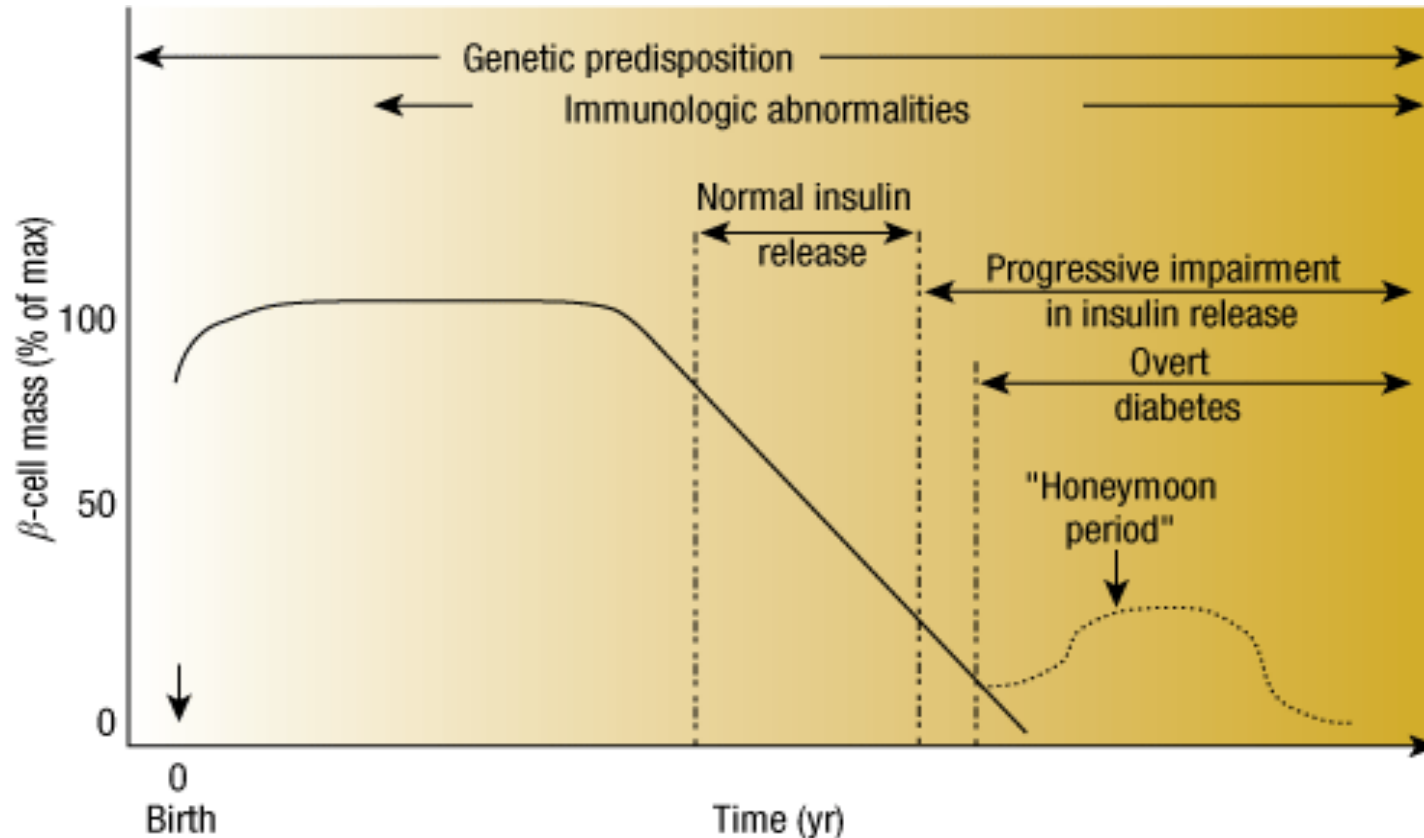
3. مغفرة عابرة:

• مرحلة شهر العسل.

## 4. Established disease

4. مرض راسخ

# Type 1 DM Pathogenesis



DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*, 7th Edition: [Http://www.accesspharmacy.com](http://www.accesspharmacy.com)

تتميز البداية بكثرة البول، وكثرة التبول، وكثرة البلمعة، وعندما تكون شديدة، الحماض الكيتوني، كل ذلك ناتج عن الاضطرابات الأيضية. منذ الأسولين هو هرمون الابتنائية الرئيسية في الجسم، يؤدي نقص الأسولين إلى حالة تقويضية لا تؤثر فقط استقلاب الجلوكوز ولكن أيضا استقلاب الدهون والبروتين.

-Deficiency of insulin decreases fat and lipids synthesis..... increases lipolysis and proteolysis-Weight loss-polyphagia, decreased renal capabilities to reabsorb glucose, glucosuria with polyuria leading to ketoacidosis due to polyuria, thus polydipsia by osmoreceptors activation

## Symptoms

بكون جوعان

- The onset is marked by polyuria, polydipsia, polyphagia, and, when severe, ketoacidosis, all resulting from metabolic derangements. ***Since insulin is a major anabolic hormone in the body, deficiency of insulin results 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 derangements. **The assimilation of glucose into muscle and adipose tissue is sharply diminished or abolished. Not only does the storage of glycogen in the liver and muscle cease, but also reserves are depleted by glycogenolysis. *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.***

إفراز غير معارض للهرمونات المضادة للتنظيم (الجلوكاجون، هرمون النمو، الإبينفرين) يلعب أيضا دورا في هذه الاضطرابات الأيضية. استيعاب يتم تقليل الجلوكوز في العضلات والأنسجة الدهنية بشكل حاد أو إلغاؤه. لا يتوقف تخزين الجليكوجين في الكبد والعضلات فقط، ولكن أيضا الاحتياطات يتم استنفادها عن طريق تحلل الجليكوجين. يتجاوز ارتفاع السكر في الدم الناتج الكلى عتبة إعادة الامتصاص، ويترتب على ذلك بولة الجلوكوز. يحفز الجلوكوزوريا إدرار البول التناضحي وبالتالي كثرة البول، مما يسبب فقداننا عميقا للمياه و إلكتروليات.

مع نقص الأنسولين، تتأرجح المقاييس من الابتنائية التي يعززها الأنسولين إلى تقويض البروتينات والدهون. يتبع تحلل البروتين، والأحماض الأمينية الجلوكونية تتم إزالة الأحماض عن طريق الكبد وتستخدم ككتل بناء للجلوكوز. ال يميل تقويض البروتينات والدهون إلى إحداث توازن سلبي للطاقة، مما يؤدي بدوره إلى زيادة الشهية (polyphagia)، وبالتالي إكمال ثالث كلاسيكي من مرض السكري: كثرة البول، وكثرة التبول، وكثرة البلعمة. على الرغم من الزيادة الشهية، تسود التأثيرات التقويضية، مما يؤدي إلى فقدان الوزن وضعف العضلات. ال الجمع بين كثرة البلعمة وفقدان الوزن أمر متناقض ويجب أن يثير دائما الشك في مرض السكري.

## Symptoms

- 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.** فقدان الماء الكروي الإلزامي جنبا إلى جنب مع فرط الأسمولية الناتج عنتميل زيادة مستويات الجلوكوز في الدم إلى استنزاف الماء داخل الخلايا، تحفيز المستقبلات في مراكز العطش في الدماغ. بهذه الطريقة، يظهر العطش الشديد (polydipsia).
- With a deficiency of insulin, the scales swing 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. **The catabolism of proteins and fats tends to induce a negative energy balance, which in turn leads to increasing appetite (polyphagia)**, thus completing the classic triad of diabetes: *polyuria*, *polydipsia*, and *polyphagia*. Despite the increased appetite, catabolic effects prevail, resulting in **weight loss and muscle weakness**. *The combination of polyphagia and weight loss is paradoxical and should always raise the suspicion of diabetes.*

# Main symptoms of Diabetes

green = more common in Type 1

- Central**
- Polydipsia
  - Polyphagia
  - Lethargy
  - Stupor

عطاش  
النهم  
الخمول  
زهول

- Eyes**
- Blurred vision

عدم وضوح الرؤية

- Systemic**
- Weight loss

- Breath**
- Smell of acetone

- Respiratory**
- Kussmaul breathing (hyper-ventilation)

- Gastric**
- Nausea
  - Vomiting
  - Abdominal pain

غثيان  
القيء  
البطن ألم

- Urinary**
- Polyuria
  - Glycosuria



نظرا لأن المرض يمكن أن يتطور في أي عمر، بما في ذلك مرحلة البلوغ المتأخرة، فإن يعتبر "مرض السكري الأحداث" الآن عفا عليها الزمن. وبالمثل الأكبر سنا تم استبعاد لقب "داء السكري المعتمد على الأنسولين" من الأخير تصنيف مرض السكري لأن الاعتماد على الأنسولين ليس ثابتا سمة مميزة. ومع ذلك، فإن معظم المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع الأول يعتمدون على على الأنسولين للبقاء على قيد الحياة؛

# Type 1 DM pathogenesis

يتطور مرض السكري من النوع الأول بشكل شائع في مرحلة الطفولة، ويصبح واضحا في البلوغ، ويتقدم مع تقدم العمر.

- **Type 1 diabetes most commonly develops in childhood**, becomes manifest at puberty, and progresses with age.
- **Since the disease can develop at any age**, including late adulthood, the appellation "**juvenile diabetes**" is now considered obsolete. Similarly, the older moniker "**insulin-dependent diabetes mellitus**" has been excluded from the recent classification of diabetes because insulin dependence is not a consistent distinguishing feature. Nevertheless, **most patients with type 1 diabetes depend on insulin for survival**;
- **Without insulin they develop serious metabolic complications such as ketoacidosis and coma.** A rare form of "idiopathic" type 1 diabetes has been described in which the evidence for autoimmunity is not definitive.

بدون الأنسولين، يصابون بمضاعفات أيضا خطيرة مثل الحماض الكيتوني والغيبوبة. كان هناك شكل نادر من أشكال مرض السكري من النوع الأول "مجهول السبب" وصف أن الأدلة على المناعة الذاتية ليست نهائية.

الدراسات الوبائية، مثل تلك التي تظهر معدلات توافق أعلى لمرض في التوائم أحادية الزيجوت مقابل التوائم ثنائية الزيجوت، أنشأ أساساً وراثياً بشكل مقنع لمرض السكري من النوع الأول. في الآونة الأخيرة، حددت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم مواضع الحساسية الوراثية المتعددة لمرض السكري من النوع الأول، وكذلك لمرض السكري من النوع الثاني. أكثر من اثني عشر مواضع الحساسية لمرض السكري من النوع الأول معروفة الآن. من هؤلاء، إلى حد بعيد الأهم هو موضع HLA على الكروموسوم 6p21؛ وفقاً لبعض التقديرات، يساهم موضع HLA بنسبة تصل إلى 50% من الحساسية الوراثية للنوع 1 مرض السكري.

# Type 1 DM pathogenesis

Human leukocytes antigen. HLA

كما هو الحال مع معظم أمراض المناعة الذاتية، فإن التسبب في مرض السكري من النوع الأول يمثل تفاعل الحساسية الوراثية والعوامل البيئية.

- As with most autoimmune diseases, the pathogenesis of type 1 diabetes represents the **interplay of genetic susceptibility and environmental factors.**
- Epidemiologic studies, such as those demonstrating higher concordance rates for disease in monozygotic vs dizygotic twins, have convincingly established a genetic basis for type 1 diabetes. More recently, genome-wide association studies have identified multiple genetic susceptibility loci for type 1 diabetes, as well as for type 2 diabetes. Over a dozen susceptibility loci for type 1 diabetes are now known. Of these, by far the most important is the *HLA locus* on chromosome 6p21; according to some estimates, the HLA locus contributes as much as 50% of the genetic susceptibility to type 1 diabetes.

# Diabetic ketoacidosis

الحمض الكيتوني السكري هو من المضاعفات الخطيرة لمرض السكري من النوع الأول ولكن قد يكون أيضا يحدث في مرض السكري من النوع 2، على الرغم من أنه ليس شائعا وليس ملحوظا إلى حد ما.

- *Diabetic ketoacidosis* is a serious complication of type 1 diabetes but may also occur in type 2 diabetes, though not as common and not to as marked an extent.
- These patients have marked insulin deficiency, and the release of the catecholamine hormone epinephrine blocks any residual insulin action and stimulates the secretion of glucagon. لقد وضع هؤلاء المرضى نقصا ملحوظا في الأنسولين، وإطلاق سراح هرمون الكاتيكولامين الإبينفرين أي عمل متبقي للأنسولين ويحفز إفراز الجلوكاجون.
- The insulin deficiency coupled with glucagon excess decreases peripheral utilization of glucose while increasing gluconeogenesis, severely exacerbating hyperglycemia (*the plasma glucose levels are usually in the range of 500 to 700 mg/dl*). Hyperglycemia causes an osmotic diuresis and dehydration characteristic of the ketoacidotic state.

نقص الأنسولين إلى جانب فائض الجلوكاجون يقلل من المحيط استخدام الجلوكوز مع زيادة تكوين الجلوكوز، مما يؤدي إلى تقاوم شديد ارتفاع السكر في الدم (عادة ما تكون مستويات البلازما الجلوكوز في حدود 500 إلى 700 ملغ/ديسيلاتر). يسبب ارتفاع السكر في الدم إدرار البول التناضحي والحفّات سمة من سمات حالة الحمض الكيتوني.

# Diabetic ketoacidosis

التأثير الرئيسي الثاني للتغيير في نسبة الأنسولين إلى الجلوكاجون هو تنشيط الآلات الكيتونية.

- *The second major effect of an alteration in the insulin-to-glucagon ratio is activation of the ketogenic machinery.* يحفز نقص الأنسولين لزيادة البروتين الدهني، مع الانهيار الناتج عن مخازن الدهون، وزيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة. عندما تكون هذه الدهون الحرة تصل الأحماض إلى الكبد، ويتم استرتها إلى أسيل CoA الدهني.
- Insulin deficiency stimulates lipoprotein lipase, with the resultant breakdown of adipose stores, and an increase in levels of free fatty acids. When these free fatty acids reach the liver, they are esterified to fatty acyl CoA.
- *Oxidation of fatty acyl CoA molecules within the hepatic mitochondria produces ketone bodies (acetoacetic acid and  $\beta$ -hydroxybutyric acid).* تنتج أكسدة جزيئات أسيل CoA الدهنية داخل الميتوكوندريا الكبدية أجسام كيتونية (حمض الأستواسيتيك وحمض  $\beta$ -hydroxybutyric acid).  
قد يتجاوز معدل تكوين أجسام الكيتون المعدل الذي يمكنها من خلاله يتم استخدامها من قبل الأنسجة الطرفية، مما يؤدي إلى كيتون الدم والكيتونوريا.
- The rate at which ketone bodies are formed may exceed the rate at which they can be utilized by peripheral tissues, leading to *ketonemia* and *ketonuria*.
- If the urinary excretion of ketones is compromised by *dehydration*, systemic *metabolic ketoacidosis* results. Release of ketogenic amino acids by protein catabolism aggravates the ketotic state. إذا تعرض الإفراز البولي للكيتونات للخطر بسبب الجفاف، الجهازية نتائج الحمض الكيتوني الأيضي. إطلاق الأحماض الأمينية الكيتونية عن طريق تقويض البروتين يؤدي إلى تفاقم الحالة الكيتونية

# Diabetic Ketoacidosis

Diabetic emergency

حالة طوارئ السكري

Precipitating factors:

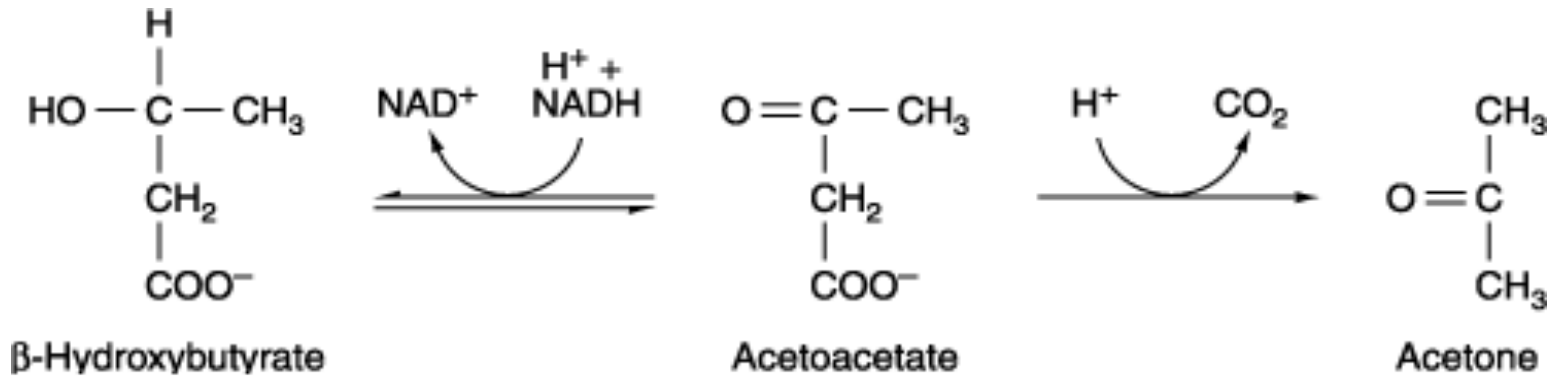
العوامل المعجله:

- Insulin omission. إغفال الأنسولين.
- Illness, infection. المرض، العدوى.
- Initial DM presentation. عرض DM الأولي.

Diagnostic laboratory values

قيم المختبر التشخيصي

- Hyperglycemia. ارتفاع السكر في الدم.
- Anion gap acidosis. الحمض الفجوي الأنيوني.
- Ketonemia, ketonuria. كيتون الدم، كيتونوريا.
- Fluid deficits. نقص السوائل.
- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> deficits. عجز Na<sup>+</sup>، K<sup>+</sup>.



Source: McPhee SJ, Ganong WF: *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 5th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

يؤدي تكوين الكيتون بسبب نقص الأيسولين إلى زيادة مستويات الكيتونات في المصل، وبيئة الكيتون.

- Ketogenesis due to insulin deficiency leads to increased serum levels of ketones, and ketonuria.  
 الأستيواسيتات،  $\beta$ -hydroxybutyrate: أجسام الكيتون التي ينتجها الكبد؛ الأحماض العضوية التي يسبب الحمض الأيضي.
- Acetoacetate,  $\beta$ -hydroxybutyrate: ketone bodies produced by the liver; organic acids that cause metabolic acidosis.  
 التنفس يعوض جزئياً؛ يقلل من  $\text{PCO}_2$ : عندما يكون الرقم الهيدروجيني أقل من 7.20، التنفس العميق والسريع (تنفس كوسمول).
- Respiration partially compensates; reduces  $\text{PCO}_2$ : when  $\text{pH} < 7.20$ , deep, rapid respirations (Kussmaul breathing).  
 الأسيون: منتج ثانوي لتكوين الكيتون؛ يمكن أن تشم رائحة الفواكه على نفس مرض السكري مرضى الحمض الكيتوني.
- Acetone: minor product of ketogenesis; can smell fruity odor on the breath of diabetic ketoacidosis patients.

# Classification

## Type 2 diabetes

يحدث مرض السكري من النوع الثاني بسبب مزيج من المقاومة الطرفية ل عمل الأنسولين والاستجابة الإفرازية غير الكافية من قبل البنكرياس  $\beta$  الخلايا ("نقص الأنسولين النسبي").

- *Type 2 diabetes* is caused by a combination of peripheral resistance to insulin action and an inadequate secretory response by the pancreatic  $\beta$  cells ("relative insulin deficiency"). ما يقرب من 90% إلى 95% من مرضى السكري يعانون من مرض السكري من النوع 2، و الغالبية العظمى من هؤلاء الأفراد يعانون من زيادة الوزن.
- Approximately 90% to 95% of diabetic patients have type 2 diabetes, and the vast majority of such individuals are overweight.
- Although classically considered "adult-onset," the prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents is increasing at an alarming pace

على الرغم من أنه يعتبر تقليدياً "بداية البالغين"، إلا أن انتشار النوع 2 يزداد مرض السكري لدى الأطفال والمراهقين بوتيرة مثيرة للقلق

IFG: impaired fasting glucose.  
IGT: impaired glucose tolerance.  
OGTT: oral glucose tolerance test.

IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose tolerance. Impaired glucose tolerance (IGT) is where blood glucose levels are higher than normal but not high enough to be classified as diabetes. Impaired fasting glucose (IFG) is where blood glucose levels are escalated in the fasting state but not high enough to be classified as diabetes.

## Risk factors for type 2 DM

- ✓ BMI  $\geq 25$ .
- ✓ Physical inactivity. ✓مجموعة عرقية عالية الخطورة (لاتيني، أفريقي) أمريكي، أمريكي أصلي، آسيوي
- ✓ 1<sup>st</sup> degree relative with DM. ✓أمريكي، سكان جزر المحيط الهادئ.
- ✓ High risk ethnic group (latino, african american, native american, asian american, pacific islander).  
يكون السكر الصائم أعلى من الطبيعي ولكن لم يصل لمستوى السكري بعد
- ✓ IFG, IGT. ✓يظهر عند فحص السكر بعد ساعتين من شرب محلول جلوكوز
- ✓ HTN:  $\geq 140/90$  mmHg or on therapy for HTN. ارتفاع ضغط الدم
- ✓ CV disease.
- ✓ HDL  $< 35$  mg/dl.
- ✓ Triglycerides  $> 250$  mg/dl.
- ✓ Delivery of  $> 9$  lb baby.
- ✓ History of GDM. ✓السكري الحمل
- ✓ Insulin resistance:
  - ✓ Acanthosis nigricans, severe obesity
- ✓ Polycystic ovary syndrome.

✓السمنة الشديدة، Acanthosis nigricans

✓متلازمة المبيض المتعدد الكيسات.

تستمر مستويات الجلوكوز في الدم على طول سلسلة متصلة. الأفراد الذين يعانون من الجلوكوز الصائم تركيزات أقل من 100 ملغم / ديسيلتر، أو أقل من 140 ملغم / ديسيلتر بعد OGTT، هي يعتبر سكر الدم. ومع ذلك، أولئك الذين لديهم تركيزات الجلوكوز الصائم أكبر من 100 ملغم / ديسيلتر ولكن أقل من 126 ملغم / ديسيلتر، أو قيم OGTT أكبر من 140 ملغم / ديسيلتر ولكن أقل من 200 ملغم / ديسيلتر، يعتبر ضعيفا في تحمل الجلوكوز، يعرف أيضا باسم "ما قبل السكري".

# Prediabetes

Levels of blood glucose proceed along a continuum. Individuals with fasting glucose concentrations less than 100 mg/dl, or less than 140 mg/dl following an OGTT, are considered to be euglycemic<sup>طبيعي</sup>. However, those with fasting glucose concentrations greater than 100 mg/dl but less than 126 mg/dl, or OGTT values greater than 140 mg/dl but less than 200 mg/dl, are considered to have impaired glucose tolerance, also known as “pre-diabetes.”<sup>احتمال الإصابة عاليه</sup>

Pre-diabetic individuals have a significant risk of progressing to overt diabetes over time, with as many as 5% to 10% advancing to diabetes mellitus per year. In addition, **pre-diabetics are at risk for cardiovascular disease**, as a result of the abnormal carbohydrate metabolism as well as the **coexistence of other risk factors such as low levels of high-density lipoprotein, hypertriglyceridemia, and increased plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).**

الأفراد الذين يعانون من مرضى ما قبل السكري لديهم خطر كبير من التقدم إلى مرض السكري العنفي بمرور الوقت، مع ما يصل إلى 5% إلى 10% من التقدم إلى مرض السكري سنويا. بالإضافة إلى ذلك، قبل-مرضى السكري معرضون لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، نتيجة لغير الطبيعية استقلاب الكربوهيدرات بالإضافة إلى التعايش بين عوامل الخطر الأخرى مثل مستويات منخفضة من البروتين الدهني عالي الكثافة، وفرط الدهون الثلاثية، وزيادة مثبط منشط البلازمينوجين-1 (PAI-1).

# Complications

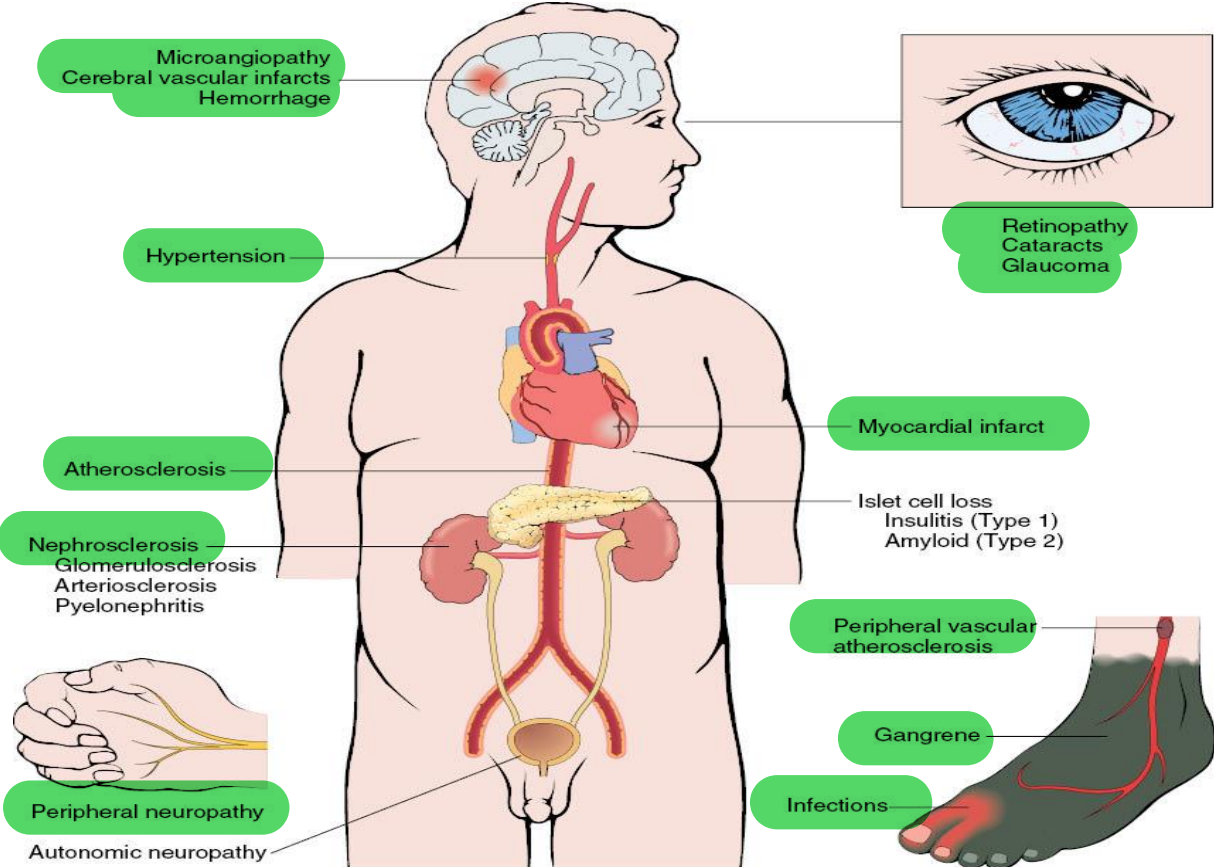


FIGURE 24-32 Long-term complications of diabetes.

سبحانك اللهم و بحمدك أشهد أن لا إله إلا أنت أستغفرك وأتوب إليك

**Thank You**