مقاومة الأنسولين وعلاقتها بالبدانة والداء السكري وارتفاع الضغط الدموي

الصيدلاني رائد الديري* **الدكتور محي الدين جمعة***
الدكتورة سحر الفاهوم* **الدكتور غسان حمص****

الملخص

تشاهد الشذوذات في استقلاب الغلوكوز والشحوم المتعلقة بالأنسولين لدى مرضى ارتفاع الضغط الدموي غير المعالج والداء السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM والبدانة. ويمكن أن تعزى المشاكل الاستقلابية الملاحظة لدى هؤلاء المرضى إلى المقاومة لفعل الأنسولين وما ينجم عنها من ارتفاع مستويات أنسولين الدم وتدعى المظاهر الموحدة لهذه الحالات بالمتلازمة الاستقلابية metabolic syndrome.

هدف هذا البحث إلى تحديد نسبة تواتر مقاومة الأنسولين عند مرضى الضغط الدموي والداء السكري غير المعتمد علىالأنسولين NIDDM والأشخاص البدينين.

قمنا بمعايرة الأنسولين في البلازما بطريقة الأليزا ELISA وحددنا المجال المرجعي للأنسولين لدى البالغين الأسوياء (٩٢ شخصاً) من الجنسين، فكان المجال المرجعي 5.20-17.92µU/ml وكان مقارباً للمجال المرجعي المحدد عالمياً 5-15µU/ml.

* قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة ـ كلية الصيدلة ـ جامعة دمشق.
** مشفى الأسد الجامعي ـ جامعة دمشق ـ كلية الطب البشري.

عمدنا إلى تحديد مستويات الأنسولين والغلوكوز على صيام (الريق) وبعد ساعتين من إجـراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي OGTT وفق منظمة الصحة العالمية WHO لدى ٢٠ شخصـاً بديناً، وقد وجدنا أن ارتفاع مستويات أنسولين الدم بعد اختبار تحمل الغلوكوز الفموي OGTT لم يستطع أن يعيد مستويات غلوكوز الدم المرتفعة إلى المجال السوي، وذلـك ربمـا بسـبب مقاومة الأنسجة العضلية والشحمية لفعل الأنسولين.

قمنا بتحديد مستويات الأنسولين والغلوكوز على صيام لدى ١٥٠ شخصاً من مرضـى الـداء السكري غير المعتمد على الأنسولين والمشخص حديثاً (٥٠,٦% غير بدين ـ ٤٩,٤% بديناً) وقد وجدنا أن ٥١,٥% من مرضى الـ NIDDM لديهم ارتفاع في أنسولين الدم (٢٠% غير بدين ـ ٣١,٥% بديناً) أي أن مقاومة الأنسولين في الـداء السـكري NIDDM لا تحـرض جميعها بالبدانة. وبذلك فالداء السكري يشتمل على درجات متنوعة من الاضطراب الـوظيفي في الخلايا β البانكرياسية مختلف المنشأ.

قمنا بتحديد مستويات الأنسولين على صيام لدى ٢٢ شخصاً من مرضـى ارتفـاع الضـغط الدموي المشخص حديثاً وغير المعالج. وقد وجدنا أن ٨٢% من هـؤلاء المرضـى لـديهم مستويات أنسولين مرتفعة. في حين أن ١٨% كانت لديهم مستويات أنسولين سـوية، وبـذلك فليس كل مرضى ارتفاع الضغط الدموي لديهم فرط في أنسولين الدم. كمـا أظهـرت هـذه الدراسة أن ارتفاع الضغط الدموي لدى المرضى المقاومين لفعل الأنسولين غالباً ما يترافـق بشذوذات استقلابية كالداء السكري غير المعتمد على الأنسولين وارتفـاع ثلاثـي الغليسـريد إضافة إلى البدانة.

Role of Insulin Resistance in Human Disease (Hypertension - Diabetes Mellitus - Obesity)

R. Deri[*] **M. Jouma**[*]
S.Fahoum[*] **G. Homous**[**]

Abstract

Abnormalities in glucose, insulin, and lipid metabolism are commonly encountered in untreated patients with hypertension, obesity, and non-insulindependent diabetes mellitus (NIDDM). The insulin resistance and resulting hyperinsulinaemia contributed directly to the pathogenesis of these features. These unifying features are called metabolic syndrome "X".

In this light, our intent was to draw attention to the frequency of insulin resistance in our population.

We used the ELISA method for determination of plasma insulin and determined the insulin reference range in 92 healthy adults which was 5.2017.92pLU/ml, approximated the published values 5-15 μU/ml.

WHO criteria for an oral glucose-tolerance test (OGTT) was applied in 20 obeses subjects. We found that hyperinsulinaemia as a result of poor insulin action in subjects who have impaired glucose metabolism finds difficulty in clearing an orally delivered glucose load.

[*]Depat. of Biochemistry and Microbiology – Fac. Of Pharmacy – Damascus University.

[**]Assad University Hospital – Faculty of Medicine – Damascus University.

We determined the levels of fasting blood glucose and insulin in 150 untreated NIDDM subjects whom we categorized into two groups (obese 49.4%non obese 50.6%). We found that 51.5% of NIDDM patients have hyperinsulinaemia > 20μU/ml (obese 31.5%-non obese 20%), thus, obesity does not account for all of the insulin resistance in NIDDM. Our observations suggest that NIDDM is a heterogenous state involving various degrees of 0-cell dysfunction.

We determined the levels of insulin, glucose, cholesterol, and triglyceride in 22 untreated hypertensive patients. We found that 18 patients (82%) are hyperinsulinaemic (23.24±14pLU/ml) whereas 4 patients (18%) have normal insulin level<18μU/ml. Thus, not all hypertensive individuals are hyperinsulinaemic and not all hyperinsulineamics are hypertensive. Our study indicated that hypertension in insulin resistance often associated with specific abnormalities such as; NIDDM, hypertriglyceridemia, and obesity.

مقدمة

لقد أثبت himsworth بعد ٢٧ سنة من اكتشاف الأنسولين أن الأنسولين يبدي كفاءة مختلفة من وقت لآخر لدى المرضى السكريين، وقد اقترح أن يفرق الداء السكري إلى أنواع حساسة للأنسولين وأخرى غير حساسة للأنسولين وذلك تبعاً لمستويات الغلوكوز البلازمية على صيام (الريق) وبعد إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي OGTT.

لقد أظهرت الدراسات الحديثة [10,15] وجود مقاومة لفعل الأنسولين Insulin Resistance تبديها أنسجة العديد من الأشخاص البدينين ومرضى الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين ومرضى ارتفاع الضغط الدموي، وتتجلى هذه المقاومة الملاحظة في الكبد والأنسجة العضلية والشحمية بفرط أنسولين الدم hyperinsulinemia. وقد دعيت هذه الظاهرة بالمتلازمة الاستقلابية.

ويمكن أن تعزى ظاهرة مقاومة الأنسولين إلى ثلاثة أسباب رئيسة (الشكل١):

١- وجود ناتج إفرازي شاذ Abnormal من الخلايا β البانكرياسية.

٢- وجود ضواد جوالة Circulating Antagonists للأنسولين (هرمونية أو غير هرمونية).

٣- وجود عيوب في الأنسجة الهدفية التي يؤثر فيها الأنسولين (عيوب المستقبل وعيوب ما بعد المستقبل).

إن الفهم الحالي لآلية عمل الأنسولين بارتباطه بمستقبله وتفعيل المستقبل ومن ثم شلال العمليات الحيوية الذي يعقب هذا الارتباط قد أسهم إسهاماً كبيراً في تصنيف حالات المقاومة لفعل الأنسولين، وذلك بدراسة منحنيات الجرعة ـ الاستجابة بعد تطبيق تقانة euglycemic clamp technique.

١	٢	٣
ناتج إفرازي شاذ للخلايا بيتا	ضواد الأنسولين الجوالة	شذوذات النسيج الهدفي
آ- جزيئة أنسولين شاذة. ب- تحـول طليعـة الأنسـولين إلـى أنسولين بشكل غيـر كامل.	آ- ارتفـاع مسـتوى الهرمونات المعاكسـة لفعـل الأنسـولين: هرمـون النمـو - الكـورتيزول - الغلوكـاغون - الكتيكولامينات. ب- أضداد الأنسولين. جـ- أضـداد مسـتقبل الأنسولين. د- الأميلين	آ- شـذوذات مسـتقبل الأنسولين ب- شـذوذات بعـد المستقبل

الشكل رقم ـ ١ ـ أسباب مقاومة الأنسولين

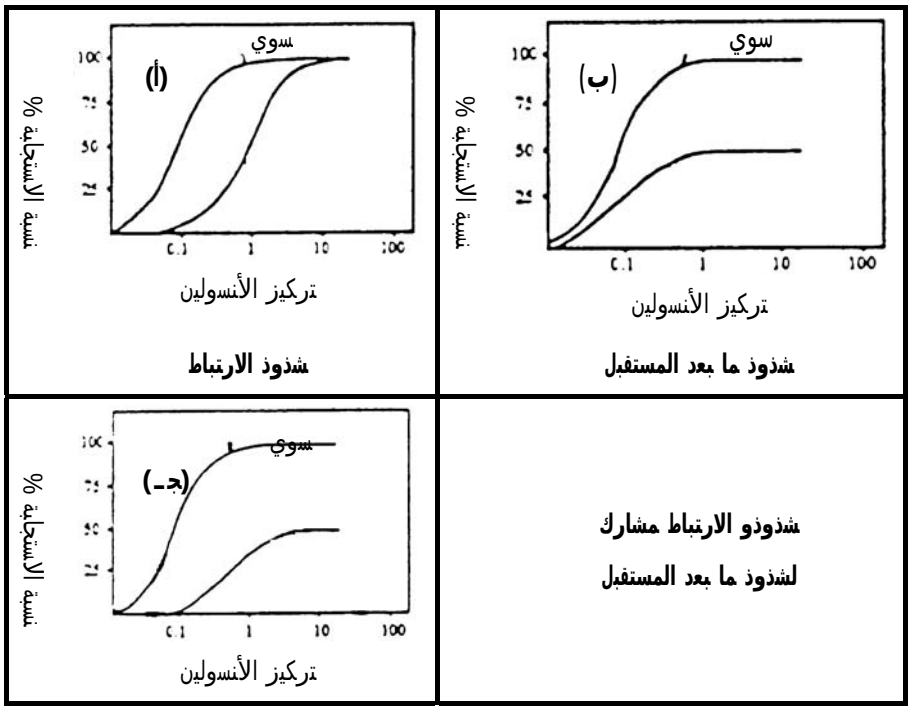
وتشتمل معظم هذه الحالات على:

١- نقـص فـي الحساسـية Decreased sensitivity: حيث يلاحظ في هذه الحالة انخفاض في عدد مستقبلات الأنسولين مما يقود إلـى انزيـاح منحنـى الجرعـة ـ الاستجابة نحو اليمين، مع العلم أن تـأثير الأنسولين الأعظمي لا يتغير في هذه الحالة (الشكل ٢ ـ أ).

٢- نقـص فـي الاسـتجابة Decreased responsiveness: حيث وجد أن العيوب الأساسية الحاصلة فـي آليـات مـا بعـد المستقبل سوف تؤثر في فعـل الأنسـولين وتقود إلى تناقص في التـأثيرات الحيويـة للأنسولين، وتتمثل آلية المعاوضة الحاصلة عندئذ بفرط أنسولين الـدم. (الشـكل ٢ ـ ب).

٣- يمكن أن يلاحـظ وجـود عيـب مـزدوج

ينجم عن تشارك عيوب المستقبل وعيـوب آليات ما بعد المسـتقبل، ويلاحـظ عنـدها تناقص كبير في استجابة الأنسولين العظمى وانزياح منحنى الجرعة ـ الاستجابة نحـو اليمين. (الشكل ٢- د).



الشكل رقم ـ ٢ ـ العيوب المشاهدة لدى مرضى مقاومة الأنسولين

تعد مقاومة الأنسولين مظهراً مميزاً للداء السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM ولتحمل الغلوكوز المضـطرب IGT. وقـد يلاحـظ أن مرضـــــــــــى الـــــــــــ IGT يعانون من مقاومة الأنسولين متوسطة، في حين أن مرضى الـ NIDDM يبدون مقاومة أشـد لتأثير الأنسولين.

وتشير الدراسات [4,11] إلى أن مقاومة الأنسولين قد تنجم أيضاً عن البدانة، إذ تبين أن ارتفاع مقدار غلوكوز الدم الملاحظ لدى مرضى NIDDM البدينين يعزى بنسبة كبيرة إلى مقاومة الأنسولين المحرضة بالبدانة. يمكن للتراكيز العالية للأنسولين الجوال أن تنقص حساسية الأنسجة الهدفية كالعضلات الهيكلية والأنسجة الشحمية تجاه فعل الأنسولين، وعندما تتطور مقاومة الأنسولين المحيطية والكبدية فإن زيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي وانخفاض قبط uptake الغلوكوز سوف تقود إلى زيادة في مستويات غلوكوز الدم وهذا بدوره ينبه الخلية على إفراز كميات كبيرة من الأنسولين.

١- المرضى والطرائق

١-١- الأسوياء والمرضى

تمت الدراسة على ٣٢٤ شخصاً موزعين على النحو التالي:

الجدول رقم ـ ١ـ المجموعات الرئيسية المدروسة

الجنس	مجموعة الأسوياء	مجموعة البدينين	مجموعة فرط الضغط (٣ غير بدين ـ ١٩ بدين)	مجموعة السكريين النمط الثاني (٩٦ غير بدين ـ ٩٤ بدين)	
				غير معالج	معالجة بالسلفونيل يوريا
ذكر	٥٣	٦	٩	٧٧	٣٠
أنثى	٣٩	١٤	١٣	٧٣	١٠

تراوحت أعمارهم بين ٩٢-١٤ عاماً.

١-٢- المواد والطرائق

- **معايرة الأنسولين:** قمنا بمعايرة الأنسولين بطريقة:

(1-Step Sandwich. Elisa Assay) باستخدام طواقم .B.M. ومجموعة من المصول المعيارية بتراكيز مختلفة. ولا يؤثر استخدام المصول اليرقانية أو الشحمية في نتائج هذه الطريقة، كما أنه لا يجوز استخدام العينات المنحلة بسبب تحرر الأنظيمات المخربة للأنسولين Insulinase من الكريات الحمر.

- **معايرة الغلوكوز:** عايرنا الغلوكوز بطريقة غلوكوز أكسيداز - Glucose Oxidase وكان المجال المرجعي ٧٥-١١٠ مغ/د.ل. (n=92).
- **معايرة ثلاثي الغليسريد:** عمدنا إلى

معايرة ثلاثـي الغليسـريد بالطريقـة الأنزيمية. المجال المرجعـي ٢٠٠-٥٠ مغ/د.ل.

- **معايرة الكولسـتيرول:** تمـت معـايرة الكولستيرول بالطريقة الأنزيمية. المجال المرجعي ٢٠٠-٠٠ مغ/د.ل.

٢- نتائجنا العملية

أما من الناحية التحليلية فقد اسـتبعدنا المصـول المنحلة بسبب تحرر الأنسولين مـن الكريـات الحمراء. تم تحديد المجال المرجعي للبالغين لدى ٩٢ شخصاً (٢٣ ذكـراً، ٣٩ أنثـى) تراوحـت أعمارهم بين ٦٥-١٧ عاماً، كما تمت معـايرة الغلوكوز على صيام لـدى البـالغين. وتـراوح المجال المرجعي للأنسولين لدى البالغين 5.20- 17.92 μU/ml.

منافشة النتائج:

يوضح الشكل (٣) توزع قيم الأنسـولين لـدى البالغين حيث تأخذ القيم شكل منحنـي التوزيـع الطبيعي.

ولدى مقارنة نتائج دراستنا مـع نتـائج بعـض الدراسات العالمية التي طبقت طريقة مماثلة فـي المعايرة، وجدنا المجال المرجعي فـي دراسـتنا $\left(\overline{X} \pm 2SD\right)$ مفارياً للمجال المرجعـي المحـدد عالميـاً 5-15 (D. Cook et al 1990). μU/ml.

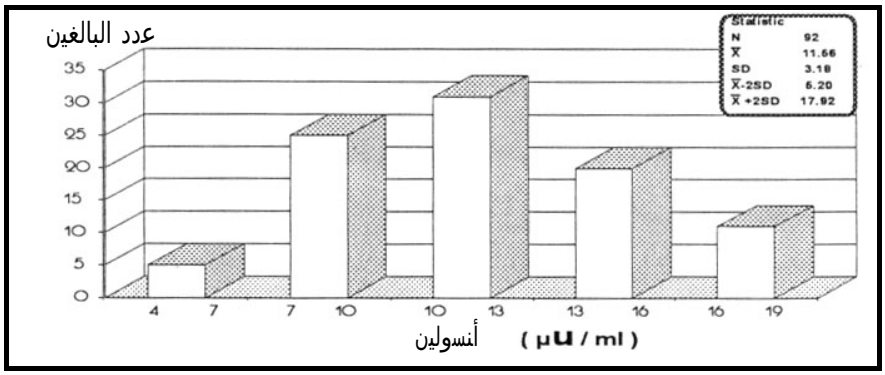
٢-١- تحديد المجال المرجعي

لتحديد المجال المرجعي للأنسولين قمنا باختيـار أشخاص أصحاء ظاهرياً وليست لديهم أية قصة عائلية أو شخصية للداء السكري وليست لـديهم مشاكل غدية أو اضطرابات في الجهاز الهضمي، حيث قمنا بتحديد الـ (Body Mass Index) BMI لكل شخص وذلك تبعاً للمجموعة العمرية التي ينتمي إليها ـ الجدول (٢).

الجدول رقم ـ ٢ ـ

الـ BMI الطبيعي لكل فئة عمرية بالمقارنة مع المجال العالمي [11]

No.	الفئة العمرية	BMI kg/m^2	BMI kg/m^2 (11)
١	١٩-٢٤	١٦-٢٤,٧	١٩-٢٤
٢	٢٥-٣٤	١٨-٢٥,٦	٢٠-٢٥
٣	٣٥-٤٤	٢١-٢٧,٤	٢١-٢٦
٤	≥ ٤٥	٢٧,٤-٢٩	٢٤-٢٩



الشكل رقم ـ ٣ ـ

توزع قيم الأنسولين لدى البالغين الأسوياء

٢-٢- تحديد مستويات الغلوكوز والأنسـولين لدى البدينين بعد إجراء اختبـار تحمـل الغلوكوز الفموي OGTT:

قمنا في مشفى الأسد الجامعي بـإجراء اختبـار تحمل الغلوكوز الفموي OGTT تبعـاً لمنسـب لمنظمة الصحة العالمية على ٢٠ شخصاً بـدينياً تراوحت أعمارهم بين ٨٠-١٨ سنة. وقد طلبنـا من الأشخاص البدينين والأسـوياء صـيام ١٤ ساعة على الأقل قبل الاختبار، وقد أُخذ بالحسبان عدم وجود مشاكل صحية، خاصة الاضطرابات في الجهاز الهضمي.

وتم تصنيف الأشخاص البدينين تبعـاً لمنسـبين الأول يأخذ بالحسبان كتلة الجسم الكلية (Body Mass Index) BMI إذ اعتبر البدين كل مـن تجاوزت كتلة الجسم الكلية لديه ٢٩ كغ م^{٢}.

أما المنسب الثاني فيعـد محـدداً هامـاً للبدانـة الشحمية Adiposity Obesity وهو Waist / Waist/Hip Ratio (WHR) حيث تم قيـاس محيط الخصر في مستوى السرة ومحيط الورك، واعتبر البدين كل من تجاوزت نسبة الـ WHR لديه ١.

- تم تحديد مستويات الغلوكوز والأنسـولين على صيام وبعد سـاعتين مـن إعطـاء الأشـخاص الأسـوياء والبـدينين مـن الغلوكوز حلت في ٣٠٠ مل ماء، وتمـت زيادة مقدار الغلوكوز في حالات البدانـة الشديدة WHR>1.5 [17].
- كما عمدنا إلى تحديد مستويات الغلوكـوز

والأنسولين لدى ٥ أشخاص أسـوياء و٣ أشخاص بدينين من المجموعـة نفسـها؛ وذلك بفواصل زمنية متعاقبـة؛ (٠-١٥-٣٠-٦٠-١٢٠ دقيقة) وذلك لقياس مـدى استجابة الخلايا β البانكرياسـية لإفـراز الأنسولين لدى البدينين مقارنة بالأشخاص الأسوياء.

مناقشة النتائج:

يلاحظ ارتفاع تراكيز الأنسولين على صيام لدى غالبية الأشخاص البدينين، كما تبـدي تراكيـز الأنسولين بعد OGTT ارتفاعـاً كبيـراً (لـدى ٤٥%) يعادل ٣ أضعاف المسـتوى الأساسـي مقارنة بالأشخاص الأسوياء.

حيث لـوحظ أن منطقـة اسـتجابة الغلوكـوز والأنسولين خلال الفواصل الزمنيـة المتعاقبـة لتحمل الغلوكوز الفموي كانت مرتفعة ارتفاعـاً كبيراً لدى البدينين مقارنـة بالأسـوياء، وتتفـق نتائجنا هذه مـع بعـض الدراسـات العالميـة [11,15].

ويستدل من هذه النتائج أن زيادة الأنسولين الدم المشاهد بعد OGTT لـم تسـتطع أن تخفـض مستويات الغلوكوز المرتفعة المشاهدة لدى غالبية البدينين،وذلك ربما بسبب المقاومة التي تبـديها أنسجة هؤلاء الأشخاص لفعل الأنسولين.

وتبين الدراسـات [2,7] أن اسـتمرار ارتفـاع مستويات الأنسولين الصائمي لدى البدينين يشير إلى أن تقويض الأنسولين لدى البدينين يختلـف عن تقويضه لدى الأسوياء وذلك بسبب ارتفـاع الـ BMI. كما أن استقلاب الغلوكوز على صيام وما بين الوجبات لا يعتمد بشـكل كلـي علـى الأنسولين (فقط ٢٥%) وهذا يعنـي أن ارتفـاع أنسولين الدم على صيام المشاهد لدى العديد مـن البدينين قد يعزى إما إلى الخلل في حركية إفراز الأنسولين من الخلايا β البانكرياسية حيث يفرز والحالة هذه بشكل مستمر على عكس ما يفـرز لدى الأسوياء بشكل نبضات.

أو قد يعزى هذا الارتفاع إلى وجود خلـل فـي تصفية Clearance الأنسولين من قبـل الكبـد، ذلك أن البدانة المركزية (WHR) تؤدي نتيجـة للتحلل الشحمي إلى ارتفاع مستويات الحمـوض الدسمة الحرة FFA، وهذا الارتفاع إضافة إلـى زيادة في أكسدة FFA يبطئ مـن اسـتخلاص وتدارك الأنسولين في الكبد لدى البدينين.

وهذه العوامل مجتمعة تساهم في إبقاء مسـتويات الأنسولين الجوالة مرتفعة ثم تسبب نقصـاً فـي الحساسية ذلك أن فرط أنسولين الدم على صـيام وبعد OGTT لدى البدينين يتعلق بمـدة البدانـة (ليس بشدتها) وبتحمل الغلوكـوز المضـطرب [17].

٣-٢- تحديد مستويات الأنسولين والغلوكـوز لدى مرضى الداء السكري غير المعتمـد على الأنسولين NIDDM:

تشكل مقاومة الأنسولين عاملاً مهماً وأساسياً لدى مرضى NIDDM حيث يلاحظ ارتفاع واضـح

في مستويات غلوكوز الدم الصائمي وفي تراكيز الأنسولين الصائمي.

لذلك قمنا بمعايرة الأنسولين والغلوكوز لدى ١٥٠ مريضاً سكرياً NIDDM ومشخصين حديثاً (ذكراً ٧٧، أنثى ٧٣) تراوحت أعمارهم ٩٢-١٤ سنة، كما حددنا الـ BMI لكل شخص، واعتبر البدين كل من تجاوزت كتلة الجسم الكلية لديه ٢٩ كغ م^{2}. وكانت نسبة الأشخاص البدينين ٤٩,٤%. وبعد تحديد مستويات الأنسولين الصائمي قمنا بتصنيف مرضى هذه المجموعة إلى ثلاث مجموعات رئيسة الجدول (٣). حيث تمت الإشارة إلى وجود ارتفاع في أنسولين الدم إذا كانت تراكيز الأنسولين الصائمي أكبر من انحرافين معياريين فوق المتوسط الحسابي للأشخاص الأسوياء $\left(\overline{X} \pm 2SD\right)$ أي Insulin > 17.92 15 μU/ml.

كما عمدنا إلى تصنيف هذه الحالات تبعاً لمستويات الغلوكوز الصائمي، إذ اعتبرنا أن الغلوكوز بين ١١٠-١٦٠ ملغرام/دل يعبر عن مستويات غلوكوز منخفضة نسبياً، في حين اعتبرنا أن الغلوكوز الأعلى من ١٥٠ ملغ / دل يعبر عن مستويات غلوكوز مرتفعة - الشكل (٨).

الجدول رقم - ٣ - مجموعات الـ NIDDM الرئيسة

مجموعة مرضى الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين		
	٥٠,٦% غير بدين	٤٩,٤% البدينون
أنسولين منخفض	%٧,٣	%١,٣
أنسولين سوي	%٢٣,٣	%١٦,٦
أنسولين مرتفع	%٢٠	%٣١,٥

مناقشة النتائج

- أظهرت نتائج دراستنا أن ٥١,٥% من مرضى الـ NIDDM لديهم فرط في أنسولين الدم hyperinsulinemia (٣١,٥% بديناً - ٢٠% غير بدين).

كما أظهرت النتائج وجود فرط أنسولين الدم لدى ٢٠% من مرضى الـ NIDDM غير البدينين؛ وهذا ربما يشير إلى مقاومة الأنسولين المشاهدة لدى مرضى NIDDM لا تترافق دائماً بوجود بدانة.

وتتفق هذه النتائج مع نتائج الدراسات العالمية [7, 17, 18] التي تبين أن فرط أنسولين الدم الناجم عن مقاومة الأنسولين لا يمكن

رده إلى البدانة فقط نظراً لوجود العديد من مرضى الـ NIDDM غيـر البـدينين والمقاومين للأنسولين.

- بينت نتائج هذه الدراسة أن مرضى الـ NIDDM المقاومين للأنسـولين أبـدوا نوعين من ارتفاع مسـتويات الغلوكـوز الصائمي:

١- ارتفاع صـريح ١٥٠ ملـغ/دل فـي مستويات الغلوكوز الصائمي (٩,٨% بديناً، ٥,٨% غير بدين) وقد ترافـق هذا الارتفاع بتفاوت في قيم أنسـولين الدم حيـث لـوحظ وجـود تراكيـز >30μU/ml لدى ٤% من المرضى، في حـين لـوحظ وجـود تراكيـز محصورة بين 18-30μU/ml لـدى ١١% من المرضى. الجدول (٤).

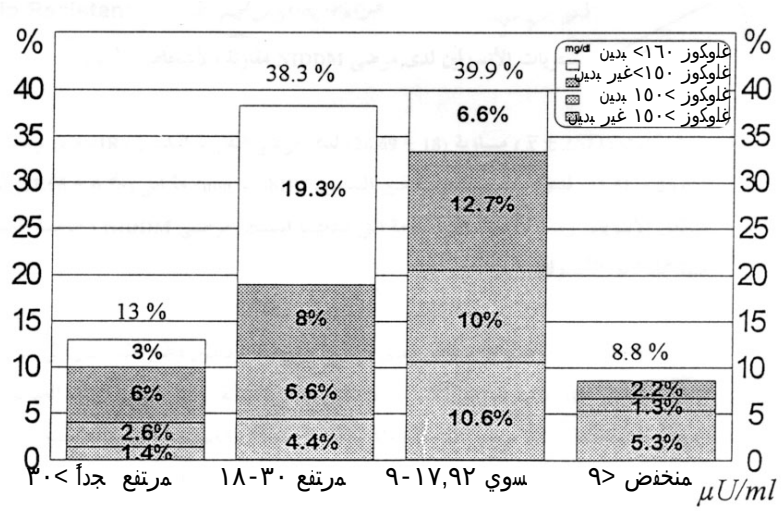
ويعتقد أن فرط غلوكوز الدم الصريح الملاحظ لدى هؤلاء المرضى قد ينجم إما عن عيب وحيـد يتمثـل بـنقص حساسية الأنسجة تجاه فعل الأنسولين ويتظاهر هذا العيب بقـيم أنسـولين < 30μU/ml ، أوقـد يـنجم عـن المشاركة ما بين انخفاض حساسـية الأنسجة تجاه فعل الأنسولين وعيوب ما بعـد المسـتقبل (أي فـي شـلال العمليات الحيوية للأنسولين)؛ ويسبب هذا العيب المزدوج فرط أنسولين الدم > 30μU/ml (الجدول ٤).

الجدول رقم ـ ٤ ـ

توزع قيم الأنسولين والغلوكوز لدى مرضى NIDDM

الأنسولين الصيامي μU/ml		غلوكوز على صيام (الريق)					
		١١٠-١٥٠			١٥٠ <		
			بدين	غير بدين		بدين	غير بدين
		%			%		
مرتفع	٣٠ <	٣٦,٣	٣	٦	١٥	٢,٦	١,٤
	١٨-٣٠		١٩,٣	٨		٦,٦	٤,٤
سوي	٩-١٧,٩٢	١٩,٣	٦,٦	١٢,٧	٢٠,٦	١٠	١٠,٦
منخفض	٩ >	٢	-	٢	٦,٦	١,٣	٥,٣

٢- مستويات غلوكوز منخفضة نسبياً ١١٠-١٥٠ ملغرام/دل (٢٢,٣% بديناً - ١٤% غير بدين) حيث تشير هذه المعطيات إلى أن زيادة أنسولين الدم المترافقة مع هذه المستويات قد استطاعت - إلى حد ما - معاوضة مقاومة الأنسولين لدى هؤلاء المرضى وذلك بقدرتها على تخفيض تراكيز الغلوكوز الصائمي (الشكل ٤).

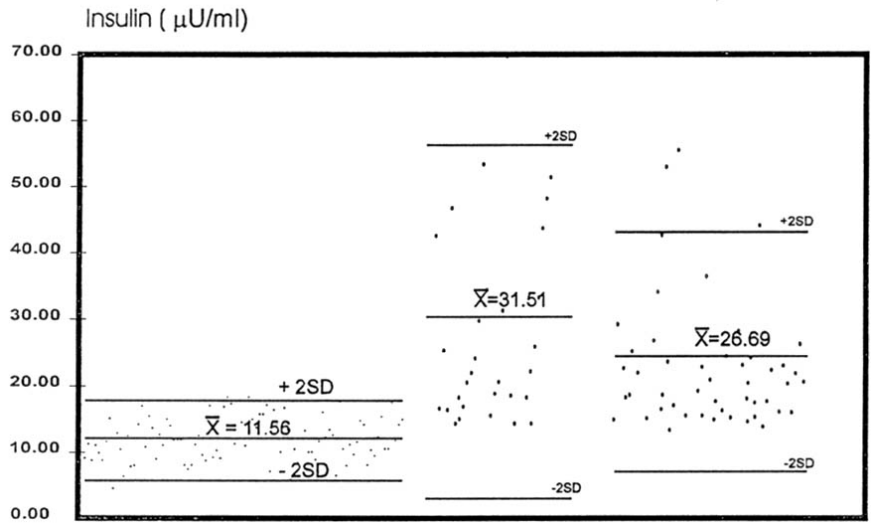


الشكل رقم - ٤ - توزع قيم الأنسولين والغلوكوز لدى مرضى NIDDM

يظهر الشكل (٥) أن تراكيز الأنسولين لدى مرضى الـ NIDDM البدينين المقاومين للأنسولين ولدى مرضى الـ NIDDM غير البدينين المقاومين للأنسولين كانت مرتفعة ارتفاعاً واضحاً عن المجال المرجعي المحدد لدى البالغين الأسوياء.

حيث كانت $\left(\overline{X} \pm 2SD\right)$ مساوية (١٨ ± ٢٦,٦٩) لدى مرضى المقاومة البدينين (ob - IR) ومساوية (٢٦,٠٢ ± ٣١,٥١) لدى مرضى المقاومة غير البدينين (non - obIR) مقابل (٦,٣٦ ± ١١,٥٦) لدى البالغين الأسوياء. وهذا قد يعود إلى المقاومة التي تبديها أنسجة مرضى NIDDM وخاصة الكبدية منها تجاه تأثير الأنسولين.

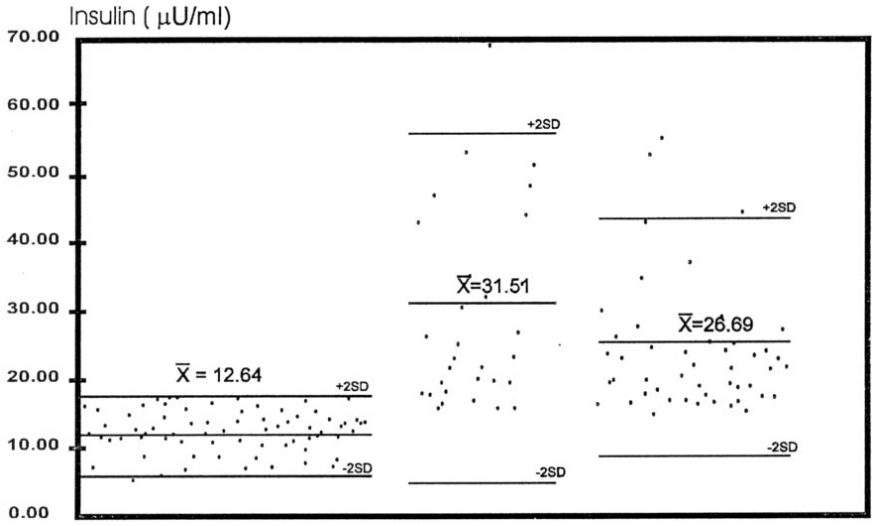
وتشير الاختلافات في قيم الأنسولين لدى مرضى المقاومة البدينين وغير البدينين إلـى أن فـرط أنسولين الدم ومن ثم شدة مقاومة الأنسـولين لا تتعلق دائماً بالبدانة، وهذا مرده إلى أن العديد من العيوب المشاهدة لدى مرضى المقاومـة تتعلـق بالخلل في شلال العمليات الحيوية للأنسولين الذي يعقب ارتباط الأنسولين بمستقبله، وهذا بدوره لا يتعلق بكون الشخص بديناً أم غير بدين.



الشكل رقم ـ ٥ ـ

مستويات الأنسولين لدى مرضى NIDDM مقارنة بالأشخاص الأسوياء

كما أظهرت نتائج دراسـة هـذه المجموعـة أن تراكيز الأنسولين كانت متفاوتة في ارتفاعها لدى مرضى NIDDM حيـث يظهـر الشـكل (٦) مستويات الأنسولين لدى المقاومين البدينين (١٨ ± ٢٦,٦٩) ولـدى المقـاومين غيـر البـدينين (٢٦,٠٢ ± ٣١,٥١) ولدى المرضـى الـذين لا يعانون مـن فـرط أنسـولين الـدم (٦,٣٤ ± ١٢,٦٤).



الشكل رقم ـ ٦ـ مستويات الأنسولين لدى المقاومين البدينين وغير البدينين

وبذلك فإنه لا يمكن أن يعلل فرط غلوكوز الـدم الصائمي المشاهد لدى مرضى NIDDM إلـى مقاومة الأنسولين وإنما قد ينجم عن خسـارة أو تحطم أو وجود خلل وظيفي Dysfunction في الخلايا β البانكرياسية يؤدي إمـا إلـى تـوافر مستويات سوية للأنسولين µU/ml 9-17.92 أو مستويات منخفضـة < ٩ وذلـك تبعـاً للحالـة الفيزيولوجية المرضية لهذه الخلايا.

وإن المستويات السوية للأنسولين الملاحظة لدى ٣٩,٣% من مرضى الـ ـ NIDDM (٢٣,٣% بديناً ـ ١٦,٦% غير بدين) تمثل استجابة طبيعية لخلايا β البانكرياسية إلا أنها مترافقة بحساسـية منخفضة نسبياً وهذا ما يفسـر ازديـاد تراكيـز غلوكوز الدم الصائمي لدى هؤلاء المرضى.

في حين يسـتدل مـن المسـتويات المنخفضـة للأنسولين الملاحظة لدى ٨,٦% (١,٣% بديناً ـ ٧,٣% غير بدين) على وجود خلل وظيفـي أو تخرب جزئي في الخلايا β البانكرياسية، أي أن استجابة هذه الخلايا (السعة الإفرازيـة) تكـون متناقصة مما يقود إلى زيادة في حساسية الجـزء المتبقي منها، إلا أنها لا تستطيع في النهايـة أن تخفض مسـتويات غلوكـوز الـدم الصـائمي المرتفعة.

ويمكن لتصنيف مرضى الـداء السـكري غيـر المعتمـد علـى الأنسـولين NIDDM إلـى

مجموعات رئيسية ثلاث تبعاً لمستويات الأنسولين الصائمي (منخفضة ـ سوية ـ مرتفعة) مع الأخذ بالحسبان مستويات غلوكوز الدم الصائمي المقابلة.

وعلى هذا فإن نتائج دراستنا تتفق مع الدراسات العالمية [2, 11, 18] في أن الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين هو حالة متغايرة المنشأ Heterogenous تتضمن درجات متنوعة من الاضطراب الوظيفي للخلايا β البانكرياسية ومن مقاومة الأنسولين.

٢-٤- تحديد مستويات الأنسولين لدى مرضى ارتفاع الضغط الدموي:

يمكن للمستويات المرتفعة للأنسولين أن تسبب ارتفاعاً في الضغط الدموي إما بتنبيه الأعصاب الودية التي تحرر الكاتيكول أمينات، أو أنها تسبب تغيرات في النمو الوعائي مؤدية إلى زيادة ثانوية في المقاومة الوعائية المحيطية، أو تؤدي إلى زيادة احتباس الصوديوم.

قمنا بتحديد مستويات الأنسولين على صيام لدى ٢٢ شخصاً من مرضى ارتفاع الضغط الدموي غير المعالج والمشخص حديثاً. وقد تراوحت أعمارهم بين ٦٨ –١٦ سنة.

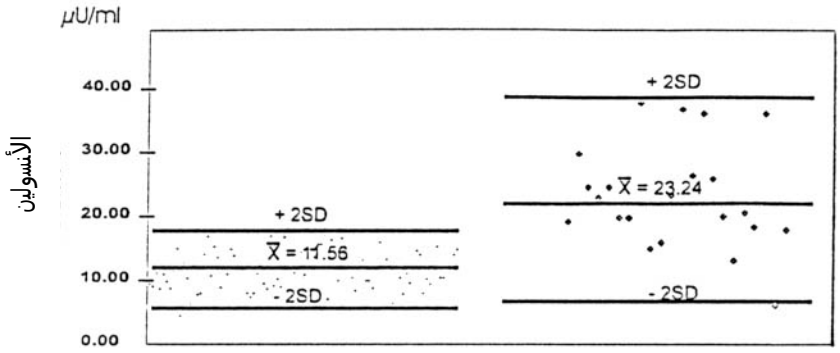
وبعد تحديد الضغط الشرياني والانبساطي لكل مريض، عمدنا إلى تحديد الـ BMI وWHR لكل مريض حيث يعد BMI>29 kgm^{-2} مقياساً للبدانة وWHR>1 مقياساً للبدانة الشحمية، وقد أخذت بالحسبان الفئة العمرية لكل مريض. كما قمنا بمعايرة الغلوكوز والكولستيرول وثلاثي الغليسريد لدى هؤلاء المرضى.

مناقشة النتائج:

بينت نتائج دراستنا أن تراكيز الأنسولين لدى ٨٢% من مرضى ارتفاع الضغط الدموي كانت مرتفعة ارتفاعاً واضحاً عن المجال المرجعي المحدد لدى البالغين الأسوياء.

إذ كانت $\left(\overline{X} \pm 2SD\right)$ مساوية (١٤ ±٢٣,٢٤) لدى مرضى الضغط مقابل (٦,٣٦ ± ١١,٥٦) لدى الأسوياء الشكل (٧). وهذا يعود إلى مقاومة الأنسولين لدى هؤلاء المرضى والتي تؤدي إلى ارتفاع مستويات الأنسولين.

كما أظهرت هذه النتائج أن ١٨% من مرضى هذه المجموعة يملكون مستويات سوية من الأنسولين مما يشير إلى أنه ليس كل مرضى ارتفاع الضغط الدموي يملكون مستويات مرتفعة من الأنسولين. وتتفق هذه النتائج مع نتائج بعض الدراسات العالمية [3, 6, 16].



الشكل رقم ـ ٧ ـ مستويات الأنسولين لدى الأسوياء ومرضى ارتفاع الضغط الدموي

كما بينت هذه الدراسة أن معظم مرضى ارتفـاع الضغط الدموي الذين يملكون مستويات مرتفعـة من الأنسولين يملكون شذوذات إضـافية حيـث كانت نسبة الأشخاص البدينين فقط مـن هـؤلاء المرضى ١٨،١٨%، في حين لوحظ أن ٣١,٨% من مرضى هذه المجموعـة بـدينون ويملكـون مستويات TG مرتفعة، كما أظهرت هذه النتـائج أن نسبة مرضى الـ NIDDM البدينين كانـت ١٣,٦٣%. كما لوحظ أن ١٨,١٨% من مرضى هذه المجموعة البدينين مصابون بالداء السـكري غير المعتمد على الأنسولين ويعانون من ارتفاع مستويات ثلاثي الغليسريد.

ويستدل من هذه النتائج أن معظم مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يملكون مستويات مرتفعة مـن الأنسولين يعانون من بدانـة مركزيـة مترافقـة بزيادة مستويات الغلوكوز وثلاثـي الغليسـريد، وغالباً ما يكون مرد ذلك إلى المقاومة التي تبديها أنسجة هؤلاء المرضى تجاه فعل الأنسولين حيث تمت معاوضة ذلك بارتفاع أنسولين الدم. لـذلك فإننا نؤكد ضرورة ضبط مسـتويات الغلوكـوز وثلاثي الغليسريد لدى هؤلاء المرضى إضافة إلى ضرورة ضبط مستويات الأنسولين لديهم وذلـك باستخدام بعض الأدوية التي تحسـس الأنسـجة الهدفية لفعل الأنسولين metformin.

الاستنتاج:

١- أظهرت نتائج هـذه الدراسـة أن ارتفـاع مستويات الغلوكوز والأنسولين بعد اختبار تحمل الغلوكـوز الفمـوي OGTT لـدى الأشخاص البدينين يقود إلى كشف ظـاهرة مقاومة الأنسولين لدى هؤلاء الأشـخاص؛ ذلك أن معدلات استهلاك الغلوكـوز بعـد الوجبة الطعامية Post - Prandial تعتمـد

اعتماداً رئيسياً على حساسية الأنسجة العضلية والشحمية للأنسولين، أي أن البدانة تؤدي دوراً هاماً في حدوث مقاومة الأنسولين وعندما تترافق هذه الحالة مع عدم تحمل الغلوكوز فإن آلية المعاوضة تتمثل بفرط أنسولين الدم الشديد.

٢- نؤكد ضرورة تقيد الأشخاص البدينين ـ البدانة المركزية ـ ببرامج الحمية بشكل كامل بهدف تخفيض التوضعات الشحمية البطنية، إذ إن هذا التخفيض سوف يقود إلى إنقاص مستويات الغلوكوز والأنسولين المرتفعة ومستويات الحموض الدسمة الحرة FFA.

٣- إن معايرة الأنسولين والغلوكوز على صيام (الريق) لدى مرضى الداء السكري يعد مقياساً هاماً في تحديد الطريقة التي سوف يتم من خلالها تدبير المرضى، حيث أظهرت نتائج دراستنا أن مستويات أنسولين الدم على صيام لدى مرضى الـ NIDDM ربما تكون منخفضة أو سوية أومرتفعة مقارنة بالأشخاص الأسوياء،ويتضح من خلال ذلك أن هناك اختلافاً جوهرياً في استجابة الخلايا β البانكرياسية في الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين. حيث لوحظ ارتفاع مستويات غلوكوز الدم مترافقة مع انخفاض في مستويات الأنسولين، كما لوحظ ارتفاع مستويات غلوكوز الدم مترافقة مع مستويات سوية / أو مرتفعة من الأنسولين في حالات مقاومة الأنسولين.

٤- أظهرت هذه الدراسة أن ٤٩,٤% من الأشخاص المصابين بالسكري غير المعتمد على الأنسولين بدينون وقد كانت نسبة السكريين الذين لديهم تراكيز أنسولين مرتفعة ٣١,٥% مما يشير إلى وجود حساسية الأنسولين المنخفضة لديهم والتي قد تكون نتيجة لبدانتهم. كما كانت نسبة السكريين غير البدينين المقاومين لفعل الأنسولين ٢٠%، وربما يشير ذلك إلى أن مقاومة الأنسولين لدى مرضى فرط غلوكوز الدم على صيام (الريق) لا تنجم فقط عن البدانة.

٥- بينت نتائج هذه الدراسة أن معظم مرضى ارتفاع الضغط الدموي الذين يعانون من فرط أنسولين الدم يملكون شذوذات استقلابية كالداء السكري وفرط شحوم الدم إضافة إلى البدانة.

كما أظهرت دراستنا أن فرط أنسولين الدم يشاهد لدى ٨٢% من مرضى ارتفاع الضغط الدموي وهذا يشير إلى أن ارتفاع مستويات أنسولين الدم ربما تكون هي السبب في ارتفاع الضغط الدموي عند هؤلاء المرضى.

إلا أننا نؤكد ضرورة تخفيض الشذوذات الاستقلابية المشاهدة لدى مرضى الضغط الدموي وتخفيض مستويات أنسولين الدم المرتفعة؛ وذلك

بهدف زيادة حساسية أنسجة هؤلاء المرضى لفعل الأنسولين ولاستقلاب الغلوكوز والشحوم.

المصادر

1- Bogardus C, stonek, etal: Jclin Invest 1984;73:1185.

2- Bryan William (1994) insulin resistance: The Shape of things to come. Lancet 1994 1. 344: 521-23. 121 - 153.

3- Eleuterio F. et al (1990): insulin Sensitivity and hypertension. Journal of hypertension 1990, 8 (suppl 7): S 169-173-

4- Fink RI, Kolterman OG, Griffin. J, etal: J Clin Invest 1983; 71: 1523.

5- Fluckey - JD, Hickey - MS etal: J-ApplPhysiol. 1994 sep; 77(3): 1087 - 92.

6- Fuller JH (1985) Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. Hypertension 7: 113-7.

7- Garvev WT, Defsky JM, etal: Diabetes 1985.. 34: 222.

8- Himworth HP. Diabetes Mellitus: its differentiation into insulin - Sensitive and insulin - insensitive types. Lancet 1936 I. 127-30.

9- Hod ge - AM; Zimmet - pz: Baillieres Clin - Endocrinol - Metab. 1994 Jul; 8(3): 577 - 99.

10- Jeppsen. J, Zhou. My, chen. y,D, Reaven GM: Diabetes-care. 1994 oct; 17(10): 093-9.

11- Jerrold M.Olefsky et al (1992): insulin resistance in man, Diabetes Mellitus.

12- Kashiwagi A, Andrews J, etal: J clin In-,,est 1983; 72: 1246-

13- Kissebah AH, Peiris AN :Biology of regional body fat distribution:1989I.5:83-109.

14- Kurtz AB, Nabarro JDN. Diabetologia 1980;19:329.

15- Reaven GM (1988) :Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595 - 1607.

16- Sims EAH. Berchtold P(1982): obesity and hypertension. Mechanisms and implications for management. JAMA 247: 49 -52.

17- SO' Rahilly, A Hattersley, A Vaay, H Gray (1994)-. insulin resistance as the major cause of impaired glucose tolerance. Lancet 1994, 344: 585-890.

18- Tong. P, Thomas. T. etal-. Lancet 1995 Feb 11; 345: 357-8.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: ١٩٩٥/١٠/٣٠

تاريخ قبوله للنشر: ١٩٩٦/٤/٤