الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

مقاومة الأنسولين

INSULIN RESISTANCE

دراسة أُعدّت لنيل الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

بإشراف الدكتورة

فاتن الشب

إعداد الطلاب

سامي ياسر حسن يحيى فراس عفيفة

العام الدراسي

2022–2021

Abstract:

Insulin resistance is a physiological condition in which insulin becomes less effective in lowering the level of sugar in the blood. It is one of the most important diseases of our time. Scientists have conducted many studies on insulin resistance, its causes and mechanisms of occurrence. Insulin has a variety of effects on the body, when it becomes less effective, many symptoms occur, the most important of which is the desire to eat carbohydrates. It was necessary to know and understand risk factors for infection and methods of prevention, in addition to methods of diagnosis and treatment. There were many methods of treatment, and food had a significant impact on blood sugar and insulin levels, and the keto diet is the most important treatment method that was used.

الملخّص:

تعد مقاومة الأنسولين حالة فيزيولوجية يصبح فيها الأنسولين أقل فعالية في تخفيض مستوى السكر في الدم.وهي من الأمراض الأكثر أهمية في وقتنا الحاضر .لقد أجرى العلماء العديد من الدراسات حول مقاومة الأنسولين وأسبابها وآليات حدوثها .وبما أن الأنسولين له تأثيرات متنوعة على الجسم ف عندما يصبح أقل فعالية يحدث العديد من الأعراض أهمها الرغبة بتناول الكربوهيدرات .من الضروري معرفة وفهم عوامل خطر الإصابة وطرق الوقاية بالإضافة إلى طرق التشخيص والعلاج فلقد تعددت طرق العلاج فكان للغذاء تأثير كبير على نسبة السكر في الدم ومستويات الأنسولين،ويعد نظام الكيتو أهم طرق العلاج التي أُسْتُخدِمَت.

Contents

- مقدمة: 6
- مقدمة عن الانسولين: 7
- اكتشاف الانسولين: 7
- فيزيولوجيا إفراز الانسولين: 8
- الدور الفيزيولوجي للأنسولين: 9
- ماهي مقاومة الأنسولين: 9
- أسباب مقاومة الأنسولين: 10
- كيف نفسر حدوث آليات مقاومة الأنسولين: 13
- آليات مقاومة الأنسولين: 22
- مواقع عمل الأنسولين ومظاهر مقاومة الأنسولين: 28
- التأثيرات الفيزيولوجية على مفعول الأنسولين ومقاومة الأنسولين: 33
- أعراض مقاومة الأنسولين: 37
- علامات مقاومة الأنسولين: 38
- عوامل الخطرللإصابة ب مقاومة الأنسولين: 39
- التأثيرات الدوائية على عمل الأنسولين ومقاومة الأنسولين: 39
- متلازمة مقاومة الانسولين: 40
- المتلازمات السريرية المرتبطة بمقاومة الأنسولين: 41
- الحالات الشائعة المرتبطة بمقاومة الأنسولين: 42
- من الذي تؤثر عليه مقاومة الأنسولين؟ 47
- ما مدى شيوع مقاومة الأنسولين؟ 47
- كيف تؤثر مقاومة الأنسولين على جسدي؟ 47
- ما الاختبارات التي سيتم إجراؤها لتقييم مقاومة الأنسولين؟ 48
- الفرق بين مقاومة الأنسولين ومرض السكري: 48
- الاستراتيجيات العلاجية لمقاومة الأنسولين: 50
- كيف يمكن أن يؤثر النظام الغذائي على مقاومة الأنسولين؟ 54
- نظام الكيتو والصيام المتقطع: 55
- عوامل الخطر لتطوير مقاومة الأنسولين: 58
- التوقعات لمقاومة الأنسولين: 59

❖ مضاعفات مقاومة الأنسولين: 59
❖ قياس مقاومة الأنسولين:..... 60
❖ المقاييس الوظيفية لمقاومة الأنسولين: 62
❖ خاتمة: 63

❖ مقدمة:

بعد قرن أو أكثر من بدء البحث بشكل جدي في مجال مقاومة الأنسولين، لم تتضاءل الأهمية ولا الاهتمام الطبي والعلمي. وبدلاً من ذلك ، أدت العولمة السريعة والتحضر والتصنيع إلى ظهور أوبئة مثل السمنة والسكري والأمراض المصاحبة لهما ، مثل الخمول البدني والأطعمة "الملائمة" التي تكشف عن السمات الجينية المؤهبة الكامنة. الآليات البيولوجية معقدة وغير مفهومة بشكل كامل. ومع ذلك ، إذا أخذنا خطوة إلى الوراء ، فقد نحتاج إلى النظر في التغييرات الاجتماعية الدراماتيكية للقرن الماضي فيما يتعلق بالنشاط البدني والنظام الغذائي والعمل والتنشئة الاجتماعية وأنماط النوم. بصرف النظر عن التحديات التي لا تزال قائمة في كشف العوامل الوراثية والميكانيكية ، ربما يكون التحدي الأكبر هو بشكل إبداعي تكييف أنماط الحياة المعاصرة مع تكويننا الجيني ومتطلباتنا الفيزيولوجية.

❖ مقدمة عن الانسولين:

الانسولين هو هرمون ببتيدي تفرزه خلايا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس ويحافظ على مستويات الجلوكوز الطبيعية في الدم عن طريق تسهيل امتصاص الجلوكوز الخلوي وتنظيم التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون والبروتين وتعزيز انقسام الخلايا ونموها.

يتم تعريف مقاومة الأنسولين عندما ينتج عن مستوى الأنسولين الطبيعي أو المرتفع استجابة بيولوجية ضعيفة يشير هذا تقليديًا إلى ضعف الحساسية للتخلص من الجلوكوز بوساطة الأنسولين.

يحدث فرط أنسولين الدم التعويضي عندما يزداد إفراز خلايا البنكرياس للحفاظ على مستويات السكر في الدم الطبيعية في حالة مقاومة الأنسولين المحيطية في العضلات والأنسجة الدهنية.

تشير متلازمة مقاومة الأنسولين إلى مجموعة التشوهات والنتائج الجسدية ذات الصلة التي تحدث بشكل أكثر شيوعًا في الأفراد المقاومين للأنسولين. نظرًا لاختلافات الأنسجة في الاعتماد على الأنسولين وحساسيتها ، فمن المرجح أن تعكس مظاهر متلازمة مقاومة الأنسولين التأثيرات المركبة للإنسولين الزائد والمقاومة المتغيرة لأفعاله.

تمثل متلازمة التمثيل الغذائي كيان التشخيص السريري الذي يحدد الأفراد المعرضين لخطر كبير فيما يتعلق بالامراضية(القلبية الوعائية) المرتبطة بمقاومة الأنسولين.

❖ اكتشاف الانسولين:

في عام 1889 ، لاحظ العالمان الألمان مينكوفسكي وفون ميرينغ ، من خلال عملهما التجريبي مع الحيوانات ، أن استئصال البنكرياس الكامل أدى إلى الإصابة بمرض السكري الحاد . افترضوا أن مادة يفرزها البنكرياس كانت مسؤولة عن التحكم في التمثيل الغذائي. صقل آخرون هذه الفرضية لاحقًا ، مشيرين إلى ارتباط مرض السكري بتدمير (جزر لانجرهانز). بينما حاول مينكوفسكي وزويلزر في ألمانيا وسكوت في الولايات المتحدة ، بنتائج غير متسقة ، عزل وإدارة مادة جزيرة البنكرياس المفقودة ، اقترح المحقق البلجيكي دي ماير في عام 1909 اسم "إنسولين" ، كما فعل الباحث البريطاني شايفر عام 1916 .

أخيرًا في عام 1921 ، بعد عقد من الزمن ، تم أخيرًا عزل الأنسولين وتنقيته وإتاحته في شكل قادر على الإعطاء العلاجي. في مايو 1921 ، بدأ جراح تورنتو Banting ، بمساعدة طالب الطب Best ، وتحت إشراف McLeod ، أستاذ التمثيل الغذائي للكربوهيدرات ، تجارب على الكلاب. قاموا بإعطاء مستخلصات ملحية مبردة من البنكرياس عن طريق الوريد للكلاب المصابة بمرض السكري عن طريق استئصال البنكرياس ولاحظوا انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم. في ديسمبر 1921 ، تم تقديم هذا العمل إلى الجمعية الفسيولوجية الأمريكية ، وأثبت عالم الكيمياء الحيوية Collip ، الذي انضم إلى الفريق ، أن هذا المستخلص أعاد أيضًا تعبئة الجليكوجين الكبدي والقدرة على التخلص من الكيتونات. بعد شهر واحد ، في يناير 1922 ، بدأت التجارب البشرية الأولى على طفل مصاب بالسكري يبلغ من العمر 14 عامًا ، تم عكس الأعراض السريرية والتشوهات الكيميائية الحيوية بشكل أساسي عن طريق إعطاء عزلة البنكرياس. في مايو 1922 ، تم تسمية العنصر النشط بالأنسولين ، وقدمت نتائج هذه التجارب إلى جمعية الأطباء الأمريكيين. بدأ Eli Lilly لاحقًا في إنتاج الأنسولين الخنازير ، مما أدى إلى تحسين التنقية من خلال الترسيب الكهربائي المتساوي ، مما جعل الكميات التجارية كبيرة بحلول أوائل عام 1923. مُنحت جائزة نوبل في عام 1923 لشركة Banting و McLeod.

❖ فيزيولوجيا إفراز الانسولين:

الجلوكوز هو المحفز الرئيسي لإفراز الأنسولين ، على الرغم من أن المغذيات الكبيرة الأخرى والهرمونات والعوامل الخلطية والمدخلات العصبية قد تعدل هذه الاستجابة. الأنسولين ، إلى جانب هرمون الجلوكاجون الرئيسي المضاد للتنظيم ، ينظم تركيزات الجلوكوز في الدم . تفرز خلايا البنكرياس 0.25-1.5 وحدة من الأنسولين في الساعة خلال حالة الصيام (أو القاعدية) ، وهو ما يكفي للسماح بدخول الجلوكوز المعتمد على الأنسولين إلى الخلايا. يمنع هذا المستوى التحلل المائي غير المنضبط للدهون الثلاثية ويحد من تكوين الجلوكوز ، وبالتالي الحفاظ على مستويات الجلوكوز في الدم عند الصيام. يمثل إفراز الأنسولين الأساسي أكثر من 50٪ من إجمالي إفراز الأنسولين على مدار 24 ساعة.

بعد إفراز الأنسولين في الجهاز الوريدي البابي ، يتم إزالة 60 ٪ من الكبد لاحقًا ؛ لذا فإن تركيزات الأنسولين في الوريد البابي التي تصل إلى الكبد تقترب من ثلاثة أضعاف تلك الموجودة في الدورة الدموية الطرفية. لدى الأفراد النحيفين الأصحاء المنتشرين في الوريد (أو الشرايين) ، تكون تركيزات الأنسولين الصائم حوالي 3-15 ميكروليتر / لتر أو 18-90

ميكرولتر / لتر, يمثل إفراز الأنسولين المرتبط بالوجبات الجزء المتبقي من إجمالي الناتج اليومي.

❖ الدور الفيزيولوجي للأنسولين:

الأنسولين هو الهرمون المحوري الذي ينظم إمداد الطاقة الخلوية وتوازن المغذيات الكبيرة ، ويوجه عمليات الابتنائية في حالة التغذية , الأنسولين ضروري لنقل الجلوكوز داخل الخلايا إلى الأنسجة التي تعتمد على الأنسولين مثل العضلات والأنسجة الدهنية. مما يشير إلى وفرة الطاقة الخارجية ، يتم قمع تكسير الدهون في الأنسجة الدهنية وتعزيز تركيبها. في خلايا العضلات ، يتيح إدخال الجلوكوز تصنيع الجليكوجين وتخزينه ، واستخدام الكربوهيدرات بدلاً من الأحماض الدهنية (أو الأحماض الأمينية) كمصدر للطاقة متاح على الفور لتقلص العضلات. وبالتالي ، فإن الأنسولين يعزز تخليق الجليكوجين والدهون في خلايا العضلات ، بينما يثبط تحلل الدهون وتكوين الجلوكوز من الأحماض الأمينية للعضلات. في حالة وجود كمية كافية من الأحماض الأمينية ، يعتبر الأنسولين منشطة في العضلات.

❖ ماهى مقاومة الأنسولين:

تحدث مقاومة الأنسولين ، المعروفة أيضًا باسم ضعف حساسية الأنسولين ، عندما لا تستجيب خلايا العضلات والدهون والكبد كما ينبغي للأنسولين ، وهو هرمون يجعله البنكرياس ضروريًا للحياة وتنظيم مستويات الجلوكوز (السكر) في الدم. يمكن أن تكون مقاومة الأنسولين مؤقتة أو مزمنة ويمكن علاجها في بعض الحالات.

في الظروف العادية ، يعمل الأنسولين في الخطوات التالية:

1. يقسم الجسم الطعام إلى جلوكوز (سكر) ، وهو المصدر الرئيسي للطاقة في الجسم.
2. يدخل الجلوكوز إلى مجرى الدم ، مما يشير إلى قيام البنكرياس بإفراز الأنسولين.
3. يساعد الأنسولين الجلوكوز في الدم على دخول العضلات والدهون وخلايا الكبد حتى يتمكنوا من استخدامه للحصول على الطاقة أو تخزينه لاستخدامه لاحقًا.
4. عندما يدخل الجلوكوز إلى الخلايا وتنخفض مستوياته في مجرى الدم ، فإنه يشير إلى توقف البنكرياس عن إنتاج الأنسولين.

لعدة أسباب ، يمكن أن تستجيب خلايا العضلات والدهون والكبد بشكل غير مناسب للأنسولين ، مما يعني أنها لا تستطيع امتصاص الجلوكوز بكفاءة من الدم أو تخزينه. هذه مقاومة للأنسولين.

نتيجة لذلك ، ينتج البنكرياس المزيد من الأنسولين لمحاولة التغلب على مستويات الجلوكوز المتزايدة في الدم. وهذا ما يسمى بفرط أنسولين الدم.

طالما أن البنكرياس يستطيع إنتاج ما يكفي من الأنسولين للتغلب على استجابة الخلايا الضعيفة للأنسولين ، فإن مستويات السكر في الدم ستبقى في نطاق صحي. إذا أصبحت الخلايا شديدة المقاومة للأنسولين ، فإن ذلك يؤدي إلى ارتفاع مستويات السكر في الدم (ارتفاع السكر في الدم) ، مما يؤدي بمرور الوقت إلى الإصابة بمرض السكري من النوع 2.

بالإضافة إلى مرض السكري من النوع 2 ، ترتبط مقاومة الأنسولين بالعديد من الحالات الأخرى ، بما في ذلك:

- بدانة.
- أمراض القلب والأوعية الدموية.
- مرض الكبد الدهني غير الكحولي.
- متلازمة الأيض.
- متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (متلازمة تكيس المبايض).

❖ أسباب مقاومة الأنسولين:

لا يزال أمام العلماء الكثير ليكتشفوه حول كيفية تطور مقاومة الأنسولين بالضبط. لقد حددوا حتى الآن العديد من الجينات التي تجعل الشخص أكثر أو أقل عرضة للإصابة بمقاومة الأنسولين. بالإضافة إلى ذلك ، يكون كبار السن أكثر عرضة لمقاومة الأنسولين.

يمكن أن تسبب العديد من العوامل والحالات درجات متفاوتة من مقاومة الأنسولين. يعتقد العلماء أن الدهون الزائدة في الجسم ، وخاصة حول البطن ، والخمول البدني هما العاملان الرئيسيان المساهمان في مقاومة الأنسولين.

الأسباب المكتسبة لمقاومة الأنسولين:

تشمل الأسباب المكتسبة ما يلي:

- **الدهون الزائدة في الجسم:** يعتقد العلماء أن السمنة ، وخاصة الدهون الزائدة في البطن وحول الأعضاء (الدهون الحشوية) ، هي السبب الرئيسي لمقاومة الأنسولين. يرتبط قياس الخصر البالغ 40 بوصة أو أكثر للرجال والأشخاص الذين تم تحديدهم للذكور عند الولادة و 35 بوصة أو أكثر للنساء والأشخاص المعينين للإناث عند الولادة بمقاومة الأنسولين.

أظهرت الدراسات أن دهون البطن تفرز الهرمونات والمواد الأخرى التي يمكن أن تسهم في حدوث التهاب طويل الأمد في الجسم. قد يلعب هذا الالتهاب دورًا في مقاومة الأنسولين

- **الخمول البدني:** النشاط البدني يجعل الجسم أكثر حساسية للأنسولين ويبني العضلات التي يمكنها امتصاص الجلوكوز في الدم. يمكن أن يكون لقلة النشاط البدني تأثيرات معاكسة ويسبب مقاومة الأنسولين. بالإضافة إلى ذلك ، يرتبط قلة النشاط البدني ونمط الحياة الخامل بزيادة الوزن ، مما قد يساهم أيضًا في مقاومة الأنسولين.
- **النظام الغذائي:** تم ربط نظام غذائي من الأطعمة عالية الكربوهيدرات والمعالجة عالية الكربوهيدرات والدهون المشبعة بمقاومة الأنسولين. يهضم الجسم الأطعمة عالية الكربوهيدرات المعالجة بسرعة كبيرة ، مما يؤدي إلى ارتفاع نسبة السكر في الدم. يضع هذا ضغطًا إضافيًا على البنكرياس لإنتاج الكثير من الأنسولين ، والذي يمكن أن يؤدي بمرور الوقت إلى مقاومة الأنسولين.
- **بعض الأدوية:** يمكن أن تسبب بعض الأدوية مقاومة الأنسولين ، بما في ذلك الستيرويدات وبعض أدوية ضغط الدم وبعض علاجات فيروس نقص المناعة البشرية وبعض الأدوية النفسية.
- **الاضطرابات الهرمونية التي يمكن أن تسبب مقاومة الأنسولين**

ينتج الجسم مئات الهرمونات ، وهي مواد كيميائية تعمل على تنسيق الوظائف المختلفة في الجسم عن طريق نقل الرسائل عبر الدم إلى الأعضاء والعضلات والأنسجة الأخرى. تخبر هذه الإشارات الجسم بما يجب القيام به ومتى يفعل ذلك.

يمكن أن تؤثر المشكلات المتعلقة ببعض الهرمونات على مدى جودة استخدام الجسم للأنسولين.
تشمل الاضطرابات الهرمونية التي يمكن أن تسبب مقاومة الأنسولين ما يلي:

1. **متلازمة كوشينغ:** تحدث هذه الحالة عندما يكون هناك المزيد من الكورتيزول في الجسم. الكورتيزول ، "هرمون التوتر" ، حيوي لتنظيم مستويات السكر في الدم (عن طريق زيادتها) وتحويل الطعام إلى طاقة. يمكن للكورتيزول الزائد أن يبطل تأثيرات الأنسولين ، مما يسبب مقاومة الأنسولين.
2. **ضخامة النهايات:** حالة نادرة ولكنها خطيرة تحدث عندما يكون هناك مستويات عالية من هرمون النمو (GH). يمكن أن تؤدي المستويات العالية من هرمون النمو إلى زيادة إنتاج الجلوكوز ، مما قد يؤدي إلى مقاومة الأنسولين.

3. **قصور الغدة الدرقية:** تحدث هذه الحالة عندما تكون الغدة الدرقية غير نشطة ولا تنتج ما يكفي من هرمون الغدة الدرقية. تلعب الغدة الدرقية دورًا كبيرًا في تنظيم عملية التمثيل الغذائي (كيف يحول الجسم الطعام إلى طاقة). عندما ينتج القليل جدًا من هرمون الغدة الدرقية ، فإنه يبطئ عملية التمثيل الغذائي ، بما في ذلك أيض الجلوكوز ، مما قد يؤدي إلى مقاومة الأنسولين.

- **الحالات الجينية التي تسبب مقاومة الأنسولين**

يمكن أن تتسبب بعض الحالات الجينية الموروثة في مقاومة الأنسولين لأسباب مختلفة.

هناك مجموعة من الحالات النادرة ذات الصلة الموصوفة بأنها متلازمات وراثية شديدة لمقاومة الأنسولين والتي تعتبر جزءًا من الطيف. تشمل هذه المتلازمات المدرجة من الأكثر خفيفة إلى الأشد ما يلي:

1. **متلازمة مقاومة الأنسولين من النوع A:** في الأشخاص الذين يعانون من متلازمة مقاومة الأنسولين من النوع A ، تضعف مقاومة الأنسولين تنظيم نسبة السكر في الدم وتؤدي في النهاية إلى الإصابة بمرض السكري. غالبًا لا تظهر مقاومة الأنسولين والأعراض الأخرى حتى سن البلوغ أو بعد ذلك. بشكل عام لا يهدد الحياة.
2. **متلازمة رابسون ميندنهال:** الأشخاص المصابون بمتلازمة رابسون ميندنهال صغار بشكل غير عادي قبل الولادة ، والأطفال المصابون يعانون من فشل النمو ، مما يعني أنهم لا ينمون ويزداد وزنهم بالمعدل المتوقع. يصاب الأشخاص المصابون بمتلازمة رابسون ميندنهال بعلامات وأعراض في وقت مبكر من حياتهم ويعيشون حتى سن المراهقة أو العشرينات. تنجم الوفاة عادة عن المضاعفات المتعلقة بمرض السكري.
3. **متلازمة دونوهيو:** يكون الأشخاص المصابون بمتلازمة دونوهيو صغارًا بشكل غير عادي قبل الولادة ، ويعاني الأطفال المصابون من فشل النمو. تشمل الأعراض الإضافية التي تظهر بعد الولادة بفترة وجيزة نقص الأنسجة الدهنية تحت الجلد وهزال (ضمور) العضلات وزيادة نمو شعر الجسم (الشعرانية). لا يعيش معظم الأطفال المصابين بهذه الحالة بعد سن الثانية.

تشمل الحالات الموروثة الأخرى التي تسبب مقاومة الأنسولين ما يلي:

1. **الحثل العضلي:** هو شكل من أشكال الحثل العضلي الذي يؤثر على العضلات والعينين وأعضاء جهاز الغدد الصماء ، والتي تشمل البنكرياس.
تنخفض حساسية الأنسولين العضلي بحوالي 70٪ لدى الأشخاص المصابين بضمور التوتر العضلي ، مما يؤدي إلى مقاومة الأنسولين.

2. **متلازمة ألستروم:** هي حالة وراثية نادرة تتميز بفقدان البصر والسمع بشكل تدريجي واعتلال عضلة القلب التوسعي والسمنة ومرض السكري من النوع 2 وقصر القامة.
3. **متلازمة ويرنر:** هو اضطراب تقدمي نادر يتميز بظهور الشيخوخة المتسارعة بشكل غير عادي (الشيخوخة المبكرة). يؤثر على العديد من جوانب الجسم ، بما في ذلك الإنتاج غير الطبيعي للأنسولين ومقاومة تأثيرات الأنسولين.
4. **الحثل الشحمي الموروث:** هذه حالة لا يستخدم فيها الجسم الدهون ويخزنها بشكل صحيح. السبب الرئيسي لمقاومة الأنسولين في الحثل الشحمي هو أنه لا يمكن تخزين الجلوكوز الزائد في الأنسجة الدهنية.

❖ كيف نفسر حدوث آليات مقاومة الأنسولين:

يتم تعريفها على أنها حالة من انخفاض استجابة الأنسجة المستهدفة للأنسولين للمستويات الفيزيولوجية للأنسولين.

إن الأنسولين هو منظم محوري للانتقال من إنتاج المغذيات إلى التخزين في ظل توافر المواد الغذائية. بعد تناول الطعام ، تصل مستويات الغلوكوز في البلازما إلى مستوى عتبة يحفز إفراز خلايا البنكرياس للأنسولين. في ظل الظروف العادية ، يعزز هذا الأنسولين امتصاص الكربوهيدرات في مواقع التخزين والاستهلاك الرئيسية ، مثل الأنسجة الدهنية والعضلات الهيكلية ، حيث يتم تخزين الكربوهيدرات والبروتينات على شكل دهون.

طريقة الحياة الحديثة التي تتصف بفرط التغذية والقلة الحركة تعطل هذا النظام ويمكن أن تسبب اضطرابات خطيرة، بما في ذلك السمنة ومرض السكري من النوع 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية.

إشارات الأنسولين في حالة الصيام:

يفرز الكبد الجلوكوز في الدم للحفاظ على نسبة السكر في الدم وتوفير الطاقة للأنسجة التي تستهلك الغلوكوز. تسمى هذه العملية بإنتاج الجلوكوز الكبدي (HGP) ، وتتضمن تفكك الغليكوجين الكبدي (تحلل الغليكوجين) وتخليق الغلوكوز الجديد (استحداث السكر) باستخدام الأحماض الدسمة والغليسرين المشتقة من الأنسجة الدهنية.

بعد تناول الطعام، الأنسولين الذي تفرزه خلايا β في البنكرياس يعزز البناء ويثبط الهدم. أثناء عملية التمثيل الغذائي للغلوكوز، يحفز الأنسولين العديد من الأنسجة التي تستهلك الغلوكوز، مثل العضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية، لامتصاص الغلوكوز ثم تعزيز اصطناع الغليكوجين والدهون في الكبد والعضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية، بالإضافة إلى ذلك ، يثبط الأنسولين HGP وتحلل الدهون في الأنسجة الدهنية.

يثبط الأنسولين أيضًا إفراز الغلوكاجون من خلايا ألفا البنكرياسية ويقلل الشهية عبر الجهاز العصبي المركزي.

سنركز على دور الأنسولين في استقلاب الغلوكوز في العضلات والعظام والكبد والأنسجة الدهنية.

يتواسط عمل الأنسولين داخل الخلايا من خلال مستقبل الأنسولين التيروزين كيناز (IRTK)

عندما يرتبط الأنسولين بالمجال خارج الخلوي لـ IRTK ، فإنه يؤدي إلى تغيير ينتج عنه الفسفرة الذاتية لبقايا التيروزين كيناز والتفعيل اللاحق لبروتينات ربط الفوسفوتيروزين مثل:

- ركيزة مستقبلات الأنسولين(IRS)
- بروتين عامل النمو المرتبط بمستقبلات البروتين -2

growth factor receptor-bound protein-2 (GRB-2) و (GRB-10)

- SHC transforming protein

(يعمل SHC كجسر يربط بين الإشارة خارج الخلية ومسارات الإشارات المختلفة داخل الخلايا)

- adapter protein-2 (SH2B-2)

يحتوي adapter protein-2 على سلسلة من مواقع ربط البروتين التي تربط شركاء التفاعل المعنيين ببعضهم البعض وتسهل تشكيل إشارات أكبر.

تفعيل مستقبل التيروزين كيناز:
يتم التوسط بشكل أساسي في تأثيرات الأنسولين على استقلاب الغلوكوز والدهون عن طريق:

1. فسفرة IRTK لـ IRS
2. تفعيل phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K) (هذا الانزيم يقوم بفسفرة الموقع الثالث من phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate لانتاج phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3) في غشاء البلازما)
3. تحفيز انتاج phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3) (يعمل PIP3 على تنشيط مكونات إشارات هذا الطريق، وأبرزها بروتين كيناز، الذي ينشط مسارات اشارات البناء المطلوبة لنمو الخلية وبقائها)
4. بعد أن يتم تفعيله في غشاء البلازما بواسطة PIP3، يتم تنشيط AKT (فسفرة) بواسطة انزيم phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK1)-3 والهدف الميكانيكي ل Rapamycin complex 2 (mTORC2).
5. فسفرة مختلف الركائز في الأنسجة، بما في ذلك العضلات والنسيج العظمي والكبد والأنسجة الدهنية مما يؤدي إلى الاحتفاظ بالمواد الغذائية التي يسببها الأنسولين في هذه الأنسجة.

في العضلات الهيكلية يعمل الانسولين على:

- تنشيط AKT الذي يعمل على:

1. تعطيل AS160 (ركيزة AKT وهو بروتين منشط لـ Rab-GTPase نقصه يقلل من مستويات النواقل GLUT-4 ويسبب مقاومة شديدة للأنسولين) الامر الذي ينشط بروتين Rab-GTPase الذي يتحكم في تهريب الحويصلات.
2. تعزيز تشكل غوانوزين ثلاثي الفوسفات (GTP) من ركيزة البوتولينوم C3 والتي تعزز انتقال GLUT-4 عن طريق تحفيز إعادة تنظيم الأكتين القشري.

- تعزيز نشاط Glycogen Synthase (GYS) عبر فسفرة Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3) بواسطة AKT.
- تفعيل Protein Phosphatase 1 لتعزيز نزع الفسفرة من GYS.
- ينظم نشاط Glycogen Phosphorylase عن طريق نزع الفسفرة من Phosphorylase kinase.

في الكبد: تتمثل وظيفة الانسولين الاساسية في الكبد على تعزيز اصطناع الغليكوجين وتنيشط تكوين الدهون.
نصل الى هذا الهدف عبر 3 اليات:
الالية الاولى: تقليل Hepatic Glucose Production (HPG) عبر:

- تينشط IRTK الذي يفسفرIRS1 و IRS2 وينشط Akt2 في النهاية مما يقلل HGP.
- تثبيط استحداث السكر بوساطة اليتين:

a. فسفرة Forkhead box protein O1 (FOXO1) بواسطة AKT والذي يستثني FOXO1 من النواة وبالتالي يمنع التعبير الجيني للانزيمات المنتجة للغلوكوز مثل:glucose 6 phosphatase و phosphoenolpyruvate carboxylase
b. ثبيط تحلل الدهون في الخلايا الشحمية، مما يقلل من مستويات ركائز استحداث السكر في الكبد.

الالية الثانية: تنظيم GYS خاصة (GYS2) في الكبد و Glycogen phosphorylase من خلال GSK3 و PP1 كما يحدث في العضلات الهيكلية.

الالية الثالثة: تنظيم بروتين رابط لعنصر الستيرول التنظيمي (SREBP-1c) c1 وهو منظم نسخ رئيسي لتكوين الدهون الكبدية الجديدة وبالتالي يعزز التعبير الجيني عن العديد من الانزيمات المولدة للدهون مثل:

- acetyl-CoA carboxylase 1 (ACC1) (يحفز تشكيل malonyl-CoA وهو ركيزة تلعب دورًا اساسيا في تنظيم استقلاب الأحماض الدهنية).
- Fatty acid synthase
- glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 (GPAT1)

في الانسجة الشحمية:
اهم وظيفة فيزيولوجية للأنسولين في أنسجة الخلايا الشحمية البيضاء هي تثبيط تحلل الدهون، والذي بدوره يثبط HGP عن طريق تقليل ركائز تشكل السكر.

مقاومة الأنسولين:
تُعرّف مقاومة الأنسولين من الناحية الفيزيولوجية على أنها عدم قدرة بعض أنواع الأنسجة على الاستجابة لمستويات الأنسولين الطبيعية ، وبالتالي يلزم وجود مستويات أعلى من الطبيعي من الأنسولين للحفاظ على الوظائف الطبيعية للأنسولين.
والجدير بالذكر أن تأثيرات الأنسولين المنظمة للغلوكوز مثل تثبيطHGP وتحلل الدهون والامتصاص الخلوي لغلوكوز البلازما وتخليق الغليكوجين لم تُلاحظ في الأنسجة المقاومة للأنسولين عند مستويات البلازما الطبيعية.
نظرًا لأن عضلات الهيكل العظمي عبارة عن نسيج مركزي كميًا للتخلص من الغلوكوز المحفز بالأنسولين ، وأن الأنسجة الدهنية والكبدية هي من حيث النوعية المواقع الحاسمة لإشارات الأنسولين التي يسببها الغلوكوز ، تعتبر هذه الأنسجة مركزية لفهم الآليات المسؤولة عن مقاومة الأنسولين.

مقاومة الأنسولين في العضلات الهيكلية:

- يتم استهلاك الغلوكوز المحفز بالأنسولين إلى حد كبير في العضلات الهيكلية ، وبالتالي يمكن أن تؤثر مقاومة الأنسولين العضلي على الاستقلاب في كامل الجسم.
- أدت مقاومة الأنسولين في العضلات عن طريق Muscle-specific deletion (الحذف الخاص بالعضلات) لـ Insulin Receptor Tyrosine Kinase (IRTK) او GLUT4 إلى زيادة قابلية الإصابة بالتشحم الكبدي وزيادة السمنة في النماذج الحيوانية.
- أثبتت العديد من الدراسات الجزيئية أن امتصاص الغلوكوز العضلي المحفز بالأنسولين يكون شديد التأثر بمقاومة الأنسولين التي تُعزى إلى ضعف انتقالGLUT4 ومع ذلك ، فإن انتقال GLUT4 إلى غشاء البلازما ونقل الغلوكوز في T2DM يتم تحفيزه عن طريق نقص الأكسجة أو ممارسة الرياضة عبر تنظيم AMP activated protein kinase (AMPK) لإزاحة (GSV) GLUTS-4 Storage Vesicles.
- AMP activated protein kinase (AMPK): يعمل كمستشعر للطاقة الخلوية. بمجرد تفعيله عن طريق الزيادات في نسب AMP الخلوية فإنه يعمل على استعادة توازن الطاقة عن طريق تشغيل مسارات تقويضية مع إيقاف نمو الخلايا وتكاثرها.
- مما يشير إلى أن عيوب نقل الغلوكوزفي مقاومة الأنسولين هي شذوذ في مسار إشارات الأنسولين وليس عيوبًا في نظام النقل نفسه.
- قد تكون مقاومة الأنسولين في العضلات الهيكلية ناتجة عن عيوب في المستوى القريب لإشارات الأنسولين على سبيل المثال، في أنشطة IRTK و IRS1 و PI3K و AKT.
- في الفئران البدينة والبشر المصابين بالسمنة / السكري، يتضاءل نشاط Tyrosine Kinase لـ IRTK في العضلات الهيكلية مما يدعم هذا الاقتراح.

- وجد أن فسفرة التيروزين ل(IRS1) Insulin Receptor Substrate 1 ونشاط phosphatidylinositol-3-OH Kinase (PI3K) المرتبط بـ IRS1 يتضاءلان في العضلات الهيكلية المقاومة للأنسولين.

مقاومة الأنسولين في الكبد والأنسجة الدهنية:

- يتحكم الكبد بشكل اساسي في مستويات الكربوهيدرات بعد الأكل عن طريق تثبيط HGP وتحفيز تخزين الغلوكوز كغليكوجين وهو المصدر الأساسي لإنتاج الغلوكوز أثناء الصيام.
- في مرضى T2DM، لا يستطيع الأنسولين تنظيم اصطناع الغليكوجين الكبدي أو إنتاج الغلوكوز وزيادة تكوين الغلوكوز الكبدي هو السبب الرئيسي لفرط سكر الدم في الصيام في T2DM.
- يرتبط التثبيط المعيب لتكوين السكر الكبدي في مقاومة الأنسولين إلى حد كبير بعيوب تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية وإلغاء تثبيط عامل النسخ FOXO1 في الكبد.
- وفي الوقت نفسه، ترتبط مقاومة الأنسولين أيضًا بعيوب في التحفيز الناجم عن الأنسولين لاصطناع الغليكوجين، على سبيل المثال، يعاني مرضى T2DM من انخفاض محتوى الغليكوجين في الكبد بعد الأكل والصيام.
- وتقلل مقاومة الأنسولين الكبدي من استقلاب الغليكوجين الكبدي الناجم عن الصيام والتغذية.

مقاومة الأنسولين الانتقائية

- من المثير للاهتمام ، ليست كل وظائف الأنسولين أقل استجابة في وجود مقاومة الأنسولين. بعض مسارات الأنسولين في فرط أنسولين الدم تستجيب بشكل كبير للأنسولين، وهي ظاهرة يشار إليها بمقاومة الأنسولين الانتقائية أو استجابة الأنسولين الانتقائية للمسار.

- في حالة مقاومة الأنسولين الكبدي، يفشل الأنسولين في تثبيط HGP ولكنه يحفز تكوين الدهون، مما يؤدي إلى ارتفاع السكر في الدم، وفرط شحميات الدم، والتنكس الدهني الكبدي.

الية حدوث مقاومة الانسولين الانتقائية: لم يتم تحديد الآلية الأساسية لمقاومة الأنسولين الانتقائية ولكن تم اقتراح العديد من الفرضيات:

1. اختلافات محتملة في التخلص من الغلوكوز في خصائص الركيزة لفسفرة AKT بين استحداث السكر وتكوين الدهون.
   a. قد تعمل الفسفرة AKT Ser473* على تنشيط بعض ركائز AKT المتعلقة بتكوين السكر مثل FOXO، وقد يتم تثبيط هذه التنشيطات في خلفية مقاومة الأنسولين.
   b. قد لا يتم تعطيل ركائز AKT اخرى مثل Glycogen Synthase Kinase 3β (GSK3β)* (يتم تنشيطه بواسطة G6P ويتم تثبيطه بواسطة GSK3 تلعب هاتان الآليتان دورًا مهمًا في استقلاب الجليكوجين) و Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2)* والذي يتطلب الفسفرة AKT Thr308*
2. الحساسيات المختلفة لتنشيط SERBP-1c الناجم عن الأنسولين وتثبيط تكوين الغلوكوز.

- مما يشير إلى أن هذه الوظائف تتطلب مستويات معينة من الأنسولين.
- أظهرت الدراسات الحديثة أن عملية تكوين الدهون الكبدية التي ينظمها الأنسولين، يتم توسطها عن طريق تثبيت مجال التماثل المتماثل pleckstrin-lucine-rich-leucine-lucine-rich protein phosphatase-2 (PHLPP-2) ، والذي ينهي نشاط AKT المحفز بالأنسولين.
- PHLPP-2: هو protein phosphate ينظم عمل AKT serine-threonine kinases (Akt1, Akt2, Akt3) ينزع فسفرة Ser473 وبالتالي تعطيل نشاط الكيناز جزئيًا.

- تشير هذه التقارير إلى أن اتباع نظام غذائي غني بالدهون يقلل من استقرار PHLPP-2، مما يؤدي إلى تأخير إزالة الفسفرة من AKT ثم يؤدي إلى تنشيط AKT لفترات طويلة في المرحلة المتأخرة بعد افراز الأنسولين.
- نظرًا لأن نشاط AKTالمرتفع في مرحلة ما بعد الأكل المبكرة مطلوب لتقليل نشاط HGPو AKT في المرحلة المتأخرة كافٍ لزيادة تكوين الدهون ولكن ليسHGP ، فإن نشاط AKT المطول غير المنتهي قد يعزز تكوين الدهون ولكن ليس تثبيط HGP.

3. مقاومة الأنسولين الانتقائية في الكبد ناتجة عن تكوين الدهون المستقل عن الأنسولين.

- يتم أيضًا تحفيز تكوين الدهون بواسطة العناصر الغذائية عن طريق بروتين Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)* ومنشط Peroxisome proliferator-activated receptor (PPARγ-1)* و SREBP-1c بوساطة مستقبل X* في الكبد.
- لقد تم إثبات أن هذه المسارات البديلة لتكوين الدهون يتم تنشيطه عن طريق الفركتوز والسكريات الأحادية.

ChREBP*:

*PPARγ: تفعيله في الخلايا الشحمية الناضجة إلى التعبير عن عدد من الجينات المشاركة في سلسلة إشارات الإرسال، تحسين حساسية الأنسولين.

*المستقبل X في الكبد: عضو في عائلة المستقبلات النووية لعوامل النسخ ويرتبط ارتباطًا وثيقًا بالمستقبلات النووية مثل PPARs وهو منظم مهم للكوليسترول والأحماض الدهنية وتوازن الغلوكوز.

❖ آليات مقاومة الأنسولين:

لخصت العديد من الدراسات الوبائية إلى أن السمنة هي عامل خطر رئيسي لـ T2DM، ويقال إن الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة أكثر عرضة بنسبة تصل إلى 80 مرة لتطوي T2DM علاوة على ذلك، فقد ثبت وجود علاقة عكسية بين تركيز الأحماض الدهنية في البلازما وحساسية الأنسولين في الضوابط المطابقة لمؤشر كتلة الجسم والعمر. تظهر هذه النتائج وغيرها أن المحتوى الدهني الزائد الناتج عن السمنة هو السبب الرئيسي لمقاومة الأنسولين و T2DM تم اقتراح العديد من النظريات للآلية المسؤولة عن تطوير مقاومة الأنسولين بسبب توفر الدهون الزائدة.

حلقة Randle (حلقة غلوكوز- حموض دسمة)

- افترض Randle أن مقاومة الأنسولين الناتجة عن الدهون في العضلات الهيكلية التي تتميز بخلل في امتصاص الغلوكوز تُعزى إلى الاستخدام المحدود للغلوكوز المحفز بالأنسولين الناتج عن زيادة أكسدة الأحماض الدهنية، والتي يشار إليها باسم حمض الغلوكوز الدهني أو دورة راندل. تم التأكيد على أن زيادة أكسدة الأحماض الدهنية لدى البدينين تضعف في استخدام الغلوكوز كمصدر للطاقة عن طريق تثبيط أنشطة إنزيمات تحلل السكر الرئيسية.
- وفقًا لـ Randle، قد تؤدي أكسدة الأحماض الدهنية إلى زيادة مستويات Acetyl CoA في الميتوكوندريا من خلال أكسدة بيتا وبالتالي تعطيل Pyruvate Dehydrogenase، والذي بدوره سيزيد من مستويات السيترات داخل الخلايا ويمنع إنزيم Phosphofruktokinase (إنزيم رئيسي في تحلل الغلوكوز)، ويؤدي إلى تراكم Glucose 6 Phosphate داخل الخلايا الذي يثبط نشاط hexokinase ويسبب تراكم الغلوكوز داخل الخلية وتقليل امتصاص الغلوكوز.

- علاوة على ذلك، أظهرت بعض النتائج التجريبية باستمرار أن ضخ الأحماض الدهنية يقلل من استخدام الغلوكوز العضلي ويزيد تراكيز Glucose 6 Phosphate داخل الخلايا في قلب الفئران وعضلات الحجاب الحاجز.
- ظهر دورة الأحماض الدهنية الغلوكوز أنه يجب زيادة مستويات اصطناع Glucose 6 Phosphate والغليكوجين بواسطة الأحماض الدهنية وأنه يجب منع تحلل السكر. ومع ذلك، فإن التعرض لتراكيز عالية من الأحماض الدهنية في البلازما تسبب في مقاومة الأنسولين وانخفاض تراكيز Glucose 6 Phosphate في عضلات الأفراد الأصحاء.
- بالإضافة إلى ذلك، تم العثور على اصطناع الغليكوجين العضلي المحفز بالأنسولين وأكسدة الغلوكوز في مرضى T2DM الذين يعانون من مقاومة الأنسولين المزمنة.
- توضح هذه الدراسات أن دورة الأحماض الدهنية الغلوكوز لا يمكن أن تفسر بشكل كامل جميع أوجه القصور في مقاومة الأنسولين.

Hexosamine biosynthesis pathway

- على الرغم من أن دورة الأحماض الدهنية الغلوكوز لا تفسر بشكل مرض مقاومة الأنسولين الناجم عن الدهون، إلا أن الأدلة تشير إلى أن مستويات Acetyl CoA والسترات العضلية مرتفعة بما يتماشى مع زيادة أكسدة الدهون، مما يشير إلى مسار آخر ينظم نقل الغلوكوز بشكل مستقل عن مستويات Glucose 6 Phpsphate في العضلات.
- يتم تحويل Glucose 6 Phosphate الى Uridine Diphosphate N--5 acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) والذي يعمل بمثابة مانح نيوكليوتيد السكر للارتباط بالجليكوزيل وO-GlcNAcylation للدهون والبروتينات وهذه التعديلات خاصة O –GlcNAcylation، يمكن أن يؤثر

علـى البروتينـات المسـتهدفة مـن خـلال تنظـيم التعبيـرات الجينيـة أو أنشـطة الإنزيم.

تراكم الدهون خارج الرحم

- السمنة هي عامل خطر واضح وهام لـ T2DM، لكن العديد من الدراسات أظهرت أن تراكم الدهون خارج الرحم في الأنسجة المحيطية، خاصة في الكبد والعضلات الهيكلية، يمكن أن يؤدي إلى مقاومة الأنسولين أكثر شدة، حتى في غياب السمنة الحشوية.
- أكثر من 70 ٪ من الأفراد الذين يعانون من السمنة المفرطة مع T2DM معروفون بأنهم مصابون بالكبدNAFLD*، ومرضى NAFLD بشكل عام تقريبًا يعانون من T2DM ومقاومة الأنسولين الكبدي.
- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*: مرض الكبد الدهني غير الكحولي هو مصطلح يشير إلى مجموعة من الحالات التي يسببها تراكم الدهون في الكبد. عادة ما تظهر عند الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة. لا يسبب مرض الكبد الدهني غير الكحولي في مراحله المبكرة أي ضرر عادة، ولكن يمكن أن يؤدي إلى تلف الكبد الخطير، بما في ذلك تليف الكبد، إذا ساء الأمر.
- بالإضافة إلى ذلك، فإن التدخلات التي تقلل محتوى الدهون الثلاثية داخل الكبد من خلال فقدان الوزن المتواضع أو علاج اللبتين تعكس بشكل كبير مقاومة الأنسولين الكبدي في مرضى T2DM و NAFLD ومرضى الحثل الشحمي.
- علاوة على ذلك، تعتبر محتويات الدهون داخل الكبد وداخل الخلية منبئات أفضل بكثير لمقاومة الأنسولين من حجم الأنسجة الدهنية الحشوية، مما يشير بقوة إلى أن زيادة تراكم الدهون في الكبد والعضلات الهيكلية يمكن أن يضعف إشارات الأنسولين ويحفز مقاومة الأنسولين.

- تدعم العديد من التجارب على الحيوانات فكرة أن مقاومة الأنسولين ناتجة عن تراكم الدهون خارج الرحم في الكبد أو العضلات الهيكلية. أظهرت العديد من الدراسات أن تراكم الدهون في الكبد والعضلات الهيكلية الناجم عن التغذية قصيرة المدى High Fat Diet (HFD) أو ضخ الدهون / الهيبارين يحفز مقاومة الأنسولين في الجرذان.
- بالإضافة إلى ذلك، فإن الإفراط في التعبير عن ليباز البروتين الدهني (LPL) في الكبد أو العضلات التي يسببها مقاومة الأنسولين المحيطية وتراكم الدهون في الأنسجة المعنية، وحذف LPL الخاص بالعضلات الهيكلية يعزز إشارات الأنسولين في HFDالعضلي المتحدي.
- علاوة على ذلك، أدى حذف بروتينات نقل الدهون مثل CD36* أو FATPs* إلى زيادة امتصاص الغلوكوز بوساطة الأنسولين في العضلات الهيكلية و خفض ترقق الكبد الناجم عن HFD وزيادة تحمل الغلوكوز.
- CD36*: عبارة عن مستقبلات تعمل في امتصاص الأنسجة عالية التقارب للأحماض الدهنية طويلة السلسلة وتساهم في ظل الإمداد المفرط للدهون في تراكم الدهون واختلال التمثيل الغذائي.
- FATPs:* يتم تسهيل نقل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة عبر غشاء البلازما بواسطة FATPs، مما يوفر مصدرًا مهمًا للطاقة لمعظم الكائنات الحية.

Lipodystrophy او الحثل الشحمي:

يوفر الحثل الشحمي الدليل السريري الأكثر رسوخًا والذي يسلط الضوء على دور تراكم الدهون خارج الرحم في غياب أي مساهمة من الدهون الحشوية في مقاومة الأنسولين، حيث تتميز هذه الحالة بانخفاض كبير في الخلايا الدهنية في الأنسجة الدهنية مما يؤدي إلى زيادة شحوم الدم، ترسب الدهون المحيطية خارج الرحم، ومقاومة الأنسولين الشديدة. في الحثل الشحمي، لا يمكن الحد من تدفق الأحماض الدهنية بعد الأكل عن طريق الأنسجة الدهنية، ونتيجة لذلك يتم توصيل الأحماض

الدهنية إلى الأنسجة الأيضية الأخرى، بما في ذلك الكبد والعضلات الهيكلية، مما يضعف إشارات الأنسولين ويسبب مقاومة شديدة للأنسولين.

DAG

- لقد تم التحقيق منذ فترة طويلة في كيفية تداخل تراكم الدهون الزائدة مع إشارات الأنسولين في الكبد والعضلات، خاصة فيما يتعلق بخفض تنظيم مستقبلات الأنسولين السطحي وضعف نقل إشارة الأنسولين في مقاومة الأنسولين المرتبطة بالسمنة.
- الفرضية الأكثر منطقية للآلية التي يؤدي بها تراكم الدهون خارج الرحم إلى مقاومة الأنسولين هي أن العديد من مستقلبات الدهون، بما في ذلك (DAG) Diacylglycerol و (LPA) Lysophosphatidic acid وCeramide وAcyl Carnitine تشارك في التسبب في مقاومة الأنسولين في الكبد والعضلات الهيكلية.
- يتم أسترة الأحماض الدهنية بسرعة الى Acetyl CoA في الخلايا الدهنية، والتي يتم نقلها إلى الغليسرول لتشكيل LPA و DAGs و (TAGs) من خلال تكوين الدهون. قد تعمل هذه المركبات الدهنية، وخاصةDAG ، كمرسالين ثانويين في مسارات الإشارات الرئيسية المتورطة في التسبب في مقاومة الأنسولين.
- أظهرت القوارض عالية الدهون والسمنة وراثيًا مقاومة الأنسولين الكبدي ومحتويات DAG الكبدية المرتفعة وأظهرت الخلايا الكبدية المعالجة ب phorbol myristate acetate (PMA)، ضعف نشاط IRTK ونشاط GYS المحفز بالانسولين.
- ان فرضية DAG لمقاومة الأنسولين المتعلقة بالدهون هي أن تداخل إشارات الأنسولين بواسطة بروتين كيناز C المنشط (PKC) ينتج عن تراكم DAG داخل الأنسجة الحساسة للأنسولين.

Ceramide

- السيراميد هو شحميات سفينجولية ودهون حيوية نشطة يتم إنتاجها من الأحماض الدهنية داخل الخلايا والسفينجوزين ويعتقد أنه يتوسط في مقاومة الأنسولين التي يسببها الدهون.
- يلعب السيراميد دورًا مهمًا في تثبيت غشاء الخلية كما ينظم توزيع جزيئات الإشارات.
- في البشر الذين يعانون من السمنة المفرطة، من المعروف أن السيراميدات الكبدية مرتبطة بتقييم نموذج التماثل الساكن لمقاومة الأنسولين (HOMA-IR)، وقد تم الإبلاغ باستمرار عن الفئران البدينة ذات مقاومة الأنسولين بإظهار محتويات مرتفعة من السيراميد العضلات والكبد.
- تثبيط تخليق السيراميد باستخدام ميريوسين (مثبط لسيرين بالميتويل ترانسفيراز)، منع مقاومة الأنسولين ومحتويات السيراميد الموهنة في الفئران التي تتغذى على الدهون.
- أدى تثبيط سينثاز سيراميد (CerS66) الخاص بالكبد إلى خفض مستويات السيراميد الكبدي وحمايته من السمنة التي يسببها HFD ، وتحسين تحمل الجلوكوز.
- الإفراط في التعبير عن مستقبلات الأديبونكتين الدهنية أو الخاصة بالكبد (AdipoR) يقلل من إجمالي محتويات السيراميد ويمنع مقاومة الأنسولين التي يسببها HFD.
- تشير نتائج هذه الدراسات إلى أن مستويات السيراميد تؤثر على مقاومة الأنسولين الناتجة عن الدهون.

❖مواقع عمل الأنسولين ومظاهر مقاومة الأنسولين:

تختلف تأثيرات الأنسولين ونقص الأنسولين ومقاومة الأنسولين وفقًا للوظيفة الفيزيولوجية للأنسجة والأعضاء المعنية واعتمادها على الأنسولين في عمليات التمثيل الغذائي. هذه الأنسجة التي تُعرَّف على أنها تعتمد على الأنسولين ، بناءً على نقل الجلوكوز داخل الخلايا ، هي أساسًا الأنسجة الدهنية والعضلات. ومع ذلك ، فإن إجراءات الأنسولين متعددة الاتجاهات ومنتشرة ، وكذلك مظاهر مقاومة الأنسولين وما يرتبط بها من فرط أنسولين الدم التعويضي.

1. عضلة

يعتمد امتصاص الجلوكوز في العضلات بشكل أساسي على الأنسولين عبر GLUT 4 ، وتمثل العضلات حوالي 60-70 ٪ من امتصاص الأنسولين في الجسم بالكامل .34 في حالة التغذية ، يعزز الأنسولين تخليق الجليكوجين عن طريق تنشيط الجليكوجين سينثيز. يتيح ذلك إطلاق الطاقة اللاهوائية عبر تحلل السكر ، على سبيل المثال خلال نشاط عضلي مكثف. لا تعتمد خلايا العضلات على الجلوكوز (أو الجليكوجين) للحصول على الطاقة أثناء الحالة القاعدية ، عندما تكون مستويات الأنسولين منخفضة. يثبط الأنسولين هدم البروتين بينما يعززه نقص الأنسولين ، ويطلق الأحماض الأمينية لتكوين السكر. في حالة الجوع ، يتم تقليل تخليق البروتين بنسبة 50٪ .35 في حين أن البيانات المتعلقة بالتأثير الابتنائي المباشر للأنسولين غير متسقة ، فمن الواضح أنه يسمح بتعديل حالة الفسفرة للمواد الوسيطة في المسار التخليقي للبروتين. في الدراسات التجريبية ، كانت جرعة الأنسولين المعززة لتخليق البروتين أكبر بكثير من الجرعة المطلوبة لقمع تحلل البروتين. الأنسولين هو الابتنائية بالتزامن مع هرمون النمو ، IGF-1 والأحماض الأمينية الكافية .35 في مقاومة الأنسولين ، يتم إعاقة تخليق الجليكوجين في العضلات. يبدو أن هذا يرجع إلى حد كبير إلى انخفاض انتقال الجلوكوز داخل الخلايا .

فيما يتعلق بدوران البروتين ، ذكرت إحدى الدراسات عدم وجود فرق بين مرضى السكري من النوع 2 المقاوم للأنسولين والمجموعة الضابطة ، على الرغم من أن هذا كان على حساب فرط أنسولين الدم في هذه الدراسة المشبكية لفرط الأنسولين.

2. الأنسجة الدهنية

نقل الجلوكوز داخل الخلايا إلى الخلايا الشحمية في حالة ما بعد الأكل يعتمد على الأنسولين عبر GLUT 4 ؛ تشير التقديرات إلى أن الأنسجة الدهنية تمثل حوالي 10٪ من الأنسولين الذي يحفز امتصاص الجسم بالكامل للجلوكوز .34 يحفز الأنسولين امتصاص الجلوكوز ،

ويعزز تكوين الدهون أثناء قمع تحلل الدهون ، وبالتالي تدفق الأحماض الدهنية الحرة في مجرى الدم. نظرًا لأن الخلايا الدهنية لا تعتمد على الجلوكوز في الحالة القاعدية ، فقد يتم توفير الطاقة داخل الخلايا عن طريق أكسدة الأحماض الدهنية في حالات نقص الأنسولين ، بينما يتم تحرير الأحماض الدهنية الحرة في الدورة الدموية للاستخدام المباشر من قبل أعضاء أخرى على سبيل المثال القلب أو الكبد حيث يتم تحويلها إلى أجسام كيتونية. توفر أجسام الكيتون ركيزة طاقة بديلة للدماغ أثناء الجوع لفترات طويلة

في مقاومة الأنسولين ، تكون التأثيرات على الأنسجة الدهنية متشابهة ، ولكن في الكبد ، يميل تدفق الأحماض الدهنية الحرة المتزايدة إلى تعزيز إنتاج البروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا (VLDL) في الكبد ، بينما يظل تكوين الكيتون عادةً مكبوتًا بفرط أنسولين الدم التعويضي. علاوة على ذلك ، نظرًا لأن نشاط ليباز البروتين الدهني يعتمد على الأنسولين ويضعف بسبب مقاومة الأنسولين ، يتضاءل أيضًا الامتصاص المحيطي للدهون الثلاثية من VLDL. تساهم هذه الآليات في زيادة شحوم الدم الملحوظ لمقاومة الأنسولين.

بالإضافة إلى الأحماض الدهنية الحرة ، تفرز الأنسجة الدهنية عددًا من السيتوكينات التي لها تأثيرات جهازية على مقاومة الأنسولين. وتشمل هذه الأدوية IL-6 و TNFα ومثبط منشط البلازمينوجين 1 (PAI-1) ومولد الأنجيوتنسين واللبتين المرتبط بزيادة مقاومة الأنسولين والأديبونكتين مع انخفاض مقاومة الأنسولين. . يتم تحسين إنتاج IL-6 عن طريق تنشيط الجهاز العصبي الودي ، على سبيل المثال - تختلف مستودعات الأنسجة الدهنية في استجابتها للأنسولين .

قللت الخلايا الدهنية من مرضى السكري ومقاومة الأنسولين إزاحة GLUT 4 ، وضعف الإشارات داخل الخلايا عن طريق انخفاض التعبير الجيني والبروتيني IRS-1 ، وضعف PIP-3 كيناز المحفز بالأنسولين و Akt (بروتين كيناز ب)

3. كبد

في حين أن امتصاص الجلوكوز في الكبد لا يعتمد على الأنسولين ، إلا أنه يمثل حوالي 30 ٪ من التخلص من الجلوكوز بوساطة الأنسولين في الجسم بالكامل ، مع الحاجة إلى الأنسولين لتسهيل عمليات التمثيل الغذائي الرئيسية. من خلال الإشارات داخل الخلايا الموصوفة أعلاه ، يتم تحفيز تخليق الجليكوجين بينما يتم تعديل تخليق البروتين وأيض البروتين الدهني. يتم التوسط في التأثيرات المتولدة للأنسولين (وهرمون النمو) عن طريق الإنتاج الكبدي لعوامل النمو الشبيهة بالأنسولين ومن المحتمل عن طريق قمع إنتاج الجلوبيولين المرتبط بالهرمونات الجنسية. SHBG)

أثناء نقص الأنسولين ، على سبيل المثال التجويع ، هذه العمليات تتأثر بشكل موحد أكثر ، وهذا ليس هو الحال بالضرورة مع مقاومة الأنسولين. قد يؤدي فرط الأنسولين التعويضي ومقاومة الأنسولين التفاضلية ومتطلبات الأنسجة التفاضلية إلى فصل هذه العمليات.

تؤدي مقاومة التأثيرات الأيضية للأنسولين إلى زيادة إنتاج الجلوكوز من خلال زيادة تكوين الجلوكوز (كما هو الحال في الجوع) ، ومع ذلك ، على عكس الجوع ، فإن فرط أنسولين الدم التعويضي يثبط إنتاج SHBG ويعزز التأثيرات الانقسامية للأنسولين . تمثل التعديلات في استقلاب البروتين الدهني مظهرًا كبديًا رئيسيًا لمقاومة الأنسولين. زيادة توصيل الأحماض الدهنية الحرة ، وتقويض هدم VLDL بواسطة الخلايا الشحمية المقاومة للأنسولين ، يؤدي إلى زيادة محتوى الدهون الثلاثية في الكبد وإفراز VLDL. السيتوكينات مثل TNFα و IL-6. قد يزيد الأنسولين أيضًا من التعبير الجيني للعامل السابع

4. البطانة والأوعية الدموية

يلعب الأنسولين وأفعاله دورًا مهمًا في جوانب مختلفة من وظيفة البطانة ، على سبيل المثال إنتاج أكسيد النيتريك ، في حين ترتبط مقاومة الأنسولين ارتباطًا وثيقًا بالخلل البطاني. ما إذا كانت هذه الارتباطات سببية ، أو بوساطة آليات مشتركة ، في انتظار التوضيح. تعتبر وظائف الخلايا البطانية الوعائية بالغة الأهمية للعديد من جوانب بيولوجيا القلب والأوعية الدموية ، حيث يظهر الخلل الوظيفي البطاني في مرحلة مبكرة جدًا من تصلب الشرايين وعوامل الخطر السريرية المرتبطة به. لا توفر الخلايا البطانية البطانة الفيزيائية للأوعية الدموية فحسب ، بل تفرز عوامل مختلفة تؤثر على توتر الأوعية ووظيفة الصفائح الدموية والتخثر وانحلال الفبرين. تتطور المشاكل السريرية عندما تكون هذه العمليات غير متوازنة.

هو العامل الرئيسي في الشرايين الكبيرة التي تتوسط في الاسترخاء (NO) أكسيد النيتريك المعتمد على البطانة. كما أنه يمنع تراكم الصفائح الدموية ، والتصاق الخلايا وتكاثر خلايا ، عبر NADPH والأكسجين الجزيئي و L-arginine من NO العضلات الملساء. يتم تصنيع ، وعوامله المساعدة تتراهيدروبيوبتيرين (eNOS) نشاط إنزيم أكسيد النيتريك سينثاز البطاني ، وفلافين أدينين ثنائي النوكليوتيد وفلافين أحادي نيوكليوتيد. ومن المثير للاهتمام أن الأرجينين eNOS هو إفراز قوي للأنسولين وهناك مسار مشترك نهائي للإشارات داخل الخلايا لكل من والأنسولين. الأنسولين يعزز إنتاج رباعي هيدروبيوبتيرين عن طريق تحفيز إنزيمه الحيوي eNOS عن طريق الفسفرة المستقلة عن الكالسيوم لـ eNOS سيكلوهيدرولاز ، ويحفز GTP (بروتين كيناز ب). وبالتالي يتم تحسين Akt كيناز و PIP-3 في بقايا السيرين والثريونين عبر TNFα إنتاج أكسيد النيتريك. يعزز الأنسولين أيضًا إطلاق البطانة المضيق للأوعية بينما يقلل

يتم تقليل مستويات مقاومة .von Willebrand ويحث على إطلاق عامل eNOS من تعبير خاضعة للتنظيم السفلي ، eNOS الأنسولين رباعي هيدروبيوبتيرين ، ومسارات تحفيز وتضعف استجابات موسع الأوعية للأنسولين ومحفزات الكوليني. تُفقد أيضًا قدرة الأنسولين في الخلايا البطانية. الأحماض الدهنية TNFα بوساطة Akt على مواجهة عملية نزع الفسفرة NO. ، مما يقلل من إنتاج eNOSالحرة ، المرتفعة في حالات مقاومة الأنسولين ، تمنع أيضًا

يرتبط فرط أنسولين الدم التعويضي المصاحب لمقاومة الأنسولين بمستويات متزايدة من العوامل المؤيدة للتجلط مثل PAI-1. يُعتقد أن هذه العوامل تساهم في تعزيز تراكم الصفائح الدموية في الحالات المقاومة للأنسولين. يتم تحفيز إفراز Endothelin 1 عن طريق الأنسولين ويرتفع في حالات مقاومة الأنسولين. يمنع Endothelin 1 ، وهو مضيق قوي للأوعية ، أيضًا إشارات الأنسولين عبر كيناز PIP-3 ويتنافس مع NO مما يؤدي إلى اختلال وظيفي في البطانة. في حين أن التأثيرات الأيضية للأنسولين تتأثر بشكل متباين بمقاومة الأنسولين ، فإن الخصائص الانقسامية ، التي يتم توسطها عبر مسار كيناز MAP (البروتين المنشط الميثوجين) ، تظل سليمة. هذه التأثيرات الانقسامية للأنسولين على تكاثر خلايا العضلات الملساء البطانية ربما تساهم في تصلب الشرايين

5. المخ

في حين أن الدماغ لا يعتمد على الأنسولين بقدر ما يتعلق الأمر بامتصاص الجلوكوز داخل الخلايا ، فقد تم العثور على مستقبلات الأنسولين في الدماغ وتتركز في البصلة الشمية ، وما تحت المهاد ، والحصين ، و شبكية العين وأوعية الضفيرة المشيمية ، وكذلك في مناطق من المخطط والقشرة الدماغية على سبيل المثال الفص الصدغي الإنسي. يُعتقد أن الأنسولين يعمل كببتيد عصبي ، يشارك في الشبع وتنظيم الشهية والشم والذاكرة والإدراك . ويمكن نقله بنشاط من مجرى الدم أو تصنيعه محليًا. يبدو أن الأنسولين أيضًا يعمل من خلال الشهية الأخرى التي تنظم الناقلات العصبية والببتيدات. يبدو أن اللبتين والأنسولين يتشاركان في مسار إشارات مشترك في منطقة ما تحت المهاد . هناك اقتراح بوجود ارتباط محتمل بمرض الزهايمر ، نظرًا لدور الأنسولين في الأداء الإدراكي الطبيعي وفي تنظيم سلائف بروتين الأميلويد وبيتا أميلويد نفسه . الاحتمال أن المتلازمات المرتبطة بمقاومة الأنسولين في الأطراف ، مثل السمنة ومرض السكري من النوع 2 ، قد ترتبط أيضًا بمقاومة الأنسولين في الدماغ ، مع خلل في الشهية ووزن الجسم ، أمر مثير للاهتمام .

6. البنكرياس

تمتلك خلايا البنكرياس مستقبلات لكل من الأنسولين و IGF-1. قد يكون للأنسولين دور في تنظيم إفراز الأنسولين المحفز بالجلوكوز ، ربما عن طريق استشعار الجلوكوز أو نمو الخلايا.

7. الغدة النخامية

تم العثور على مستقبلات الأنسولين في الغدة النخامية الأمامية وتوجد بالاشتراك مع β إندورفين ، بما يتوافق مع دور في تنظيم تناول الطعام .45 يعمل الأنسولين بالتنسيق مع هرمونات أخرى. يحفز الأنسولين إنتاج هرمون النمو من الغدة النخامية ، والذي بدوره يعزز إنتاج الكبد لـ IGF-1.

8. الكلى

لا تحتاج الكلى إلى الأنسولين لنقل الجلوكوز. تم العثور على مستقبلات الأنسولين في الأنابيب القريبة. الأنسولين ينظم نقل المعادن وتكوين السكر في الكلى. يتحلل الأنسولين في الكلى.

9. الغدد التناسلية

توجد مستقبلات الأنسولين في المبيض ويبدو أن لها دورًا في تعزيز تكوين الستيرويد . يعمل الأنسولين و IGF-1 بشكل تآزري مع FSH لتعزيز إنتاج هرمون الاستروجين بواسطة الخلايا الحبيبية ومع LH لتعزيز إنتاج الأندروجين بواسطة الخلايا اللحمية. تم العثور عليها في خصية الفئران حيث قد يعمل الأنسولين بشكل تآزري مع LH على تكوين الستيرويد

10. عظم

يبدو أن الأنسولين منشط في العظام. تم العثور على مستقبلات الأنسولين في بانيات العظم و ناقضات العظم. يحفز الأنسولين تكوين العظام بواسطة بانيات العظم ويقال أيضًا أنه يثبط وظيفة ناقضة العظم.

❖ التــأثيرات الفيزيولوجيــة علــى مفعــول الأنســولين ومقاومــة الأنسولين:

1. النظام الغذائي والجوع:

تكون مستويات الأنسولين منخفضة في الحالة القاعدية ، كما هو الحال أثناء الجوع ، مما يسهل تحريك الأحماض الدهنية والجلسرين من الأنسجة الدهنية والأحماض الأمينية من العضلات. تكوين النظام الغذائي.

يعزز استهلاك الطاقة الزائد المزمن فرط أنسولين الدم ومقاومة الأنسولين من خلال تحفيز إفراز الأنسولين وتخليق الدهون الثلاثية وتراكم الدهون مع التنظيم السفلي لمستقبلات الأنسولين والإشارات اللاحقة للمستقبلات.

تميل الأنظمة الغذائية عالية الدهون إلى الارتباط بمقاومة الأنسولين ، خاصة فيما يتعلق بالدهون المشبعة والأحماض الدهنية غير المشبعة.

يُعتقد أن تركيبة الأحماض الدهنية تلعب دورًا في تطوير مقاومة الأنسولين على المدى الطويل ، من خلال التأثيرات على تكوين الدهون الغشائية . تلعب الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة دورًا فسيولوجيًا في الحفاظ على سيولة غشاء الخلية وإشارات الخلية ؛ كما أنها تؤثر على التعبير الجيني وهي عبارة عن روابط داخلية من أجل مستقبلات تكاثر البيروكسيسوم .

تشير الدراسات الوبائية إلى وجود ارتباط بين نسبة أوميغا 6 إلى أحماض أوميغا 3 الدهنية وانتشار مرض السكري من النوع 2.

هناك بعض الأعمال التجريبية لدعم هذه الفرضية ؛ على الرغم من أن الأحماض الدهنية أوميجا 3 طويلة السلسلة في الجرعات الدوائية يُعتقد أنها تضعف تحمل الجلوكوز.

ترتبط الأنظمة الغذائية عالية الكربوهيدرات بشكل عام بتحسين حساسية الأنسولين على المدى القصير. يعتمد إفراز الأنسولين على النوع والشكل المادي للكربوهيدرات المستهلكة. يشير مؤشر نسبة السكر في الدم (GI) للغذاء إلى المنطقة الواقعة تحت المنحنى لتركيز جلوكوز الدم مقابل الوقت ، بالنسبة إلى جرعة مكافئة من الجلوكوز. يكون GI منخفضًا حيث يحدث ببطء أكبر في عملية الهضم و / أو الامتصاص و / أو التحويل إلى الجلوكوز. يميل معدل إفراز الأنسولين إلى الانخفاض عند تناول الأطعمة منخفضة المؤشر الجلايسيمي. ليست كل الكربوهيدرات (في شكلها المنقى) متكافئة في استجابتها للأنسولين.

على سبيل المثال ، لا يميل الفركتوز إلى إثارة استجابة الأنسولين مثل الجلوكوز. تم الإبلاغ عن أن الإفراط في التغذية المزمن بالسكروز يزيد من ترسب الأنسجة الدهنية الحشوية في القوارض ، مما قد يكون له آثار طويلة المدى على مقاومة الأنسولين .

في حين أن هناك مخاوف من أن الأنظمة الغذائية عالية الكربوهيدرات قد تؤدي إلى تفاقم المظاهر السريرية لمتلازمة مقاومة الأنسولين ، فإن هذا يعتمد على الأرجح على نوع الكربوهيدرات وكمية الألياف الغذائية التي لها تأثير إيجابي

الألياف الغذائية لها تأثيرات غير مباشرة على إفراز الأنسولين وعمله. التأثيرات على حركة الأمعاء ووقت العبور ، إفراز هرمون الجهاز الهضمي على سبيل المثال تم الإبلاغ عن كل من GIP و GLP-1 61،والتخمير القولوني الذي ينتج عنه أحماض دهنية قصيرة السلسلة التي تمنع تكوين الجلوكوز في الكبد. التخمير (مثل الألياف الغذائية) وقد تم الإبلاغ عن أنه يقلل من استجابات الجلوكوز والأنسولين بعد الأكل ، ويحسن حساسية الأنسولين في الجسم بالكامل ، ويقلل من الدهون الثلاثية و HDL ، ويزيد الشبع ويقلل من تخزين الدهون .

يحفز ابتلاع البروتين إفراز الأنسولين ، ويفضل الابتنائية ؛ ربما يتوسط تأثيره على الشبع بهذه الطريقة. كما أنه يحفز إفراز الجلوكاجون من خلايا ألفا في البنكرياس ويعزز تكوين السكر

تم الإبلاغ عن استهلاك معتدل للكحول لزيادة الزيادة بعد الأكل في الأنسولين وتقليل الزيادة بعد الأكل في الجلوكوز بعد تناول وجبة منخفضة الكربوهيدرات .

تشير الدراسات السكانية إلى منحنى على شكل حرف U فيما يتعلق بمستوى استهلاك الكحول ومقاومة الأنسولين .

تشمل المغذيات الدقيقة ذات الأهمية المحتملة الزنك والكروم وربما الحديد. يبدو أن الزنك مهم في التخليق الحيوي للإنسولين وإفرازه ، ويتركز في البنكرياس .

وقد ارتبط نقص الكروم بعدم تحمل الجلوكوز ومقاومة الأنسولين في المرضى الذين يخضعون للتغذية الوريدية على المدى الطويل ، على الرغم من صعوبة العمل في هذا المجال بسبب الصعوبات في قياس دقيق لتركيزات أثر هذا العنصر في سوائل الجسم .

الشكل النشط للكروم هو ببتيد قليل الببتيد يسمى كرومودولين الذي يعزز نشاط التيروزين كيناز لمستقبل الأنسولين المشغول. يتم نقل أيون الكروم في مجرى الدم على الترانسفيرين.

يرتبط تراكم الحديد بضعف حساسية الأنسولين ومرض السكري من النوع 2 ، وخصائص متلازمة التمثيل الغذائي. لم يتم تناول التمثيل الغذائي. بالإضافة إلى تأثيرات المكونات الغذائية

للنظام الغذائي ، فإن الأطعمة الفردية والمواد الكيميائية النباتية المكونة لها قد تؤثر أيضًا على إفراز الأنسولين وعمله.

2. ممارسة الرياضة والنشاط البدني

منذ ملاحظة Chauveu & Kaufman الرائعة في عام 1887 أنه "عندما يمضغ الحصان القش ، ينخفض تركيز الجلوكوز في الدم الذي يستنزف عضلاته بشكل كبير" تدعم مجموعة كبيرة من الأدلة دور التمرين في تحسين حساسية الأنسولين ونتائجها المفيدة في الدول المقاومة للأنسولين. أفادت الدراسات الوبائية مثل دراسة صحة الأطباء الأمريكية عن انخفاض كبير في الخطر النسبي لمرض السكري من النوع 2 مع النشاط البدني المنتظم مدى الحياة. في تطور اختلال تحمل الغلوكوز لمرض السكري من النوع 2 عن طريق تعديل نمط الحياة المكثف والذي تضمن ما لا يقل عن 20-30 دقيقة من التمارين في اليوم. تزيد التمارين الحادة من انتقال الجلوكوز 4 إلى غشاء ساركوليمالي ، في حين أن التدريب على التمرينات المزمنة يزيد من تعبير الجلوت 4 مرنا. بالإضافة إلى هذه الآلية المعتمدة على الأنسولين ، يحدث امتصاص الجلوكوز المعزز في تمارين العضلات من خلال آليات متعددة تعتمد على الأنسولين. الحساسية من خلال زيادة إشارات الأنسولين بعد المستقبلات ؛ يبدو أن زيادة نقل الجلوكوز بوساطة الأنسولين مرتبطة بتحسين نقل الإشارة على مستوى بروتينات IRS و PI 3-kinase.

3. ضغط عصبي

عادة ما تظهر مقاومة الأنسولين في الإجهاد التقويضي للمرض الشديد مع الآثار المترتبة على المراضة والوفيات. تتضمن الآليات تنشيط محور الغدة النخامية - الغدة الكظرية (HPA) مما يؤدي إلى ارتفاع ملحوظ في الهرمونات المنظمة المضادة ، فضلاً عن تأثيرات السيتوكينات الالتهابية .81 هذا الأخير يضعف إشارات مستقبلات الأنسولين في العضلات الهيكلية والكبد والأنسجة الدهنية ؛ تؤثر المواد الوسيطة مثل IkB kinase و MAP kinase و ceramides و ganglioside GM3 على العديد من مسارات تحويل الإشارات الرئيسية. تشمل الأمثلة المهمة تثبيط نشاط كيناز مستقبلات الأنسولين عن طريق فسفرة سيرين لـIRS-1 ، مع التأثيرات النهائية على كيناز PI-3 ، وبالتالي انتقال GLUT 4 ، بالإضافة إلى التأثيرات المباشرة على PI-3 كيناز ، / Aktبروتين كيناز B و بروتين كيناز .C تمت مؤخرًا مراجعة الأهمية المحتملة للإجهاد النفسي والاجتماعي المزمن في تطور متلازمة التمثيل الغذائي .

4. النوم والحرمان من النوم

تم الإبلاغ عن أن الحرمان الحاد من النوم لدى البالغين الأصحاء يرفع من تركيزات الجلوكوز في الدم أثناء الصيام مع تغير إفراز الكورتيزول النهاري وانخفاض تقلب معدل ضربات القلب. محور الغدة الكظرية .

هناك أيضًا أدلة متراكمة على أن الحرمان المزمن من النوم قد يؤثر على مقاومة الأنسولين والأنسولين. تشير الدراسات الوبائية الحديثة إلى أن انخفاض مدة النوم يرتبط بزيادة مؤشر كتلة الجسم .

ويرتبط الحرمان من النوم بانخفاض تركيزات اللبتين في البلازما ، وهرمون الببتيد الشحمي الذي ينظم كتلة الدهون والشهية ، وزيادة تركيزات الجريلين ، مما يزيد الشهية. يُفرز أثناء نوم الموجة البطيئة ، وينخفض النوم مع تقدم العمر ويرتبط نقص هرمون النمو لدى البالغين بالسمنة المركزية ومقاومة الأنسولين ، ولكن ما إذا كان الحرمان من النوم يعمل من خلال هذه الآليات لم يتم إثباته بوضوح. انقطاع النفس الانسدادي النومي (OSA) ، حيث ينتج اضطراب النوم عن عرقلة التنفس أثناء النوم ، ويرتبط بضعف تحمل الجلوكوز بشكل مستقل عن السمنة ، ويتحسن مع علاج ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر ولكن ما إذا كان هذا بسبب نقص الأكسجة وفرط ثنائي أكسيد الكربون ، أو للتأثيرات على جودة النوم ، غير واضح.

5. حمل

يتميز الحمل الطبيعي بمقاومة الأنسولين والتي تكون أكبر في الثلث الثالث من الحمل. يبدو أن هذا استجابة تكيفية ، حيث يتم تحويل الجلوكوز والدهون إلى الجنين النامي ويفكر في ذلك بسبب التأثيرات المشتركة لاكتوجين المشيمة البشري ، والبروجسترون ، والأوستراديول ، والكورتيزول ، والتي تعمل كهرمونات تنظيمية مضادة للأنسولين. المبالغة في مقاومة الأنسولين التي تُلاحظ عادةً أثناء الحمل مرتبطة بسكري الحمل وارتفاع ضغط الدم الحملي.

6. بدانة

ارتبطت زيادة الأنسجة الدهنية ، خاصة تلك الموجودة في الجزء العلوي من الجسم أو ترسب "الروبوت" ، لأول مرة بمرض السكري وأمراض الأوعية الدموية بواسطة عالم الغدد الصماء الفرنسي جان فاج في عام 1956.94 تزداد مقاومة الأنسولين مع زيادة مؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر وخاصة نسبة الخصر إلى الورك.

تعكس هذه زيادة السمنة وخاصة زيادة مستويات الأنسجة الدهنية الحشوية. تشير الأنسجة الدهنية الحشوية إلى دهون داخل البطن حول الأمعاء وترتبط بدهون الكبد. الأنسجة الدهنية

الحشوية لها خصائص أيضية تختلف عن تلك الموجودة تحت الجلد. إنه أكثر نشاطًا في التمثيل الغذائي فيما يتعلق بدوران الأحماض الدهنية الحرة ؛ يعزز التدفق المتزايد للأحماض الدهنية الحرة مقاومة الأنسولين على المستوى الخلوي ويزيد من إنتاج VLDL الكبدي.

زادت الخلايا الدهنية السابقة للشحوم من نشاط 11-هيدروكسيستيرويد ديهيدروجينيز من النوع 1 ، ويعتقد في البداية أنه يعزز مقاومة الأنسولين من خلال تأثيرات الجلوكوكورتيكويد النشط المنتج محليًا ، عن طريق تحويل الكورتيزون إلى الكورتيزول ، على الرغم من مناقشة أهمية هذه النتائج في الجسم الحي .

تنتج الأنسجة الدهنية عددًا من السيتوكينات التي ارتبطت بمقاومة الأنسولين ، بما في ذلك تلك التي لها نشاط مؤيد للالتهابات على سبيل المثال. TNFα و interleukins و PAI-1. هناك اختلافات إقليمية في إنتاج السيتوكينات الشحمية. تشير التقارير الحديثة المثيرة للاهتمام إلى تحسينات في مقاومة الأنسولين بجرعة عالية من الأسبرين ، مما يدعم فرضية المؤلفين فيما يتعلق بدور سيرين كيناز IkB كيناز- (IKK-Eβ) β كوسيط داخل الخلايا لمقاومة الأنسولين في العضلات. ترتبط مقاومة الأنسولين العضلي بزيادة الدهون الثلاثية داخل الخلايا ، المشتقة من تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية .

يُعتقد أن مقاومة الأنسولين الملحوظة في السمنة تشمل العضلات والكبد بشكل أساسي ، مع زيادة الأحماض الدهنية الحرة المشتقة من الخلايا الشحمية التي تعزز تراكم الدهون الثلاثية في هذه الأنسجة.

❖ أعراض مقاومة الأنسولين:

- كثرة التبول في الليل
- تكرار الإحساس بالجوع
- الحاجة لاخذ غفوة بعد طعام الغداء
- عدم شعور بالشبع بعد الاكل والشعور بالتخمة لكن يبقى هنالك شيء مفقود لان مقاومة الانسولين تمنع من امتصاص المغذيات الأساسية
- الرغبة بتناول الكاربوهيدرات
- ضعف القدرة على التحمل والشعور بالتعب
- دهون بطن وعم تمكن من رؤية القدمين (نحيل سمين)

- ارتفاع ال شحوم الثلاثية و انخفاض البروتين الشحمي مرتفع الكثافة و ارتفاع البروتين الشحمي منخفض الكثافة
- ارتفاع ضغط الدم (بسبب تحفيز جهاز عصبي ودي)
- تشحم الكبد
- متلازمة المبيض متعدد الكييسات(شعرانية ,تساقط شعر راس ,ضخامة صوت ,دهون بطن ..)
- لون داكن على طيات الجسم (الشواك الأسود)
- كييسات (كيسة بيكر خلف الركبة)
- ثأليل معنقة
- ارتفاع سكر الدم
- التهابات والام مختلفة
- انقطاع النفس اثناء النوم
- بطء الاستقلاب
- خرف باركنسون وتقلب مزاج وسرعة انفعال وتذمر
- قلق واكتئاب
- فقدان كتلة عضلية وكولاجين في عضلات و مفاصل
- زيادة نشاط عصبي ودي
- حب شباب
- امراض قلبية وعائية وكلوية و اعتلالات شبكية وعصبية معممة
- ارتفاع كورتيزل يؤدي لزيادة الانسولين يقوم بتفكيك البروتين وتحفيز الانسولين

❖ علامات مقاومة الأنسولين:

- محيط الخصر أكثر من 40 بوصة عند الرجال و 35 بوصة عند النساء
- قراءات ضغط الدم 80/130 أو أعلى
- مستوى جلوكوز صائم يزيد عن 100 مجم / ديسيلتر
- مستوى الدهون الثلاثية أثناء الصيام يزيد عن 150 مجم / ديسيلتر

- مستوى كوليسترول HDL أقل من 40 مجم / ديسيلتر عند الرجال و 50 مجم / ديسيلتر عند النساء
- علامات الجلد
- بقع من الجلد الداكن المخملي تسمى الشواك الأسود

❖ عوامل الخطرللإصابة ب مقاومة الأنسولين:

تشمل الأشياء التي يمكن أن تجعل هذه الحالة أكثر احتمالا ما يلي:

- السمنة وخاصة دهون البطن
- أسلوب حياة غير نشط
- النظام الغذائي الغني بالكربوهيدرات
- سكري الحمل
- الحالات الصحية مثل مرض الكبد الدهني غير الكحولي ومتلازمة تكيس المبايض
- تاريخ عائلي للإصابة بمرض السكري
- التدخين
- العرق - من المرجح أن يكون أسلافك أفريقيًا أو لاتينيًا أو أمريكيًا أصليًا
- العمر - من المرجح أن يكون بعد 45
- الاضطرابات الهرمونية مثل متلازمة كوشينغ وضخامة النهايات
- الأدوية مثل الستيرويدات ومضادات الذهان وأدوية فيروس نقص المناعة البشرية
- مشاكل النوم مثل توقف التنفس أثناء النوم

❖ التأثيرات الدوائية على عمل الأنسولين ومقاومة الأنسولين:

ارتبطت مجموعة واسعة من العوامل الدوائية بضعف تحمل الجلوكوز. تم الإبلاغ عن العوامل الخافضة للضغط مثل مدرات البول وحاصرات بيتا ، والكورتيكوستيرويدات ، وموانع الحمل الفموية ، وحمض النيكوتين ، والعوامل المضادة للذهان ، لإضعاف تحمل الجلوكوز ، كما هو الحال مع مثبطات الأنزيم البروتيني المضادة للفيروسات القهقرية المستخدمة لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشرية .

تختلف الآليات ؛ حاصرات بيتا تضعف إفراز الأنسولين من البنكرياس عن طريق حصار مستقبلات بيتا الأدرينالية ، ويعتقد أن مدرات البول الثيازيدية تعمل عن طريق استنفاد مستويات

البوتاسيوم ، والكورتيكوستيرويدات وموانع الحمل الفموية لها نشاط هرموني مضاد للتنظيم ، وتؤدي مثبطات الأنزيم البروتيني HIV-1 إلى ضمور شحمي جزئي مع فقدان الدهون المحيطية تحت الجلد وتراكم الأنسجة الدهنية الجذعية مما يؤدي إلى مقاومة الأنسولين.

بصرف النظر عن الأنسولين نفسه ، يتم استخدام عدد من العوامل علاجيًا لتعديل عمل الأنسولين. وتشمل هذه المواد سلفونيل يوريا ، التي تحفز إفراز الأنسولين من الخلية بيتا عن طريق تنشيط مستقبلات السلفيلوريا المجاورة لقناة K + -ATP في غشاء الخلية .

وهي تستخدم في مرض السكري من النوع 2 حيث توجد وظيفة الخلية المتبقية. تعمل العوامل الأخرى عن طريق تقليل مقاومة الأنسولين. الميتفورمين ، وهو مركب بيغوانيد ، يقلل من إنتاج الجلوكوز الكبدي وإلى حد أقل مقاومة الأنسولين المحيطي ويستخدم في مرض السكري من النوع 2 ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS). تتميز أفعالها الخلوية بأنها أقل تميزًا. في الآونة الأخيرة ، تم توفير فئة من ناهضات مستقبلات جاما التكاثر البيروكسيسوم وهذه العوامل أكثر فعالية من الميتفورمين في تقليل مقاومة الأنسولين المحيطية. أنها تعزز تمايز الخلايا الدهنية تحت الجلد وتفضل إعادة توزيع الدهون الثلاثية من مستودعات الدهون الدهنية الكبدية والحشوية إلى الأطراف. أنها تحسن مقاومة الأنسولين في الأنسجة الدهنية ولكن ليس في العضلات. تستخدم Thiazolidinediones مثل rosiglitazone و pioglitazone في مرض السكري من النوع 2 وكانت فعالة في متلازمة تكيس المبايض .

ومع ذلك ، هناك مخاوف بشأن سلامة thiazolidinediones أثناء الحمل ؛ علاوة على ذلك ، فإن نتيجة الحمل على المدى الطويل لجميع هذه العوامل المسببة للإنسولين ، بما في ذلك الميتفورمين ، غير معروفة

❖ متلازمة مقاومة الانسولين:

تصف متلازمة مقاومة الأنسولين مجموعة التشوهات التي تحدث بشكل متكرر لدى الأفراد المقاومين للأنسولين. وتشمل هذه عدم تحمل الجلوكوز ، وعسر شحميات الدم ، والخلل البطاني وارتفاع عوامل محفز التخثر ، والتغيرات الديناميكية الدموية ، وعلامات الالتهاب المرتفعة ، واستقلاب حمض البوليك غير الطبيعي ، وزيادة إفراز هرمون التستوستيرون في المبيض ، والتنفس المضطرب أثناء النوم. ، وارتفاع ضغط الدم الأساسي ، ومتلازمة تكيس المبايض ، ومرض الكبد الدهني غير الكحولي ، وأنواع معينة من السرطان وانقطاع النفس أثناء النوم.

❖ المتلازمات السريرية المرتبطة بمقاومة الأنسولين:

يعتبر داء السكري من النوع 2 ومتلازمة التمثيل الغذائي أكثر المتلازمات السريرية شيوعًا المرتبطة بمقاومة الأنسولين. تشمل الأنواع الأخرى ارتفاع ضغط الدم ، ومتلازمة تكيس المبايض ، ومرض الكبد الدهني غير الكحولي ، وأنواع معينة من السرطان ، و OSA، والتي يعتبرها بعض المؤلفين أحد مكونات متلازمة التمثيل الغذائي في حد ذاتها. هناك أيضًا حالات شائعة نسبيًا حيث تكون مقاومة الأنسولين ظاهرة ثانوية ؛ وتشمل هذه الأمراض الحادة ، والتليف الكبدي ، والفشل الكلوي ، والحمل ، وفرط نشاط الغدة الدرقية ، ومرض كوشينغ ومتلازمة كوشينغ ، بالإضافة إلى ضخامة النهايات وورم القواتم وهي أقل شيوعًا. .

ومع ذلك ، هناك أيضًا عدد كبير من الاضطرابات النادرة بشكل عام حيث تكون مقاومة الأنسولين سمة سريرية رئيسية 28105 (الجدول 1) على الرغم من ندرتها الفردية ، إلا أن هذه الحالات قد توفر نظرة ثاقبة لآليات مقاومة الأنسولين في أماكن أخرى. عادةً ما تتميز باضطرابات في أنظمة الأعضاء حيث يلعب الأنسولين دورًامهمًا.

:Uncommon genetic disorders associated with insulin resistance1 Table

Down's Syndrome
Turner's Syndrome
Klinefelter's Syndrome
Thalassaemia
Haemochromatosis
Lipodystrophy
Progeria
Huntington's

حالات غير شائعة مرتبطة بمقاومة الأنسولين:

تمثل الحثل الشحمي مجموعة من الاضطرابات المميزة بنقص الأنسجة الدهنية تحت الجلد ، والتي قد تكون موروثة أو مكتسبة (على سبيل المثال ثانوية للعلاج بمثبطات الأنزيم البروتيني لفيروس نقص المناعة البشرية). ترتبط بتراكم الدهون في الكبد والعضلات ومقاومة الأنسولين. ثبت أن زرع رواسب الأنسجة الدهنية تحت الجلد يحسن مقاومة الأنسولين في النماذج الحيوانية لهذه الاضطرابات.

تؤثر الاضطرابات الأيضية الموروثة مثل اضطرابات الميتوكوندريا وأمراض تخزين الجليكوجين على العضلات والكبد بشكل خاص ، وترتبط بمرض السكري ومقاومة الأنسولين على التوالي. في اضطرابات الميتوكوندريا ، غالبًا ما يكون هناك فشل في البنكرياس يعكس فشل توليد طاقة خلية مما يساهم في تطور مرض السكري ؛ ومع ذلك قد يساهم ضعف أكسدة الأحماض الدهنية في حدوث عيوب في عمل الأنسولين على المستوى الخلوي. يبدو أن Elipepsy و Lactic Acidosis والحلقات الشبيهة بالسكتة الدماغية) تعمل بشكل أفضل في نظام غذائي غني بالدهون ، ولكن أيضًا اتباع نظام غذائي منخفض الكربوهيدرات ، مما يقلل من تراكم اللاكتات الناتج عن التمثيل الغذائي غير المكتمل للبيروفات في دورة كريبس. تم الإبلاغ مؤخرًا عن زيادة الدهون داخل الخلية وانخفاض فسفرة الميتوكوندريا في ذرية مقاومة الأنسولين النحيلة لمرضى السكري من النوع 2 ، مما يشير إلى أن الخلل الوظيفي الدقيق في الميتوكوندريا قد يكون أكثر انتشارًا في هذا الاضطراب.

تم توثيق مقاومة الأنسولين في هذه المجموعة مؤخرًا ، ومن المحتمل أن تكون مرتبطة بتراكم الدهون الكبدية التي تحدث في هذه الحالة. تمت مراجعة موضوع المتلازمات الجينية المسببة لمرض السكري ، بما في ذلك تلك التي تؤدي إلى مقاومة الأنسولين ، على نطاق واسع من قبل Scheuner et al.

❖ الحالات الشائعة المرتبطة بمقاومة الأنسولين:

- **داء السكري من النوع 2 (T2DM):**

بعد العمل الرائد من قبل Bornstein112 والعمل الحائز على جائزة نوبل في Yalow and Berson، أصبحت فحوصات الأنسولين الأولى متاحة على نطاق واسع في أواخر الستينيات ؛ تم التأكيد لاحقًا على أن مرضى السكري الذين يعانون من مرض السكري المزعوم أو النضج أو مرض السكري من النوع 2 مستويات الأنسولين الطبيعية أو المرتفعة في البلازما. تم

الإبلاغ عن مقاومة الأنسولين لتكون سمة مميزة لـ T2DM في أوائل السبعينيات .عدم القدرة التدريجية للخلايا للتعويض عن مقاومة الأنسولين السائدة بفرط أنسولين الدم الكافي ، تنذر بالبدء السريري لهذا الاضطراب .صبينما دراسات التوائم وتحليلات الارتباط تتفق مع مكون وراثي قوي في تطور مرض السكري من النوع 2 ، فقد فشلت عدة عقود من البحث في تحديد خلل وراثي سائد في غالبية الحالات يُعتقد أن مسببات T2DM متعددة الجينات ، مع فرض العوامل البيئية هذا الاستعداد الأساسي.

عادة ما تسبق مقاومة الأنسولين تطور مرض السكري وتوجد بشكل شائع في الأقارب غير المتأثرين من الدرجة الأولى وتتعلق مراضة الاضطراب بكل من شدة فرط سكر الدم والعواقب الأيضية لمقاومة الأنسولين نفسها. يبدو أن العيوب الأولية في عمل الأنسولين تكون في خلايا العضلات والخلايا الشحمية ، مع ضعف انتقال GLUT 4 مما يؤدي إلى ضعف نقل الجلوكوز بوساطة الأنسولين.

يتطور فرط أنسولين الدم التعويضي في البداية ، ولكن يتم فقدان المرحلة الأولى من إفراز الأنسولين في وقت مبكر من الاضطراب.

قد تؤدي الضغوط البيئية والفيزيولوجية الإضافية مثل الحمل وزيادة الوزن وقلة النشاط البدني والأدوية إلى تفاقم مقاومة الأنسولين. نظرًا لأن الخلايا تفشل في التعويض عن مقاومة الأنسولين السائدة ، فإن ضعف تحمل الجلوكوز ويتطور مرض السكري. مع ارتفاع مستويات الجلوكوز ، تتدهور وظيفة الخلية أكثر ، مع تناقص الحساسية للجلوكوز وتفاقم فرط سكر الدم. تم الإبلاغ عن انخفاض كتلة خلايا جزيرة البنكرياس في مرضى السكري ؛ قد تكون العوامل الخلطية والغدد الصماء مهمة في الحفاظ على كتلة خلايا الجزيرة. نقل الجلوكوز.

- **متلازمة الأيض:**

تمت إعادة اكتشاف ملاحظات جان فاج المبكرة في الخمسينيات من القرن الماضي بعد حوالي ثلاثة عقود ، عندما اقترح في عام 1988 أن الأفراد الذين يعانون من عدم تحمل الجلوكوز ، وارتفاع الدهون الثلاثية ، وانخفاض نسبة الكوليسترول الحميد ، وارتفاع ضغط الدم الأساسي معرضون بشكل كبير لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. لم يتم تقديره بالكامل في ذلك الوقت وتمت الإشارة إليه في البداية باسم متلازمة X ، ولكن لاحقًا باسم متلازمة التمثيل الغذائي. تُعرِّف لوحة علاج البالغين الثالثة التابعة للهيئة الاستشارية الوطنية للكوليسترول متلازمة التمثيل الغذائي بأنها "كوكبة من عوامل الخطر الدهنية وغير الدهنية ذات الأصل الأيضي".

تتطلب معايير التشخيص الخاصة بمتلازمة التمثيل الغذائي ثلاثة مما يلي:

- البدانة في منطقة البطن
- الرجال: محيط الخصر> 40 بوصة (102 سم)
- النساء: محيط الخصر> 35 بوصة (88 سم)
- جلوكوز الصيام 110> 126 ملجم / ديسيلتر (6.1-7.0 ملي مول / لتر)
- ضغط الدم 80/130 مم زئبق
- الدهون الثلاثية> 150 مجم / ديسيلتر (> 1.7 ملي مول / لتر)
- كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة
- الرجال <40 ملجم / ديسيلتر (<1.0 ملي مول / لتر)
- النساء <50 مجم / ديسيلتر (<1.3 ملي مول / لتر)

تشير التقديرات إلى أن حوالي 25٪ من البالغين في الولايات المتحدة يعانون من المتلازمة .

بالإضافة إلى الاستعداد الوراثي الكامن لمقاومة الأنسولين ، يعتبر الخمول البدني وتناول الطاقة الزائدة من عوامل الخطر الرئيسية ، مع مساهمة غير معروفة من عوامل أخرى مثل الإجهاد المزمن والحرمان من النوم .

- **عسر شحميات الدم:**

تؤثر التشوهات الدهنية المرتبطة بمقاومة الأنسولين على جميع الكسور الدهنية. وهي تتميز بارتفاع مستويات الدهون الثلاثية في الصيام ، وارتفاع البروتينات الدهنية المتبقية الغنية بالدهون الثلاثية بعد الأكل ، وانخفاض نسبة الكوليسترول الحميد ، وجزيئات LDL الكثيفة الصغيرة. يرتبط هذا النمط ارتباطًا وثيقًا بمخاطر القلب والأوعية الدموية ، ويقلل العلاج من هذه المخاطر. ومع ذلك ، في حالة عسر شحميات الدم المتصلب المقاوم للأنسولين ، استجابةً لزيادة توصيل الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد ، هناك زيادة في إنتاج apo B وزيادة تخليق الدهون الثلاثية VLDL. وهذا يشمل جزيئات VLDL التي تحتوي على apo B. مستويات الكوليسترول المنخفضة HDL هي عامل خطر مستقل لأمراض القلب والأوعية الدموية. يرتبط انخفاض HDL الذي يظهر في خلل شحميات الدم الناتج عن تصلب الشرايين بانخفاض حجم جزيئات HDL. يرتبط حجم جزيئات HDL المنخفض بتبادل الدهون الثلاثية VLDL لاسترات الكوليسترول في LDL و HDL عبر بروتين نقل الكوليسترول استر. عندما تخضع الدهون الثلاثية في LDL و HDL للتحلل المائي ، تبقى جزيئات LDL و HDL الصغيرة

المستنفدة للكوليسترول. في الحالات المقاومة ، يمثل مستوى كوليسترول LDL عددًا أكبر من apo B الذي يحتوي على جزيئات LDL كثيفة صغيرة وهذا يزيد من المخاطر.

- **ارتفاع ضغط الدم:**

ارتبط ارتفاع ضغط الدم الأساسي بمقاومة الأنسولين في ما يصل إلى 50٪ من الحالات. وهناك ارتباط قوي بين ضغط الدم ووزن الجسم. تخضع أهمية مقاومة الأنسولين في ارتفاع ضغط الدم لبعض الجدل ، حيث يبدو أن 50٪ من حالات ارتفاع ضغط الدم الأساسية لا تمتلك مقاومة الأنسولين. تضمنت الآليات المقترحة زيادة احتباس الصوديوم الكلوي وزيادة نشاط الجهاز العصبي الودي من فرط الأنسولين التعويضي .

ومع ذلك ، يُعتقد أن الخلل البطاني الناتج عن مقاومة تكوين أكسيد النيتريك بوساطة الأنسولين له أهمية أوضح.

- **متلازمة تكيس المبايض:**

تربط الأدلة المقنعة بين مقاومة الأنسولين والتسبب في هذا ، وهو اضطراب الغدد الصماء الأكثر شيوعًا لدى النساء قبل انقطاع الطمث .3 قد تحدد شدة العيوب الجينية في حساسية الأنسولين احتمال الإصابة بمتلازمة تكيس المبايض لمؤشر كتلة جسم معين. تم وصف العيوب المحددة وراثيًا في نقل إشارة الأنسولين في متلازمة تكيس المبايض ، مع مقاومة الأنسولين التي تسبق المظاهر السريرية. يحدث المزيد من التدهور في حساسية الأنسولين مع طفرة نمو المراهقين وتطور السمنة.

ويرتبط ضعف المبيض بآثار فرط الأنسولين التعويضي الذي يزيد إفراز الغدة النخامية للهرمون اللوتيني وإنتاج الأندروجين بواسطة خلايا ثيكا في المبيض. تزيد أروماتية الأندروجين في حالة السمنة من إنتاج هرمون الاستروجين ، مما يزيد من إضعاف وظيفة محور الغدة النخامية تحت المهاد. يثبط فرط أنسولين الدم أيضًا إنتاج SHBG عن طريق الكبد ، مما يؤدي إلى زيادة الأندروجين الحر. تؤدي الأندروجينات المرتفعة بدورها إلى تفاقم مقاومة الأنسولين. وتشمل هذه العوامل إنقاص الوزن وممارسة الرياضة والعوامل الدوائية التي تسبب حساسية للأنسولين مثل الميتفورمين وتروجليتازون.

- **مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD):**

أصبح التعرف على مرض الكبد الدهني غير الكحولي بشكل متزايد مع الدول المختلفة التي أبلغت عن معدلات انتشار تتراوح بين 10 و 24 ٪ من عامة السكان ؛ ومع ذلك ، بين الأفراد الذين يعانون من السمنة ، يتأثر 50-75 ٪. 25-50٪ من الأطفال الذين يعانون من السمنة

يتأثرون. قد يتطور NAFLD إلى التهاب الكبد الدهني غير الكحولي ، والتهاب الكبد الدهني ، والتليف أو تليف الكبد ، مما يمثل زيادة تلف الكبد. على مدى فترة متابعة من 3.5-11 سنة ، أصيب 28٪ من مرضى الكبد الدهني غير الكحولي بتلف كبدي تدريجي.

أدت مقاومة الأنسولين المحيطية في الدهون والعضلات إلى زيادة توصيل الأحماض الدهنية المجانية إلى الكبد ، مما يزيد من تخليق الدهون الثلاثية. يتطور الكبد الدهني عندما يتجاوز تخليق الدهون الثلاثية الكبد التوليف الكبدي وتصدير الدهون الثلاثية VLDL.

- **سرطان:**

تم إثبات مقاومة الأنسولين مع فرط أنسولين الدم التعويضي في مسببات بعض أنواع السرطان ، بما في ذلك سرطان القولون وبطانة الرحم وربما سرطان البنكرياس وخلايا الكلى وسرطان الثدي .3 في حالة سرطان القولون ، يُقترح أن مقاومة الأنسولين تؤدي إلى فرط أنسولين الدم مع ارتفاع IGF -1 مستويات تعزيز تكاثر الخلايا الظهارية المعوية ؛ قد تؤثر التغييرات في إشارات مستقبلات NF- B المنشط لتكاثر البيروكسيسوم أيضًا على حركية خلايا القولون. مستويات الهرمون المتاحة ، قد تسهم أيضًا في التسرطن.

- **OSA:**

يُنظر إلى انقطاع النفس الانسدادي النومي (OSA) عمومًا على أنه أحد مضاعفات السمنة التي تتجلى في الانسداد الميكانيكي للجهاز التنفسي العلوي أثناء النوم. ومع ذلك ، هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أن انقطاع النفس الانسدادي النومي قد يكون حالة جهازية مرتبطة بمقاومة الأنسولين . ومع ذلك ، فإن تجزؤ النوم الناتج عن فرط النشاط قد يعزز مقاومة الأنسولين عبر تنشيط محور HPA. وقد تم الإبلاغ أيضًا عن فرط نشاط الجهاز العصبي الودي في OSA. إن علاج انقطاع النفس الانسدادي النومي عن طريق ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر للأنف يقلل بشكل تفضيلي من الأنسجة الدهنية الحشوية .127 في حين أن هذه الدراسات لا تمنع مقاومة الأنسولين كمساهم في انقطاع النفس الانسدادي النومي ، إلا أن هناك العديد من الآليات ، الموصوفة أعلاه ، والتي من خلالها قد يساهم OSA في مقاومة الأنسولين.

❖ من الذي تؤثر عليه مقاومة الأنسولين؟

يمكن أن تؤثر مقاومة الأنسولين على أي شخص - ليس عليك الإصابة بمرض السكري - ويمكن أن تكون مؤقتة (على سبيل المثال ، يؤدي استخدام دواء الستيرويد لفترة وجيزة إلى مقاومة الأنسولين) أو مزمنًا.

العاملان الرئيسيان اللذان يبدو أنهما يساهمان في مقاومة الأنسولين هما الدهون الزائدة في الجسم ، وخاصة حول بطنك ، وقلة النشاط البدني.

عادة ما يعاني الأشخاص المصابون بمقدمات السكري ومرض السكري من النوع 2 من مستوى معين من مقاومة الأنسولين. يمكن أن يعاني الأشخاص المصابون بداء السكري من النوع الأول أيضًا من مقاومة الأنسولين

❖ ما مدى شيوع مقاومة الأنسولين؟

نظرًا لعدم وجود أي اختبارات شائعة للتحقق من مقاومة الأنسولين وعدم وجود أي أعراض حتى يتحول إلى مقدمات السكري أو داء السكري من النوع 2 ، فإن أفضل طريقة لقياس مدى انتشار مقاومة الأنسولين هي من خلال عدد حالات مقدمات السكري. يعاني أكثر من 84 مليون بالغ في الولايات المتحدة من مقدمات السكري. هذا هو حوالي 1 من كل 3 بالغين.

❖ كيف تؤثر مقاومة الأنسولين على جسدي؟

عادةً ما يؤدي تطور مقاومة الأنسولين إلى زيادة إنتاج الأنسولين (فرط أنسولين الدم) حتى يتمكن جسمك من الحفاظ على مستويات السكر في الدم الصحية. يمكن أن تؤدي المستويات المرتفعة من الأنسولين إلى زيادة الوزن ، مما يؤدي بدوره إلى تفاقم مقاومة الأنسولين.

❖ كيف يتم تشخيص مقاومة الأنسولين؟

يصعب تشخيص مقاومة الأنسولين لأنه لا يوجد اختبار روتيني لها ، وطالما أن البنكرياس ينتج كمية كافية من الأنسولين للتغلب على المقاومة ، فلن تظهر أي أعراض.

نظرًا لعدم وجود اختبار واحد يمكنه تشخيص مقاومة الأنسولين بشكل مباشر ، سيأخذ مقدم الرعاية الصحية الخاص بك في الاعتبار عدة عوامل عند تقييم مقاومة الأنسولين ، بما في ذلك:

1. **تاريخ طبى.**
2. **تاريخ العائلة.**
3. **اختبار بدني.**
4. **العلامات والأعراض.**
5. **نتائج الإختبار.**

❖ ما الاختبارات التى سيتم إجراؤها لتقييم مقاومة الأنسولين؟

قد يطلب مقدم الرعاية الصحية الخاص بك اختبارات الدم التالية لتشخيص مقاومة الأنسولين و / أو مقدمات السكري أو مرض السكري:

الجلوكوز: يمكن استخدام اختبار الجلوكوز في بلازما الصيام (FPG) أو اختبار تحمل الغلوكوز (GTT) لفحص وتشخيص و / أو مراقبة مقدمات السكري أو داء السكري من النوع 2 أو سكري الحمل.

الهيموجلوبين السكري (A1c) A1c: يكشف هذا الاختبار عن متوسط مستويات السكر في الدم خلال الأشهر الثلاثة الماضية.

لوحة الدهون: هذه مجموعة من الاختبارات التي تقيس نسبة الدهون في الدم ، مثل الكوليسترول الكلي ، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة ، وكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة والدهون الثلاثية.

قد يطلب مقدم الرعاية الصحية الخاص بك أيضًا اختبارات يمكن أن تساعد في تشخيص الحالات الأخرى المرتبطة بمقاومة الأنسولين ، مثل متلازمة التمثيل الغذائي وأمراض القلب والأوعية الدموية ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS).

❖ الفرق بين مقاومة الأنسولين ومرض السكري:

يمكن لأي شخص أن يصاب بمقاومة الأنسولين - بشكل مؤقت أو مزمن. بمرور الوقت ، يمكن أن تؤدي مقاومة الأنسولين المزمنة إلى الإصابة بمقدمات السكري ثم داء السكري من النوع 2 إذا لم يتم علاجه أو يمكن علاجه.

تحدث مقدمات السكري عندما تكون مستويات الجلوكوز في الدم أعلى من المعتاد ، ولكنها ليست عالية بما يكفي لتشخيص مرض السكري. تحدث مقدمات السكري عادةً عند الأشخاص الذين لديهم بالفعل بعض مقاومة الأنسولين.

يمكن أن تؤدي مقدمات السكري إلى الإصابة بمرض السكري من النوع 2 (T2D) ، وهو النوع الأكثر شيوعًا من مرض السكري. يحدث T2D عندما لا ينتج البنكرياس ما يكفي من الأنسولين أو لا يستخدم جسمك الأنسولين جيدًا (مقاومة الأنسولين) ، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات السكر في الدم.

يحدث داء السكري من النوع الأول (T1D) عندما يهاجم جهاز المناعة في الجسم الخلايا المنتجة للأنسولين في البنكرياس ويدمرها لسبب غير معروف. T1D هو مرض مناعي ذاتي ومزمن ، ويتعين على الأشخاص الذين يعانون من T1D حقن الأنسولين الاصطناعي للعيش والتمتع بصحة جيدة. في حين أن T1D لا ينتج عن مقاومة الأنسولين ، يمكن للأشخاص الذين يعانون من T1D أن يواجهوا مستويات من مقاومة الأنسولين حيث لا تستجيب خلاياهم بشكل جيد للأنسولين الذي يحقنونه.

سكري الحمل هو شكل مؤقت لمرض السكري يمكن أن يحدث أثناء الحمل. وهو ناتج عن مقاومة الأنسولين بسبب الهرمونات التي تصنعها المشيمة. يختفي سكري الحمل بمجرد ولادة طفلك. ما يقرب من 3 ٪ إلى 8 ٪ من جميع الأشخاص الحوامل في الولايات المتحدة مصابون بسكري الحمل.

غالبًا ما يستخدم مقدمو الرعاية الصحية اختبار دم يسمى الهيموجلوبين السكري (A1c) لتشخيص مرض السكري. يُظهر متوسط مستوى السكر في الدم خلال الأشهر الثلاثة الماضية. على العموم:

يعتبر مستوى A1c أقل من 5.7٪ طبيعيًا.

يعتبر المستوى A1c بين 5.7٪ و 6.4٪ مقدمات السكري.

يشير مستوى A1c الذي يبلغ 6.5٪ أو أعلى في اختبارين منفصلين إلى الإصابة بداء السكري من النوع 2.

عادةً ما يعاني الأشخاص المصابون بداء السكري من النوع الأول من مستوى A1C مرتفع جدًا ومستويات عالية جدًا من الجلوكوز في الدم عند التشخيص لأن البنكرياس لديهم ينتج القليل جدًا من الأنسولين أو لا ينتج الأنسولين.

❖ الاستراتيجيات العلاجية لمقاومة الأنسولين:

1. الأدوية الصيدلانية لعلاج T2DM

Thiazolidinediones

- تشتمل على بيوجليتازون وروزيجليتازون.
- يؤدي تطبيقها إلى انخفاض مستويات الغلوكوز في الدم، وتحسن في وظيفة خلايا بيتا، وانخفاض مقاومة الأنسولين (خاصة في الأنسجة الدهنية والكبد).
- يرتبط تطبيقها أيضًا بالمستويات الدنيا من الأحماض الدسمة الحرة، والتأثيرات المضادة للالتهاب، وتقليل مخاطر الإصابة بامراض القلب والأوعية الدموية.
- هذه التاثيرات ناتجة عن تنشيط عامل النسخ النووي PPARγ، والذي يوجد أساسًا في الأنسجة الدهنية، وهو تشارك في استقلاب الغلوكوز والدهون والبروتين.
- تزيد ناهضات PPARγ من التعبير وإفراز هرمون الأديبونكتين في الخلايا الشحمية الذي يثبط مقاومة الأنسولين.
- هناك تأثير سلبي معروف وهو زيادة الوزن والتي من المفترض أن تكون ناتجة عن اضطرابات في توزيع الأنسجة الدهنية.
- تشمل الآثار الجانبية الأخرى احتباس السوائل والوذمة وفقر الدم وخطر الإصابة بفشل القلب.
- في المرضى الذين عولجوا بهذه الأدوية، التهابات الجهاز التنفسي العلوي، التهاب الجيوب الأنفية، ويمكن أيضًا تشخيص الصداع.

Sulphonylureas

- تحفز إفراز الأنسولين من خلال العمل المباشر على خلايا بيتا بشكل مستقل عن الغلوكوز.
- مقسمة إلى ثلاثة أجيال: الأول يشمل تولبوتاميد، تولازاميد، كلوربروباميد. يتكون الثاني من غليبوريد (المعروف أيضًا باسم جليبنكلاميد)، غليبيزيد، وجليكلازيد؛ والجيل الثالث يتكون من جليميبيريد. هذه الأجيال لديهم نفس آلية العمل؛ ومع ذلك ، فإن الأجيال الثانية والثالثة إلى حد كبير تدعم فقدان الوزن.
- ترتبط ادوية السلفونيل يوريا بقنوات (KATP) + K الحساسة لـ ATP على غشاء الخلية لخلايا بيتا البنكرياس وتؤدي لاغلاقها، مما يزيل استقطاب الخلية عن طريق منع البوتاسيوم من الخروج. يفتح هذا الاستقطاب قنوات$Ca2$ +.
- التأثير الجانبي الرئيسي لهذه العملية يشمل نقص السكر في الدم.
- الخطر من كون نقص السكر في الدم أعلى لدى كبار السن والأشخاص الذين يتناولون أدوية متعددة، ضعف وظائف الكلى، وأمراض الكبد.
- تشمل الآثار الجانبية الأخرى زيادة الوزن، تفاعلات جلدية، ونادرًا نقص صوديوم الدم.
- يمكن أن يكون العلاج بالسلفونيل يوريا أمرًا بالغ الأهمية للمرضى المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية.
- يرتبط نقص السكر في الدم أيضًا بزيادة تطور الكسور.

Biguanide: Metformin

- يستخدم مع نظام غذائي سليم وبرنامج تمارين رياضية وربما مع أدوية أخرى للسيطرة على ارتفاع نسبة السكر في الدم.

- يعمل الميتفورمين من خلال المساعدة على استعادة استجابة الجسم المناسبة للأنسولين الذي تنتجه بشكل طبيعي.
- يقلل من كمية السكر التي يصنعها الكبد.

2. تثبيط اصطناع الدهون في الكبد:

- ان تراكم الدهون في خلايا الكبد يؤدي إلى مقاومة الأنسولين الكبدي عن طريق تنشيط PKC بواسطة DAG الكبدي.
- نظرًا لأن وظائف الكبد أساسية للتحكم في استقلاب الغلوكوز والدهون، فإن مقاومة الأنسولين الكبدي تؤدي إلى مقاومة الأنسولين الجهازية. وبالتالي يُعتقد أن تثبيط اصطناع الدهون من خلال تكوين الدهون وإعادة الأسترة يشكل وسيلة فعالة لتقليل تراكم الدهون في الكبد.
- Acetyl CoA Carboxylase 1 (ACC1) وACC2 هما المنظمان الاساسيان لتكوين الدهون وأكسدة الدهون، على التوالي.
- ادى الإفراط في التعبير عن glycerol-3-phosphate acyltransferase (mGPAT) (إنزيم يحد من معدل تكوين الدهون) إلى مقاومة الأنسولين وزيادة مستويات DAG في خلايا الكبد.
- تثبيط diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2) (إنزيم يحفز الخطوة النهائية لتخليق الدهون الثلاثية من diacylglycerol) أدى إلى انخفاض مستويات DAG الكبدية، وعكس التنكس الدهني الكبدي الناجم عن النظام الغذائي ومقاومة الأنسولين، وخفض مستويات PKC في أغشية البلازما.
- تدعم هذه الدراسات بقوة الاقتراح القائل بأن العلاجات التي تقلل مستويات DAG الكبدية وأسيتيل CoA عن طريق تثبيط اصطناع الدهون الكبدي الجديد قد تعالج بشكل فعال مقاومة الأنسولين الكبدي في T2DM.

3. تحفيز أكسدة الدهون وكتلة العضلات

في حين أن الكبد مهم نوعيًا لاستقلاب الغلوكوز، فإن العضلات الهيكلية ضرورية من الناحية الكمية نظرًا لأن العضلات الهيكلية تمثل 35٪ -45٪ من وزن الجسم وما يصل إلى 70٪ -80٪ من إجمالي التخلص من الغلوكوز بعد تحفيز الأنسولين. لذلك ، فإن زيادة أكسدة الدهون و/أو كتلة العضلات الهيكلية تعتبر استراتيجيات محتملة لتقليل تراكم الدهون داخل الخلايا، وفي النهاية تحسين حساسية الأنسولين.

- التعبير المفرط للعضلات الهيكلية عن بروتين فك الاقتران 3 Uncoupling Protein 3 (UCP3) محمي ضد مقاومة الأنسولين التي يسببها HFD في العضلات الهيكلية، ويعزز إنفاق الطاقة، ويقلل من نشاط PKC ومستويات DAG المرتبطة بالغشاء.
- كما لوحظ التأثير المفيد لأكسدة الدهون في العضلات على مقاومة الأنسولين ل ACC-2 (وهو منظم رئيسي لأكسدة دهون الميتوكوندريا).
- أدى التعبير المفرط للعضلات الهيكلية عن PPAR إلى تحسين تحمل الغلوكوز وزيادة عدد ألياف العضلات بطيئة النتوء (نوع من الألياف الغنية بالميتوكوندريا) حيث يساهم الاستقلاب التأكسدي للميتوكوندريا في إنتاج الطاقة.
- علاوة على ذلك، فإن زيادة عدد ألياف العضلات سريعة النتوء الناجم عن استئصال الميوستاتين MSTN أو التعبير الخاص بالعضلات الهيكلية لشكل نشط بشكل أساسي من Akt1 منع السمنة الناتجة عن النظام الغذائي، وتعزيز حساسية الأنسولين المحيطية، و تحسن بشكل كبير مقاومة الأنسولين التي يسببها النظام الغذائي، والتي ربما تكون ناجمة عن زيادة استخدام الغلوكوز وأكسدة الدهون بسبب زيادة كتلة العضلات.
- على الرغم من الآثار المفيدة لزيادة كتلة العضلات وجودتها في تحسين استقلاب الغلوكوز، إلا أن القليل من أدوية السكري قيد التطوير تستهدف العضلات.

- فيما يتعلق بالجهود التنموية لزيادة جودة العضلات، فإن Bezafibrate، الذي تم استخدامه لعلاج تليف الكبد ويستهدف PPARs، هو موضوع المرحلة الثانية من التجارب السريرية على T2DM.

❖ كيف يمكن أن يؤثر النظام الغذائي على مقاومة الأنسولين؟

نظامك الغذائي له تأثير كبير على نسبة السكر في الدم ومستويات الأنسولين. تتطلب الأطعمة المصنعة عالية الكربوهيدرات والدهون المزيد من الأنسولين.

بشكل عام ، يمكن أن يساعد تناول الأطعمة ذات المؤشر الجلايسيمي المنخفض إلى المتوسط والأطعمة التي تحتوي على مؤشر نسبة السكر في الدم المرتفع على عكس و / أو التحكم في مقاومة الأنسولين. يساعد تناول الأطعمة الغنية بالألياف أيضًا على تنظيم مستويات السكر في الدم لأنه يستغرق وقتًا أطول في هضم الألياف ، مما يعني أن مستويات السكر في الدم لا ترتفع بشكل كبير.

مؤشر نسبة السكر في الدم (GI) هو قياس يصنف الأطعمة التي تحتوي على الكربوهيدرات وفقًا لمدى تأثيرها على مستويات السكر في الدم. تصنف مؤسسة المؤشر الجلايسيمي (GIF) المؤشر الجلايسيمي للأطعمة على أنها إما منخفضة أو متوسطة أو عالية ، مع الجلوكوز النقي عمومًا كمرجع عند 100:

- مؤشر جلايسيمي منخفض: 55 أو أقل.
- متوسط جلايسيمي: 56-69.
- مؤشر جلايسيمي مرتفع: 70 أو أكثر

تحتوي الأطعمة التي تحتوي على نسبة عالية من GI بشكل عام على الكثير من الكربوهيدرات و / أو السكر وقليلة أو معدومة من الألياف. تحتوي الأطعمة التي تحتوي على نسبة منخفضة من GI بشكل عام على كميات منخفضة من الكربوهيدرات وكميات أعلى من الألياف.

تتضمن أمثلة الأطعمة ذات المؤشر الجلايسيمي المرتفع ما يلي:

- خبز ابيض.
- بطاطا.
- حبوب الإفطار.
- كعك وبسكويت.

- الفواكه مثل البطيخ والتمر.

تتضمن أمثلة الأطعمة ذات المؤشر الجلايسيمي المنخفض ما يلي:

- الفاصوليا والبقوليات.
- الفواكه مثل التفاح والتوت.
- خضروات غير نشوية .
- المكسرات.
- منتجات الألبان والأسماك واللحوم.

تحدث دائمًا إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك قبل إجراء تغييرات جذرية على نظامك الغذائي.

❖ نظام الكيتو والصيام المتقطع:

- ما هو الكيتون؟ لا ينتمي الكيتون الى الدهون او الكربوهيدرات او البروتينات لكنه اشبه بخليط يحمل خصائص الدهون والكربوهيدرات دون ان يصنف مع اي منهما.
- تشكل الدهون مصدر الكيتونات التي وقود بديل للجسم.
- يمكن الحصول على الكيتونات بتخفيض الكربوهيدرات في نظامنا الغذائي او بتقليل عدد مرات تناول الطعام لهذا ينصح باتباع حمية قليلة الكربوهيدرات الى جانب الصيام المتقطع بهذه الطريقة تزداد قدرة الجسم على انتاج الكيتونات.
- يتطلب تحويل الدهون الى كيتونات وقتا يتراوح بين ثلاثة الى اربعة ايام والامر يعتمد على مدى خلل الانسولين والبنكرياس في الجسم. اذا كان المريض سكري او يعاني مقاومة الانسولين سيحتاج المزيد من الوقت للتكيف الا ان تخفيض تناول الكربوهيدرات واتباع الصيام المتقطع سيزيد من سرعة التكيف.

- **فوائد نظام الكيتو والصيام المتقطع:**

1. يخفض الانسولين الذي يعاني معظم الناس من ارتفاعه (تسبب زيادة الانسولين حالة مقاومة الانسولين التي بدورها تؤدي لمرحلة ما قبل الاصابة بداء السكري بالاضافة لارتفاع ضغط الدم ومتلازمة الاستقلاب).
2. تخفيض دهون الكبد.
3. تحسين المزاج والاداء الذهني الادراكي.
4. تخفيض ضغط الدم والالتهاب.
5. زيادة الطاقة.
6. تخفيض دهون البطن.
7. عدم الشعور بالجوع (ان عدم الشعور بالجوع يجعل اتباع هذه الحمية لمدة طويلة اسهل بالتالي يكون نمط الحياة صحيا.

- ان اتباع الصيام المتقطع ينشط عملية الالتهام الذاتي (autophagy) (اي عملية تدوير المخلفات في الانسجة لذا فكل البروتينات التالفة يعاد تدويرها الى احماض امينية جديدة) ولتنشيط هذه العملية لابد من الصيام لمدة 18 ساعة على الاقل.
- ان الجمع بين حمية الكيتو والصيام المتقطع مفيد جدا لان اتباع حمية الكيتو وحدها دون الصيام المتقطع مع وجود بطء في الاستقلاب سيمنع من تحقيق اهداف الحمية (خسارة الوزن) والسبب في ذلك ان عدد مرات تناول الطعام يلعب دورا في تحفيز الانسولين.
- هنالك نوعين من الكيتو الكيتو الصحي والكيتو غير الصحي. يركز الكيتو الصحي على الاطعمة الغنية بالعناصر الغذائية اما غير الصحي فيهتم فقط بابقاء الكربوهيدرات منخفضة.
- في هرم الكيتو تشكل الكربوهيدرات 5% من مجموع السعرات الحرارية الكلي وتشكل الخضراوات 5% ايضا من هذه السعرات.
- ان صافي الكربوهيدرات في الخضراوات باستثناء الالياف لا يعطي الكثير من السعرات لذا فمجموع الكربوهيدرات الكلي هو 10% وينقسم بين الخضراوات و الاطعمة التي تحوي بعض الكربوهيدرات مثل التوت والحمص والمكسرات والبذور.
- يشكل البروتين 10% من السعرات بينما تشكل الدهون 70% (الدهون تحوي ضعف السعرات الموجودة في الاغذية الاخرى).

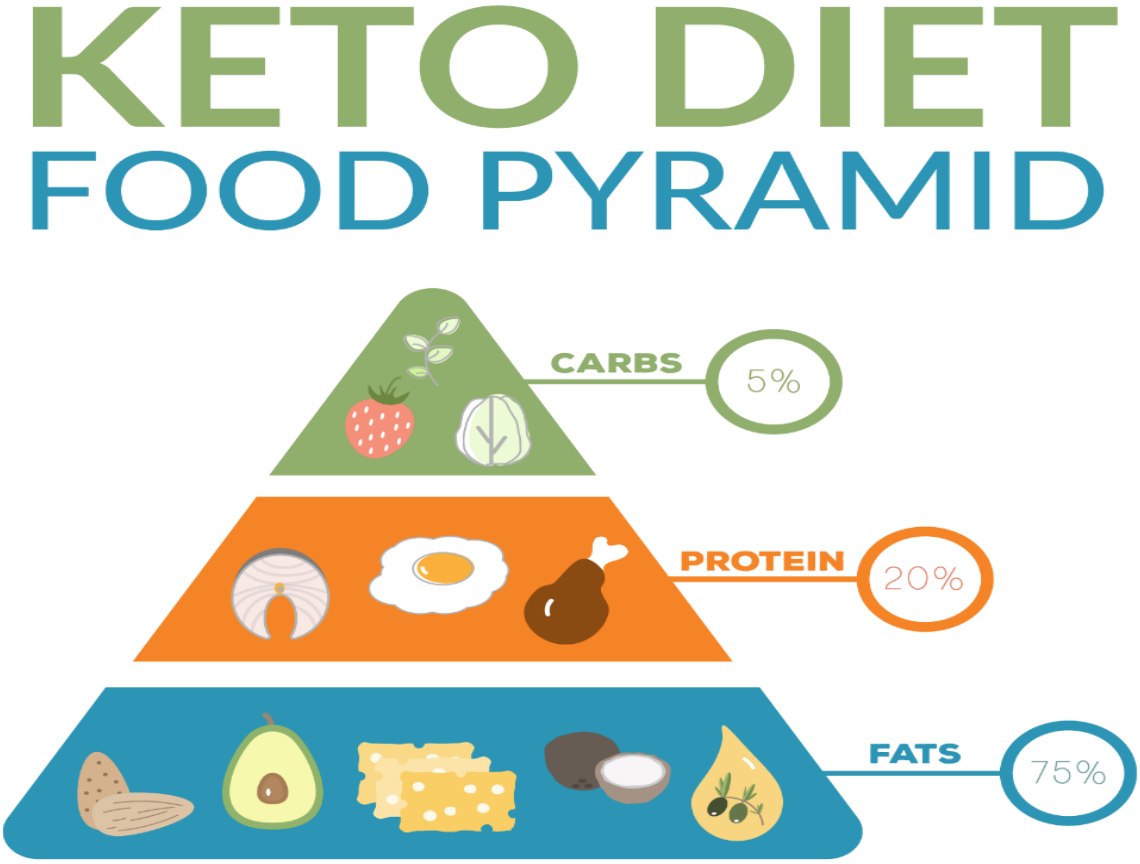

Figure1 :Keto Diet.

- في الحالات المثالية عندما نحافظ على الكربوهيدرات منخفضة ونستيقظ صباحا لن نكون جائعين بالتالي سنؤخر وجبتنا الاولى لوقت الغداء (يمكن شرب القهوة او الشاي). اذا في الحالة المثالية ستكون الوجبة الاولى في وقت الغداء. اما الثانية ستكون وقت العشاء لذا لدينا وجبتان في اليوم.
- ان ابقاء الوجبتين محصورتين في مدة 6 ساعات يمكن من الصيام لمدة 18 ساعة.
- الصيام لمدة 18 ساعة ينشط عملية الالتهام الذاتي (autophagy).
- يمكن تجنب تناول الوجبات الخفيفة بين الوجبتين عبر اضافة الدهون لكليهما بذلك يمكن الاستمرار مدة اطول دون طعام.
- عند البدء بتطبيق هذا النظام والتكيف معه بالامكان تقليل كمية الدهون.

- يمكن تناول وجبة خفيفة بين الوجبتين لكن الاكل بعد العشاء غير مسموح به حتى يحين موعد الوجبة الاولى.
- الاطعمة التي يجب التركيز عليها تتضمن: البيض – سمك السردين – اللحوم العضوية – الجبنة (العديد من الاشخاص لا يمكنهم تناول الجبنة لانها تحوي العديد من الهرمونات ولا تناسب من يعانون مشاكل البروستات أوالحساسية) – الزيتون – الأفوكادو – الخضراوات – المكسرات – البذور.

❖ عوامل الخطر لتطوير مقاومة الأنسولين:

بعض عوامل الخطر الجينية ونمط الحياة تزيد من احتمالية إصابتك بمقاومة الأنسولين أو الإصابة بمقدمات السكري. تشمل عوامل الخطر ما يلي:

- زيادة الوزن أو السمنة ، وخاصة الدهون الزائدة حول بطنك.
- أن تبلغ من العمر 45 عامًا أو أكثر.
- قريب من الدرجة الأولى (والد أو شقيق) مصاب بداء السكري.
- اتباع أسلوب حياة مستقر.
- حالات صحية معينة ، مثل ارتفاع ضغط الدم ومستويات الكوليسترول غير الطبيعية.
- تاريخ من سكري الحمل.
- تاريخ من أمراض القلب أو السكتة الدماغية.
- الإصابة باضطراب في النوم ، مثل انقطاع النفس النومي.
- التدخين.
- الأشخاص من الخلفيات العرقية أو الإثنية التالية معرضون أيضًا لخطر أكبر للإصابة بمقاومة الأنسولين أو الإصابة بمقدمات السكري:
- الأمريكية آسيوية.
- أسود.
- اسباني / لاتيني.
- السكان الأصليون من ألاسكا.
- السكان الأصليون من الولايات المتحدة القارية.
- السكان الأصليون من جزر المحيط الهادئ.

على الرغم من أنه لا يمكنك تغيير بعض عوامل الخطر لمقاومة الأنسولين ، مثل تاريخ العائلة أو العمر ، يمكنك محاولة تقليل فرصك في تطويره عن طريق الحفاظ على وزن صحي واتباع نظام غذائي صحي وممارسة الرياضة بانتظام

❖ التوقعات لمقاومة الأنسولين:

يعتمد تشخيص (توقعات) مقاومة الأنسولين على عدة عوامل ، منها:

- سبب مقاومة الأنسولين.
- شدة مقاومة الأنسولين.
- مدى جودة عمل الخلايا المنتجة للأنسولين.
- ما مدى تعرضك للإصابة بمضاعفات مقاومة الأنسولين.
- الالتزام بالعلاج واستجابة جسمك للعلاج.

يمكن أن يعاني الأشخاص من مقاومة خفيفة للأنسولين لا تتحول أبدًا إلى مقدمات السكري أو داء السكري من النوع الثاني. يمكن أن يعاني الأشخاص أيضًا من مقاومة الأنسولين التي يمكن عكسها أو التحكم فيها بشكل كبير مع تغييرات نمط الحياة. بالنسبة لبعض الأشخاص الذين لديهم حالات وراثية تسبب مقاومة شديدة للأنسولين ، يمكن أن تكون مهددة للحياة أو تؤدي إلى الوفاة.

إذا كنت تعاني من مقاومة الأنسولين ، فاسأل مقدم الرعاية الصحية الخاص بك عما يمكنك توقعه وأفضل طريقة للتعامل معه.

❖ مضاعفات مقاومة الأنسولين:

ترتبط غالبية المضاعفات التي يمكن أن تنجم عن مقاومة الأنسولين بتطور مضاعفات الأوعية الدموية (الأوعية الدموية) بسبب ارتفاع مستويات السكر في الدم وارتفاع مستويات الأنسولين (فرط أنسولين الدم).

لن يعاني كل من لديه مقاومة الأنسولين من مضاعفات. إذا تم تشخيصك بمقاومة الأنسولين أو داء السكري من النوع 2 أو متلازمة التمثيل الغذائي ، فمن المهم مراجعة مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بانتظام واتباع خطة العلاج الخاصة بك لمحاولة منع هذه المضاعفات.

متى يجب أن أرى مقدم الرعاية الصحية الخاص بي بشأن مقاومة الأنسولين؟

إذا تم تشخيصك بمقاومة الأنسولين أو الحالات المتعلقة بمقاومة الأنسولين ، فمن المهم أن ترى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بانتظام للتأكد من أن مستويات السكر في الدم في نطاق صحي وأن علاجك يعمل.

إذا كنت تعاني من أعراض ارتفاع نسبة السكر في الدم أو الإصابة بمقدمات السكري ، فاتصل بمقدم الرعاية الصحية الخاص بك. يمكنهم إجراء اختبارات بسيطة للتحقق من مستويات السكر في الدم.

إذا كان لديك تاريخ عائلي لمرض السكري أو حالات يمكن أن تسبب مقاومة الأنسولين ، فتحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك حول خطر الإصابة بمقاومة الأنسولين.

ما هي الأسئلة التي يجب أن أطرحها على طبيبي؟

إذا تم تشخيصك بمقاومة الأنسولين ، فقد يكون من المفيد أن تسأل مقدم الرعاية الصحية الخاص بك الأسئلة التالية:

ما الذي يسبب مقاومة الأنسولين لدي؟

ما الذي يمكنني فعله لزيادة حساسيتي للأنسولين؟

ما هي مخاطر إصابتي بمقدمات السكري أو داء السكري من النوع 2؟

هل هناك أي دواء يمكنني تناوله؟

هل يجب أن أستشير أخصائي مقاومة الأنسولين؟

❖ قياس مقاومة الأنسولين:

هناك مجموعة متنوعة من الأساليب للتقييم المختبري لمقاومة الأنسولين. على مر السنين ، قللت الخصوصية المحدودة للمقايسات المناعية الراديوية القديمة التي تتفاعل مع البرونسولين من مصداقية قياس مقاومة الأنسولين في البيئات السريرية. لقد حسنت الاختبارات الحالية الخصوصية والدقة. مراجعة شاملة لفحوصات الأنسولين خارج نطاق هذه المراجعة ويتم تشجيع القارئ على استشارة Sapin128 في هذا الصدد. يمكن قياس مقاومة الأنسولين من خلال النظر مباشرة إلى امتصاص الأنسولين بوساطة الجلوكوز في الحالة القاعدية أو ما بعد

التحفيز ، من خلال الاستدلال من التركيزات النسبية للجلوكوز والأنسولين ، أو من خلال النظر إلى العلامات البديلة لعمل الأنسولين.

A. طرق البحث:

تقتصر الطرق الأكثر قبولًا لقياس مقاومة الأنسولين على إعدادات البحث نظرًا لغزوها وتعقيدها. تقيس دراسات المشبك على وجه التحديد امتصاص الأنسولين بوساطة الجلوكوز في ظل ظروف خاضعة للرقابة. وتشمل هذه المشبك euglycemic clamp (يعتبر المعيار الذهبي) ومشبك .hyperinsulinaemic أقل توغلاً هي اختبار حساسية الأنسولين واختبار تحمل الأنسولين القصير. تشمل الطرق الأقل مباشرة تقييمات مقاومة الأنسولين بناءً على النمذجة الرياضية بما في ذلك نموذج تقييم التوازن 129 (HOMA) ومؤشر فحص حساسية الأنسولين الكمي (QUICKI) والتسريب المستمر للجلوكوز مع تقييم النموذج (CIGMA) واختبار تحمل الجلوكوز الوريدي بشكل متكرر و الحد الأدنى من النمذجة. تمت مراجعة هذه الأساليب مؤخرًا.

B. الطرق السريرية:

معظم الطرق الموضحة أعلاه لها قابلية محدودة للتطبيق في البيئات السريرية. النهج الأكثر استخدامًا هو قياس الأنسولين في البلازما أثناء الصيام. بينما يمكن الحصول على معلومات إضافية باستخدام HOMA و QUICKI ، من خلال دمج جلوكوز الصيام المتزامن في المعادلة ، فقد قيل إن معظم التباين في مقاومة الأنسولين ينعكس في مستوى الأنسولين وحده. على أساس مستويات الأنسولين والجلوكوز والأحماض الدهنية الحرة التي يسببها OGTT ؛ هذه مقياس عملي لمقاومة الأنسولين في الجسم بالكامل في الإعداد السريري وهي فريدة من نوعها في قياس الحساسية لقمع الأنسولين بوساطة مستويات الأحماض الدهنية الحرة. يمكن تطبيقها على مستويات الجلوكوز والأنسولين القاعدية أو اللاحقة لـ OGTT. على الرغم من أن هذه الطريقة يتم إجراؤها في ظل ظروف فسيولوجية ، على عكس تقنية المشبك euglycaemic clamp ، أبلغ المؤلفون عن قيم r تتراوح من 0.93 إلى 0.99 للارتباطات بين الطريقتين.

❖ المقاييس الوظيفية لمقاومة الأنسولين:

نهج آخر هو تحديد المرضى المقاومين للأنسولين ، بناءً على العلامات الوظيفية لمقاومة الأنسولين. تمكن ماكلوغلين وزملاؤه من تحديد الأفراد المقاومين للأنسولين من مجموعة من ذوي الوزن الزائد والسمنة من خلال النظر في تركيز الدهون الثلاثية في البلازما ، ونسبة الدهون الثلاثية إلى تركيزات كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة وتركيز الأنسولين. باستخدام نقاط القطع 1.47 مليمول / لتر للدهون الثلاثية ، و 1.8 مليمول / لتر لنسبة كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة ثلاثي الجليسريد و بمول / لتر (16 ميكرو مول / لتر) للأنسولين ، فقد حققوا حساسية وخصوصية مماثلة للوحة علاج البالغين ثالثا لتشخيص متلازمة التمثيل الغذائي.

❖ خاتمة:

مقاومة الأنسولين هي حالة معقدة يمكن أن تؤثر على صحتك بعدة طرق. نظرًا لأنه لا يعاني من أي أعراض حتى يتحول إلى مقدمات السكري أو داء السكري من النوع 2 ، فإن أفضل ما يمكنك فعله هو محاولة منع وعكس مقاومة الأنسولين من خلال الحفاظ على وزن صحي وممارسة الرياضة بانتظام واتباع نظام غذائي صحي. لسوء الحظ ، لا يمكن منع أو علاج جميع أسباب مقاومة الأنسولين.

References:

- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234459
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368233
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15158520
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8299476
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743131
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12424100
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2180214
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11238471
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9809695
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2480830
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15158519
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15158528
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15094073
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749274
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1880830/
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765908/
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10449691
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8932921
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12671184
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10336020
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504952