

الباب الثالث

الأسباب والاضطرابات الوظيفية

" كل مرض معروف السبب موجود له الشفاء "

(أبقراط).

بالرغم من أن الداء السكري قد عُرف من قديم الزمان وعاش مع الإنسان آلاف السنين، كما هو ثابت من المخطوطات القديمة، إلا أن انتشاره قد طفر طفرة كبيرة في العصر الحديث.

إن الذي حدث والذي تغير مع حضارة العصر الكثير مما كان له أثر بالغ على أجسامنا، ويتمثل ذلك فيما يلي:

أولاً: عندما طالت أعمار الناس نسبياً بسبب التقدم الهائل في العلوم الطبية، وأمکن القضاء على كثير من الأمراض المعدية، وهي العدو الأول لسن الطفولة والشباب - امتد بالأجسام الزمن لتصبح عرضة لما كان يطلق عليه أطباء مصر القدماء "التحلل الداخلي". وهو تعبير شيق جامع لكل ما نحاول أن نصنّفه اليوم في فئات مثل الداء السكري وتصلب الشرايين، وأمراض المناعة الذاتية وضمور خلايا الجهاز العصبي، وغير ذلك.

ثانياً: ارتكزت حضارة العصر على الإيقاع السريع والعمل الدقيق المكثف الذي يصاحبه القلق والتوتر.

ثالثاً: تسببت حضارة العصر في الحد من حركة الجسم عند الأصحاء بسبب اختراع السيارة والمصعد، والجلوس صباحاً ومساءً.

رابعاً: جلبت حضارة العصر وفرة الغذاء للقادرين لاسيما الحلويات والدهون. واجتمع الإفراط في الكمية مع سوء اختيار اللذيذ طعمياً والمهلك صحياً.

خامساً: نشرت الحضارة العصرية التدخين بأنواعه.

واجتماع كل أو بعض هذه العناصر لا تستطيع تحمله إلا قلة قليلة من الأجسام تتميز بتراكيب داخلية مقاومة.

ولما كان جسم الإنسان بآلياته الداخلية قد تطّبع في الأصل على التكيف مع الطبيعة بغذائها ونقائها وهدوئها، وحركته الدائبة وسطها، فقد داهمت الحياة العصرية

- التي هي في حقيقتها نتاج عقله وخياله - بعناصرها الجديدة التي لا طاقة للأجسام على التكيف البيولوجي معها.

في الواقع أن ما سبق هو في الصميم ..!! فبنظرة شاملة نستطيع القول: إن الداء السكري عند الغالبية هو مرض عدم قدرة بعض الأجسام " ذات الخلل غير المنظور" في التراكيب والآليات الداخلية على التكيف مع الحياة العصرية بما جلبته من توتر عصبي وإفراط في الأكل وغير ذلك.

وبهذا المفهوم يتضح لنا أن الداء السكري هو في حقيقته قصور في التركيب الوراثي يظهره سوء العوامل المكتسبة من البيئة والتي استفحلت في زماننا المعاصر.

ونحن لا نستطيع حتى الآن أن نصحح هذا القصور الوراثي - وإن كان من المأمول أن يحدث ذلك يوماً ما بتطبيق وسائل نقل المادة الوراثية - ومن هنا كان اختيارنا لاسم "الداء السكري" بما يحمله المعنى من استمرار وجود القصور الداخلي، حتى وإن اختفت الأعراض.

لكننا نستطيع أن نمنع العوامل المؤدية إلى تفاقم هذا القصور واستفحاله. وبذلك نستطيع أن نجعل هذا القصور الوراثي كامناً غير مؤثر إلى حد كبير..!!

الفصل الأول

أسباب الداء السكري

تختلف أسباب المرض اختلافاً كاملاً في كل من نوعي الداء السكري الأساسيين، وهما الداء السكري رقم (١)، والداء السكري رقم (٢)، فهما في الحقيقة لا يمتان بصلية إلى بعضهما إلا عن طريق الأعراض.

ويعتبر الداء السكري من النوع الأول أو رقم (١) هو الأكثر غموضاً في تفاصيل الأسباب الحقيقية، والأشدّ تحدياً من حيث إيجاد طرق فعالة للشفاء التام عند الأشخاص المصابين أو الوقاية منه عند الأشخاص المعرضين للإصابة به.

العوامل المسببة للداء السكري يعزي حدوث هذا المرض أساساً إلى وجود خلل كامن في جهاز المناعة بسبب استعداد وراثي، تظهره عوامل مكتسبة من البيئة، ولا نعرف تفاصيل ما يحدث بالضبط، ولكن من المرجح تلاحم ثلاثة عوامل على التوالي: **رقم (١)**

١ - الاستعداد الوراثي وهو مختلف تماماً عن الاستعداد الوراثي للداء السكري رقم (٢).

٢ - عوامل من خارج الجسم، ومن أشهرها الإصابة ببعض الفيروسات على الأرجح.

٣ - التهاب النسيج المحيط بالخلايا المنتجة للإنسولين في البنكرياس مما يؤدي إلى خلل في إفراز الإنسولين، وتدمير خلايا الإنسولين بواسطة الخلايا المناعية.

معظم المرضى بالداء السكري رقم (١) يتشابهون فيما يسمى بفصائل الأنسجة التي تعتمد على مكونات مورثة - مثل فصائل الدم. وقد أمكن تحديد فصائل الأنسجة وذلك عند نقل الأعضاء، وكذلك أمكن تحديد المنطقة المسؤولة في جسم المادة الوراثية عن حدوث الداء السكري رقم (١).

(١) الاستعداد الوراثي

ولا يعرف كيف يورث الاستعداد للداء السكري رقم (١). فالدراسة الوراثية في العائلات التي ينتشر فيها هذا المرض لم تكشف عن نمط واحد يسهل متابعته. ولذلك يصعب التنبؤ بما سوف يصيب أبناء مريض السكري رقم (١) - وأقصى ما أمكن معرفته أن نسبة الإصابة في الأطفال المولودين لمريض السكري رقم (١) ليست عالية، إذ هي في حدود ٥ - ١٠ في المائة. وكذلك نسبة الإصابة في التوائم المتوافقة أقل من

٥٠ في المائة، مما يدل على أن العامل وحده لا يكفي، وإنما لابد من اكتساب عامل ضار من البيئة، كالإصابة بالفيروسات.

ويحاول العلماء بشكل متواصل الكشف عن العوامل الوراثية التي تسبب الداء السكري على أمل أن يجدوا دواء أو طريقة في فهم و علاج ومكافحة هذا المرض المستشري. وما بين فترة وأخرى تطالعنا الدوريات العلمية عن اكتشاف مورث (جين) مسبب لهذا المرض. و تلك بعض من هذا الجينات التي تم اكتشافها و التي يعتقد أن لها دور في الإصابة بهذا المرض:

١- جين الإنسولين Insulin:

يمثل الإنسولين حجر زاوية في الداء السكري . ولكن لم يكتشف إلا في بعض التغيرات البسيطة وفي نسبة قليلة من المصابين بالداء السكري. شكل (١٩).

٢- جين مستقبلات الإنسولين Insulin Receptor:

يقوم الإنسولين على الارتباط على قطع على جدار الخلية تسمى " مستقبلات ". وهذه المستقبلات هي التي توصل الإشارات من الإنسولين إلى داخل الخلية وتأثر بالتالي في التفاعلات الكيميائية للخلية.

إن التغير في هذه المستقبلات هو الذي يضعف أو يقوي استجابة الجسم إلى الإنسولين. وإذا ضعفت الاستجابة يرتفع مستوى السكر في الدم. ومقارنة بالتغيرات الموجودة في مورث الإنسولين فإن العلماء وجدوا أكثر من أربعين شكلاً من المتغيرات التي قد تطرأ على مورث مستقبلات الإنسولين، وهذه التغيرات أضعفت استجابة الجسم للإنسولين وأدت بالتالي إلى الداء السكري، شكل (٢٠).

٣- جين إتش إن إف ٤ أي HNF4A.

هناك على الأقل خمسة تغيرات في هذا المورث قد تؤدي إلى الداء السكري. أربعة من هذه التغيرات تؤدي إلى الداء السكري الذي يصيب الشباب، وواحدة مرتبطة بالنوع الثاني من الداء السكري. ووجد أن عدد محدود من الأسر المصابة بالسكر لديها هذه التغيرات. و هذا يوحي أن هذه التغيرات تحدث في عدد قليل من المصابين بالداء السكري، شكل (٢١).

كشفت الدراسات في السنوات القليلة الماضية عن شبهة ارتباط بين الإصابة ببعض الفيروسات وبين ظهور الداء السكري رقم (١). وقد سيقت عدة أدلة لتأكيد ذلك، منها:

- ظهور أعراض المرض بصورة مفاجئة أو حادة، في الأغلب خلال فصلي الخريف والشتاء، وهو موسم انتشار الأوبئة الفيروسية كنزلات البرد والأنفلونزا وغير ذلك.
- أمكن عزل بعض هذه الفيروسات من داخل خلايا بيتا المفرزة للإنسولين في البنكرياس.
- ثبوت وجود جينات Genes - مادة الوراثة - بعض الفيروسات متحدة مع جينات المريض في منطقة الوراثة المشار إليها.
- حقن بعض الفيروسات في الحيوان يؤدي إلى ظهور الداء السكري رقم (١).

وجود خلل مناعي سابق للإصابة بالداء السكري رقم (١) شبه مؤكد، ويحتمل أن يكون أثره بإحدى طريقتين:

(١) بطريقة مباشرة، حيث يتمكن الفيروس من مهاجمة خلايا بيتا المفرزة للإنسولين ويغزوها، ثم ينجح في شل وظيفتها وتدميرها.

(٢) بطريقة غير مباشرة، حيث يتمكن الفيروس من الاتحاد بالشفرة الوراثية المختصة بالمناعة ويتوجبه صنع الأجسام المضادة ضد الآفات الضارة التي تغزو الجسم. وعندئذ يتمكن الفيروس من خداع هذه الشفرة المناعية وتوجيهها توجيهاً خاطئاً خطيراً لصنع الأجسام المضادة داخل الخلايا المناعية، وللتصدي لخلايا بيتا المنتجة للإنسولين في البنكرياس بدلاً من التصدي لأعداء الجسم، وبذلك تشل وظيفتها ثم تسبب تدميرها بعد ذلك بالاشتراك مع الخلايا المناعية المتخصصة في قتل الخلايا المعادية. ويمكن بالفعل اكتشاف هذه الأجسام المضادة المصنعة على وجه الخطأ ضد خلايا الإنسولين في دم معظم المصابين بالداء السكري رقم (١)، وذلك خلال سنة من ظهور أعراض المرض شكل (٢٢).

وعند تدمير خلايا بيتا المنتجة للإنسولين، تنفرد الخلايا الملائمة - خلايا ألفا - المنتجة لهرمون الجلوكاجون بالعمل في غياب أو فقد الإنسولين، وهي ذات نشاط عكسي وتستطيع زيادة السكر في الدم زيادة كبيرة.

(٣) الخلل المناعي

وعلى ذلك، فإن التغيير الأساسي في الداء السكري رقم (١)، هو تدمير الخلايا المنتجة للإنسولين في البنكرياس، وانفراد الهرمونات المضادة بالعمل على زيادة السكر في الدم زيادة كبيرة - على عكس الداء السكري رقم (٢) حيث تبقى الخلايا المنتجة للإنسولين على حيويتها إلى أمد طويل...!!

العوامل المسببة للداء السكري

رقم (٢)

أما الداء السكري رقم (٢) الذي يمثل غالبية المرضى، فتظهر أعراضه في الغالب حول سن الأربعين أو بعدها، وتختلف أسباب هذا المرض تماماً عن أسباب الداء السكري رقم (١) - وهي مازالت غامضة، بل إنها تمثل أحد الألغاز الطبية الكبيرة في عالمنا الحاضر. ومن المؤكد أنها مركبة من أكثر من عامل.

وهناك على الأقل خمسة عوامل متشابكة تتفاعل مع بعضها البعض، وتصاحب حدوث الداء السكري رقم (٢) وهذه العوامل هي:

١- الاستعداد الوراثي.

٢- السمنة.

٣- السن.

٤- الجنس (الذكر أو الأنثى).

٥- الأثر الحضاري.

فالبدناء المنحدرون من عائلات سكرية، وبلغوا من العمر ما بين ٣٥-٤٠ عاماً، مهياون أكثر من غيرهم للإصابة بالداء السكري. ونود أن نؤكد لهؤلاء أن الخطوة الأولى للوقاية من السكري هي الاحتفاظ بوزن الجسم المناسب، لأن السمنة تجعل أنسجة الجسم أقل استجابة للإنسولين، فتتهك البنكرياس ويؤدي ذلك إلى الداء السكري.

الفصل الثاني

الجزر البنكرياسية ومرض السكري

إن البنكرياس عبارة عن غدة مركبة تنشأ في الجنين بشكل جيبي خارجيين من المعى البدائي يرتبطان مع بعضها ليكونا سلسلة من الأنبيبات المتفرعة المؤلفه من طبقة واحدة من الخلايا غير المتخصصة. بعدها تخصص هذه الخلايا لتكون الخلايا العنابية وخلايا القنوات وخلايا الجزر. ويتألف البنكرياس من نسيج خارجي الإفراز يقوم بإفراز الأنزيمات البنكرياسية التي تلعب دوراً في عملية الهضم، ونسيج صماوي يتألف من جزر لانجر هانز - الجزر البنكرياسية - في الإنسان على ما يقارب 1 - 2 مليون جزيرة والتي تشكل حوالي 1 - 2% من كتلة البنكرياس . وتكون الجزر البنكرياسية غنية بالأعصاب الودية Sympathetic ونظيرة الودية Parasympathetic. وتترتب خلاياها بشكل حبال Cords غير منتظمة تنفصل عن بعضها البعض بأوعية شعرية وجيوب وتشير الدراسات النسيجية إلى وجود نوعين رئيسيين من الخلايا في الجزر البنكرياسية هما الخلايا ألفا α - Cells التي تمثل مصدر الجلوكاجون والخلايا بيتا β - Cells التي تعد مصدر الإنسولين. وهناك خلايا أخرى قليلة العدد هي الخلايا D التي تمثل مصدر السوماتوستاتين البنكرياسي، والخلايا F مصدر الببتيد المتعدد البنكرياسي. ويوجد في بعض الأنواع مثل خنازير غينيا نوع آخر من الخلايا يسمى خلايا جاما Gamma Cells. كما أن هناك خلايا من نوع E. ونظراً لمحدودية المعلومات المتوفرة عن هذه الخلايا فإنه لا يمكن اعتبارها خلايا رئيسية يتميز بها البنكرياس شكل (23).

يعد الإنسولين أحد الهرمونات اللازمة للنمو الطبيعي والتطور. علاوة على ذلك فإن الإنسولين هو الهرمون الوحيد الذي يقلل مباشرة مستويات الجلوكوز في الدم. وأن معظم الهرمونات الأخرى إن كان لها تأثير على أيض الجلوكوز فإنها تعمل على رفع مستوياته في الدم. ويؤدي نقص الإنسولين المطلق إلى إنتاج الجلوكوز بشكل عالي وتحلل الدهون وتكوين الأجسام الكيتونية وتحلل البروتينات وأخيراً الموت وإن فهم كيمياء الإنسولين وتأثيراته الحيوية يعد ضرورياً لكي نفهم فسيولوجيا الكربوهيدرات الطبيعية وغير الطبيعية شكل (24).

الإنسولين Insulin

كيمياء الإنسولين

إن الإنسولين عبارة عن بروتين مكون من 51 حمضاً أمينياً، ووزنه الجزيئي حوالي 6000 دالتون. ويتكون جزيء الإنسولين من سلسلتين : السلسلة "A"، والسلسلة

"B" متصلتين ببعضهما بجسور ثنائية الكبريت وتتألف السلسلة A- من ٢١ حامضاً أمينياً، بينما تتكون السلسلة B- من ٣٠ حامضاً أمينياً. وتوجد رابطة داخل السلسلة ثنائية الكبريت تربط بين الحامضين الأمينين السادس والحادي عشر في السلسلة A-. وهناك اختلافات قليلة في التركيب الأولي للإنسولين الموجود في الفقاريات المختلفة. أما في الثدييات، فإن الاختلافات تتحدد بالمواقع ٨، ٩، ١٠ في السلسلة A وفي الموقع ٣٠ في السلسلة B. وبالرغم من أن هذه الاختلافات لا تغير بشكل واضح من الكفاءة الحيوية للإنسولين في الثدييات عند استعماله في علاج الداء السكري، إلا أن هذه الاختلافات تكفي لجعل الإنسولين مادة مستضدة Antigenic في بعض المرضى. وعندما يصبح الأفراد مقاومين للإنسولين لأحد أنواع الحيوانات فإنهم يستجيبون عادة للإنسولين من نوع آخر من الحيوانات. ويتم تخليق الإنسولين في الشبكة الإندوبلازمية بشكل جزيئة كبيرة تدعى بري برو إنسولين Preproinsulin. بعدها يتحول البري برو إنسولين بسرعة إلى برو إنسولين Proinsulin تحت تأثير إنزيم البروتياز Protease وذلك بإزالة ٢٣ حامضاً أمينياً. ويفترض وجود هذا الإنزيم في الشبكة الإندوبلازمية. ويتكون البرو إنسولين من سلسلة واحدة مؤلفة من ٨١ أو ٨٦ حامضاً أمينياً اعتماداً على نوع الحيوان. بعد ذلك يتحول البرو إنسولين إلى الإنسولين ببطء داخل حبيبات محاطة بأغشية تحتوي على إنزيمات Peptidases الضرورية لهذه العملية وينطوي البرو إنسولين مكوناً السلسلتين A و B المرتبطتين مع بعضهما بالجسور الثنائية الكبريت. ويفصل الببتيد الرابط C- من البرو إنسولين، ثم تتحرك الحبيبات نحو غشاء الخلية لغرض تحرير محتوياتها. وقد يتحرر مع الإنسولين إلى الدم البرو إنسولين و الببتيد الرابط C-. وعندما يكون الإفراز سريعاً، فإن البرو إنسولين قد يشكل حوالي ٢٠٪ من الفعالية المناعية للإنسولين الموجود في الدم. أما الببتيد الرابط C فليس له أي فعالية حيوية. ويدور الإنسولين في الدم بشكل غير مرتبط ويتراوح نصف عمره حوالي ٥ دقائق في الإنسان. ويتجزأ في الكبد والكلية. والإنزيم الرئيس المسئول عن تجزئة الإنسولين هو جلوتاثيون إنسولين دي هايدروجيناز الكبدية والذي يعمل على تجزئة الهرمون إلى السلسلة A والسلسلة B.

آليات عمل الإنسولين:

يظهر الإنسولين تأثيراته من خلال ارتباطه بالمستقبلات الموجودة على غشاء الخلية شكل (٢٥). ويتألف مستقبل الإنسولين من وحدة ألفا subunit - α ووحدة بيتا subunit - β مرتطبتين مع بعضهما بجسور ثنائية الكبريت. وتحتوي الوحدة ألفا على موقع ارتباط الإنسولين، أما الوحدة بيتا فتحوي على موقع للتأثير يوسين كاينيز. وتقع وحدات subunit - α ألفا خارج الخلية، في حين تمتد الوحدة بيتا عبر غشاء الخلية. ويؤدي ارتباط الإنسولين بالوحدة ألفا إلى تنشيط الفسفرة الذاتية للوحدة بيتا.

وعندما تتفسفر، فإن الوحدة بيتا الذاتية للمستقبل تعد ضرورية لإظهار تأثير الإنسولين. وقد لوحظ أنه بعد ما يرتبط الإنسولين بالمستقبل في الخلايا المعزولة أو المزروعة، فإن معقد الهرمون والمستقبل يتم إدخاله إلى داخل الخلية. بعدها تجري سلسلة من الأحداث داخل الخلية يتحرر فيها الإنسولين من مستقبله. وبغض النظر عن الدراسات الواسعة، فإن الآلية التي بواسطتها يظهر الإنسولين تأثيراته داخل الخلية لا تزال غير معروفة، وتشير المعلومات الحديثة إلى دور التايروسين كإينز الموجود في مستقبل الإنسولين في إظهار تأثيرات الإنسولين. وهناك آليات أخرى تشير إلى أن الإنسولين يظهر تأثيراته من خلال تكوين الرسول الثاني أو من خلال أيونات الكالسيوم أو ربما من خلال التأثير المباشر للإنسولين على التراكيب الخلوية.

أهم وظائف الإنسولين

١- العمل على نقل الجلوكوز والأحماض الأمينية والأحماض الدهنية من الدم إلى داخل خلايا الجسم عبر الغشاء الخلوي للخلية، وتشجيع أكسدة الجلوكوز داخل الخلية، وذلك عن طريق تنشيط بعض الإنزيمات إلى تشارك في تحول الجلوكوز إلى حمض البيروفيك.

٢- تنشيط عملية تحول الجلوكوز إلى جليكوجين - النشا الحيواني - خاصة في الكبد والعضلات.

٣- الحد من عملية تحول الجليكوجين إلى جلوكوز.

٤- تقليل عملية تحويل المركبات غير الكربوهيدراتية مثل الأحماض الأمينية والدهنية إلى جلوكوز.

٥- تحفيز عملية تكوين المواد الدهنية والتقليل في نفس الوقت من عملية هدم هذه المواد.

٦- المساعدة على تخليق وتكوين المواد البروتينية، والتقليل أيضاً من تكسير وهدم هذه المواد.

مضادات الإنسولين

تشمل مضادات الإنسولين بعض الهرمونات مثل الجلوكاجون، والكلوتيزول، وهرمون النمو، والأدرينالين، والبرولاكتين، وهرمون الثيروكسين وكذلك الإستروجينات. كما تشمل مضادات الإنسولين الأجسام المضادة للإنسولين، وكذلك زيادة الأحماض الدهنية الحرة. وينتج عن عمل هذه المضادات، الإقلال من عملية أكسدة الجلوكوز وحدوث مقاومة لعمل الإنسولين داخل خلايا الجسم. وقد تنشأ مقاومة لعمل الإنسولين في النوع الأول من الداء السكري - الذي يعتمد على

الإنسولين في العلاج - نتيجة عيوب في مستقبلات الإنسولين بالإضافة إلى عمل مضادات الإنسولين.

تنظيم وظيفة الجزر البنكرياسية

على الرغم من أن إفراز الإنسولين من الجزر البنكرياسية ينظم بعوامل هرمونية صماء وعصبية و أيضية Metabolic ، إلا أن مستوى الجلوكوز في الدم يمثل عامل التنظيم الأكثر أهمية. وتلعب الكاتيكول أمينات للجهاز العصبي الذاتي أو الغدة الكظرية دوراً رئيساً في تنظيم إفراز خلايا الجزر البنكرياسية. فالحلايا البنكرياسية A و B تحتوي على مستقبلات مختلفة Adrenergic Receptors والتي يؤدي تحفيزها إلى ظهور تأثيرات متعاكسة على مستويات أحادي فوسفات الأدينوسين الحلقي في داخل الخلية. لذا فهي تعد المسئولة الرئيسة عن التغيرات في معدل إفراز الجلوكاجون و الإنسولين في العديد من الحالات الفسيولوجية والمرضية . فالأدرينالين المتولد من الغدة الكظرية يثبط إفراز الإنسولين في حالات فسيولوجية معينة مثل الإجهاد. وتتم تأثيرات الكاتيكول أمينات من خلال مستقبلات - ألفا - α للخلايا B. ففي أثناء الإجهاد يتثبط إفراز الإنسولين، وبذلك يتوفر الجلوكوز للأنسجة مثل الكبد والعضلات والدماغ والتي تكون في حالة نشاط في مثل هذه الحالات. أما إفراز الجلوكاجون فيتحفز من خلال تنشيط الأدرينالين و النور أدرينالين للمستقبلات بيتا الموجودة على الخلايا A البنكرياسية. ومن المحفزات الأخرى لإفراز الإنسولين الأحماض الأمينية مثل: الأرجينين والليوسين وحوامض مثل Acetoacetic Acid. ويلعب الإنسولين دوراً مهماً في استعمال هذه المركبات لتخليق البروتينات والدهون. ومعظم الأحماض الأمينية تحفز إفراز الإنسولين والجلوكاجون.

كما أن إعطاء الجلوكوز عن طريق الفم يعد حافزاً أقوى لإفراز الإنسولين من حقنه في الوريد. حيث يحفز الجلوكوز البنكرياس، فإن البيبتيد المثبط للمعدة والجلوكوز يحفز إفراز الإنسولين. وهناك هرمونا آخر يمثل حلقة الوصل بين القناة الهضمية والبنكرياس وهو البيبتيد الشبيه بالجلوكاجون - إذ يتزامن إفراز هذا البيبتيد وزيادة مستوياته في الدم مع الزيادة التي تحدث في جلوكوز الدم بعد تناول الوجبة الغذائية. ومن خلال الارتباط بمستقبلات خاصة على الخلايا B وتحفيز تكوين أحادي فوسفات الأدينوسين الحلقي cAMP، فإن البيبتيد الشبيه بالجلوكاجون يتعاون مع الجلوكوز في عملية تحفيز إفراز الإنسولين، وبذلك تزداد مستويات الإنسولين في الدم.

وفي حالات معينة يؤدي تحفيز الأعصاب الودية ونظيره الودية إلى زيادة إفراز الإنسولين وقد لوحظ بأن السوماتوستاتين يثبط تحرير الجلوكاجون، و الإنسولين من خلال العلاقات المباشرة بين الخلايا المعنية.

إن اكتشاف حقيقة أن الجلوكوز يحفز إفراز الإنسولين من الخلايا بيتا β - cells، والإنسولين يثبط إفراز الجلوكاجون من خلايا ألفا α - cells قد أدى إلى وضع فرضية سميت بفرضية التغذية الاسترجاعية للإنسولين - جلوكاجون السالبة والموجبة داخل الجزر. فضلاً عن ذلك فهناك علاقات متبادلة بين الخلايا A و B و D في الجزر البنكرياسية من أجل تنظيم إفرازاتها لتسهيل الاتزان البدني الأيضي.

يلاحظ في المرضى المصابين بالداء السكري المعتمد على الإنسولين أن هناك انخفاضاً واضحاً في عدد الخلايا - بيتا β - cells المحتوية على الإنسولين وقد تنشأ الحالة المرضية نتيجة لتكوين أجسام مضادة على سطح خلايا الجزر البنكرياسية. وتلعب الأجسام المضادة الذاتية دوراً في حصول العديد من أمراض الغدد الصماء.

إن للهرمونات البنكرياسية تأثيرات واضحة على الاتزان البدني للمواد الغذائية. لذا فمن المتوقع أن تؤثر أورام خلايا الجزر البنكرياسية على أيض الكربوهيدرات والبروتينات والدهون. وهناك ثلاث أنواع من الأورام هي أورام الإنسولين Isulinoma وأورام الجلوكاجون وأورام السوماتوستاتين وهناك أورام في البنكرياس غير معروفة المنشأ الخلوي تسبب اضطرابات كبيرة في القناة الهضمية. وتوجد أورام حميدة وخبیثة مكونة للإنسولين وهي تظهر استقلالاً كاملاً عن تحرير (إفراز) الإنسولين.

وفي حالة أورام الخلايا - ألفا α - cell Tumor فإن تحرير (إفراز) المتزايد سيؤدي إلى زيادة الجلوكاجون في الدم، و شدة الاضطرابات الأيضية ستتغير تبعاً لقابلية الفرد على إفراز الإنسولين. أما في الأشخاص المصابين بأورام السوماتوستاتين فيلاحظ حدوث انخفاض في مستويات الإنسولين و الجلوكاجون في الدم.

الأمراض الوظيفية للجزر

البنكرياسية

(١) داء السكري

(٢) أورام خلايا الجزر

البنكرياسية

الفصل الثالث

الاضطرابات الوظيفية المبكرة لخلايا بيتا

كان المرضى المصابون بما يدعى اليوم الداء السكري المحتاج إلى الإنسولين الداء السكري من النمط Type I يواجهون خطر الموت المحقق خلال السنة الأولى من تشخيص المرض لديهم. وهم يتعرضون للموت بسبب عجز البنكرياس عن صنع الإنسولين الضروري للأيض Metabolism السوي. وبعد عزل هذا الهرمون من الحيوانات عام ١٩٢١م أصبحت معالجة الداء السكري ممكنة وبذا أمكن الإبقاء على حياة الملايين من المصابين بالداء السكري منذ ذلك الوقت.

ومع هذا لم يستطع أي من الإنسولين الحيواني أو الشكل الأحدث، الإنسولين الإنساني، تقديم الشفاء لهؤلاء المرضى بل كان لابد لهم من الاستمرار بالمعالجة بالحقن، مرة أو أكثر في اليوم، وطيلة الحياة. شكل (٢٦).

كما أن عدداً من المرضى سيتعرضون لمضاعفات مدمرة مع طول مدة الداء السكري لديهم. فمع استمرار المرض تتأذى الأوعية الدموية مؤدية لحدوث مرض قلبي أو نجلطة بالمشخ أو عمى أو قصور كلوي، أما حدوث التلف العصبي فأمر شائع...!!

ورغم أن تحسن تقنيات العلاج بالإنسولين قد يُبطئ من تطور المضاعفات، فإن الحل الأمثل هو الوقاية من حدوث الداء نفسه، وللوصول إلى ذلك كان على الباحثين كشف الأسباب الجذرية للداء. وفي الوقت الحاضر، تتقدم الأبحاث حول هذه المسألة بسرعة ملحوظة. وقد أصبح من الواضح اليوم أن الداء السكري المحتاج إلى الإنسولين ينشأ عن هجوم (مناعة ذاتية) أو موجه للذات Self directed يستهدف البنكرياس. وتحاول المختبرات داخل الولايات المتحدة الأمريكية وخارجها، توضيح تفاصيل تلك العملية، وأي مكونات الجملة المناعية هو الأكثر أهمية في إحداث الهجوم، وما الذي يطلق الزناد لتفاعل المناعة الذاتية، وما الذي يسمح لذلك التفاعل بالاستمرار.

وسيصبح بإمكان الأطباء، في وقت قريب، وعلى أساس هذه الأبحاث، تحديد الفرد الذي سيصاب بالداء السكري المحتاج إلى الإنسولين من بين كل ٣٠٠ فرد، وبالتالي إمكانية البدء بالمعالجة في وقت مبكر لدى ظهور أول علامة للداء. وسيكون من الممكن تقديم معالجة وقائية لمثل هؤلاء الناس.

إن عملية المناعة الذاتية التي تسبب الداء السكري المحتاج إلى الإنسولين هي عملية تتصف بانتقائية عالية، وغالبا ما تبدأ قبل سن الكهولة - الأمر الذي يفسر سبب إطلاق تسمية (سكري اليافعين) Juvenile Diabetes على هذا المرض سابقاً. ورغم أن الهجمة لا تصيب معظم خلايا البنكرياس التي تفرز إنزيمات هاضمة، فإنها بالمقابل تحصر تأثيرها في الخلايا المنتجة للهرمون والتي تتكدس في مجموعات كروية الشكل - تدعى جزر لانجر هانز Islet of Langerhans تتوزع في ثنايا البنكرياس . وحتى في هذه الجزيرات، تبقى ثلاثة أنواع، من مجموع الأنواع الأربعة المشكّلة لها، في مأمن من الإصابة، إذ لا تستهدف الهجمة سوى خلايا بيتا المنتجة للإنسولين والتي تشكل معظم اللب في الجزيرة!!..

يساعد الإنسولين معظم خلايا الجسم على إدخال الوقود الحيوي ويعتبر سكر الجلوكوز أحد مقوماته. وعندما تقتل خلايا بيتا، ويتوقف البنكرياس عن إنتاج هذا الهرمون الهام "الإنسولين"، فإن الجلوكوز سيتراكم في الدم مؤدياً إلى ارتفاع نسبته في الدم بشكل غير عادي، وتلك هي السمة الرئيسية للداء السكري. عندها تعمل الكلية بشكل مفرط على ترشيح الجلوكوز الفائض من الدم إلى البول مما يؤدي إلى إصابة الجسم بالجفاف . وفي تلك الأثناء تعاني خلايا الجسم من الحرمان رغم أنها تسبح في بحر من الغذاء الوفير مما يدفعها إلى حل مدخراتها من الدسم والبروتينات للتزود بوقود أكثر، وإذا استمرت عملية الانحلال هذه دون أن تضبط بواسطة المعالجة فإن نواتج ثانوية تدعى الكيتونات Ketones ستتكون. وظهور هذه المركبات مع وجود الجفاف يمكن أن يحدث الغيبوبة التي قد تنتهي بالموت.

يمكن لحقن الإنسولين أن توقف هذا التتابع المميت وأن تمنع رجعته ولكن لا يمكنها أن تحاكي النموذج السوي لإفراز الإنسولين من البنكرياس، لا تستطيع أيضا أن تعيد الوظيفة الأيضية للحالة السوية بشكل يكفي للحماية من حدوث مضاعفات الداء السكري على المدى البعيد، والتي يعتقد أنها تحدث أو تزداد شدة بتأثير الازدياد المزمن لمستويات الجلوكوز في الدم.

وفي المستقبل، وعندما يتم تحديد دقيق للزناد المطلق للضد الذاتي في الداء السكري و تركيب هذا الضد، فإن الباحثين سيتمكنون من تركيب عوامل انتقائية تقضي، وبشكل نوعي، على العدد القليل من الخلايا التائية التي تحمل مستقبلات للمستضدات الذاتية مع إبقائها على معظم الخلايا التائية الأخرى سليمة. فعلى سبيل المثال، يمكن تكوين جزيئة هجينة من مستضد مع سم Toxin مرتبط به. فعندما ترتبط الخلايا التائية، المتفاعلة ذاتيا، بهذا المستضد، فإن السم سيقتلها وستكون مثل

هذه المعالجة آمنة لأن القضاء على مجموعة جزئية صغيرة من الخلايا التائية لن يوهن القوة المناعية كثيراً.

هذا، وقد أمكن تصميم أضداد تضطلع بوظائف المستضدات أو الجزئيات المستضدية. وإن أول التقارير حول هذه الوظيفة الموسعة انبثق عن التجارب على أضداد الإنسولين. فقد استخدمت الأضداد التي تتشكل ضد الإنسولين لإنتاج مضادات الأضداد. وعندما اختبرت الفاعلية البيولوجية لمضادات الأضداد هذه، وجد أنها تتفاعل مع أضداد الإنسولين، محاصرة بذلك الهجمات على الإنسولين. والأهم من ذلك ما عرف عن مقدرتها على الارتباط بالمستقبلات الخلوية للإنسولين. وعندما أعطيت للحيوانات انخفض مستوى سكر الدم. وبتعبير آخر، فإن بعض مضادات الأضداد تعمل كالإنسولين نفسه شكل (٢٧).

وقد اتضح في وقت لاحق أن جزئيات الأضداد قادرة على محاكاة وظيفة عدد من الجزئيات الأخرى، بما في ذلك النواقل العصبية، والجزئيات المنظمة في الجهاز المناعي. وعلى الرغم من أنه لم ينجم عن هذه المعطيات أي معالجات مفيدة سريرياً، فإن هذا الأمر قد يتغير في وقت قريب، فقد أمكن، في سلسلة من الدراسات الاستثنائية، إنتاج أضداد ذات مقدرة إنزيمية أو تحفيزية.

منذ فترة قصيرة بدأ بعض الباحثين في الاعتقاد بأن الداء السكري المحتاج إلى الإنسولين سيصبح مرضاً من الممكن الوقاية منه سريعاً. والآن تزداد الثقة أكثر، بأن الأبحاث الجارية سوف تقودنا إلى معرفة أسباب هذا الداء وإلى معالجات وقائية آمنة منه.