



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

AL-Manara University
Faculty of pharmacy

GLUCOSE METABOLISM AND DIABETES MELLITUS

Lecture 6

Dr. Rama IBRAHIM

PhD Paris-11 university

2023-2024

OVERVIEW OF GLUCOSE METABOLISM

◉ يعتبر الغلوكوز مصدر الطاقة الأساسي لمعظم خلايا الجسم.

◉ يتم هضم السكريات المتناولة عن طريق الغذاء ضمن الجهاز الهضمي إلى سكريات بسيطة قابلة للامتصاص عن طريق الأمعاء. **فمثلاً** يعطي النشاء بعد عملية هضمه غلوكوز يتم امتصاصه عبر الأمعاء لكي يتم استخدامه مباشرة في العمليات الاستقلابية ضمن الجسم, في حين أن الفركتوز القادم من السكروز المتناول, والغالاکتوز القادم من اللاكتوز يتحولان إلى غلوكوز أولاً ضمن الكبد كي يتم استخدامهما لأغراض الطاقة في خلايا الجسم.

◉ مثل باقي المركبات الكيميائية الحيوية, يخضع الغلوكوز لحالة توازن بين الغلوكوز المصطنع (يضاف إليها الغلوكوز القادم من الوارد الغذائي) والغلوكوز المتحطم أثناء العمليات الاستقلابية.

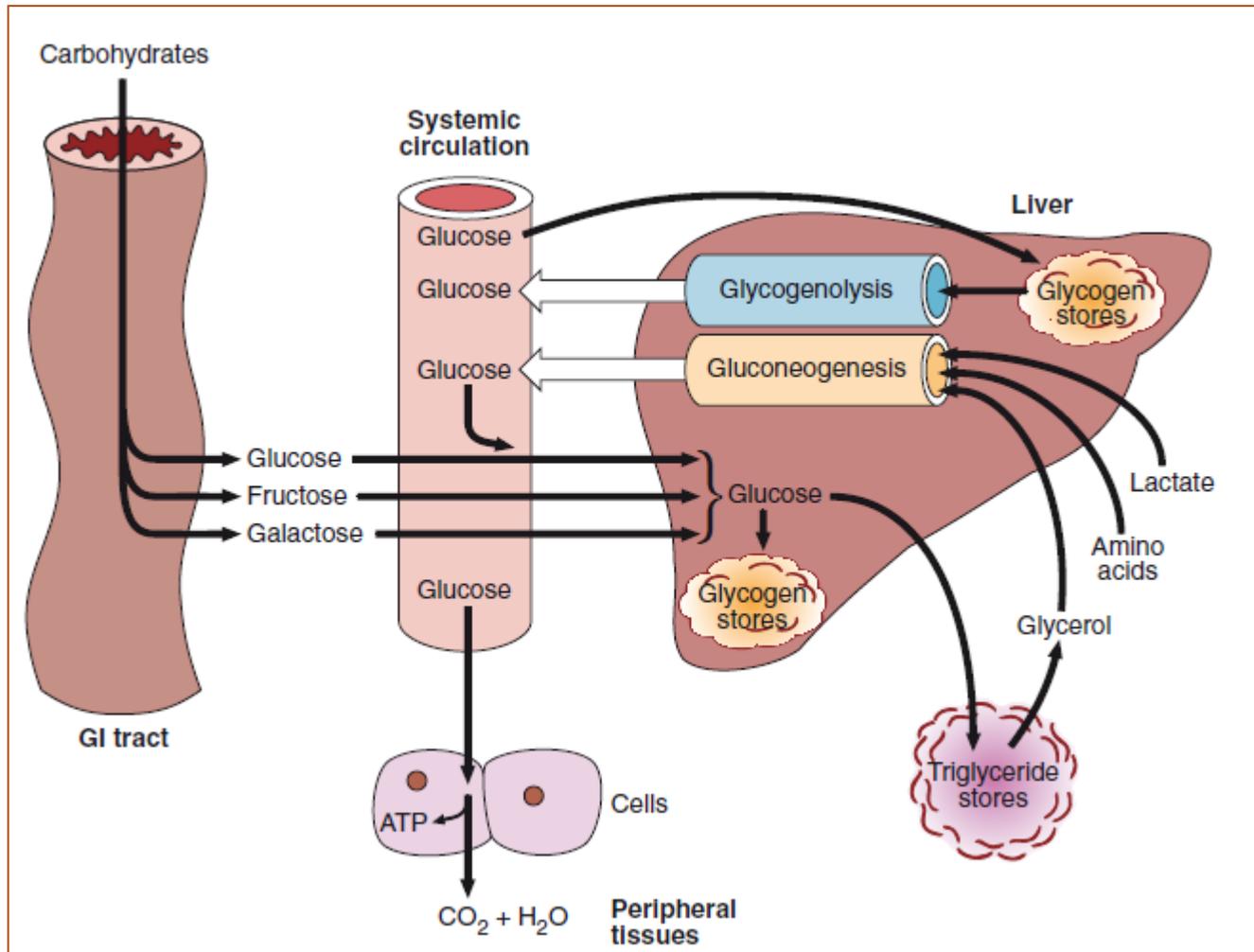
REGULATION OF GLUCOSE METABOLISM

- The liver, pancreas, and other endocrine glands are all involved in controlling the blood glucose concentrations.
- During a brief fast, glucose is supplied to the ECF (Extracellular fluid) from the liver through glycogenolysis. When the fasting period is longer than 1 day, glucose is synthesized from other sources through gluconeogenesis.

TABLE 14-1 PATHWAYS IN GLUCOSE METABOLISM

Glycolysis	Metabolism of glucose molecule to pyruvate or lactate for production of energy
Gluconeogenesis	Formation of glucose-6-phosphate from noncarbohydrate sources
Glycogenolysis	Breakdown of glycogen to glucose for use as energy
Glycogenesis	Conversion of glucose to glycogen for storage
Lipogenesis	Conversion of carbohydrates to fatty acids
Lipolysis	Decomposition of fat

Glucose homeostasis.

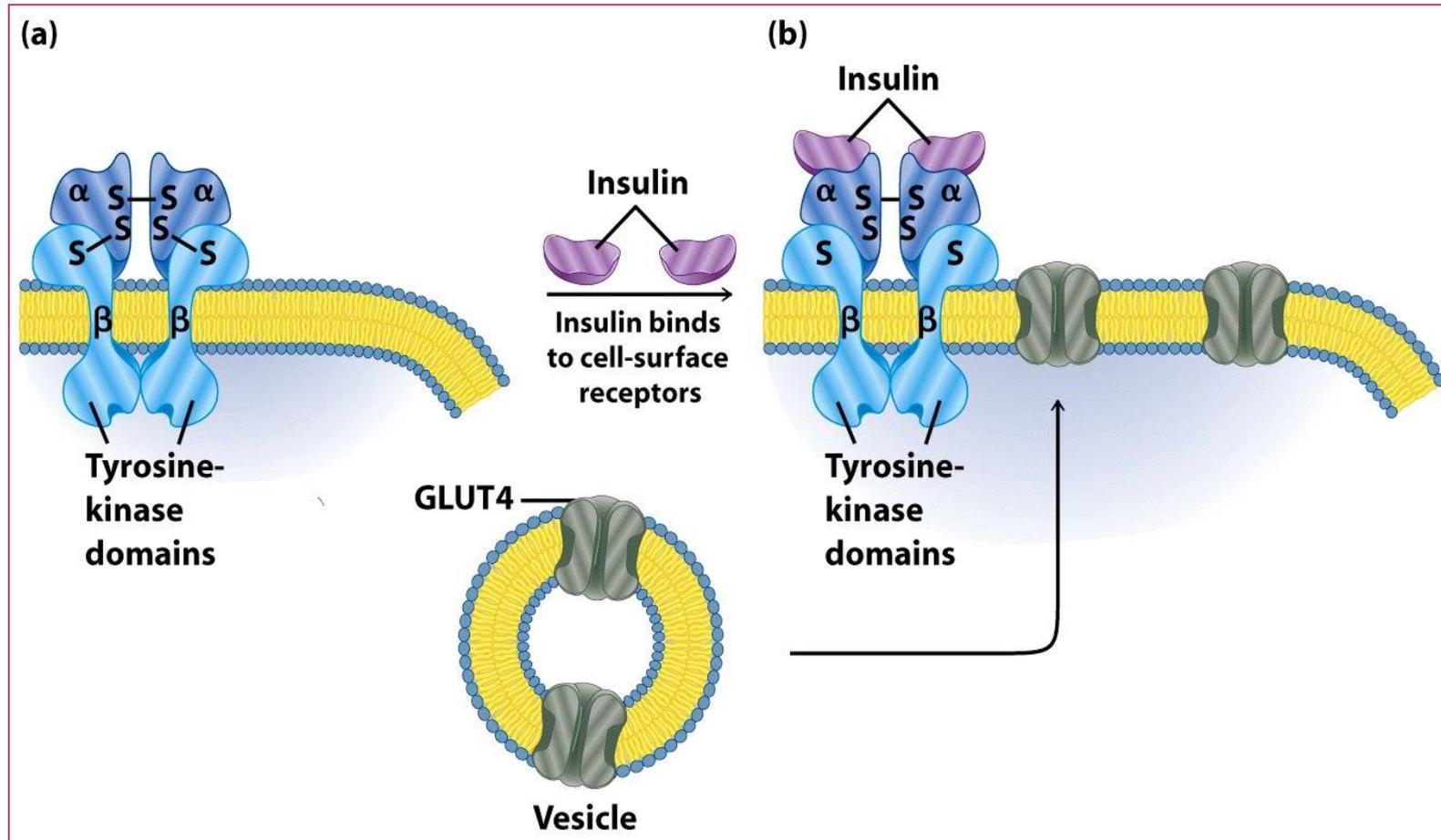


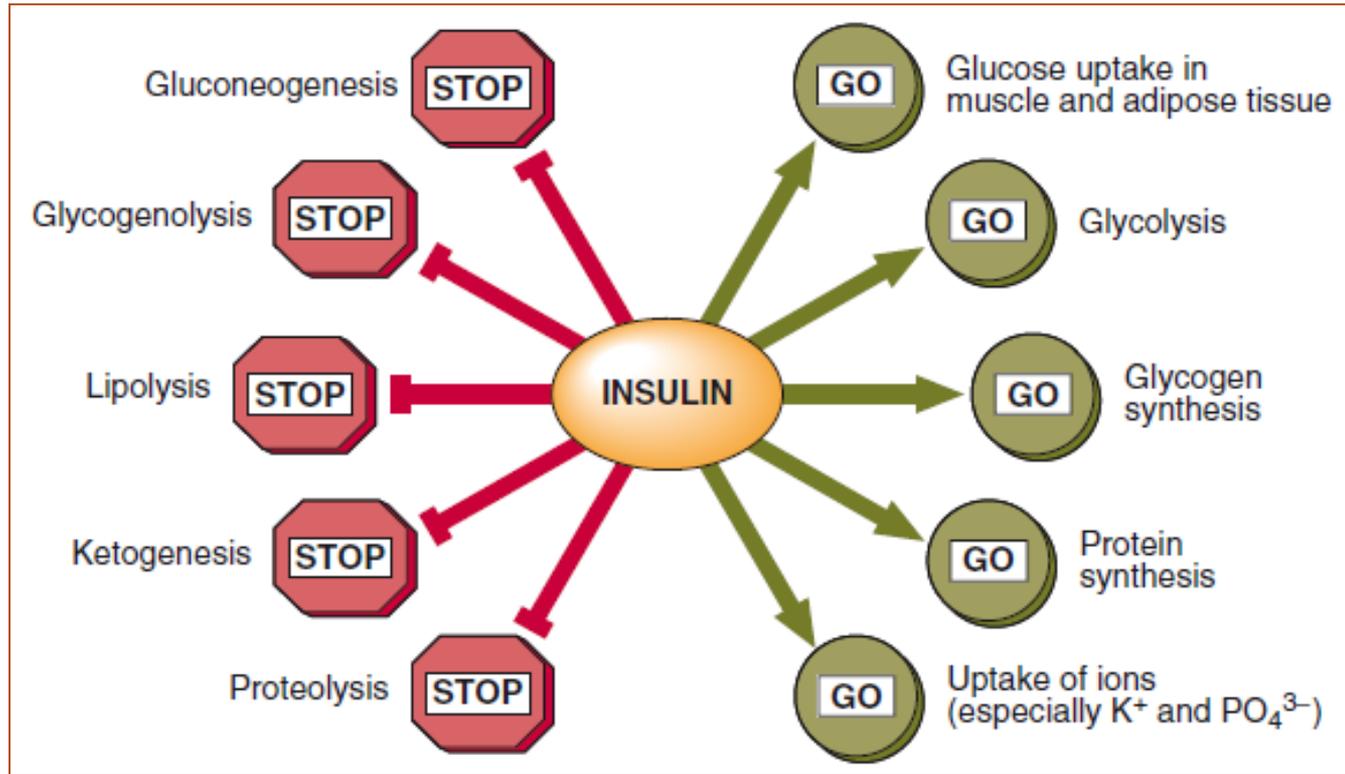
يبين الشكل مجمل العمليات الاستقلابية التي تؤثر على تركيز السكر في الدم.

دور الأنسولين في ضبط مستويات غلوكوز الدم

- ◉ يعد الأنسولين الهرمون الرئيسي الذي يؤثر على مستويات السكر في الدم، وبالتالي فإن فهم آلية تأثيره تعد شرطاً مهماً لدراسة مرض السكري.
- ◉ الأنسولين هو عبارة بروتين صغير يتم تصنيعه في خلايا بيتا في جزر اللانغرهانس في البنكرياس. وهو يعمل من خلال مستقبلات غشائية، حيث أن الأنسجة الرئيسية المستهدفة في عمل الأنسولين هي العضلات والأنسجة الدهنية.
- ◉ يتم إفراز الأنسولين بعد تناول الوجبات (أي في حالة التغذية Fed state). حيث أنه يحفز عمليات القبط الخلوي للغلوكوز بواسطة مستقبلات الغلوكوز المعتمدة على الأنسولين GLUT4 الموجودة في أغشية الخلايا العضلية المخططة والأنسجة الشحمية، كما يحفز على تخزين جزيئات الطاقة في الكبد والأنسجة الشحمية. يقوم الأنسولين بنفس الوقت بتثبيط عمليات تقويض جزيئات الطاقة (الجليكوجين، الليبيدات والبروتينات).

Regulation of glucose transport by insulin





- يتم معاكسة تأثير الأنسولين من خلال مجموعة من الهرمونات الأخرى مثل **الغلوكاغون** Glucagon، **الأدرينالين** Adrenaline، **الستيروئيدات السكرية** Glucocorticoids و**هرمون النمو** Growth hormone. تسمى هذه الهرمونات في بعض الأحيان بهرمونات الإجهاد Stress hormones، وهذا ما يفسر السبب في أن المرضى الذين يدخلون المستشفى بشكل حاد غالباً ما يظهرون ارتفاعاً في نسبة غلوكوز الدم.

الداء السكري DIABETES MELLITUS

◉ يعد الداء السكري الاضطراب الصماوي الأكثر شيوعا في الممارسة السريرية.

◉ يعرف الداء السكري بأنه متلازمة تتميز بوجود ارتفاع في سكر الدم نتيجة لوجود مقاومة للخلايا لفعل الأنسولين, و/أو غياب أو نقص وجود الأنسولين.

◉ يقسم الداء السكري بشكل عام إلى نوعين أساسيين:

(1) السكري من النمط الأول Type 1.

(2) السكري من النمط الثاني Type 2.

◉ يختلف نمطي الداء السكري الأول والثاني بالوبائية Epidemiology, بالخصائص السريرية Clinical features, وبالآلية الإراضية Pathophysiology.

1. الداء السكري من النمط الأول Type 1

- ❑ It accounts for approximately **15% of all diabetic patients.**
- ❑ It can occur at any age but is **most common in the young**, with a peak incidence between 9 and 14 years of age.
- ❑ There is an **absolute lack of insulin** (due to autoimmune destruction of insulin producing β - cells).
- ❑ Islet cell antibodies in serum predicts future development of diabetes.
- ❑ There may be an environmental precipitating factor such as a **viral infection.**

2. الداء السكري من النمط الثاني Type 2:

- ❑ It accounts for approximately **85% of all diabetic patients** and can occur at any age.
- ❑ It is **most common between 40 and 80 years**, but is now being reported in adolescent and even pediatric populations.
- ❑ There is resistance of peripheral tissues to the actions of insulin, so that the insulin level may be normal or even high.
- ❑ **Obesity** is the most commonly associated clinical feature.

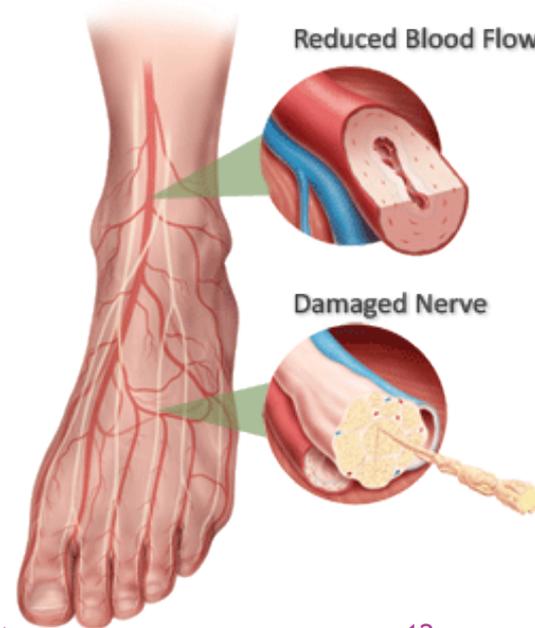
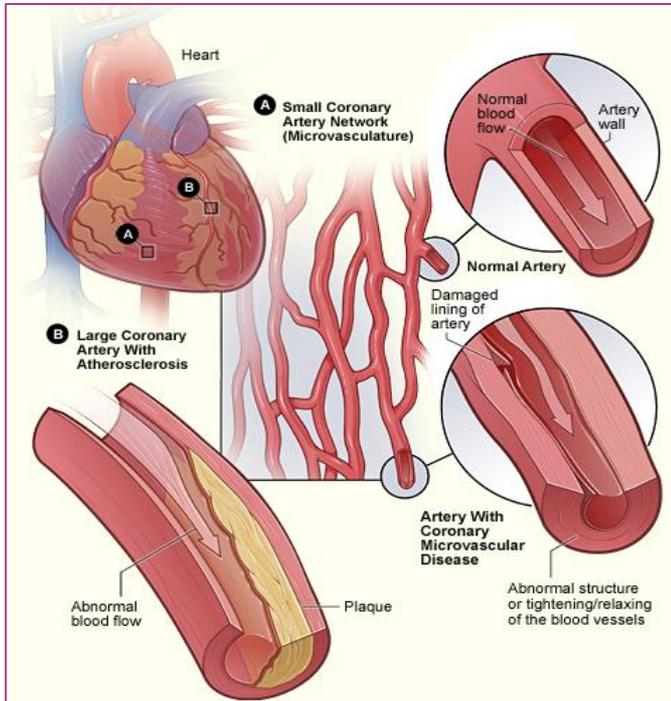
Table 31.1 Type 1 versus Type 2 diabetes mellitus

Main features	Type 1	Type 2
Epidemiology		
Frequency in northern Europe	0.02–0.4%	1–3%
Predominance	N. European Caucasians	Worldwide Lowest in rural areas of developing countries
Clinical characteristics		
Age	<30 years	>40 years
Weight	Low/normal	Increased
Onset	Rapid	Slow
Ketosis	Common	Under stress
Endogenous insulin	Low/absent	Present but insufficient
HLA associations	Yes	No
Islet cell antibodies	Yes	No
Pathophysiology		
Aetiology	Autoimmune destruction of pancreatic islet cells	Impaired insulin secretion and insulin resistance
Genetic associations	Polygenic	Strong
Environmental factors	Viruses and toxins implicated	Obesity, physical inactivity

الاختلالات المتأخرة للداء السكري

Late complications of diabetes mellitus

1. **اعتلال الأوعية الدقيقة Microangiopathy:** نتيجة لارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم, سيدخل بكميات كبيرة إلى داخل الخلايا الظهارية Endothelial cells المبطنة للأوعية, مما يؤدي إلى حدوث سماكة مترافقة مع ضعف في جدران الأوعية الدموية الصغيرة.

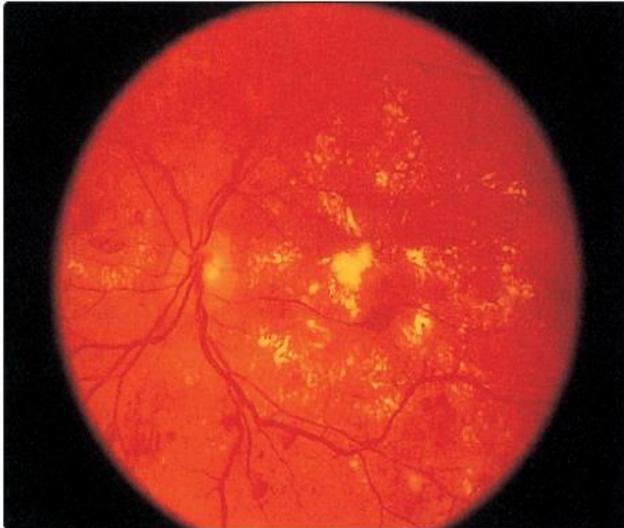


2. اعتلال الشبكية *Retinopathy*: يبدأ اعتلال شبكية العين

لدى مرضى الداء السكري المزمن نتيجة لتضييق الأوعية الدموية المغذية لشبكية العين مما يؤدي إلى انخفاض ترويتها الدموية, مصحوباً باعتلال الأعصاب الموجودة فيها.

نتيجة لتطور المرض واستمرار نقص الجريان الدموي في شبكية العين, تبدأ الأوعية الدموية بالنمو فيها بشكل شاذ.

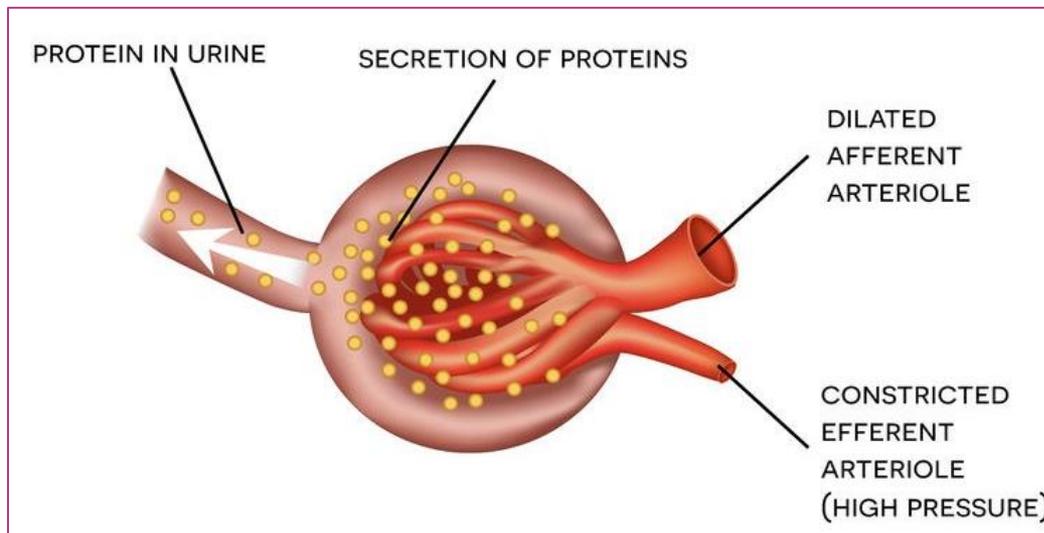
تؤدي الجدران الهشة لهذه الأوعية إلى حدوث نزوف, وضبابية في الرؤية, تصل في نهاية الأمر إلى تدمير الشبكية والإصابة بالعمى إذا لم يتم علاجها بشكل سريع.



(3) إعتلال الكلى **Nephropathy**: يؤدي اعتلال الكلى المرافق للداء السكري إلى حدوث فشل كلوي في نهاية المطاف.

✓ في المرحلة المبكرة للاعتلال، يحدث فرط في وظائف الكلى، مترافقة مع زيادة معدل الرشح الكبيبي GFR وزيادة حجم الكبيبة الكلوية و حدوث بيلة ألبومينية مكروية **Micro-albuminuria**.

✓ في المرحلة المتأخرة، تحدث زيادة في البيلة البروتينية وانخفاض ملحوظ في وظائف الكلى، مما يؤدي إلى حدوث ارتفاع يوريا الدم **uraemia**.



(4) **الاعتلال العصبي Neuropathy**: يؤدي إلى حدوث إسهال، انخفاض ضغط الدم الوضعي - postural hypotension، العجز الجنسي، المثانة العصبية وقرحة القدم العصبية neuropathic foot ulcers وذلك بسبب اعتلال الأوعية الدموية المغذية للعصبونات واستقلاب الغلوكوز غير الطبيعي في الخلايا العصبية.

(5) **اعتلال الأوعية الكبيرة Macroangiopathy** (أو تصلب الشرايين المتسارع): يقود اعتلال الأوعية الدموية الكبيرة الناتج عن الداء السكري إلى حدوث أمراض القلب التاجية بشكل مبكر.

✓ إن الآليات الكامنة الدقيقة لهذا الاعتلال غير واضحة، إلا أن اضطراب شحوم الدم أيضاً لدى هؤلاء المرضى (ارتفاع LDL والشحوم الثلاثية، وانخفاض الكوليسترول الحميد HDL) سيؤدي إلى تشكل العصيدة بشكل مبكر وسريع.

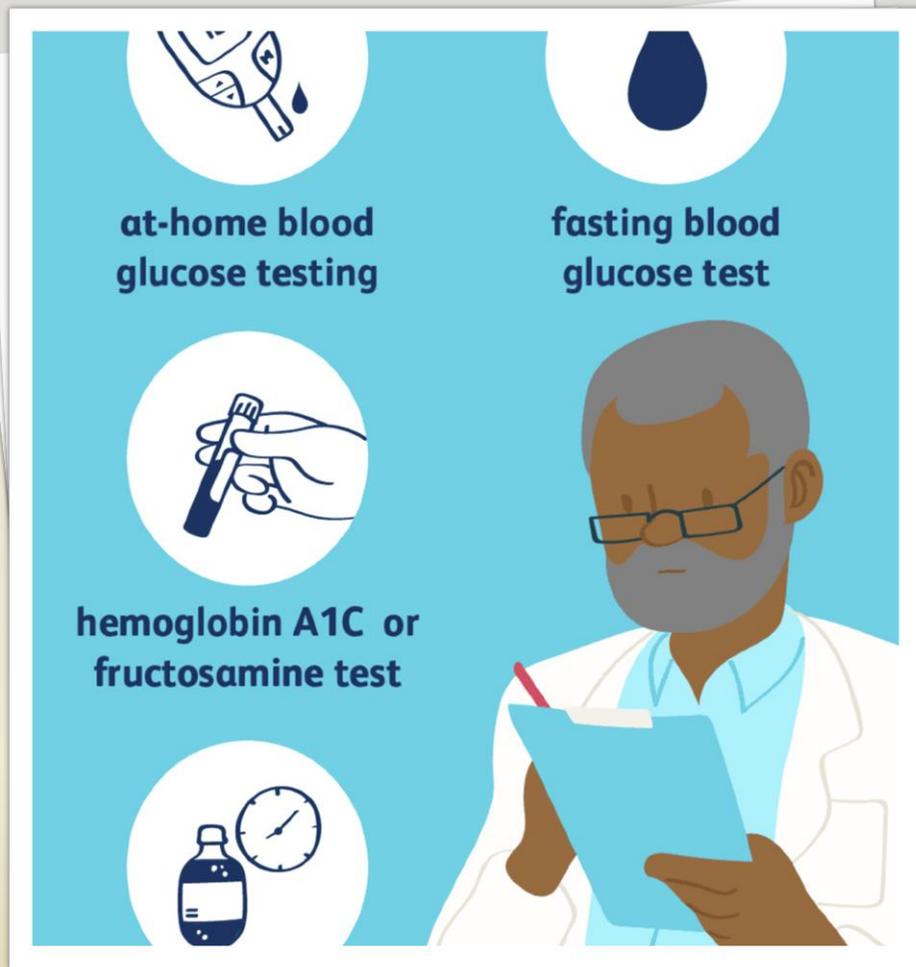
PERCENTAGE OF COMPLICATIONS IN DIABETIC PATIENTS AS COMPARED TO NORMAL

- ◉ Approximately **60% of diabetic patients die of vascular disease and 35% of coronary heart disease.**
 - ◉ **Blindness is 25 times and chronic renal failure 17 times more common in diabetic patients.**
- ◉ **There is increasing evidence that tight glycaemic control delays the onset of these complications.**

SUMMARY (1)

- ❑ Glucose is the carbohydrate currency of the body, all other carbohydrates being converted to glucose after digestion and absorption.
- ❑ Insulin controls blood glucose by promoting the storage of metabolic fuels.
- ❑ Diabetes mellitus is characterized by hyperglycaemia, absolute or relative insulin lack and late complications.
- ❑ Type 1 diabetes mellitus is caused by a complete lack of insulin and is most common in the young.
- ❑ Type 2 diabetes mellitus accounts for 85% of all diabetics and can occur at any age.
- ❑ Late complications of diabetes mellitus are a result of micro- and macroangiopathies.

LABORATORY DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS



تشخيص ومراقبة الداء السكري

DIAGNOSIS AND MONITORING OF DIABETES MELLITUS

⊙ يعتمد تشخيص ومراقبة مرض السكري بشكل أساسي على التراكيز البلازمية للجلوكوز.

⊙ تم إجراء قياسن على نطاق واسع:

(1) **القياس المباشر للجلوكوز نفسه.**

(2) **قياس الهيموغلوبين السكري:** وهو شكل معدّل من الهيموغلوبين، يتناسب تركيزه مع تركيز الجلوكوز السائد في البلازما على مدار فترة زمنية (حوالي 2-3 أشهر).

معايير التشخيص Criteria for diagnosis

- يتطلب التشخيص الدقيق لمرض السكري تحليل عينة دم واحدة على الأقل (يفضل اثنتين على فترات متباعدة).
- تُفضل **عينة الصيام Fasting sample**، لكن عندما لا يكون ذلك ممكنًا، يمكن القبول **بعينة عشوائية خلال النهار**.
- إذا لم يكن التشخيص واضحًا من الصيام و/أو أخذ العينات العشوائية، فقد يتطلب الأمر إجراء **اختبار تحمل الجلوكوز الفموي Oral glucose tolerance test**.
- من أجل معايرة الغلوكوز، يتم سحب عينات الدم الوريدي في **أنبوب حاوي على الفلورايد** الذي يعمل كمثبط لعملية تحليل الغلوكوز Glycolysis.
- يمكن أيضا معايرة الغلوكوز بشكل سريع ومن قبل المريض نفسه باستخدام أجهزة قياس السكر انطلاقا من عينات دم شعري POCT.

معايير منظمة الصحة العالمية لتشخيص الداء السكري

Table 32.1 **Criteria for the diagnosis of diabetes mellitus**

Fasting blood glucose

Non-diabetic

Impaired fasting
glycaemia

Diabetes

<6.0

6.0–6.9

≥7.0

Oral glucose tolerance test

Fasting

2-hour

Impaired glucose tolerance

<7.0

7.8–11.0

Diabetes

≥7.0

≥11.1

Glucose concentrations (mmol/L) in venous plasma.

A. معايرة السكر في عينة صيامية

Fasting blood glucose

- ⊙ يعتبر تركيز الغلوكوز في عينة صيامية (8 ساعات) مشخصا للداء السكري إذا كان **تركيز الغلوكوز ≤ 7 ملمول/ل (≤ 126 ملغ/دل)**, سواء ترافق أو لم يترافق مع وجود أعراض.
- ⊙ إذا كان تركيز الغلوكوز في عينة صيامية ضمن مجال 6.9-5.6 ملمول/ل (125-100 مغ/دل) فإن ذلك يشير إلى وجود اختلال في الغلوكوز الصيامي (Impaired fasting glycaemia).

B. معايرة سكر الدم في عينة عشوائية

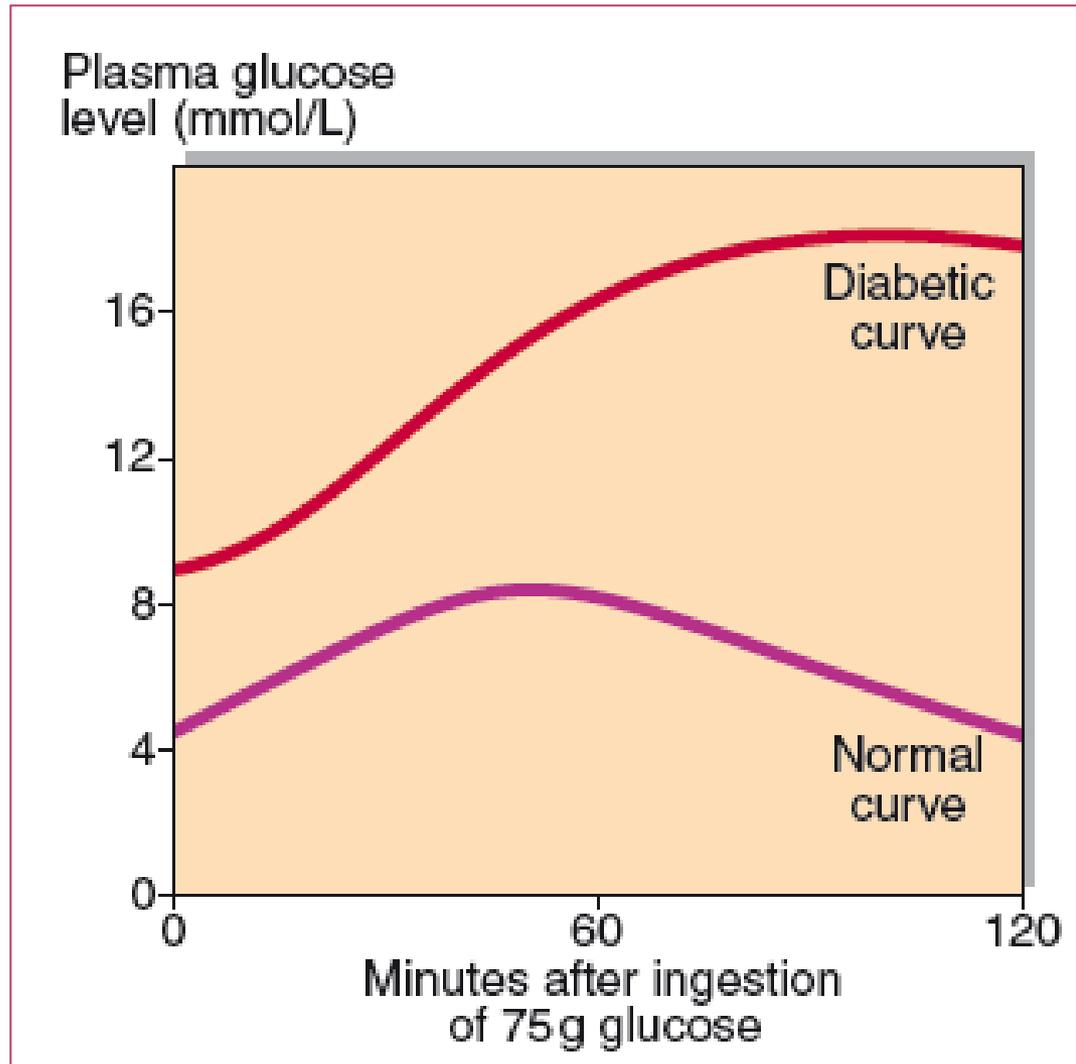
Random blood glucose measurement

- ⊙ يمكن قياس سكر الدم في عينة عشوائية لتحري الداء السكري, خاصة إذا أظهر المريض أعراض الداء السكري كالعطاش, وتكرار التبول مع كثرة حجم البول. إذا كان **تركيز الغلوكوز ≤ 11.1 ملمول/ل (200 مغ/دل)**, فإن ذلك يستدعي تأكيد النتيجة في عينة صيامية.

C. اختبار تحمل الغلوكوز الفموي

Oral glucose tolerance test

- يجري هذا الاختبار في حال عدم التمكن من وضع التشخيص الدقيق بالرغم من تكرار قياس نسبة الغلوكوز (على سبيل المثال وجود نتائج متباينة بين اختبار السكر الصيامي واختبار السكر في عينة دم عشوائية).
- يتم إجراء الاختبار من خلال قياس مستوى الغلوكوز الصيامي ثم بعد ساعة ثم بعد ساعتين من إعطاء المريض مقدار **75 غ من الغلوكوز بشكل فموي**.
- يعتبر تركيز الغلوكوز ≥ 7.8 ملمول/ل (**140 مغ/دل**) بعد ساعتين من بداية الاختبار طبيعياً، في حين تشير تراكيز الغلوكوز ≤ 11.1 ملمول/ل (**200 مغ/دل**) بعد ساعتين من بداية الاختبار إلى الإصابة بالداء السكري.
- إذا وقعت تراكيز الغلوكوز بعد ساعتين من بداية الاختبار ضمن مجال 7.8 - 11.1 ملمول/ل فإن ذلك يشير إلى وجود اختلال في اختبار تحمل الغلوكوز Impaired glucose tolerance.



Plasma glucose levels following an oral glucose load in normal and diabetic subjects.

REFERENCE VALUES

TABLE 14-6

CATEGORIES OF FASTING PLASMA GLUCOSE

Normal fasting glucose	FPG 70–99 mg/dL (3.9–5.5 mmol/L)
Impaired fasting glucose	FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)
Provisional diabetes diagnosis	FPG \geq 126 mg/dL (\geq 7.0 mmol/l) ^a

TABLE 14-7

CATEGORIES OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE

Normal glucose tolerance	Two-hour PG \leq 140 mg/dL (\leq 7.8 mmol/L)
Impaired glucose tolerance	Two-hour PG 140–199 mg/dL (7.8–11.1 mmol/l)
Provisional diabetes diagnosis	Two-hour PG \geq 200 mg/dL (\geq 11.1 mmol/L) ^a

اضطراب تحمل الغلوكوز واختلال سكر الدم الصامي

Impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glycaemia (IFG)

TABLE 14-6

CATEGORIES OF FASTING PLASMA GLUCOSE

Normal fasting glucose	FPG 70–99 mg/dL (3.9–5.5 mmol/L)
Impaired fasting glucose	FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)
Provisional diabetes diagnosis	FPG \geq 126 mg/dL (\geq 7.0 mmol/l) ^a

TABLE 14-7

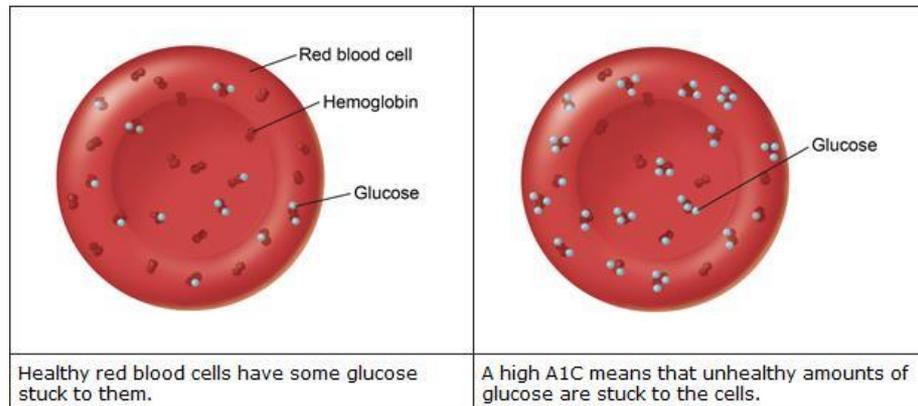
CATEGORIES OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE

Normal glucose tolerance	Two-hour PG \leq 140 mg/dL (\leq 7.8 mmol/L)
Impaired glucose tolerance	Two-hour PG 140–199 mg/dL (7.8–11.1 mmol/l)
Provisional diabetes diagnosis	Two-hour PG \geq 200 mg/dL (\geq 11.1 mmol/L) ^a

□ تعد IGT و IFG من الفئات المتوسطة لنسبة السكر في الدم والتي تقل عن تشخيص الداء السكري, إلا أنها تشير إلى زيادة خطر الإصابة بالداء السكري.

قياس الخضاب السكري من أجل مراقبة الداء السكري glycated haemoglobin measurement

- ⊙ يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى الارتباط غير الأنزيمي للغلوكوز بمجموعة متنوعة من البروتينات البلاسمية (Glycation). تعد عملية ارتباط الغلوكوز هذه غير عكوسة فعليًا في ظل الظروف الفيزيولوجية للجسم، وبالتالي فإن تركيز البروتين السكري سيكون انعكاس لمتوسط مستوى السكر في الدم قبل تدرك هذا البروتين.
- ⊙ يعكس الخضاب السكري (HbA1c) متوسط نسبة السكر في الدم قبل 2-3 أشهر من قياسه، وهو نصف عمر الهيموغلوبين.



- ◉ يتم التعبير عن تركيز HbA1c بمقدار الهيموغلوبين السكري مقدرا بالملمول لكل مول هيموغلوبين كلي (مليمول/مول) أو كنسبة مئوية.
- ◉ على الرغم من وجود خلاف حول التركيز الطبيعي الدقيق للخضاب السكري، إلا أن القيم التي تساوي أو تقل عن 5.6% تعتبر بشكل عام طبيعية.
- ◉ تشير قيم HbA1c التي تتراوح بين 5.7% to 6.4% إلى حالة ما قبل سكري “prediabetes”، أي زيادة خطر تطوير داء سكري لدى المريض.
- ◉ يمكن الحصول على نتائج زائفة في بعض الأحيان لدى المرضى الذين يعانون من بعض الأمراض الوراثية التي تؤدي إلى شذوذات في بنية الهيموغلوبين (haemoglobinopathies).
- ◉ هناك اتجاه متزايد من قبل المنظمات التي تعنى بأمراض السكر إلى استخدام الخضاب السكري كوسيلة تشخيصية للداء السكري وليس فقط لمراقبة مقدار ضبط مستويات السكر لدى المرضى.

Table 32.2 Pros and cons of using measurement of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) to diagnose diabetes mellitus

Pros	Cons
Patient does not have to fast	HbA _{1c} has comparatively poor sensitivity in the diagnosis of diabetes
HbA _{1c} is more closely associated with chronic complications of diabetes than fasting glucose	HbA _{1c} not as closely associated with cardiovascular disease as post-prandial glucose measurements, e.g. 2-hour glucose
Pre-analytic stability of HbA _{1c} superior to glucose	HbA _{1c} is unreliable in conditions where red cell turnover is increased e.g. chronic anaemia, haemolysis, haemoglobinopathies
Using the same marker to diagnose and monitor more 'seamless'	Standardization of HbA _{1c} measurement is not as good as glucose

المراقبة الذاتية Self monitoring

Self-monitoring with a point-of-care glucose monitor.



Blood glucose testing device.

بيلة الغلوكوز Glycosuria

- في الحالة الطبيعية, يحدث عود إمتصاص كامل للغلوكوز عبر النبيبات الكلوية بحيث تكون كمية الغلوكوز المطروحة في البول شبه معدومة.
- في حالة ارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم إلى **أكثر من 180 مغ/دل**, فإن هذا الارتفاع يتجاوز قدرة الكلية على إعادة امتصاص الغلوكوز إلى الدوران (**العتبة الكلوية للغلوكوز**) مما سيؤدي إلى ظهوره في البول.

□ هناك مجموعة من الوسائل البسيطة التي تسمح بكشف وجود سكر في البول وبالتالي قد يكون لها دور في تشخيص أمراض السكر غير المتوقعة. إلا أن وجود قيم **سلبية خاطئة** لهذه الاختبارات بشكل كبير يجعل منها وسيلة تشخيصية سيئة.

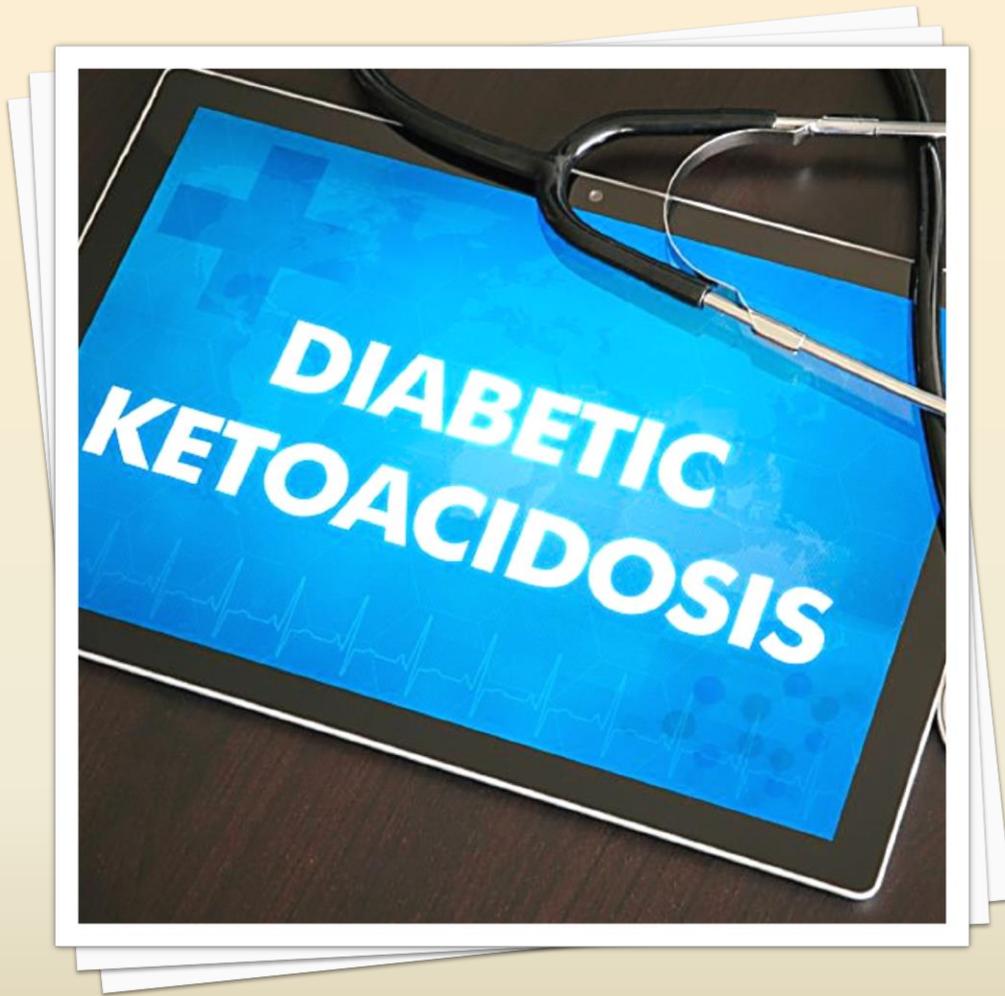


وجود أجسام كيتونية في البول أو الدم Ketones in urine or blood

- يشير مصطلح "الأجسام الكيتونية" بشكل أساسي إلى الأسيتون والأسيتو أسيتات و β -هيدروكسي بويترات.
- كثيرا ما تتواجد هذه الكيتونات في عينات دم أو بول مرضى الداء السكري غير المنضبط (تدعى بحالة الحماض الكيتوني السكري Diabetic ketoacidosis DKA).
- يمكن أن تتواجد الاجسام الكيتونية أيضا في الأشخاص الطبيعيين نتيجة للجوع الشديد أو الصيام، أو أحيانا في المرضى الكحوليين الذين يعانون من سوء التغذية (الحماض الكيتوني الكحولي Alcoholic ketoacidosis).

SUMMARY (2)

- ⦿ The diagnosis of diabetes mellitus is made on the basis of blood glucose concentrations.
- ⦿ Fasting blood glucose remains the diagnostic test of choice at present.
- ⦿ Glycated haemoglobin is widely used to monitor glycaemic control.
- ⦿ Recently, glycated haemoglobin has been advocated as an alternative to fasting glucose
- ⦿ for the diagnosis of diabetes; this is controversial.



DIABETIC KETOACIDOSIS

كيف يتطور الحماض الكيتوني لدى مرضى السكري؟

- ◉ الحماض الكيتوني السكري (DKA) هو حالة طبية طارئة, تحدث فيها اضطرابات استقلابية تعود بشكل مباشر أو غير مباشر إلى **نقص الأنسولين**.
- ◉ يؤدي انخفاض دخول الغلوكوز إلى الأنسجة إلى ارتفاع نسبة السكر في الدم Hyperglycaemia، مما يؤدي إلى زيادة إطراح السكر في البول Glycosuria.
- ◉ نتيجة لنقص الغلوكوز كمصدر للطاقة ضمن الخلايا يزداد تحلل الدهون Lipolysis مما يسبب إفراطاً في إنتاج الأحماض الدهنية Fatty acids التي يتم تحويل بعضها إلى أجسام كيتونية Ketone bodies، مما يؤدي إلى ارتفاع الكيتونات في الدم ketonaemia، وحدث حمض استقلابي Metabolic acidosis وارتفاع الكيتونات في البول ketonuria.

◉ يؤدي ارتفاع غلوكوز البول إلى إدرار البول التناضحي
Osmotic diuresis، والذي يؤدي إلى فقدان الماء
والشوارد مثل الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم
والمغنيزيوم والفوسفات والكلوريد.

◉ يتم تعويض الحمض الاستقلابي الحاد بشكل جزئي عن طريق
زيادة معدل التهوية التنفسية.

◉ عادة ما يعاني المرضى من الإقياءات المتكررة، مما يعزز فقدان
الماء والكهارل.

◉ يؤدي فقدان الماء والشوارد بشكل حاد إلى حالة تجفاف
Dehydration، الذي يؤدي في حال كان شديداً إلى ارتفاع
يوريا الدم Pre-renal uraemia، كما يؤدي إلى حدوث **صدمة**
نايجة عن نقص حجم الدم hypovolaemic shock.

(الصدمة: هي حالة مرضية تنخفض فيها معدلات وصول الدم
إلى الأنسجة مما يسبب نقص في وظيفة هذه الأنسجة
وتموت الخلايا، وقد تؤدي إلى الوفاة).

معالجة الحماض الكيتوني

TREATMENT OF KETOACIDOSIS

○ يتطلب تدبير الحماض الكيتوني استخدام ثلاث عوامل:

(1) **الأنسولين:** يعتبر الأنسولين الوريدي هو الأكثر استخدامًا. حيث

يتم تسريب الأنسولين وريدياً بشكل مستمر باستخدام مضخة خاصة. يكون الأنسولين العضلي بديلاً عن الوريدي عندما لا تتوفر مضخة التسريب الوريدي أو عندما يكون الوصول إلى الوريد صعباً (كما في الأطفال الصغار على سبيل المثال).

(2) **السوائل:** عادة ما يستندف مرضى DKA بشدة من السوائل،

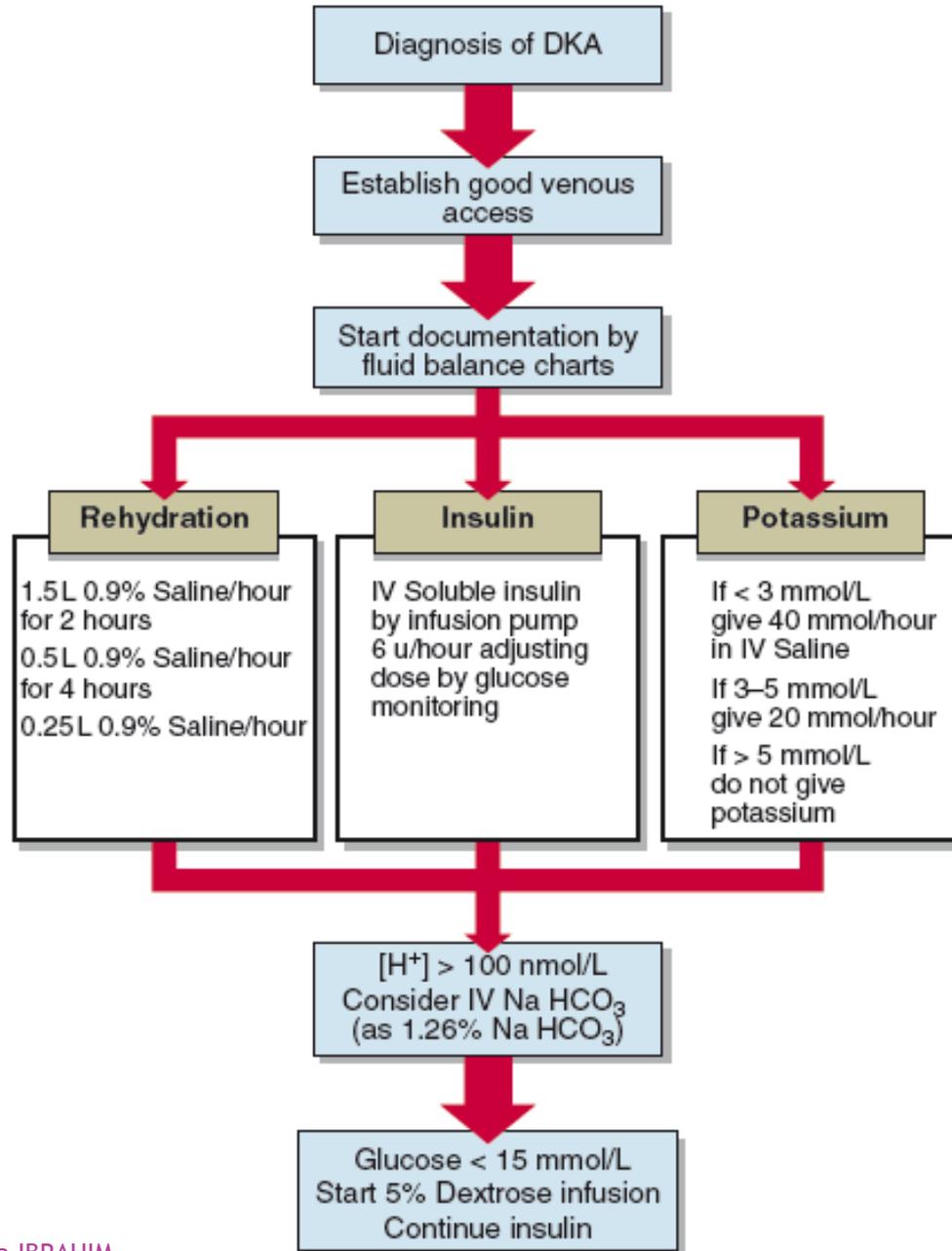
فبالتالي من الضروري زيادة حجم السائل خارج الخلوي باستخدام محاليل المعاوضة الملحية.

(3) **البوتاسيوم:** على الرغم من أن مستويات البوتاسيوم في الدم

قد تبدو طبيعية، إلا أن جميع المرضى الذين يعانون من DKA لديهم استنزاف للبوتاسيوم الكلي في الجسم، وقد يكون هذا الاستنزاف شديداً، لذلك يضاف K⁺ عادة إلى محاليل معاوضة السوائل.

◉ في معظم الحالات يكون إعطاء الأنسولين ومعالجة التجفاف كافياً لتصحيح الحمض الاستقلابي, إلا أنه في حال بلغ تركيز شوارد الهيدروجين أعلى من 100 نانومول/ل فلا بد حينها من إعطاء بيكربونات الصوديوم بشكل وريدي.

A treatment regimen for diabetic ketoacidosis.



التقييم المخبري للحمض الكيتوني

LABORATORY INVESTIGATION

- .A بدايةً، تفحص عينة بول باستخدام شرائط التحليل Strips من أجل تحري وجود الغلوكوز والأجسام الكيتونية في البول.
- .B يتم بعدها إرسال عينة دم وريدي إلى المختبر من أجل التحري عن المستويات البلاسمية لكل من الغلوكوز، الصوديوم، البوتاسيوم، الكلور، اليوريا والكرياتينين.
- .C تؤخذ عينة دم شرياني من أجل التحري عن مستويات غازات الدم.

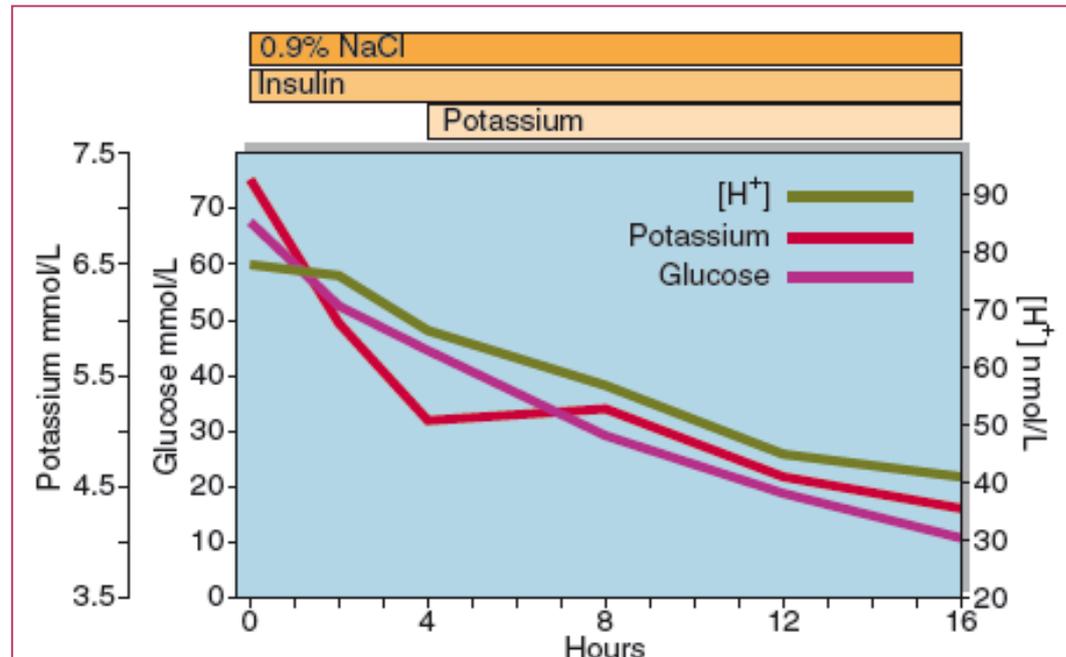
- ⊙ تجدر الإشارة إلى أن ارتفاع مستويات الأجسام الكيتونية في الدم سيتداخل مع اختبار الكرياتينين، وبالتالي لن تكون مستويات الكرياتينين المصلية موثوقة إلا بعد علاج حالة الحمض الكيتوني.
- ⊙ يجب أن تفحص مستويات غلوكوز الدم بجانب سرير المريض (POCT) كل ساعة أثناء معالجة الحمض الكيتوني لحين انخفاض مستويات الغلوكوز لأقل من 15 ميلي مول/ل، وبعدها كل ساعتين.

○ يجب أن يتم التأكد من مستويات الغلوكوز البلازمية مخبرياً حوالي كل 2-4 ساعات.

○ يعتمد تواتر التحري عن غازات الدم على درجة حدة الحماض الكيتوني، ففي الحالات الشديدة يتم إجراؤه كل ساعتين على الأقل في الأربع ساعات الأولى.

○ يتم التحري عن مستويات البوتاسيوم المصلية كل ساعتين في أول 6 ساعات، في حين يتم قياس اليوريا وباقي الشوارد كل 4 ساعات.

Effective treatment of a severe case of diabetic ketoacidosis.



الغيبوبة الناتجة عن ارتفاع الضغط الحلولي غير الكيتوني

HYPEROSMOLAR NONKETOTIC (HONK) COMA

□ بالإضافة إلى حالة الحمض الكيتوني, تعتبر الغيبوبة (الغوما) الناتجة عن ارتفاع الضغط الحلولي غير الكيتوني أحد مضاعفات الداء السكري, حيث تحدث خاصة لدى كبار السن ومرضى السكري من النمط الثاني, وتتطور ببطء على مدى أيام أو أسابيع.

□ تشخيصها:

✓ يكون مستويات الأنسولين في هذه المضاعفة كافية لتلافي الحمض الكيتوني, ولكنها غير كافية لمنع ارتفاع سكر الدم, والتبول الحلولي لدى المريض.

✓ في هذه الحالة, تكون مستويات غلوكوز الدم مرتفعة بشكل كبير جداً (عادة أكثر من 35-50 ميلي مول/ل), مترافقة مع حالة تجفاف شديدة ممايقود إلى حالة فقدان الوعي (الغوما) لدى المريض.

□ علاجها: يشبه علاج حالة الحمض الكيتوني مع مراعاة أن يتم تعويض السوائل ببطء لتجنب الأذيات العصبية, كما أن الجرعات المستخدمة من الانسولين تكون عادة أقل.

الحماض اللبني LACTIC ACIDOSIS

□ أيضاً من حالات خلل استقلاب السكريات في الجسم.

□ تشخيصها:

✓ يحدث **النمط الأول من الحماض اللبني** لدى الأشخاص الذين يعانون من حالات **نقص الأكسجة Hypoxia**, ممايقود إلى الاستقلاب اللاهوائي للسكر وإنتاج اللاكتات بكميات كبيرة في الأنسجة المحيطة.

✓ بينما يحدث **النمط الثاني** من الحماض اللبني نتيجة **خلل في استقلاب اللاكتات في الكبد.**

✓ في كلا الحالتين يحدث حماض استقلابي شديد ($[H^+]$ أعلى من 100 نانومول/ل), كما تتظاهر بارتفاع كبير في مستويات اللاكتات في الدم مع غياب الأجسام الكيتونية.

□ علاجها: يتم علاجها بإعطاء كميات كبيرة من بيكربونات الصوديوم بشكل وريدي لتصحيح حالة الحماض. أو يمكن إجراء تحال dialysed لدم المرض مقابل محلول حاوي على البيكربونات.

SUMMARY (3)

- ⦿ Diabetic ketoacidosis arises from a number of metabolic derangements **caused by insulin lack.**
- ⦿ Treatment is by intravenous **fluids, insulin and potassium.**
- ⦿ **Only in the most severe cases of DKA, sodium bicarbonate should be used.**
- ⦿ Close clinical and biochemical monitoring are required to tailor the management protocol to the individual patient.
- ⦿ Other, much less common, severe metabolic disturbances of carbohydrate metabolism are **hyperosmolar non-ketotic coma and lactic acidosis.**



HYPOGLYCEMIA

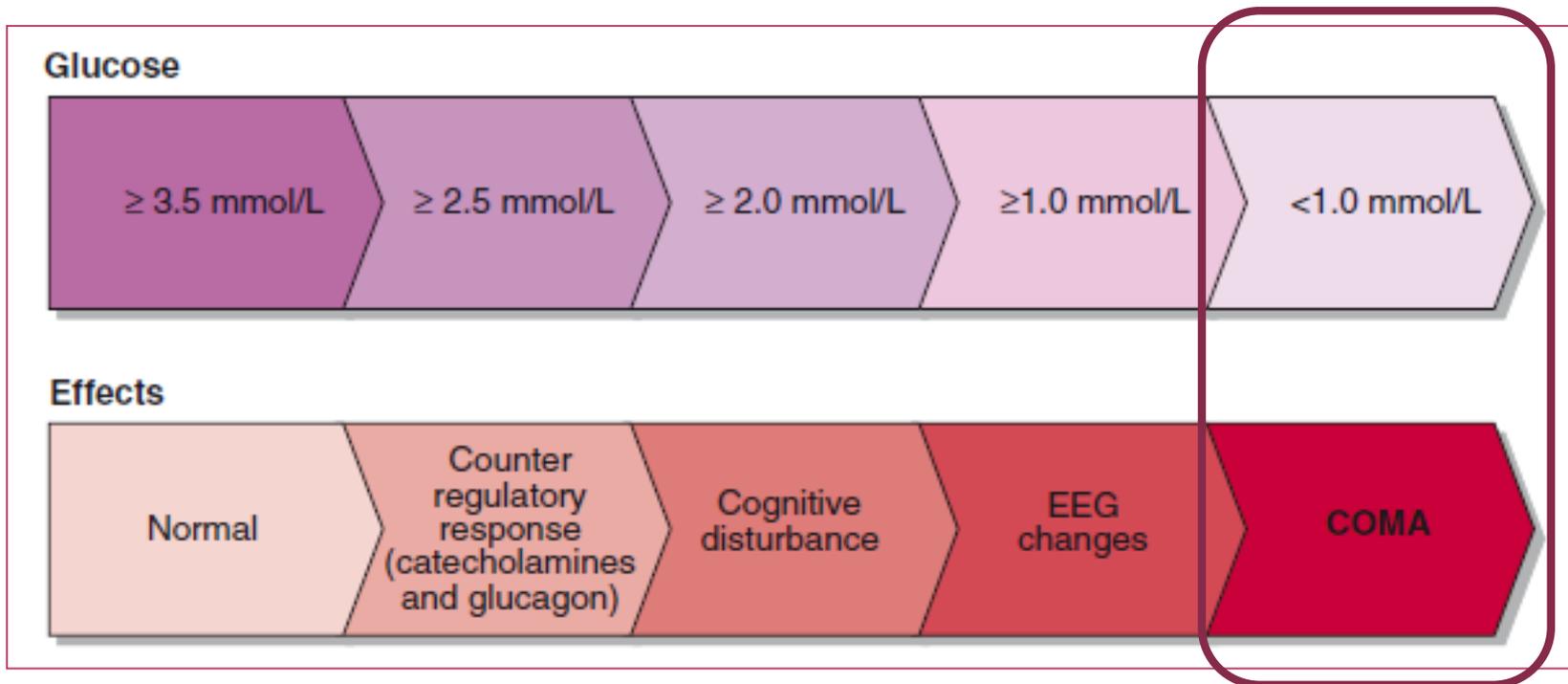
انخفاض سكر الدم HYPOGLYCEMIA

◉ عادة لا تظهر أعراض انخفاض سكر الدم لدى الاطفال والبالغين إلى إذا انخفضت مستويات الغلوكوز لأقل من 2.2 ميلي مول/ل (40 مغ/دل).

A. المظاهر السريرية Clinical effects:

- يؤدي انخفاض مستويات غلوكوز الدم إلى تثبيط إفراز الانسولين, تحفيز إفراز الكاتيكولأمينات (الأدرينالين والنورأدرينالين), الغلوكاغون, الكورتيزول, وهرمون النمو.
- تعزى الأعراض والعلامات النمطية المرافقة لانخفاض سكر الدم إلى الإفراز المفاجئ للكاتيكولأمينات, وتتمثل ب: التعرق, الهز, الدوخة, عدم انتظام ضربات القلب, الشعور بالتعب, والغثيان.
- ونظراً لأن نقص سكر الدم سيققل من إمداد الدماغ الوقود بالغلوكوز الضروري لتغذيته, يجب دائماً البحث عن أعراض الضعف الإدراكي cognitive impairment, والتي تشتمل على: الارتباك confusion, ضعف التركيز, وفي الحالات الأكثر شدة تحدث تشنجات وغيوبة coma.

The clinical effects of hypoglycaemia.



B. معايير التشخيص diagnostic criteria:

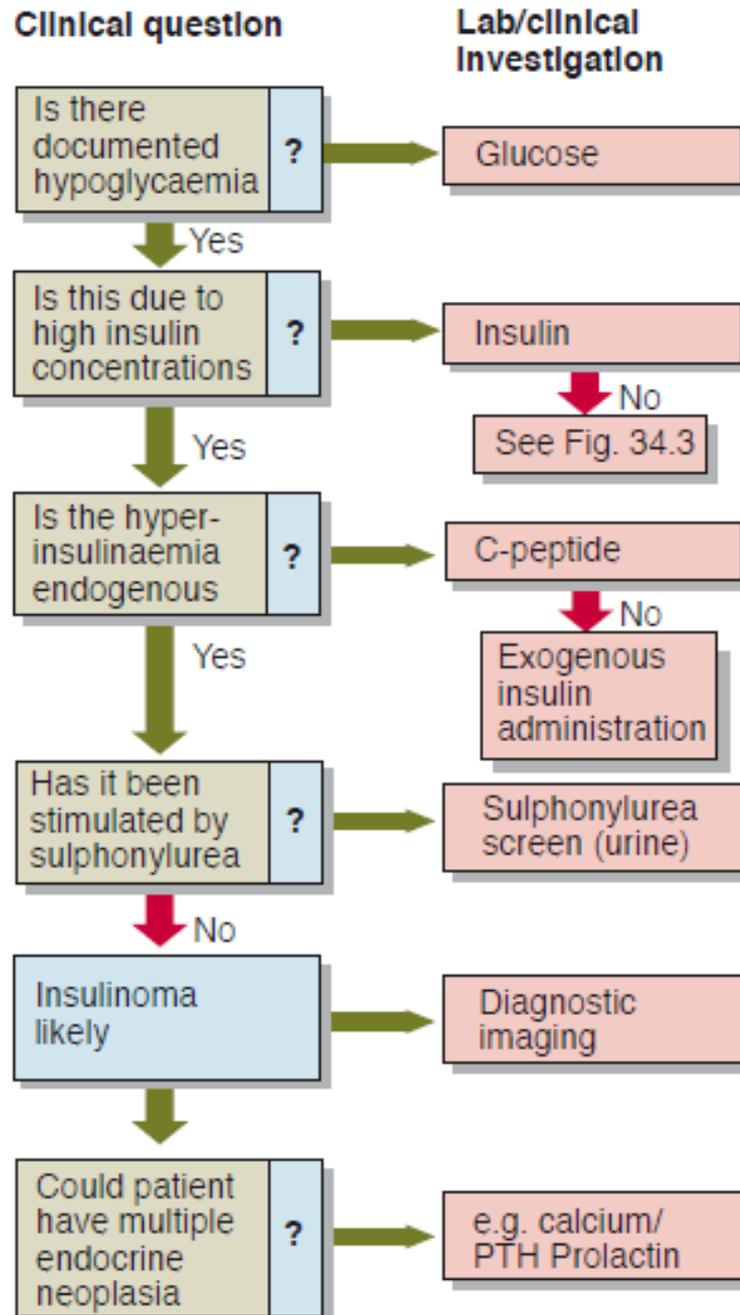
✓ يتم تشخيص انخفاض سكر الدم اعتماداً على وجود ثلاث معايير أساسية وفقاً لما يسمى بثالوث ويل (Whipple's triad).

- (1) يجب وجود أعراض انخفاض سكر الدم.
- (2) يجب وجود تأكيد مخبري لانخفاض سكر الدم.
- (3) يجب تراجع الأعراض بعد إعطاء سكر للمريض.

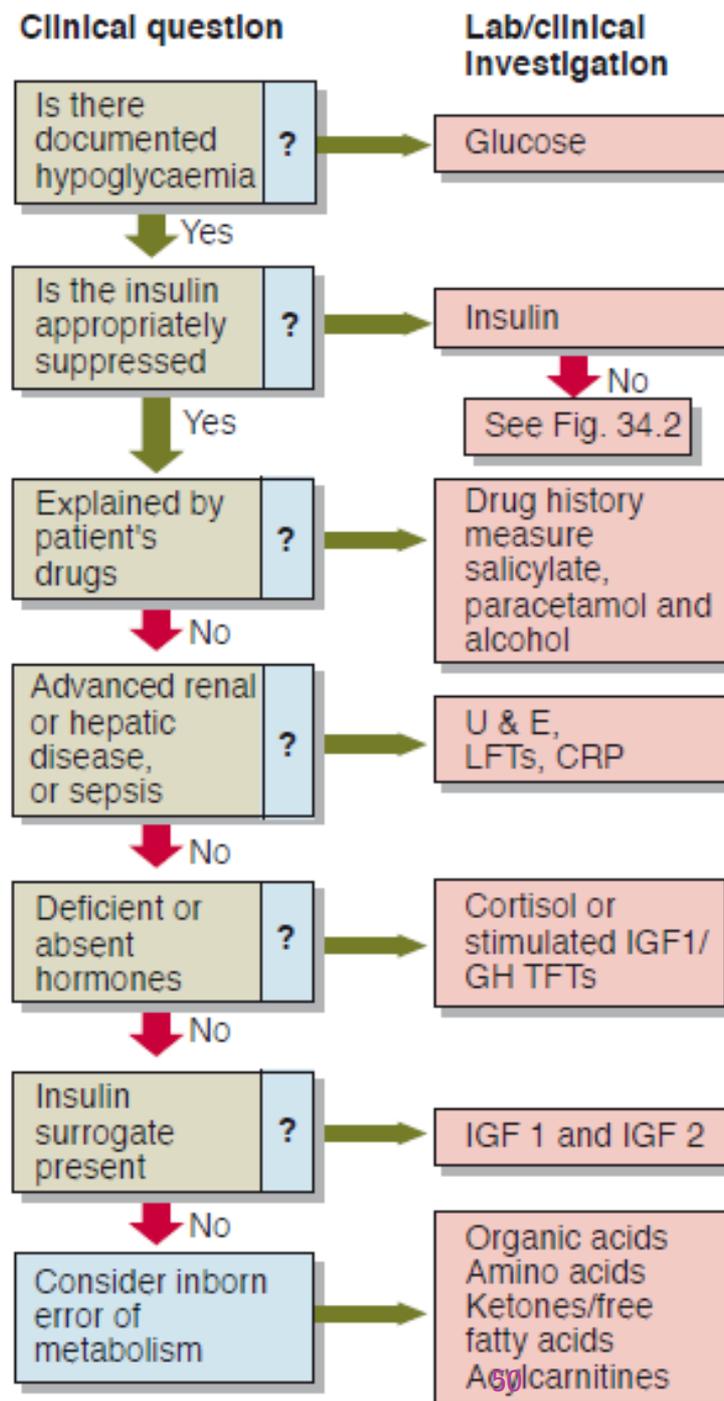
✓ يتم تحريض أعراض نقص السكر من خلال الصيام المطول, ثم تؤخذ عينتي دم إحداها لمعايرة سكر الدم و الأخرى لمعايرة الانسولين وذلك خلال فترة ظهور الأعراض.

✓ تعتبر مستويات الأنسولين المقاسة لدى المريض مهمة جداً من أجل التشخيص التفريقي لأسباب انخفاض سكر الدم.

The differential diagnosis of hypoglycaemia in the presence of high insulin levels.



The differential diagnosis of hypoglycaemia in the absence of high insulin levels.



c. أسباب انخفاض سكر الدم Specific hypoglycaemia causes of

- يمكن تقسيم أسباب نقص السكر في الدم إلى مجموعتين:
1. نقص سكر الدم الصيامي **Fasting hypoglycaemia**.
 2. نقص سكر الدم الناتج عن عامل محفز (نقص السكر في الدم التفاعلي) **Reactive hypoglycaemia**.

1. Fasting hypoglycaemia

- a) ***Insulinoma***. These insulin-producing β -cell tumours of the pancreas may be isolated or part of the wider multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome.
- b) ***Malignancy***. Hypoglycaemia may be found with any advanced malignancy. Some tumours, e.g. retroperitoneal sarcomas, cause hypoglycaemia by producing insulin-like growth factors (IGF).
- c) ***Hepatic and renal disease***. Both the liver and kidneys are capable of gluconeogenesis. Hypoglycaemia may be produced in advanced hepatic or renal impairment.
- d) ***Addison's disease***. Glucocorticoids antagonize the actions of insulin, so hypoglycaemia is occasionally a feature of adrenal insufficiency.
- e) ***Sepsis***. Severe sepsis may be associated with hypoglycaemia; the mechanism is unclear.

2. Reactive hypoglycaemia

a) **Insulin-induced.** Inappropriate or excessive insulin could produce hypoglycaemia.

It is possible to distinguish between exogenous insulin (administered by the patient or someone else) and endogenous insulin by measuring the C-peptide (which is produced by the islet cells along with insulin).

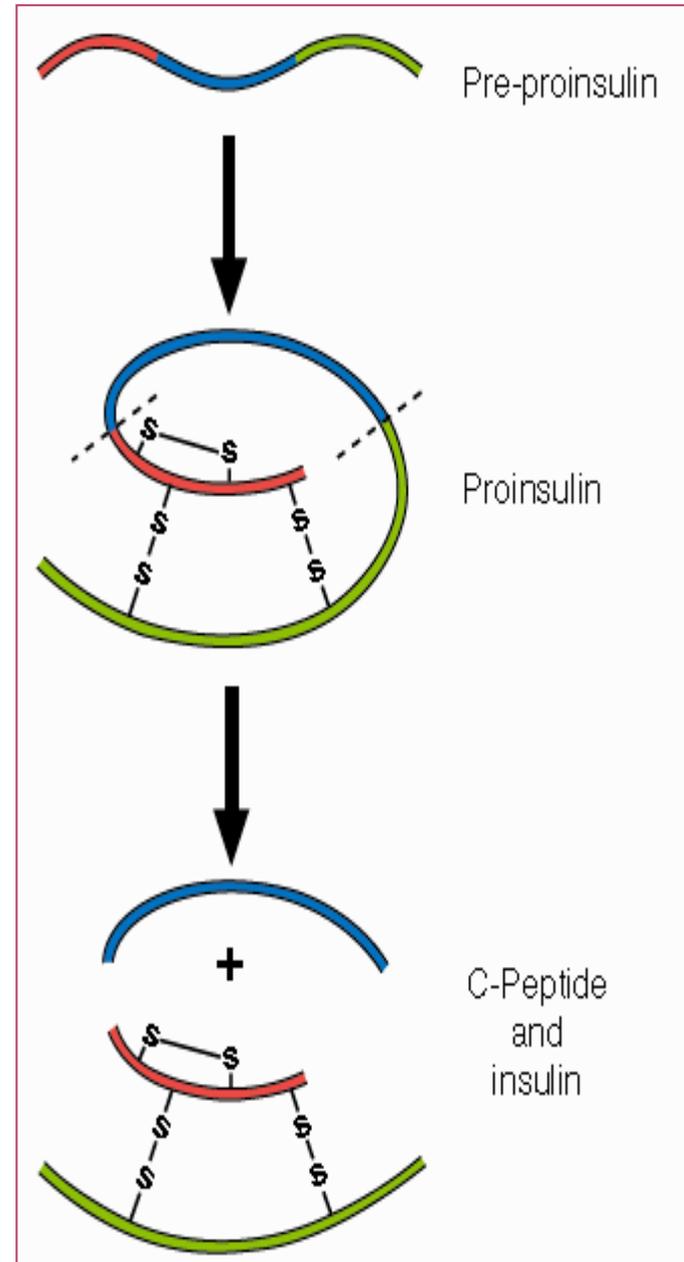
b) **Drug-induced.** Oral hypoglycaemics, e.g. sulphonylureas, can produce hypoglycaemia.

c) **Alcohol.** Hypoglycaemia is not uncommon in alcoholic patients. Mechanisms include inhibition of gluconeogenesis, malnutrition and liver disease.

d) **'Dumping syndrome'**. Accelerated gastric emptying following gastric resection may result in the rapid absorption of large amounts of glucose with a resultant surge of insulin release.

Insulin and C-peptide.

Measurement of C-peptide along with insulin can differentiate between hypoglycaemia due, for example, to an **insulinoma (high C-peptide)** and that due to **exogenous insulin (low C peptide)**.



D. انخفاض سكر الدم لدى مرضى السكري Hypoglycemia in diabetic patients

تكون أسباب انخفاض سكر الدم لدى مرضى السكري غالباً **من النوع التفاعلي Reactive hypoglycaemia** وتتضمن:

1. أخذ جرعة كبيرة من الأنسولين أو السلفونيل يوريا.
2. عدم تناول وارد غذائي كافي من السكريات.
3. ممارسة تمارين رياضية شديدة.
4. تناول الكحول بشكل مفرط.

E. نقص سكر الدم لدى حديثي الولادة Neonatal hypoglycaemia:

يكون بعض حديثي الولادة عرضة للإصابة بانخفاض سكر الدم، ومن أهم الأسباب:

- (a) **الأطفال الخدج:** ويعود انخفاض السكر إلى استنزاف مخزون الغليكوجين مع عدم القدرة على استحداث السكر.
- (b) **الأطفال لأم سكرية:** حيث أن ارتفاع سكر الدم لدى الأم الحامل سيؤدي إلى تضخم في جزر اللانغرهانس لدى الجنين، وبالتالي فرط في إنتاج الانسولين. عند الولادة لن يستطيع الطفل تعديل تأثير الانسولين بالسرعة المطلوبة مما يؤدي إلى انخفاض سكر الدم.
- (c) **تضخم جزر اللانغرهانس Nesidioblastosis:** قد يحدث لدى بعض الأجنة تضخم في جزر البنكرياس حتى لو لم تكن الأم سكرية، والسبب غير معروف.
- (d) **عيوب الاستقلاب الخلقية:** مثل عيوب تخزين الغليكوجين والغالاکتوزيميا Galactosaemia.