



Pathophysiology-Endocrine system
Faculty of Pharmaceutical Sciences

Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

Thyroid gland

هو وناقلا مسؤولين
الـ Metabolic processes
لو صار عندي hyperthyroidism

كيف تتكون؟

◦ T4 (التيروكسين - Thyroxine): ويحتوي على أربعة جزيئات من اليود.
◦ T3 (ترايإيودوثيروين - Triiodothyronine): ويحتوي على ثلاثة جزيئات من اليود.
• عملية التصنيع: تتكون هذه الهرمونات عن طريق إضافة جزيئات اليود إلى T2 (الذي يحتوي على جزيئين يود) عبر عملية تسمى "اصطياد اليود" (Iodine trapping). ويتم الحصول على اليود إما من المصادر الغذائية أو من استقلاب مركبات تحتوي عليه. 2

مراجعة للنسوية
الـ Metabolic processes

- 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 (T₄) and triiodothyronine (T₃), 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.

أي تأخر وصول هرمون النمو ففحص مستويات الـ T3 و T4

الهرمونات
عملية
الاصطياد
تأثيرها
↑ استهلاك
التنفس

شرح هادي النقطه الثانيه الرابع

TRM- 78M- 73 and Tu

- 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.

- The iodide trapped by the thyroid gland is subsequently oxidized to iodine by the enzyme thyroid peroxidase, which is then utilized to produce T₄ and T₃.

- T₃ is also produced in other tissues such as the pituitary, liver, and kidney by the removal of an iodine molecule from T₄ and is the most potent thyroid hormone produced (3-5 times more potent than T₄).

- T₄ and T₃ 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)).

فهرس في افق في تصورا

2) 2) 2) 2)

من الاكل

يتكون من 4

تحتفظ به

T₃

اعلم معنا ليه 8
تا تير على ايجس

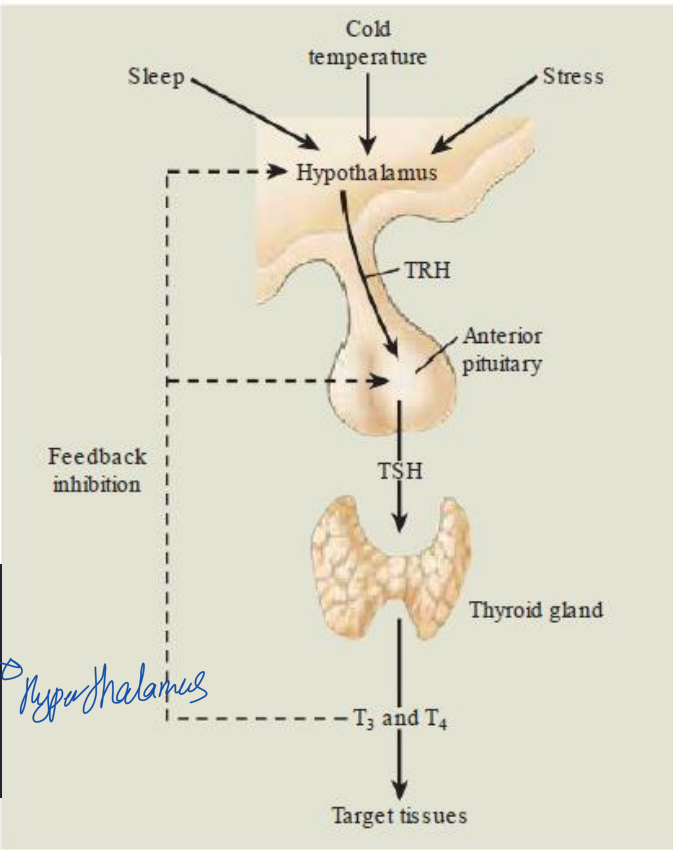
- TSH, secreted by thyrotroph cells located in the **anterior pituitary gland**, regulates thyroid gland function and hormone synthesis and release. **TSH secretion is induced by thyrotropin-releasing hormone (TRH) produced in the hypothalamus**

Thyroid gland سے تیار ہونے والی
اور بعضاً افزاں T_4 / T_3

- 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 .

TRH (Thyroid Releasing هرمون •
:Hormone)
 ○ يُعرف بـ "الهرمون المُطلق للدرقية"، ويتم إفرازه من
 الهايپوثالامس (Hypothalamus) [3, 5].
 ○ وظيفته الأساسية هي الانتقال إلى الغدة النخامية
 (Pituitary gland) لتحفيزها على إفراز هرمون
 ال [4, 5] TSH.
 ○ يفرز الجسم هذا الهرمون عندما تكون مستويات
 هرمونات الدرقيه (T4 و T3) منخفضة.
 • هرمون TSH (Thyroid Stimulating هرمون •
:Hormone)
 ○ يُسمى "الهرمون المنبه للدرقية"، ويفرز تحديداً من
 الغص الأمامي للغدة النخامية (Anterior
 Pituitary gland) [4, 5].
 ○ دوره هو الذهاب للغدة الدرقيه وتحفيزها لإنتاج
 وإفراز هرموناتها الأساسية (T4 و T3) [4, 5].

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.



1. الهايپوثالامس (Hypothalamus): يفرز هرمون TRH.
2. الغدة النخامية (Pituitary gland): تنتج بقل TRH لإفراز هرمون TSH.
3. الغدة الدرقيه: تستجيب لـ TSH لإنتاج T3 و T4.

• التغذية الراجعة السلبية (Negative Feedback): يعمل الجسم على تنظيم هذه المستويات؛ فإذا ارتفعت الهرمونات (T3, T4)، يتم تثبيط الهايپوثالامس والنخامية لتقليل إفراز TRH و TSH، والعكس صحيح في حالة انخفاضها. 6

Hypothalamus

Carrier proteins بصناحو

T₄ and T₃ circulate bound primarily to carrier proteins.

T₄ binds strongly to thyroxine-binding globulin (75%) and weakly to prealbumin (transthyretin, 20%) and albumin (5%).

عشان يوقروا بصنوا بالدم

T₃ binds tightly to TBG and weakly to albumin, with little binding to prealbumin.

Only a small amount of free T₄ (approximately 2 ng/dl) and T₃ (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.**

Primary اسمه Primary وفي عنا Secondary، دائماً بحكي لك Primary source النفس الـ source. إذا كان عنا بعض الناس يكون عندهم disease بس مش بالـ thyroid لكن بتأثر على نسبة الـ T3 والـ T4، فهذا يكون الـ cause هو Secondary

تغير الـ T3 و T4 في حالات الحمل والمرض

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

تغير الـ Primary

Free concentration of the total T3 & T4

in the concentrations of total T₄ and T₃.

تركيز الـ hormone في الدم
الـ serum
الـ free concentration

The serum concentration of free T₄ and free T₃ are raised in hyperthyroidism and decreased in hypothyroidism.

حطروه

Primary اسمه Primary وفي عنا Secondary، دائماً بحكي لك Primary source النفس الـ source. إذا كان عنا بعض الناس يكون عندهم disease بس مش بالـ thyroid لكن بتأثر على نسبة الـ T3 والـ T4، فهذا يكون الـ cause هو Secondary

يش هاي المعلومة مهمة لنا؟ مهمة لأنه رح تشوف من ال diagnoses اللي بيعملوها للناس الي عندهم Hypothyroidism و Hyperthyroidism، مش بس بفحصوا لهم عبارة عن ال TSH تمام، اللي هو الهرمون الذي يتم إفرازه من ال Anterior gland، ولا فقط ال T3 ولا فقط ال T4 hormones اللي يتم إفرازها من ال Thyroid gland، لا، أيضاً بيعملوا لهم بال diagnosis إنهم بيفحصوا لهم نسبة البروتينات اللي هي أصلاً بتترتبط مع هاي ال thyroid hormones.

لأنه كل ما كانت هاي البروتينات نسبتها عالية، هذا يعني إنه أنا عندي ال T4 وال T3 أيضاً ممكن تكون نسبتهم عالية، خصوصاً إذا كان عندك العالي اللي هو Thyroxine-binding globulin، كونه كلاهما بيرتبطوا بشكل strongly معه.

طيب طبعاً بحكي لنا فقط small amount من ال free T4 وال free T3 بنتقل as free، تمام. طيب سؤال: هل أنا حكيت معلومة إنه هل إذا كانت هاي البروتينات عالية، ال T3 وال T4 عالي، هل هذا يعني إنه هذا الشخص معه Hyperthyroidism؟

لا يا جماعة، لأنه نحن اللي بنخاف منه هو ال T3 وال T4 اللي بيكون free، يعني free مش مرتبط بال Thyroxine-binding globulin ومش مرتبط مع ال Albumin وال Prealbumin. هذول ال T3 وال T4 اللي أنا بخاف منهم، هم اللي بيعملوا لنا ال biological effect أو ال effect تبع مثلاً ال Hyperthyroidism.

فإذا لاحظوا إنه والله نسبة البروتينات عالية، طيب ونسبة ال T3 وال T4 اللي طلعت بال blood samples نسبتها عالية، تمام، هذا هل هذا يعني إنه عنده Hyperthyroidism؟ نعم، لأنه هون أنا عندي ال free T4 وال free T3 نسبة عالية، لأنه نحن اللي بنفحصه بال blood اللي هو ال free.

ولكن إذا عنده هاي البروتينات نسبتها عالية وال T3 وال T4 نسبتهم قليلة، يعني ال free T3 وال free T4 نسبتهم قليلة جداً، وبالتالي عندهم Hypothyroidism إذا كانوا هم under اللي هو ال normal level.

يعني معنى آخر يا جماعة، أنا ما بقلق من ال T3 وال T4 اللي بيكون مرتبط مع هاي البروتينات سواء كان ال Thyroxine-binding globulin أو ال Albumin أو ال Prealbumin، أنا بخاف من ال free T3/T4

بقراءات العينه لأنو هو بحددي لو معي hyper او hypo

حكي الدكتور كامل هاي النقاط اذا فليظطوا هي اولى توضح

حالة السريرية	ال TSH	ال Free T4 / Free T3	حالة البروتينات الناقلة (مثل ال TBG)
Hyperthyroidism (نشاط)	منخفض (↓) bed back mechanism	مرتفع (↑)	يكون مرتفع لا يهتما تركيزها لأن الهرمون الحر هو ال المرتفع فعليا ويسبب الأعراض.
Hypothyroidism (خمول)	مرتفع (↑)	منخفض (↓)	يكون مرتفع لا يهتما تركيزها لأن الهرمون الحر قليل والجسم يكافئ.
حالة الحمل أو أدوية الإستروجين	طبيعي (Normal)	طبيعي (Normal)	مرتفعة جداً (↑) (وهي اللي ترفع ال Total T4 زيفاً، لكن المريض سليم).

نتائج فحص الدم

محاولة نقطت ال T4/T3 الي مرتجوليت مع البروتين
والع اي تاثير صديج او اوضي
لكن ال Free هما اي جوا
لي مشاكل hyper hypo
ثاني نقطت الدكتور حكيت بنفحص الدم نسبت ال T3/T4 اي بتطلع معي هي نسبت ال Free

حكي للملاحظات اي تحتهم

عشان هيك مثلاً بالناس الي عندهم Hyperthyroidism بيكون عندهم ال metabolism عالي، فهذول الناس شو بيكون عندهم يا جماعة؟ Weight loss. طيب، بيكون عندهم زيادة بال appetite، زيادة بالشهية، ليش زيادة بالشهية؟ لأنه ال metabolic rate بيكون عندهم ال appetite فيصير عندهم Weight loss، فيزيد عندهم عبارة عن ال food intake. كمان هذول بتزيد عندهم ال motility تبعت وال GI secretions، فهذول بصير عندهم Diarrhea. ليش؟ أي شيء، يرجع بحكي، يزيد ال metabolic rate يكون سببه الزيادة بال thyroid hormone

كمان زيادة ال thyroid hormone بتعمل عندك زي رجفة، Tremors، عشان هيك لأنها بتزيد من ال neural actions، طيب، بتزيد من ال muscle function. كمان هي بتأثر زي ما حكيتنا على ال brain development خصوصاً على الأطفال الصغار بالعمر. وكونها بتزيد من ال metabolic rate، بتزيد عمليات ال heat، فهذول الناس بيعانوا من التعرق الزيادة، من العصبية الزيادة، ال nervousness، بكونوا anxiety، متوترين طول اليوم، ويكون عندهم صعوبة في عملية النوم. عشان هيك هذول ال patients اللي بيكون عندهم زيادة بال thyroid hormones شو بنعطيهم؟ Sympathetic antagonists، صح؟ ليش؟ لأنه بحالة زيادة ال thyroid hormone بصير عندك ال activation لل sympathetic nervous system، فيزيد ال O2 consumption، يزيد ال metabolism، يزيد من ال tremors، يزيد من ال anxiety. فعشان هيك هذول علاجهم إيش؟ نعطيهم Sympathetic antagonists.

Actions of thyroid hormone

یعنی انما زامت شد
بمحل مراداً قلت
شو بمحل

Normal

فها

- **Cardiorespiratory function:** the increase in metabolism will increase the O_2 consumption and metabolic end product which will cause vasodilation.
- **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.

کای مش
بزیه هم هو شغل اد
thyroid hormones

دصفحه

THYROID FUNCTION TESTING

❑ Serum-based tests available by immunoassay include:

لـ ؟ 8 مؤسكت

الـ T_4 T_3 يتحول لـ

➤ Total thyroxine (T_4 and T_3) and free (FT_4 and FT_3) hormone.

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

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

Hyperthyroidism والـ Hypothyroidism التي هو الـ primary، التي يكون سببه الـ thyroid gland نفسه، عبارة عن autoimmune disease، نفسه الجهاز المناعي يهاجم نفسه. Thyroid gland autoantibodies، يفحصوا لهم مثلاً زي إيش؟ هاي الـ autoantibodies زي الـ Anti-thyroid peroxidase والـ Anti-thyroglobulin ويفحصوا لهم الـ antibodies التي بتكون الـ TSH receptor against

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

كمان يفحصوا لهم الـ TSH، صح؟
إيش؟ لأنه مرات حكينا ممكن تكون المشكلة مش primary بالـ thyroid، ممكن تكون secondary.
من الـ secondary causes للـ Hyperthyroidism أو الـ Hypothyroidism إنه ممكن تكون المشكلة بالـ pituitary gland أو الـ hypothalamus.
إنه نفسه ممكن يكون عندي tumor، في عندي ورم عم بيتنتج كميات كبيرة من الـ TSH أو الـ TRH.
أو مثلاً ممكن لا والله، في عندي atrophy بهذول الـ glands، وبالتالي هي مش عم تنتج الـ TSH والـ TRH بكميات كبيرة.
إذا تم إنتاج الـ TSH بكميات كبيرة يعني الـ T3 والـ T4 رح يصير إنتاجها بكميات كبيرة، لكن هون بيكون الـ cause هو secondary لأنه مش من الـ thyroid gland

أول مرض

Hypothyroidism

↳ deficiency in T_3 و T_4

Hashimoto's Disease



أي سبب المشكلة فيه من نفس الـ Thyroid gland بنسبته: Primary hypothyroidism.

إذا واحد كان عنده Hypothyroidism أو Thyroid Surgery أو Thyroid tumor أو cancer، وعملوا له Thyroid gland أو كلها، رح يقل إفراز T_3 و T_4 ، وبالتالي يصير عنده Hypothyroidism

ذو نبتة الـ thyroid غلظت مشكلة فيجب

- Hypothyroidism is a hypometabolic state result from a deficiency in T_4 and T_3 . *↳ metabolic rate ↓, O_2 consumption ↓, ↓ like parasympathetic*
- 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. *تعب بكل أيام، تعب كل يوم، قنجان بعينه، قنجان المعامل، في in Hypo.*
- 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. *ش؟ لأنه هو الـ metabolic rate عنده قليلة. يصير عندهم constipation، عبارة عن إمساك، لأنه نكتينا كل ما زاد الـ thyroid hormone بالعكس ندهم عبارة عن diarrhea*
- Other causes are radioactive iodine and surgical therapy for hyperthyroidism or thyroid cancer, thyroid inflammatory disease, iodine deficiency. *تعب بنفسه الجهاز المناعي، زي الـ lymphocytes أو الـ antibodies الموجودة بالجسم، بتهاجم جالها بحالها*

هاد موصى اي
نتبع T_3 / T_4 هاد بصلو الـ iodine
ذيق الـ T_3, T_4

٦

٣

Diagnosis of Hypothyroidism

❖ **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_4 and T_3 levels and TSH secretion.

انت ما عندك مشكله بانتاج ال Thyroid Stimulating Hormone، لكن التيرويد نفسها يوم يوصلها TSH هي مش عم تنتج T_3 و T_4 ، فأنا بعرف انه انا عندي المشكله من ال T_3 و T_4 ، فاصلا ك negative feedback انه ال T_3 و T_4 يوم يكونوا بالتيرويد انتاجهم قليل المفروض انتاج ال TSH يزيد، يصير فيه يزيد يا جماعه صح؟ وبالتالي انا ما عندي مشكله، هاي ال negative feedback لل hypothalamus وال pituitary هي شغاله، بس التيرويد نفسها مش قادره على انتاج ال T_3 و T_4 ، فهو برايمري

❖ If an individual has **a high serum TSH concentration and a low free T_4 level, it confirms the diagnosis of primary hypothyroidism.**

لكن بالسكندري لا، انا عندي مع انه انا عندي T_3 و T_4 تبع التيرويد قليل، لكن كمان ال TSH قليل، يعني اصلا ال thyroid gland مش عم تنتج T_3 و T_4 لانه مش عم بيوصلها TSH كفايه، فهذا بيكون Secondary، فبتكون المشكله بال pituitary او بال hypothalamus

❖ **The diagnosis of secondary hypothyroidism is based on the findings of a low serum free T_4 level and a serum TSH level is low.**



Hyperthyroidism

الاعتلال
النحوي
Women

• Hyperthyroidism is a hypermetabolic state, that results from excess production of T_4 and T_3 .

↑ metabolic rate
كل ما زاد في الأيض

• 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.

Primary autoimmune hyperthyroidism
diarrhea

• 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_4 and T_3 production and enlargement of the thyroid.

الغدة
الدرقية
thyroid gland

Diagnosis of Hyperthyroidism

عندي
دو بار
Pituitary
gland

Secondary of thyroid gland

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.

التهاب Thyroiditis, inflammation أو التهاب بال thyroid gland, أو واحد عنده adenoma, هي زي polyp, زي عبارة عن ألياف حميدة موجودة بال thyroid gland, أو واحد عنده multinodular goiter, أو goiter, multinodular goiter, انه عنده nodules زي شبيهه بالألياف المتعدده, اللي زي شبيهه بال tumors تمام, اللي بتكون موجوده بال thyroid gland

- The diagnosis of hyperthyroidism is based on the findings of a **high serum free T_4 level** and a **low serum TSH concentration**.

اندي كان
عندي
Primary

لانه as a negative feedback system, في عندي thyroid tumor, thyroid cancer, أو عندي inflammation عم ينتج لي داخل ال thyroid كميات كبيره من ال T3 وال T4, as a negative feedback system انه المفروض ال TSH شو يصير فيها؟ بإفرازها؟ انه يقل

Effect of Medications on Thyroid Test Results

- 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**.
واحد عم بياخذ glucocorticoid، وهلا بنمر عليه اللي هي adrenal hormones، انه كل ما ارتفع الكورتيزول، أو الـ glucocorticoid high dose، جرعه عاليه من الـ glucocorticoid، هذا بيحكي لك انه يقلل من serum T_3 و T_4 ، فيمنع تحول الـ T_4 للـ T_3 ، فهدول بيكون عنده كله قليل، يعني بيكون عنده فبس بحكي لك الـ iodide ممكن يكون موجود بالـ contrast، يعني يوم الناس اللي بتعمل coronary angiography، زي مثلا اللي بيعملوا الـ iodine as a contrast، أو الناس مثلا بصير عندهم جروح أو حروق وبيستخدموا لهم حتى sterilization للـ skin، فيحكي لك المصادر اللي ممكن نحصل فيها على iodide هي عالية بس ممكن يعمل hyper+ hypo
الناس اللي بيستخدموا iodide أو الناس اللي بيستخدموا drugs اللي فيها iodide زي اللي اخذناه في علاج الـ arrhythmia اللي هو Amiodarone، هدول يا جماعه ممكن يصير عندهم Hyper وممكن يصير عندهم Hypo.
- 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.
الناس اللي بيستخدموا iodide أو الناس اللي بيستخدموا الـ drugs اللي فيها iodide زي اللي اخذناه في علاج الـ arrhythmia اللي هو Amiodarone، هدول يا جماعه ممكن يصير عندهم Hyper وممكن يصير عندهم Hypo. ليش ممكن يصير عندهم Hyper وليش ممكن يصير عندهم Hypo؟ لانه بده يعتمد هل اللي عنده مثلا هو Primary hypo أو hyper، ولا Secondary hyper أو hypothyroidism، فممكن هدول الـ both cases يعمل Hyper أو Hypothyroidism.
- The iodide-containing drug amiodarone, given to patients with cardiac arrhythmias, can also cause either hypothyroidism or hyperthyroidism in appropriately susceptible individuals.

Primary adrenal cortical insufficiency disease الی راج تقلل من افراز ال cortisol أو ال cortisol، واللی بزیء من ال cortisol. ال disease الی بیكون عندهم هءول الناس عندهم مشكله بهای ال layer، الی یعمل علی اءءاء ال glucocorticoid، أو عفاو عنده مشكله بافراز ال cortisol، هءا بیكون عنده شئی اسمہ: Addison's disease

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.

الرتوءة

بال Addison's disease هءول الناس بیكون عندهم:

- * الءظء بیكون قلیل
- * ال glucose بیكون قلیل
- * بیكون ءاس ب weakness
- * یءعب

* weight loss

عشان هیک الناس الی ال cortisol عندهم عالی العكس، عكس Addison's disease، بیكون عندهم:

- * الءظء عالی
- * ال glucose عالی
- * ممکن یصیر عندهم hypertension
- * hyperglycemia

لكن الناس الی عندهم Addison's disease لا یا ءماعه، هءول بیكون عندهم:

- * hypotension
- * hypoglycemia

ولكن لانه ال cortisol... هی ءءبء لكم شو علاقه مع شئی اسمہ ال hyperpigmentation، التصیء.

سببه انه ال low level ءبع ال cortisol یعمل علی... اصلا ءوانی، کیف یءم اصلا ءءفیز ال adrenal gland علی انها ءءءء cortisol؟

انه بیءلع عنءك من ال brain الی هو عبارة عن:

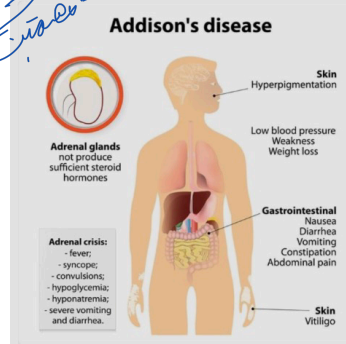
Adrenocorticotropic hormone (ACTH)

هءا هو ال ACTH، هءا هو الی ءءفء ال adrenal gland علی اءءاء ال cortisol.

فاللی بیكون عنده low level of cortisol بیصیر عنءك ال negative feedback mechanism، زی ما شرحناه بال physiology، negative feedback mechanism، انه لانه ال cortisol عنءی قلیل فیءفء عنءا ال brain، الی هو ال hypothalamus وال pituitary gland، علی اءءاء

Adrenocorticotropic releasing hormone

الصورة الی عنءنا



ءاءما ءءبء لك انه الصوءیوم والبیءاسیوم عكس بعض، بءك ءءءبءة الءمءءءان هل اءا عم بءكی عن blood level ولا اءا عم بءكی عن urine level، لانه once انه اءا عم بءكی عن blood level یعنئ ال high aldosterone بءه یزید من ال water reabsorption، بءه یزید من blood sodium level وبءه یقلل من blood potassium level، ءمام. لانه عنءك ال +H وال potassium بءءركوا بنفس ال direction، فءءول الناس عشان هیک شو بصیر عنءهم؟ Alkalosis، ءمام. فالناس الی عنءهم high aldosterone: * بزیء من water reabsorption * بزیء ال sodium الموءوء بال blood * یقلل من potassium الموءوء بال blood بصصیر عنءهم alkalosis

هءا بیءفء علی اءءاء ال melanin، ال melanin الی هی مسؤوءة عن ال hyperpigmentation او عن التصیء. هءول بصیر كءام عنءهم GI signs and symptoms، بصیر عنءهم nausea, diarrhea, vomiting, constipation، وممكن یصیر عنءهم مرض البءاق.

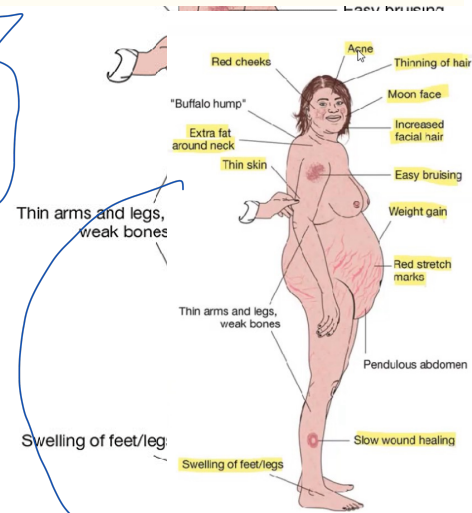
ال adrenal crisis انه الناس الی بقل عنءهم الكورءیزون لءسب كءبءر كءبءر قلیلة هءول بصیر عنءهم fever، ءرارة، syncope بدوءوا، بصیر عنءهم convulsions، زی ما ءءبءء لك بصیر عنءهم hypoglycemia، hyponatremia، severe vomiting and diarrhea، بقل عنءهم ال blood pressure وبقل عنءهم ال glucose

Adrenal corticoid excess

❏ Cushing syndrome results in:

- Glucose metabolism defect (glucose intolerance).
- Disorders of sodium and potassium regulation (**increase sodium retention and potassium loss**).
- Impaired ability to respond to stress because of **inhibition of inflammatory and immune responses**.
- Signs of increased androgen levels such as **hirsutism**.
- The syndrome may result from pharmacologic doses of glucocorticoid, pituitary, or adrenal tumor, or an ectopic tumor that produces adrenocorticotrophic hormone (ACTH).
 افراز الكورتيزول → افراز ACTH

بصير عندهم hypertension، فيزيد عندهم sodium retention، وحكينا عكس ال sodium بصير عندنا للبيوتاسيوم، فكونه صار عندي high sodium retention بصير عندهم potassium loss بالـ urine عالي، فليش حكيت لك بدك تميز، يعني هذول بيكون عندهم blood sodium عالي، urine sodium قليل، blood potassium قليل، وال urine potassium بيكون عندهم عالي. وزى ما حكيت لك ارتفاع ال corticosteroid او ال cortisol بيعمل inhibition لل inflammatory وال immune response، بتصير عندهم زيادة بال androgens level ال hair growth زي ما حكينا، فبصير عندهم شيء اسمه hirsutism، جماعة هذول بصير عندهم عند المرأة زيادة بال hair growth والينمطقة الذقن

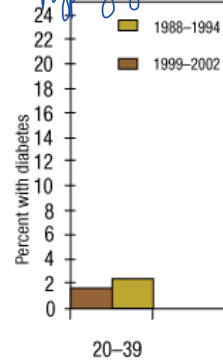


Diabetes Mellitus

هذا ممكن يكون للأسف associated ويعمل secondary damage به
 multiple organ systems مثل يعمل لنا damage بالكidneys, بال
 eyes, بالnerves, بالblood vessels, والواحد مع كبر بالعمر
 diabetes years نسبة الاشخاص الي زادت اصابتهم بال

- 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.

↑ ارتفاع الـ glucose
 hyperglycemia



طبعا بال diagnosis هذول الناس بحسبوا لهم ال
 cortisol بالدم وبال urine وبال saliva.
 Cushing بال signs and symptoms
 syndrome?

في عندهم بصير acne, يعني حبوب, بصير عندهم اطلع
 كيف الشعر بيكون هون قليل ولكن يتم نمو الشعر بمناطق
 اخرى من الجسم, زي ما حكيت. اطلعوا كيف يكون عندهم
 extra fat around the neck, يكون عندهم ال skin
 abdominal obesity, weight, ويكون عندهم thin,
 gain, سهل انه ينجرح لانه بصير عنده inhibition لل
 inflammatory وال immune response, فحتى اذا
 انجرح بصير عنده slow wound healing, مش بسهولة
 الجرح يتم شفاؤه
 بصير عنده عبارة عن تضخم بالfeet وال legs, بظهر عندهم بسهولة
 stretch marks ومش بسهولة بتروح, ويزيد اللي هو زي ما حكينا ال
 facial hair اللي هو عبارة عن نمو الشعر على منطقة ال face,
 ويبكون عنده ال cheeks بتكون red يعني يكون عنده احمرار بمنطقة
 الخدود, ويبكون وجهه زي وجه ال moon face ناصح كثير

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

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

Insulin

The insulin gene is expressed in the β 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 β -cell function, decreasing with loss of β -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 β cells, facilitated by an insulin-independent glucose-transporter, GLUT-2.

عشان هيك الناس اللي بيكون عندهم مشكلة بالـ beta cells مش بس يكون عندهم مشكلة بالـ C-peptide, كمان يكون عندهم مشكلة بالـ C-peptide, فالـ C-peptide ممكن نخصه كمان عن طريق الدم, فعشان هيك بحكي لك الـ C-peptide انا باعتبره as indicator, لـ beta cell function. فالتالي بيصير عندهم مثلاً عندك بالـ Type 1 diabetes, انه بالـ Type 1 diabetes بصير عندهم destruction, بتتحمط الـ beta pancreatic cells, فيتصير بشكل completely هي مش قادرة على إنتاج الـ insulin, فهذول الناس بيكون عندهم نسبة الـ insulin او الـ C-peptide يكون قليلة جداً. لكن رح تشوف بالـ Type 2 diabetes لا, هو ممكن يكون عندهم طبعاً بعض الـ destruction بالـ beta cells الموجودة بالـ انكرياس, ولكن هو mainly يكون سببه عبارة عن insulin resistance, يعني الـ insulin اللي بده يروح على الخلايا مش المفروض انه يرتبط مع الـ insulin receptor طبعاً الـ insulin شو بيعمل يا جماعة, في عندنا شيء اسمه glucagon وفي عندنا شيء اسمه insulin, هذا اخذناه بالفيسيولوجي. insulin بيعمل على نقل الـ glucose من الدم, بيودييه للخلايا, حتى يدخل هذا الـ glucose الى داخل الخلايا لازم يرتبط مع الـ receptor, تمام, بقوت لجوا الخلية ويعطيها الـ glucose. بالـ Type 2 Diabetes Mellitus يكون سببه انه تقسه الـ insulin receptor ما يستطيع الـ insulin يرتبط مع الـ insulin receptor, في عندي insulin resistance, فشو بصير بالـ glucose؟ ما يدخل لداخل الخلايا, فيفضل بالدم, فهذول بصير عندهم اللي هو الـ Type 2 diabetes او هذا النوع من الـ hyperglycemia

فيحكي لك المحفز الاساسي لانتاج الـ insulin من الـ beta cells هو ارتفاع الـ glucose بالدم, اذا ارتفع الـ glucose بالدم انا بدي more insulin عشان يمस्क الـ glucose الموجود بالدم ويودييه للخلايا. طبيب شو الـ glucagon؟ glucagon بيشتغل عكس الـ insulin, الـ glucagon بالعكس هو يحفز على نقل الـ glucose من الـ cells لوين؟ الى الدم. حتى هون شو المعلومة الموجودة باللون الزهري؟ انه حتى يدخل الـ glucose الى الـ beta cells عن طريق glucose transporter بسميه Glucose Transporter 2. ليش؟ ما هي كيف بدھا تعرف الـ beta cells انه انا بدي انتج insulin ولا ما بدي انتج insulin؟ في عندك الـ Glucose Transporter 2, كل ما دخل على الـ beta cells اكثر واكثر glucose هون الـ beta cells بتزيد من انتاج الـ insulin. يعني اذا زاد عندك الـ blood glucose, في عندك الـ Glucose Transporter 2 يكون موجود على سطح خلية الـ beta pancreatic cells, بقوت لداخل الخلية, فيتعرف والله انا عندي كثير glucose بالدم, فيتعمل على انتاج more and more insulin عشان يروح للدم وينقل الـ excess glucose من الدم وينقله الى الـ cells

بحكي لك الـ beta cells موجود عليها channel, هاي الـ channel بسميها potassium channel protein, في عندك receptor بسميه sulfonylurea receptor. في عندك هون بحكي لك في drug, هلا الدواء هو hypoglycemic agent يعني يقلل من الـ blood glucose level, بسميه sulfonylurea. هذا وين بيشتغل؟ بيرتبط على الـ sulfonylurea receptor اللي بتكون بجانب الـ potassium channel. طبيب شو دور الـ potassium channel؟ potassium channel بسميها ATP-sensitive potassium ion channels. شو اللي بصير عندك؟ بصير عندك انه الواحد يوم يزيد عنده blood glucose, نتيجة الـ glycolysis. نتيجة تحلل الـ glucose, يوم يصير عنده glucose عالي فيصير عندنا انتاج الـ ATP اكبر. صح؟ لما يصير عندنا انتاج الـ ATP

اكبر, شو بصير عندك inhibition لهاي الـ channel, فيالتالي الناس اللي بيكون عندهم glucose عالي, اللي بصير عندك glycolysis عشان نعمل على انتاج الـ ATP, فشو بصير بهاي الـ channel؟ بتسكر. يوم ما هاي الـ channel تسكر يا جماعة بصير عندنا membrane depolarization, بتفتح قنوات الـ calcium. طبعاً هاي اللي هي الـ beta cells, بتفتح قنوات الـ calcium ions اللي موجودة على سطح الـ beta cells. يوم ما يدخل الـ calcium الى داخل الـ cells, beta cells, بحفز على افراز الـ insulin. يوه عشان يحكي لك كيف يتم تحفيز انتاج الـ insulin عن طريق زيادة الـ glucose. زاد عندك الـ glucose عن طريق الدم, بوصل لعند الـ beta cells, اتفقا انه بده يدخل الـ glucose عن طريق Glucose Transporter 2, يدخل الى داخل الخلية, الـ glucose عن طريق glycolysis بالـ mitochondria بيعمل على انتاج الـ ATP, فيصير عندك blocking الـ potassium ion channel, فيصير عندنا depolarization, فيدخل عندنا calcium ions الى داخل خلية الـ beta cells. calcium يحفز على انتاج الـ insulin اللي راح يروح للـ blood وينقل هذا الـ glucose من الدم الى اللي هي الـ body organs. فهذا المكتوب لك هون, وهذا بالتالي بصير عندك immediate release للـ insulin

بحكي لك في عندك factors ممكن انها تعمل الـ active synthesis, لـ insulin, يعني تحفز على الـ active synthesis للـ insulin اللي حكيناه هلا. شو هو؟ اللي هو عبارة عن انه يزيد الـ glucose بالدم, بس بحكي لك للأسف في عندك بعض الـ factors اللي ممكن تزيد من الـ insulin بس مش insulin release, زي مثلاً اللي هي زيادة بالـ intestinal hormones عن زيادة ببيض الـ amino acids ري الـ leucine والـ arginine, هذول يزيدوا من الـ insulin release بس ما يزيدوا من الـ synthesis. فهي عبارة عن كيف الـ beta cells بتحفز على انتاج الـ insulin وبالتالي releasing of insulin عن طريق انه وقت ما يزيد عندك الـ glucose بالدم. هاي المعلومة رابط لك فيها الـ insulin مع عملية synthesis of glycogen. شو الـ glycogen؟ glycogen اللي هي تخزين جزيئات الـ glucose على شكل glycogen, انه يوم ما يزيد الـ insulin يزيد تخزين الـ glucose الزائد على شكل glycogen عشان يقلل لي نسبة الـ glucose اللي موجود وين؟ بالدم.

ويزيد عندنا عبارة عن الـ lipid والـ protein synthesis, طبيب, يزيد عندنا انتاج الـ protein والـ lipid synthesis وبالتالي هو يقلل من الـ lipolysis وبيزيد من الـ cell growth and differentiation. عشان هيك هون اذا متذكرين حكيناه انه glucocorticoid هي مش بس لها علاقة بـ anti-inflammatory action, لا, هي بتعمل لك regulation للـ glucose, للـ protein, وللـ fat metabolism خلال الـ period of stress. عشان هيك خلال الـ stress شو بصير عندك؟ الـ insulin شو بصير فيه؟ يزيد, فهذول الناس بتنصح لأنه بصير عندهم synthesis للـ proteins والـ lipids بصير عالي, ويتم تخزين الـ glucose اكثر واكثر واكثر على شكل glycogen

شرح المحوره الرابع
المزاجيات التي قد



- **B-cells express an ATP-sensitive K⁺ channel** on the membrane, which comprises two subunits: an inward rectifying K⁺ 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.
- **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 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 β -cell granules. This is the phase of the immediate release of insulin.
- 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.

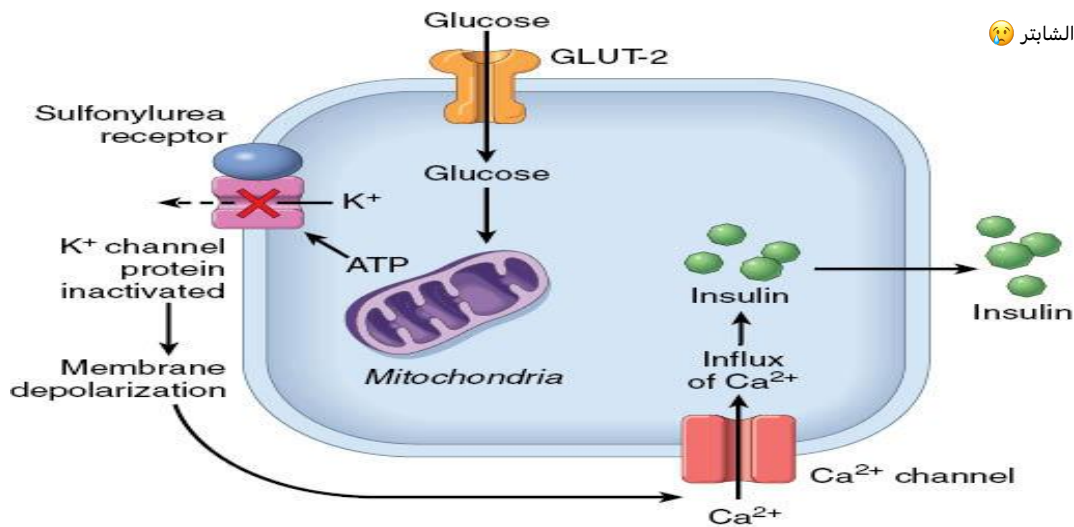


FIGURE 24–27 Insulin synthesis and secretion. Intracellular transport of glucose is mediated by GLUT-2, an insulin-independent glucose transporter in β cells. Glucose undergoes oxidative metabolism in the β cell to yield ATP. ATP inhibits an inward rectifying K⁺ channel receptor on the β -cell surface; the receptor itself is a dimeric complex of the sulfonylurea receptor (SUR1) and a K⁺-channel protein (Kir6.2). Inhibition of this receptor leads to membrane depolarization, influx of Ca²⁺ ions, and release of stored insulin from β cells. The sulfonylurea class of oral hypoglycemic agents bind to the SUR1 receptor protein.

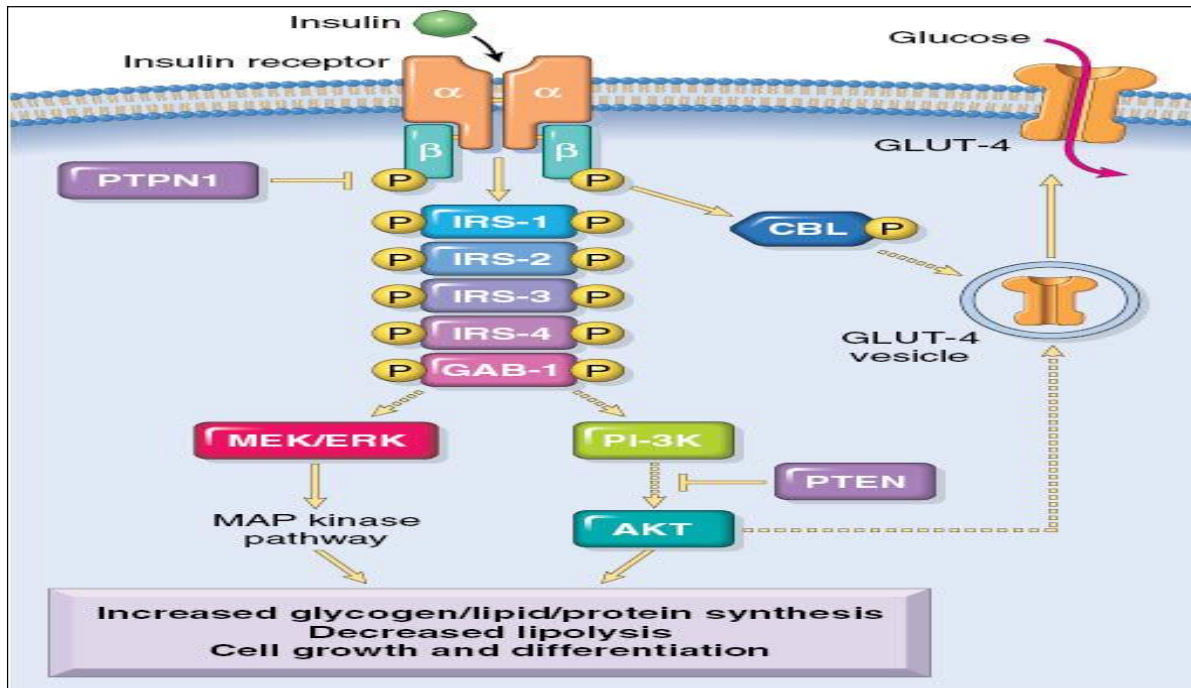


FIGURE 24–29 Insulin action on a target cell. The metabolic actions of insulin include promoting glycogen synthesis by activating glycogen synthase, and enhancing protein synthesis and lipogenesis while inhibiting lipolysis. Dashed arrows represent intermediate proteins and binding partners that are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

Classification

□ Majority of diabetics are classified into 2 categories:

- Type 1: absolute deficiency of insulin. *complete destruction for B cell*

*طابقا
و ضرار عنده
destruction for
B cell*

• Type 2: the presence of insulin resistance with reduced insulin secretion.

□ Gestational diabetes:

- Triggered by the stress of pregnancy.

□ Other specific types:

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

*بما ان عنده
زيادة باضداد
glucose*

Classification

Type 1 diabetes



An autoimmune disease characterized by pancreatic β -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.

بصير الجهاز المناعي يهاجم الـ pancreatic beta cells، فيصير عندنا absolute deficiency بالـ insulin.
عادةً هلا هذا النوع من الانواع بصير بالاشخاص اللي اعمارهم اقل من 20 سنة، ولكن حالياً الـ research متوجه انه لا، ممكن هذا النوع من انواع الـ Type 1 diabetes يصير بالناس الكبار بالعمر

Type 1 DM Pathogenesis

1. Preclinical period:

- Immune markers present.
- B-cell destruction.

تلف
الخلايا
البنائية

2. Hyperglycemia:

- 80 to 90% of β -cells destroyed.

3. Transient remission:

- Honeymoon phase.

فيريترفع الـ glucose بشكل جداً عالي، فينسميها الـ honeymoon phase، يعني عسل يعني درجة السكر بتصير كثير عالية، بسميها transient remission.
بعدين established disease مصاب بالـ Type 1 diabetes، انه خلص بصير هذا الشخص مصاب بالـ

4. Established disease

Type 1 DM Pathogenesis

شو الاعراض الي ممكن تظهر على ال Type 1 diabetes؟
 اول شيء السكري عنده بزيد بالجسم، مضبوط؟

طيب يوم بزيد السكري بالجسم، ال insulin شو حكينا بال Type 1 diabetes؟ يقل كثير، صح؟

فالناس اللي بيقل عندها ال insulin زي هذول الناس، بصير عندهم complete deficiency of insulin، راح يقل عندهم ال glycogen، ويزيد من ال lipid، ويزيد من ال protein synthesis، ويقلل من ال lipolysis. يوم ما يقل ال insulin، قبل شوي حكينا ال insulin شو بيعمل؟ ال insulin بزيد من ال glycogen، ويزيد من ال lipid، ويزيد من ال protein synthesis، فيصير عندهم تحطم للدهنيات، شو بده يصير فيه؟ بده بزيد.

فبتصير عندهم increased lipolysis وproteolysis، مضبوط؟ يعني بتصير انه يحرق دهون بشكل اكبر، فهذول الناس بصير عندهم weight loss يا جماعة. طيب، ولانه الحرق صار عنده زاد ال glucose metabolism، وزاد ال fat، وزاد ال protein metabolism، فهذول بصير عندهم بجوعوا، شو يعني بجوعوا؟ بصير عندهم polyphagia. تمام، هاي رقم واحد.

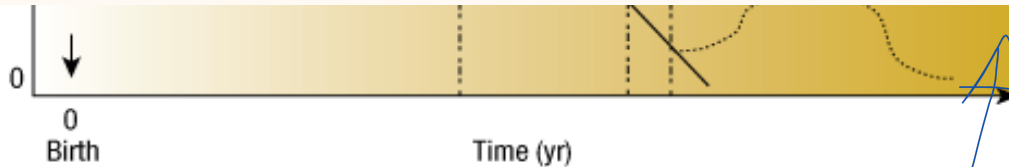
رقم اثنين، لانه بتقل قدرة ال kidneys على انها تعمل ل reabsorption لل glucose، فيصير عندك glucose يطلع بال urine، تمام، فيصير عندهم glucosuria. ليش صار عندهم glucosuria؟

لانه نسبة ال glucose صارت تزيد بالكل، بطلت ال kidneys تستطيع نتيجة النسبة العالية انها تعمل ل reabsorption، فبزيد ال glucose بال urine. ال glucose شو بنقل معه؟ زي ال sodium بنقل معه مي، فهذول بصير عندهم polyuria.

فهدول بصير عندهم اصلاً dehydration، جفاف، وبصير عندهم فقدان بال water وال electrolytes.

بصير عندهم ketoacidosis، هلا بناخذه، يعني اكيد رح يصير عندهم acidosis، الناس بصير عندهم acidosis نتيجة ارتفاع ال ketone bodies.

فبصير عندهم polyuria لانه تم فقدان الكثير من السوائل ومن ال electrolytes، هذول بصير عندهم polydipsia، يعني بصيروا عطشانين كثير ليش صار عندهم Polydipsia عطشوا لانه لما صار عندهم Polyuria طلعت كميات كبيره من ال Electrolytes وال Water بال Urine مع ال Glucose هذول يتم تحفيز ال Osmoreceptors بمراكز العطش الموجوده بال Brain فيبعطشوا تمام زي ما حكيت لك بزيد عندك ال Catabolism وال Anabolism بتحول ال Catabolism ل Catabolism لل Protein وال Fat فهذول شو بصير عندهم Polyphagia بجوعوا فيصير عندهم Weight Loss فقدان بالوزن وبصير عندهم Muscle Weakness هي الي هي ال Main Symptoms لل Diabetes



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.

-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

- 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.***

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.
- 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

إذا لم تتم معالجته ممكن يؤدي الى Complications هذول الاطفال يوم يصيروا عباره عن Adults فعشان هيك اعطوه بالبدايه مسمى -Insulin
Dependent Diabetes Mellitus انه هو بيعتمد على ال Insulin اكييد ليش لانه هذول ال Patients شو علاجهم رح يعطوهم Insulin لانه ما عندهم
اصلا Insulin بجسمهم ولكن لاحظوا انه هذا النوع من ال Diabetes لا ممكن يصير عنا مش حكينا في عنا Secondary Causes فممكن يصير
فعاشان هيك بطل يعطي Juvenile, Juvenile يعني بصير at Younger Age تمام فممكن انه يحدث مرات على عمر الناس اللي بيكونوا اللي هم Adults
وحكينا واحده من ال Metabolic Complications ممكن تنتج عنده اللي هو ال Ketoacidosis تمام فممكن يصير عنده Coma اللي هي حاله الاغماء
طيب هلا بحكي لك كمان ال Type 1 Diabetes انا بعنبره هو عباره عن مجموعه من ال Factors ادت الى حدوثه هاي ال Factors ممكن تكون
Genetic and Environmental Factors فيحكي لك كثير في Genetic Defect ممكن تؤدي الى حدوث ال Type 1 Diabetes واحد منها اللي هو الجين اللي
اسمه ال Human Leukocyte Antigen هذا الجين هذول الناس ممكن يصير عندهم نسبة حدوث ال Type 1 Diabetes اكثر ب 50% طيب حكينا
al a Complication Type 1 Diabetes وممكن ايضا انه يكون as Complication با جماعه من ال Type 2 Diabetes اللي هو ال Diabetic
Ketoacidosis هذول الناس زي ما حكينا بيكون عندهم Insulin Deficiency ال Marked Insulin Deficiency ملاحظ فهذول الناس بصير عندهم
Activation لل Sympathetic Nervous System بصير عندهم زياده بال Catecholamine Hormones زي ال Epinephrine وال
Norepinephrine فيبساعد على ال Secretion تبع ال Glucagon فهذول ال Patients يكون عندهم Insulin Deficiency مع Glucagon Excess
بصير عندك زياده More and More بال Glucagon فشو بصير عندك تخيل واحد عنده Insulin Deficiency وال Insulin اصلا هو المفروض بزيد من
ال Glycogen صح ممتاز فتخيل واحد عنده Insulin Deficiency يعني نسبة ال Glucose عنده عاليه فوق هذا عنده Glucagon عالي شو ال
ال Glucagon؟ ال Glucagon اللي رح ينقل ال Glucose الى ال Blood فشو بصير عنده ال Blood Glucose ممكن يوصل من 500 الى 700 mg/dL
فهذول ال Patients بصير عندهم Osmotic Diuresis بصير عندهم Dehydration نتيجته ال Ketoacidosis تذكروا ما ربطنا احنا ما بين ال
Hyperlipidemia مع Diabetes حكينا انه ال Insulin Deficiency يحفز على افراز ال Lipoprotein Lipase ال Lipoprotein Lipase بده يحطم
ال Fat او ال Lipid يعطيني Free Fatty Acids هاي ال Free Fatty Acids بصير لها Esterification بال Liver زي ما حكينا بصير لها
Esterification الناتج نتيجته ال Esterification اللي هو ال Fatty Acyl-CoA هذا ال Fatty Acyl-CoA يوم يصير له Oxidation هو اللي بيعطينا
Ketone Bodies ال Ketone Bodies هو اللي بيزيد نسبة ال Ketone Bodies بال Blood فيصير عندهم Ketonemia ويزيد عندهم ال
Ketone Bodies بال Urine فيصير عندهم Ketonuria فهذول بزيد عندهم ال Ketones بال Urine بصير عندهم Dehydration وبينتج عندهم عباره
عن Metabolic Acidosis

بشرط ال 4 ملايير است
ال 1 حكت

Res
- Ku
bre
(hy
ve



Type 1 DM pathogenesis

- 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.

Type 1 DM pathogenesis

- 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

- *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.
- 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.

Diabetic ketoacidosis

- *The second major effect of an alteration in the insulin-to-glucagon ratio is activation of the ketogenic machinery.*
- 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 β -hydroxybutyric acid).*
- 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

Diabetic Ketoacidosis

Diabetic emergency

Precipitating factors:

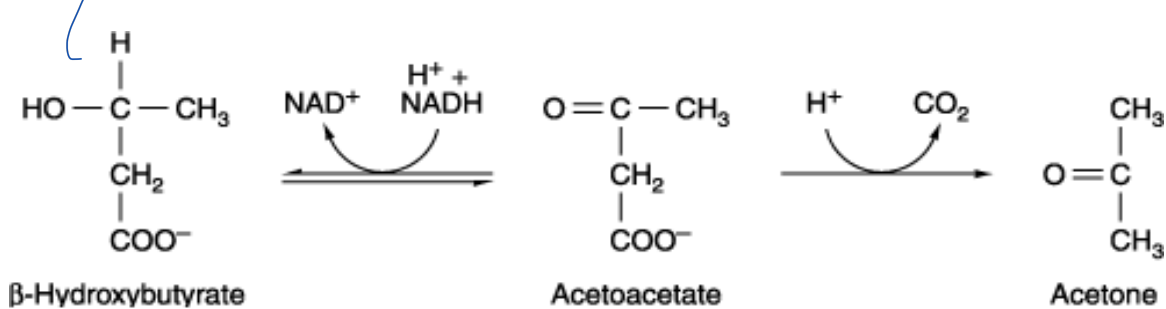
- Insulin omission.
- Illness, infection.
- Initial DM presentation.

Diagnostic laboratory values

- Hyperglycemia.
- Anion gap acidosis.
- Ketonemia, ketonuria.
- Fluid deficits.
- Na^+ , K^+ deficits.



هذا المفروض تاخذه بال Biochemistry انه عمليه ال Ketogenesis نتيجته ال Insulin Deficiency رح تزيد من ال Ketone Bodies بال Urine وبال Blood هدول الناس نتيجته ال Diabetic Ketoacidosis بصير عندهم نقصان بكميه ال CO_2 فيصير عندهم Deep and Rapid Respiration بنسميها Kussmaul Breathing فهدول شو علاجهم انهم نعطيههم Bicarbonate تمام وال Main من عمليه ال Ketogenesis هو ال Acetone عشان هيك الناس اللي بصير عندهم ارتفاع بال Ketones بتلاحظ ريحه القم لل Diabetic Patient كونه هي Diabetic Ketoacidosis Complication يعني ال Acidosis راح يكون عندهم عالي لانه ال Ketogenesis رح يكون عندهم عالي بيظهر لهم رائحه بتكون Smell Fruity Odor



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.

- Ketogenesis due to insulin deficiency leads to increased serum levels of ketones, and ketonuria.
- Acetoacetate, β -hydroxybutyrate: ketone bodies produced by the liver; organic acids that cause metabolic acidosis.
- Respiration partially compensates; reduces PCO_2 ; when $\text{pH} < 7.20$, deep, rapid respirations (Kussmaul breathing).
- Acetone: minor product of ketogenesis; can smell fruity odor on the breath of diabetic ketoacidosis patients.

صَادِ الدَّكْتُورَةَ
حِكْمَةَ
رَكْزًا عَلَيَّ

Classification Type 2 diabetes

Type 2 Diabetes
حِكْمَتُهُ أَنَّهُ مَآيْنًا هِيَ نَتِيجَةُ الِ رِسْتَانَسِ لِّلِ اِنْسُولِينِ اِنْتِجَانِ
وَمَمْكَنٌ تَكُونُ نَتِيجَتُهُ بَعْضُ تَهْلُوكِ بَيتَا سَلْسَلَاتِ بَيتَا
90% إِلَى 95% مِّنَ الِ دِيَابِيَتِيَّاتِ بِكُونِ مَعَهُمُ تِيبِ 2
يَعْنِي اَعْدَادُ النَّاسِ الَّتِي يَبْكُونُ مَعَهُمُ تِيبِ 1 هُمْ قَلِيلٌ رَاحَ يَكُونُ
عِنْدَهُمْ هَذُولٌ بِكُونِهِمْ مَشِ وَغَرَفٌ تِيبِ 1 يَعْني
تِيبِ 1 دِيَابِيَتِ بِكُونِ عِنْدَهُمْ وَغَرَفٌ حِكْمَتُهُ صَحِ
العَكْسِ هَذُولٌ يَبْكُونُ عِنْدَهُمْ *Overweight* وَلَانَهُ مَعْظَمُهُ بَصِيرٌ بِالِ
اَدُولْتِ فَبِنَسْمِيهِ *Adult-Onset Application* وَلَكِنْ زِي مَا حَكْمَتِ
لِكْ أَنَّهُ مَا يَدْنَا نَعْطِيهِمْ هَايَ المِصْطَلِحَاتِ لِأَنَّهُ حَتَّى الِ تِيبِ 2
دِيَابِيَتِ مَمْكَنٌ يَبْكُونُ بِالِ *Children* مَعَ النَّاسِ الصِّغَارِ بِالعَمْرِ زِي
الِ تِيبِ 1 دِيَابِيَتِ مَعَ أَنَّهُ سَمُوهُ *Juvenile-Onset* يَعْني
مَمْكَنٌ يَحْدُثُ بِالصِّغَارِ بِالعَمْرِ لَكِنْ لِأَنَّهُ مَمْكَنٌ يَحْدُثُ بِكِبَارِ بِالعَمْرِ
فَيَطْلُوهُ يَسْتَعْمِدُوا هَايَ المِصْطَلِحَاتِ

- *Type 2 diabetes* is caused by a combination of peripheral resistance to insulin action and an inadequate secretory response by the pancreatic β cells (“relative insulin deficiency”).
- 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

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

Risk factors for type 2 DM

- ✓ BMI ≥ 25 .
- ✓ Physical inactivity.
- ✓ 1st degree relative with DM.
- ✓ High risk ethnic group (latino, african american, native american, asian american, pacific islander).
- ✓ IFG, IGT.
- ✓ HTN: $\geq 140/90$ mmHg or on therapy for HTN.
- ✓ CV disease.
- ✓ HDL < 35 mg/dl.
- ✓ Triglycerides > 250 mg/dl.
- ✓ Delivery of > 9 lb baby.
- ✓ History of GDM.
- ✓ Insulin resistance:
 - ✓ Acanthosis nigricans, severe obesity
- ✓ Polycystic ovary syndrome.

والتنزيل
والصيام
والإفطار
والعشاء
والصوم
والصوم
والصوم

الطبيب
على
الحياض

Impaired Glucose Tolerance
بشأن ما تنسوها شو يعني ال
Impaired Fasting Glucose
Fasting Glucose مرآت عنده عالي مرآت عنده
ش عالي فما بقدر اعمل %100 انه
Type 2 Diabetes Risk فعضان هيك نحن بسميها
Facto
Impaired Glucose Tolerance
Impaired Fasting Glucose اذا بيدي
Glucose ال بعد الصيام
Glucose Tolerance انه اخذت له قراءه ال
Glucose خلال اليوم لاحظت مرآت بيكون عالي ومرآت
بال Physiology انه بيكون عالي عشان هيك اخذنا
ال Normal Glucose تمام لل
Rang اذا واحد مثلا هو صايم اذا واحد مثلا بعد ما
ياكل اكل دسمي فيها Glucose بعد بساعه بعد
ساعتين

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. **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.”**

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).**

Complications

متى يعتبره انه هو Prediabetic بذك اول شيء حتى واحد اعتبره انه ال Glucose عنده Normal يعني بنسميه Euglycemic اذا كان عنده ال Fasting Glucose Concentration اقل من 100 mg/dL او كان عنده شيء اسمه ال OGTT او GTT هو Oral Glucose Tolerance Test بعد هذا ال OGTT Test يكون Euglycemic ال Glucose عنده Normal ولكن اذا كان ال Fasting اعلى من 100 mg/dL لكنه اقل من 140 mg/dL او كانت ال OGTT Value اعلى من 140 mg/dL لكن اقل من 200 mg/dL هذا نعتبره Prediabetic انه احتماليه اصابته بال Diabetes رح تكون عاليه فبحكي لك 5% الى 10% كل سنه من هذول ال Prediabetics ممكن يتحولوا الى Diabetic Patients ويكون عندهم ال Risk عالي انه يصير عندهم Cardiovascular Disease ونتيجته طبعاً ال Abnormal Carbohydrate Metabolism خصوصاً اذا عنده Other Risk Factors الي حكيهاهم مثلاً عنده Low Levels of High-Density Lipoproteins عنده Hypertriglyceridemia عنده زياده بال Plasminogen Activator Inhibitor-1 هذا اللي اخذناه بمحاضره ال Atherosclerosis as Complication من ال Diabetes هذول ممكن يصير عندهم Hypertension يصير عندهم Atherosclerosis يصير عندهم Peripheral Neuropathy يصير عندهم عباره عن Gangrene فيزيد عندهم ال Peripheral Vasculature Atherosclerosis يصير عندهم مثلاً عباره عن Hemorrhage و Bleeding بمنطقة ال Brain فيصير عندهم Cerebral Infarct واحد يصير عنده Glaucoma Cataract Retinopathy عباره عن مشاكل بالعين تمام هاي عباره عن Manifestations او Complications الي بتكون ناتجه من ال diabetes

Cere

Complications

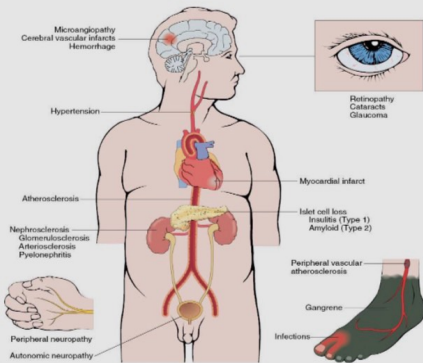
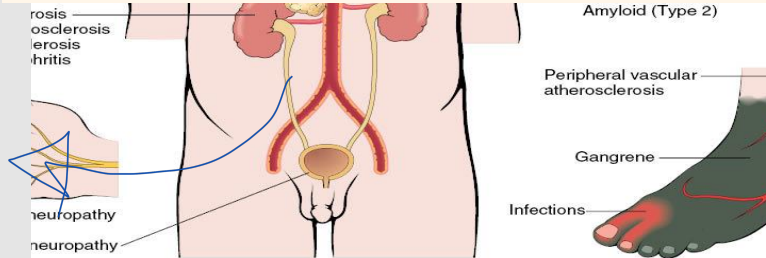


FIGURE 24-32 Long-term complications of diabetes.



—32 Long-term complications of diabetes.

Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.





Thank You

