الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
شعبة الغدد الصم والاستقلاب

عوامل خطر ما قبل الدّاء السّكّري

The Risk Factors for Pre-diabetes

رسالة أعدّت لنيل درجة الدّكتوراه في أمراض الغدد الصّم والاستقلاب

إشراف
أ. د. يونس قبلان

برئاسة
أ. د. رائد أبوحرب

إعداد
د. ربا شعبان حمدان

2016-1438

قائمة المحتويات

قائمة المحتويات.....2

قائمة الإختصارات.....12

قائمة الجداول.....15

قائمة الأشكال.....18

الدّراسة النّظريّة.....20

1- مقدّمة.....21

2- تعريف ما قبل السّكّري.....22

2-1- اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي IFG.....22

2-2- عدم تحمّل الغلوكّوز IGT.....22

2-3- IFG و IGT معاً.....23

3- وبائيّات ما قبل السّكّري.....24

4- لمحة فيزيولوجيّة وتشريحيّة.....25

4-1- الإستقلاب الطّبيعي للكربوهيدرات.....25

4-1-1- مصادر الغلوكّوز.....26

4-1-2- استقلاب الغلوكّوز.....26

4-1-3- طرق استقلاب الغلوكّوز.....27

4-1-3-1- استقلاب هوائي.....27

4-1-3-2- استقلاب لاهوائي.....29

4-2- لمحة تشريحيّة.....30

4-3- اكتشاف الأنسولين.....31

4-3-1- اللّبنة الأولى.....31

4-3-2- الفكرة الأولى.....32

4-3-3- التّجربة الأولى على البشر.....33

4-3-4- جائزة نوبل.....34

4-4- بنية الأنسولين.....35

4-5- إفراز وتصنيع الأنسولين.....36

4-6- تنظيم إفراز الأنسولين.....37

4-6-1- الغلوكّوز.....37

4-6-2- تأثير الإنكريتين.....38
4-6-3- تأثير الليبتين.....38
4-6-4 أطوار إفراز الأنسولين.....41
4-6-4-1- الطّور الأوّل.....41
4-6-4-2- الطّور الثّاني.....41
4-6-5- اضطراب الإفراز.....43
4-7- التّأثير الفيزيولوجي للأنسولين.....43
4-8- مستقبلة الأنسولين.....44
4-9- نواقل الغلوكّوز.....44
5- الفيزيولوجيا المرضيّة لما قبل السّكّري.....46
5-1- الآليّة الإمراضيّة.....46
5-1-1- البنكرياس.....46
5-1-1-1- إفراز الأنسولين.....46
5-1-1-2- إفراز الغلوكّاغون.....47
5-1-2- العضلات.....47
5-1-3- الكبد.....48
5-1-4- الأمعاء.....49
5-1-5- النّسيج الشّحمي.....49
5-1-6- الدّماغ والكلية.....50
6- تشخيص ما قبل السّكّري.....50
6-1- سكّر الدّم الصّيامي FPG.....51
6-2- اختبار تحمّل الغلوكّوز OGTT.....51
6-3- الخضاب الغلوكّوزي HbA1c.....52
6-3-1- تشكّل HbA1c.....52
6-3-2- معايرة HbA1c.....52
6-3-3- إيجابيّات وسلبيّات معايرة HbA1c.....53
7- عوامل خطر ماقبل السّكّري.....54
7-1- عوامل خطر غير قابلة للتّعديل.....55
7-1-1- العمر.....55

7-1-2- الجنس.....56
7-1-3- العوالمل البيئيّة.....56
7-1-4- القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2.....57
7-1-5- العرق.....58
7-1-6- القياسات البشريّة.....58
7-1-7- سوابق الإصابة بالسّكّري الحملي.....58
7-2- عوامل الخطر القابلة للتّعديل.....59
7-2-1- زيادة الوزن والبدانة.....59
7-2-1-1- وبائيّات البدانة.....59
7-2-1-2- آليّات ونتائج البدانة.....60
7-2-1-3- أسباب البدانة.....61
7-2-1-4- Diabesity.....62
7-2-1-5- البدانة البطنيّة.....63
7-2-2- نقص النّشاط البدني.....64
7-2-3- ارتفاع شحوم الدّم وانخفاض البروتين الشّحمي عالي الكثافة HDL.....64
7-2-4- ارتفاع الضّغط الشّرياني.....65
7-2-5- ارتفاع أنسولين المصل والمقاومة للأنسولين.....65
7-2-6- النّظام الغذائي.....66
7-2-7- التّدخين.....66
7-2-8- المبيض متعدّد الكيسات pco.....67
7-2-9- نقص فيتامين د.....68
7-2-10- الأدوية.....69
8- اختلاطات ما قبل الدّاء السّكّري.....70
8-1- الدّاء السّكّري نمط 2.....70
8-2- الأمراض القلبيّة الوعائيّة CVD.....70
8-3- اعتلالات الأوعية الدّقيقة.....71
8-3-1- بيلة الألبومين الزّهيدة.....72
8-3-2- أمراض الكلية المزمنة CKD.....72
8-3-3- اعتلالات الأعصاب.....72

8-4- السّرطانات.....73
8-5- عوز التستوسترون.....73
8-6- الإكتئاب.....74
9- الإجراءات الوقائيّة والعلاجيّة.....75
9-1- تعديل نمط الحياة.....75
9-1-1- النّظام الغذائي الصّحّي.....76
9-1-2- النّشاط البدني.....77
9-1-3- إنقاص الوزن.....77
9-1-4- التّدخين والكحول.....77
9-2- التّداخلات الدّوائيّة.....78
9-2-1- الميتفورمين.....78
9-2-2- الأكاربوز.....79
9-2-3- التيازوليدينديون.....79
9-2-3-1- تأثيرات الـ TZDs.....79
9-2-3-2- أليّة عمل الـ TZDs.....80
9-2-3-3- البيوغليتّازون.....80
9-2-4- مثبّطات DPP-4.....80
9-2-4-1- آليّة تأثير مثبّطات DPP-4.....81
9-2-4-2- تأثير مثبّطات DPP-4 على HbA1c.....82
9-2-4-3- تأثير مثبّطات DPP-4 على وزن الجسم.....82
9-2-4-4- تأثيرات مثبّطات DPP-4 القلبيّة الوعائيّة.....83
9-2-4-5- تأثير مثبّطات DPP-4 على البنكرياس.....83
9-2-4-6- الآثار الجانبيّة لمثبّطات DPP-4.....83
9-2-5- مشابهات GLP-1.....84
9-2-6- الأورليستات.....84
9-2-7- Lorcaserin.....85
9-2-8- Phenteramine.....86
9-2-9- جراحة البدانة.....86
9-2-10- خافضات الضّغط الشّرياني.....87

9-2-11- فيتامين D.....87
9-3- الوقاية من الإختلاطات الوعائيّة الكبيرة.....88
9-4- الوقاية من اختلاطات الأوعية الدّقيقة.....89
الدّراسة العمليّة.....90
1- أهميّة البحث.....91
2- أهداف الدّراسة.....91
3- تصميم الدّراسة.....92
3-1- نمط الدّراسة.....92
3-2- مكان الدّراسة.....92
3-3- زمن الدّراسة.....92
4- عيّنة الدّراسة.....93
4-1- معايير الاشتمال.....93
4-2- معايير الاستبعاد.....93
5- طرائق الدّراسة.....93
5-1- حشد العيّنة.....93
5-1-1- المقابلة.....93
5-1-2- الفحص السّريري.....94
5-1-3- التّحاليل المخبريّة.....95
5-2- التّحليل الإحصائي.....97
6- النّتائج Results.....98
6-1- وصف العيّنة.....99
6-1-1- توزّع المشاركين تبعاً للجنس.....99
6-1-2- نسبة مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للجنس.....99
6-1-3- مواصفات المشاركين في الدّراسة.....100
6-1-3-1- توزّع المشاركين تبعاً للعمر.....100
6-1-3-2- توزّع المشاركين تبعاً لمكان السّكن.....106
6-1-3-3- توزّع المشاركين وفقاً للحالة العائليّة.....107
6-1-3-4- القصّة العائليّة الإيجابيّة.....108
6-1-3-5- المستوى التّعليمي.....109

6-1-3-6- النّشاط البدني.....110
6-1-3-7- تناول دسم مشبعة.....112
6-1-3-8- تناول الخضار والفواكه.....113
6-1-3-9- التّدخين.....114
6-1-3-10- الكحول.....115
6-1-3-11- BMI.....116
6-1-3-12- ارتفاع الشّحوم الثّلاثيّة.....120
6-1-3-13- ارتفاع LDL.....122
6-1-3-14- انخفاض HDL.....124
6-1-3-15- ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي.....126
6-1-3-16- ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي.....128
6-1-3-17- ارتفاع الأنسولين الصّيامي.....130
6-1-3-18- وجود المقاومة للأنسولين وفقاً لـHOMA.....132
6-1-3-19- وجود البدانة المركزيّة.....134
6-1-4- نسبة مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للتّعريف.....135
6-2- عوامل الخطر عند مرضى الدّراسة.....137
7- المناقشة Discussion.....137
7-1- معدّل انتشار ماقبل السّكّري prediabetes.....137
7-2- توزّع الإصابة وفقاً للجنس.....139
7-3- توزّع الإصابة وفقاً للعمر.....140
7-4- المقارنة تبعاً للمعايير السّريريّة والمخبريّة المدروسة.....140
7-5- المقارنة وفقاً لتعريف ماقبل السّكّري Prediabetes.....141
7-6- توزّع الإصابة وفقاً لـ BMI.....141
7-7- عوامل الخطر الأكثر شيوعاً في الدّراسة.....142
8- المقارنة مع الدّراسات العالميّة.....145
9- نقاط الضّعف والقوّة في الدّراسة.....151
10- الإستنتاجات conclusion.....152
11- التّوصيات Recommendations.....153
الإستمارة البحثيّة.....154

الموافقة المستنيرة.....155
الملخّص.....156
Abstract.....157
المراجع.....158

بسم الله الرّحمن الرّحيم

وعلّمك مالم تكن تعلم وكان فضل الله عليك عظيما

صدق الله العظيم

بطاقة شكر وامتنان

تأتي هذه الأطروحة في ختام طريق طويلة كمحصّلة لجهدٍ أكاديميّ علميّ، ومنها أنطلق إلى ميادين العمل والعلم من جديد، سائلة العليّ القدير إرشادي لأداء رسالتي على أكمل وجه بصدقٍ وأمانة.

ولا يسعني في ختام هذه المرحلة إلّا أن أقف بإجلالٍ وإكبار مقرونة بالإحترام والتّقدير **للأستاذ الدّكتور يونس قبلان** الذي لم يبخل بالعلم والإرشاد طوال هذه المرحلة وكان له الفضل الكبير في إنجاز هذا البحث، ولم يوفّر نصيحة أووقت أو جهد ليبصر النّور ويصل إلى برّ الأمان، كما أنّي كنت فخورة لكوني إحدى طلبته وسأبقى أحمل جميله ماحييت.

كما لا يمكنني أن أنسى جامعة دمشق هذا الصريح العلمي العظيم ممثّلة بالسّيّد العميد **الأستاذ الدّكتور حمّود حامد** ووكيلها العلمي **الأستاذ الدّكتور يوسف غانم** والوكيل الإداري **الأستاذة الدّكتورة ميسون قدسي** على مابذلوه ويبذلونه من جهدٍ خدمة لطلبة العلم.

وأيضاً الشكر الجزيل لقسم الأمراض الباطنة في مشفى المواساة الجامعي متمثلاً برئيسه **الأستاذ الدّكتور رائد أبو حرب** على التسهيلات والمساعدة التي يقدّمها للطّلّاب.

كما أتقدّم بخالص الشّكر والإمتنان لأساتذتي والأطبّاء المشرفين في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين لما قدّموه من علم ونصيحة لهم منّا وفاء طالب العلم لأستاذه، وأخصّ بالذّكر **الدّكتورة زينب العرفي** عرفاناً لما قدّمته من نصيحةٍ وعملٍ وتشجيعٍ مستمرّ.

جزيل شكري ووافر امتناني **للأساتذة أعضاء لجنة الحكم** الذين شرّفوني بقبولهم تحكيم هذا البحث.

الشّكر الموصول لكافّة الأطبّاء والفنّيّين في شعبة الغدد ومخبر مشفيي الأسد والمواساة الجامعيّين وأخصّ بالشّكر **الدّكتورة ربيعة النّحّاس والدّكتورة غادة الحلبي والسّيّدة أمل تفتف** للتّعاون والجهد المبذولين واللذي دونهما ماكان لهذا العمل أن يتمّ بهذا الشّكل.

الإهداء

اشتاقت إليه السّماء باكراً فلبّى النّداء...

إلى روح أنارت وتنير دربي

إلى نجمة في السّماء تهدي وترقبني من بعيد..... **إلى روح أبي الطّاهرة**

إلى الحضن المعبَق بأريج الوَطن

إلى الشّجرة الرّاسخة والعقل النّيّر الذي وجّهني وعلّمني أن لا مستحيل مع التّصميم والإرادة

جنّة الله على الأرض.....

إليكِ أمّي

إلى مَن اجتمعوا مَعي على دِفء مَوقِد الشِتاء و تَقاسموا مَعي ظلمَة ليلٍ واحِدة

إلى أخوة دخلوا عائلتنا فزادوا العدد عدداً بعد أن كنّا خمسة أصابع ليدٍ واحدة....

إليكم إخوتي

إلى من أمسك بيدي في مسيرة العلم هذه وكان خير عون وسند...

إلى من يناضل كي أصل إلى أعلى المراتب...

لكفّه البيضاء وروحه شريك حياتي.... **إلى زوجي محمد**

إلى عائلتي الصّغيرة التي أوجدها الله رغم الظّروف

إلى الضحكات البريئة الّتي دخلت حياتنا دون سابق إنذارفصبغتها وأعطتها معنى ...

إلى من أصبحوا منارةً أشقّ الطّريق لأجلهم كي يتبعوني...

جودي– تالا – جواد

إلى كلّ من ترك في نفسي أثراً وخطّ في حياتي خطّاً أبيضاً كان أم أسوداً....

إلى أرواح ودماء شهداء سوريا الأبرار

على أمل عودة الأمان والاستقرار إلى وطني الحبيب

قائمة الإختصارات

List of Abbreviations

$1,25(OH)_2D$	1,25Dihydroxyvitamin D	25،1 ثنائي هيدروكسي فيتامين د
AACE	American Association of Clinical Endocrinology	الجمعيّة الأمريكيّة لعلم الغدد السّريري
ACE	American College of Endocrinology	الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض الغدد الصّمّ
ACE	Angiotensine-Converting Enzyme Inhibitors	مثبّطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين
ADA	American Diabetes Association	الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري
AGEs	Advanced Glycation End Products	المنتجات المسكررة المتقدّمة
ARBs	Angiotensine Receptor Blockers	حاصرات مستقبلات الأنجوتنسين
ATP	Adenosine Triphosphate	أدينوزين ثلاثي الفوسفات
BMI	Body Mass Index	مشعر كتلة الجسم
CI	Confidence Interval	مجال الموثوقيّة
CKD	Chronic Kidney Disease	أمراض الكلية المزمنة
CRP	C-Reactive Protein	البروتين الإرتكاسي –C
CVD	Cardiovascular Disease	الأمراض القلبيّة الوعائيّة
DPP	Diabetes Prevention Program	برنامج الوقاية من الدّاء السّكّري
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors	مثبّطات دي ببتيديل بيبتيداز– **4**
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	المقايسة المناعيّة الكيميائيّة الكهربائيّة
EDTA	Ethelyndiethylamine	مضاد تخثّر
EPG	Endogenous Glucose Production	إنتاج الغلوكّوز داخلي المنشأ
FPG	Fasting Plasma Glucose	سكّر الدّم الصّيامي
GCK	GlucoKinase	غلوكّوكيناز
GCKR	GlucoKinase Regulatory Protein Gen	المورّثة المنظّمة للغلوكّوكيناز
GIP	Glucose-Dependent insulinotropic Polypeptide-1	الأنسولين المعتمد على الغلوكّوز متعدّد الببتيد
GLP-1	Glucagon Like Peptide-1	الببتيد الشّبيه بالغلوكّاغون
GLUT2	Glucose Transporters	نواقل الغلوكّوز
HbA1c	Hemoglubolin A1c	الخضاب السّكّري

HDL	High Density Lipoprotein	البروتين الشّحمي عالي الكثافة
Hg	Hemoglobin	الخضاب
HOMA-IR	Homastasis Model Assessment of Insulin Resistance	تقييم طراز الاستتباب لمقاومة الأنسولين
IDF	International Diabetes Federation	الإتّحاد الدّولي للدّاء السّكّري
IFG	Impaired Fasting Glucose	اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي
IGF1	Insulin-Like Growth Factor 1	العامل الشّبيه بالأنسولين
IGT	Impaired Glucose Tolerance	عدم تحمّل الغلوكّوز
IL-1	Interleukin-1	الإنترلوكين – 1
IL-6	Interleukin-6	الإنترلوكين 6
IRS	Insulin Receptor Substrate	ركائز مستقبلة الأنسولين
KATP	K -Adenosine Triphosphate	أقنية البوتاسيوم المعتمدة على الأدينوزين ثلاثي الفوسفات
Kir6.2		تحت وحدة قناة البوتاسيوم
LDL	Low Density Lipoprotein	البروتين الشّحمي منخفض الكثافة
LPL	Lipoprotein Lipase Gene	المورّثة ليبّوبروتين ليبّاز
MCV		حجم الكريّة الحمراء الوسطي
MSH	melanocyte-stimulating hormone	الهرمون المُنشّط للخلايا الصّباغيّة
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide + Hydroge	أدينين نيكوتين أميد ثنائي النّوكليوتيد + هيدروجين
NCEP	National Cholesterol Education Program	هيئة الخبراء للبرنامج الوطني للتّثقيف حول الكولسترول
NEFAs	Non Esterase Fatty Acids	الحموض الدّسمة اللامؤسترة
NGT	Normal Glucose Tolerance	تحمّل الغلوكّوز الطّبيعي
NGSP	National Glycohemoglobin Standarization Program	البرنامج الوطني للتّوحيد القياسي للخضاب الغلوكوزي
NHANES2	The Second National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study	الدّراسة الوطنيّة الثّانية الماسحة للتّغذية والصّحّة
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	اختبار تحمّل الغلوكّوز الفموي
PCOS	Polysystic Ovary Syndrome	متلازمة المبيض متعدّد الكيسات

RER	Rough Endoplasmic Reticulum	الجهاز الشّبكي البطاني
PFK	phosphofructokinase	أنزيم فوسفوفركتوكيناز
RNAm	Ribonucleic Acid Masenger	الحمض النّووي الرّيبي المرسال
SHBG	Sex Hormone-Binding Glubin	الغلوبولين الرّابط للستيروئيدات الجنسيّة
SUR1	Sulphonyl Urea Receptor	مستقبلة السّلفونيل يوريا
TCF7L2	Transcription Factor 7-Like 2 Gene	
TNFα	Tumor Necrosis Factor-Alpha	العامل المنخّر للورم ألفا
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	الهرمون الحاثّ لهرمون الدّرق
VIP	Vasoactive intestinal peptide	الببتيد الفعّال وعائيّاً
WC	Waist Circumference	محيط الخصر
WHO	World Health Organization	منظّمة الصّحّة العالميّة
WHR	Waist/Hip ratio	نسبة محيط الخصر/الورك

قائمة الجداول

List of Tables

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصّفحة
1	توزّع الحالات تبعاً للجنس	99
2	نسبة مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للجنس	99
3	الدّراسة الإحصائيّة للجنس وانتشار ماقبل السّكّري	100
4	عيّنة الدّراسة وفقاً للعمر	100
5	المقارنة بين المجموعتين من حيث العمر	101
6	أعمار مرضى ماقبل السّكّري	101
7	العلاقة بين العمر وماقبل السّكّري	102
8	توزّع العيّنة تبعاً للعمر والجنس	103
9	العلاقة بين العمر والجنس في الإصابة بماقبل السّكّري	104
10	العلاقة بين المجموعات العمريّة تبعاً للجنس	105
11	توزّع المشاركين تبعاً للسّكن	106
12	العلاقة بين السّكن وماقبل السّكّري	106
13	توزّع المشاركين تبعاً للحالة العائليّة	107
14	العلاقة بين الحالة العائليّة وماقبل السّكّري	107
15	توزّع المشاركين تبعاً للقصّة العائليّة	108
16	العلاقة بين القصّة العائليّة وماقبل السّكّري	109
17	توزّع المشاركين تبعاً لمستواهم التّعليمي	109
18	العلاقة بين المستوى التّعليمي وماقبل السّكّري	110
19	توزّع المشاركين تبعاً لنشاطهم البدني	111
20	العلاقة بين النّشاط البدني وماقبل السّكّري	111
21	توزّع المشاركين تبعاً لتناولهم الدّسم المشبعة	112
22	العلاقة بين تناول الدّسم المشبعة وماقبل السّكّري	112
23	توزّع العيّنة تبعاً لتناول الخضار والفواكه	113
24	العلاقة بين تناول الخضار والفواكه وماقبل السّكّري	113
25	توزّع العيّنة تبعاً للتّدخين	114

26	العلاقة بين التّدخين وماقبل السّكّري	114
27	توزّع العيّنة تبعاً للكحول	115
28	العلاقة بين الكحول وماقبل السّكّري	115
29	المتوسّط الحسابي لـ BMI	116
30	العلاقة بين BMI وماقبل السّكّري	116
31	توزّع المشاركين وفقاً لـ BMI بين المجموعتين	117
32	المتوسّط الحسابي لـ BMI للمجموعات الثّلاث	117
33	المقارنة بين المجموعات من حيث الـ BMI	119
34	متوسّط شحوم الدّم عند المشاركين	120
35	المقارنة بين المجموعات من حيث شحوم الدّم	120
36	تقسيم المجموعات تبعاً لارتفاع شحوم الدّم	121
37	العلاقة الإحصائيّة تبعاً لارتفاع شحوم الدّم	121
38	متوسّط الـ LDL عند المشاركين	122
39	المقارنة بين المجموعات من حيث مستوى LDL	122
40	تقسيم المجموعات تبعاً لارتفاع الـ LDL	123
41	العلاقة من حيث ارتفاع الـ LDL	123
42	متوسّط الـ HDL عند المشاركين	124
43	المقارنة بين المجموعات من حيث مستوى الـ HDL	124
44	تقسيم المجموعات تبعاً لانخفاض الـ HDL	125
45	العلاقة من حيث انخفاض الـ HDL	125
46	متوسّط الضّغط الشّرياني الإنقباضي لدى عيّنة الدّراسة	126
47	العلاقة بين المجموعتين من حيث الضّغط الشّرياني الإنقباضي	126
48	تقسيم المجموعات تبعاً لارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي	127
49	العلاقة من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي	127
50	متوسّط الضّغط الشّرياني الإنبساطي لدى عيّنة الدّراسة	128
51	العلاقة بين المجموعتين من حيث الضّغط الشّرياني الإنبساطي	128
52	تقسيم المجموعات تبعاً لارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي	129
53	العلاقة من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي	129
54	متوسّط الأنسولين الصّيامي عند المشاركين	130
55	العلاقة بين المجموعتين من حيث مستويات الأنسولين الصّيامي	130

56	تقسيم المجموعات تبعاً لارتفاع الأنسولين الصّيامي	131
57	العلاقة من حيث ارتفاع الأنسولين الصّيامي	131
58	متوسّط الـ HOMA عند المشاركين	132
59	العلاقة بين المجموعتين من حيث الـ HOMA	132
60	تقسيم المجموعات تبعاً لارتفاع الـ HOMA	133
61	العلاقة من حيث الـ HOMA	133
62	تقسيم المجموعات تبعاً للخصر/الورك	134
63	العلاقة من حيث الـ WHR	134
64	توزّع مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للتّعريف	135
65	عوامل الخطر حسب أهمّيّتها الإحصائيّة	137
66	عوامل الخطر حسب شيوعها	138
67	مقارنة مع الدّراسات المجراة على ماقبل السّكّري	149

قائمة الأشكال

List of Figures

رقم الشّكل	محتوى الشّكل	رقم الصّفحة
1	ارتفاع نسب الإصابة بالدّاء السّكّري خلال عقود	25
2	استقلاب الغلوكّوز الهوائي	28
3	استقلاب الغلوكّوز اللاهوائي	29
4	التّشريح الوظيفي لجزيرة لانغرهانس في البنكرياس	30
5	بنية الأنسولين	35
6	طليعة الأنسولين والأنسولين	36
7	فيزيولوجيا الليبتين في خلايا بيتّا	41
8	أطوار إفراز الأنسولين a إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز من البنكرياس b منحني استجابة الأنسولين لجرعة الغلوكّوز في جزر لانغرهانس	42
9	a بنية ناقلات الغلوكّوز النّموذجيّة b تشكيل ناقلة الغلوكّوز داخل الغشاء القناة المحبّة للماء التي يُعبّر الغلوكّوز من خلالها	45
10	ارتفاع نسبة الإصابة بالدّاء السّكّري مع التّقدّم بالعمر	55
11	علاقة الدّاء السّكّري بالعمر والجنس	56
12	نسبة انتشار البدانة بين البالغين في الولايات المتّحدة وارتفاعها عبر السّنوات	60
13	اختلاطات البدانة	61
14	ارتباط BMI بالسّكّري	62
15	ارتباط BMI مع السّكّري وارتفاعها مع الزّمن	63
16	تأثيرات مثبّطات DPP-4	82
17	توزّع مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للجنس والعمر	105

18	توزّع المشاركين وفقاً لـ BMI	**118**
19	توزّع مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للتّعريف	**136**

الدّراسة النّظريّة

1 – مقدمة Introduction:

يُعتبر الدّاء السّكّري من أشيع الاضطرابات الاستقلابيّة، ويهدّد صحّة عدد كبير من الأشخاص في البلدان النّاميّة والمتقدّمة على حدٍّ سواء[1].

يزداد معدّل انتشار الدّاء السّكّري حول العالم، حيث بلغ عدد المصابين به حوالي 415 مليون شخص حول العالم بأعمار 20-79 عاماً ومن الجنسين في عام 2015، ورغم الجهود المبذولة عالميّاً للحدّ من انتشاره فإن منظمة الصّحّة العالميّة تحذّر من أنّ عدد الأشخاص المصابين به سوف يزداد بحلول عام 2040[2].

يُعتبر النّمط الثاني الشّكل الرّئيسي من الدّاء السّكري، ويشكّل حوالي95%من إجمالي الحالات، وقد دُرست الآليّة الإمراضيّة بشكل جيّد في السّنوات الأخيرة وهي متشابهة عند معظم المرضى، حيث يُعتبر اضطراب إفراز الأنسولين والمقاومة للأنسولين الملامح الأساسيّة في إمراضيّة النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري وهي تسبق وتتنبّأ حدوثه، كما تُسبّب التّغيّرات الاجتماعية الحضاريّة والبيئيّة البدانة والخمول الفيزيائي اللتان تساهمان في تطوّره، بالإضافة إلى الإستعداد الجيني الّذي له دور أساسي في الإمراضيّة[3 – 5].

يزيد الدّاء السّكّري من خطر أذيّة الأوعية الدّقيقة والكبيرة المترافقة مع أذيّة البطانة الوعائيّة وهذه تُشكّل عامل خطر لتطوّر الأمراض القلبيّة الوعائيّة، الأمراض الكلويّة، الأمراض العينيّة، الاعتلالات العصبيّة والسّكتات، وبذلك يُمثّل تحدّياً صحّيّاً عامّاً بسبب امراضيّته ووفيّاته العالية ونقص نوعيّة الحياة للمصابين وزيادة تكاليف الرّعاية الصّحّيّة النّاجمة عنه[6].

هناك فترة تسبق بدء ظهور الدّاء السّكّري يعاني فيها الشّخص من استقلاب غير طبيعي للغلوكّوز ولكن دون أن يصل إلى مرحلة الدّاء السّكّري، تدعى هذه الفترة ما قبل الدّاء السّكّري Prediabetes[7].

يحدث التّطوّر من ما قبل الدّاء السّكّري إلى الدّاء السّكّري خلال عدّة سنوات إذا لم يُعالج بالطّريقة المناسبة، حيث تسوء المقاومة للأنسولين وتسوء وظيفة خلايا بيتّا البنكرياسيّة، وتحدث زيادة تدريجيّة في سكّر الدّم الصّباحي وبعد الوجبات، ولهذا يُعتبر المسح للكشف المبكّر عنه واحداً من الإجراءات الوقائيّة لإجراء التّداخلات المناسبة من أجل منع أو تأخير بدء حدوث الدّاء السّكّري، الإبقاء على وظيفة خلايا β، وإنقاص المراضة والوفيّات النّاجمة عنه[8 – 10].

2 – تعريف ما قبل الدّاء السّكّري Definition:

يشير ما قبل الدّاء السّكّري إلى مرحلة استقلابيّة متوسّطة بين مستويات سكّر دم طبيعي و الدّاء السّكّري مع خطر متصاعد لتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 والاختلاطات المرافقة له[11].

يُعرّف ما قبل الدّاء السّكّري حسب الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري 2008 American Diabetes Association (ADA) بـ[12]:

I. اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي IFG (Impaired Fasting Glucose).
II. **أو** عدم تحمّل الغلوكّوز IGT (Impaired Glucose Tolerance).
III. **أو** كلاهما.

2-1- اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي IFG:

يُعرّف IFG أنّه تركيز سكّر الدّم الصّيامي 100 – 125 مغ/دل (5,6 – 7 ميلي مول/ل)[13].

كان يُعرّف سابقاً من قبل ADA بمستوى سكّر دم صيامي 110 – 125 مغ/دل (6,1 – 7 ميلي مول/ل)، ثمّ عدّلت التّعريف في العام 2003 إلى الحدّ المذكور آنفاً، حيث تبيّن أنّ الأشخاص مع تركيز سكّر دم صيامي بين 100- 110 مغ/دل يحملون خطراً عالياً لتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 بالمقارنة مع تركيز سكّر دم صيامي أقل من 100 مغ/دل، وبالتّالي ارتفعت نسبة انتشار IFG بعد تخفيض العتبة في العديد من البلدان، فمثلاً في الولايات المتّحدة الأمريكيّة زادت نسبة الانتشار من 6,9% إلى 25,7% [14–16].

وأكثر من ذلك، ففي دراسة مستقبليّة في عام 2008 تبيّن زيادة خطر حدوث الدّاء السّكّري بعد متابعة 46000 مشاركاً لمدّة 81 شهراً عند تركيز سكّر دم صيامي 95 – 99 مغ/دل (5,3 – 5,5 ميلي مول/ل)، بالمقارنة مع مستوى سكّر دم صيامي < 85 مغ/دل (4,7 ميلي مول/ل)[17].

2-2- عدم تحمّل الغلوكّوز IGT:

يُشخّص بشكل حصريّ بواسطة اختبار تحمّل الغلوكّوز الفموي Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)، حيث يكون مستوى سكّر الدّم بعد الاختبار 140 – 199 مغ/دل (7,8 – 11 ميلي مول/ل)[12].

يُجرى اختبار تحمّل الغلوكّوز الفموي لتقييم مدى استجابة الجسم لزيادة الحمل من الغلوكوز، مثلاً تتحطّم الكربوهيدرات بعد تناولها وتتحوّل إلى غلوكّوز، ثمّ يُفرز الأنسولين من البنكرياس لالتقاط الغلوكوز من الدّم وإدخاله إلى الخلايا لاستخدامه كطاقة، ويدلّ بقاء سكّر الدّم مرتفعاً بعد 1-2 ساعة من الوجبة أنّ الجسم غير قادر على المحافظة على مستوى السكّر في الدّم بعد تحميله بالغلوكّوز[18].

لا تحدث اختلاطات وعائيّة دقيقة عادة مثل اعتلال شبكيّة سكّري أو اعتلال كلية سكّري عند من يوجد لديه IGT، ولكنّه يحمل خطراً كبيراً لتطوّر اختلاطات وعائيّة كبيرة مثل أمراض قلبيّة وعائيّة إكليليّة بالإضافة إلى إمكانيّة حدوث الدّاء السكّري نمط 2[19،20].

3-2- IGT و IFG معاً:

ترافق IGT و IFG عند المريض يحمل خطراً عالياً جدّاً للتطوّر نحو الدّاء السّكّري نمط 2 بمعدّل الضّعف عن الإصابة بأحدهما فقط[10].

3- وبائيّات ما قبل الدّاء السّكّري Epidemiology:

يُعتبر ما قبل الدّاء السّكّري اضطراباً شائعاً عند معظم السّكّان حول العالم، وبذلك يُعتبر مشكلة صحّيّة عالميّة، وهذا ما سبّب زيادة الاهتمام بها[10].

قُدّر معدّل الإصابة بماقبل السّكّري بـ 7,8% عام 2010 ويُتوقّع أن تصل إلى 8,4% عام 2030، وهذا أعلى من معدّل انتشار الدّاء السّكّري بضعفين تقريباً[8،21،22].

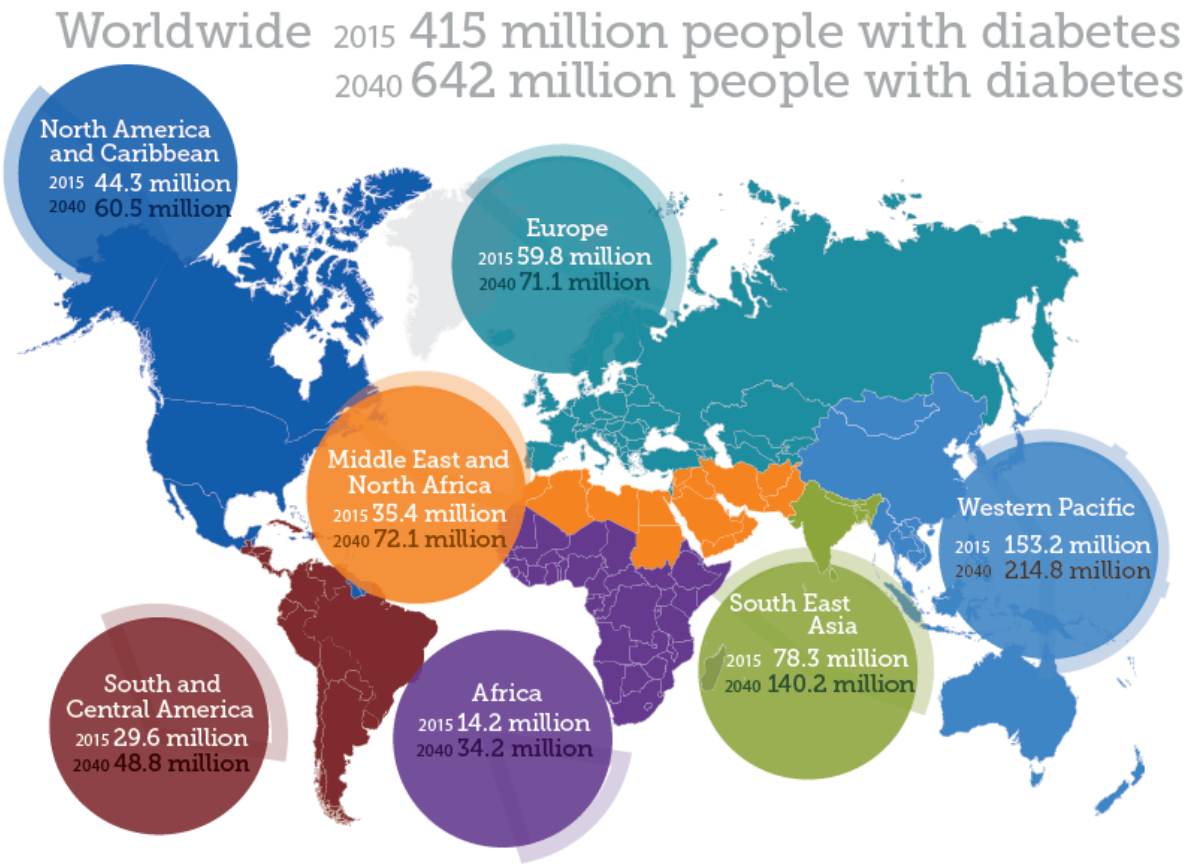
يختلف معدّل انتشار ما قبل السّكّري بشكل كبير حول العالم من دراسة لأخرى باختلاف الأعراق والثّقافات والإثنيّات، بالإضافة إلى تطوّر تعريفه مع الزّمن واختلاف القيم المرجعيّة له[23،24]. كما يزداد انتشاره مع العمر، وبين المدنيّين أكثر منه في الأرياف[25،26].

بلغ معدّل انتشاره عند البالغين في الولايات المتّحدة الأمريكيّة عام 2000 حوالي 30%، وأشارت دراسات حديثة إلى أنّ معدّل انتشار IFG حوالي 26% فيما IGT 15% تقريباً[16].

يتشابه وجود IFG عند الرّجال والنّساء، فيما يُعتبر IGT أكثر شيوعاً عند النّساء منه عند الرّجال[25].

كما يبلغ معدّل انتشاره 16,8 % في إيران عام 2005، و 7,3% في الصّين عام 2003 و 16,8% في استراليا عام 2005[27-29].

وقد وُجد أيضاً نقص نسبة انتشار ما قبل السّكّري في البلدان النّامية مثل أفريقيا بالمقارنة مع البلدان المتقدّمة[30]. شكل (1):



شكل (1) يُظهر ارتفاع نسب الإصابة بالدّاء السّكّري خلال عقود

المصدر: IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition (2015)

4- لمحة فيزيولوجيّة وتشريحيّة:

4-1- الإستقلاب الطّبيعي للكربوهيدرات:

تُصنّف السّكّريّات إلى ثلاث فئات:

i. السّكاكر الوحيدة: الغلوكوز، الفركتوز والغالاكتوز.
ii. السّكاكر الثّنائيّة.
iii. عديدة السّكاريد.

يُعدّ الغلوكّوز أهمّ هذه السّكاكر لأنّه مصدر الطّاقة الرّئيسي في الجسم، وعلى الرّغم من أنّه يُمكن للعديد من الأنسجة استخدام الدّسم أو البروتينات بالإضاقة إلى الغلوكّوز كمصدر للطّاقة، إلّا أنّ بعض الأنسجة مثل الدّماغ وكريّات الدّم الحمراء تستخدم الغلوكّوز فقط كمصدر للطّاقة[31].

4-1-1- مصادر الغلوكّوز:

يتمّ المحافظة على تركيز الغلوكّوز في البلاسما ضمن مجال محدّد بين 60-100 مغ/دل من خلال التّوازن بين الوارد من الغلوكّوز واستخدامه في الأنسجة لتكون كافية لتأمين حاجة الدّماغ من الطّاقة بشكل مستمر.

يُؤمّن الجسم حاجته من الغلوكوز من 3 مصادر[31]:

i. الإمتصاص المعوي بعد الوجبات: يُعتبر المحدّد الأساسي لسرعة ظهور الغلوكّوز في الدّوران خلال فترة الطّعام هو معدّل الإفراغ المعدي.
ii. تحلّل الغليكوجين glycogenolysis: يُعتبر الآليّة الرّئيسيّة لتوفّر الغلوكّوز خلال 8-12 ساعة الأولى من الصّيام، ويحدث تحت سيطرة الغلوكاغون المفرز من خلايا α البنكرياسيّة بشكل جزئي.
iii. استحداث الغلوكّوز gluconeogenesis: وهو تشكّل الغلوكّوز من الحموض الأمينيّة واللاكتات في الكبد بعد نفاذ الغليكوجين خلال فترة الصّيام الطّويلة، والتي يتمّ تأمينها من الغذاء الغني بالبروتينات أو من تدرّك البروتين الخلوي خلال المخمصة، وتحدث أيضاً تحت سيطرة الغلوكاغون بشكل جزئي.

تتضمّن هرمونات تنظيم سكّر الدّم الأنسولين، الغلوكاغون، الإميلين، الببتيد الشّبيه بالغلوكاغون-1 Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)، المثبّطة المعديّة عديدة الببتيد Gastric inhibitory polypeptide (GIP)، الإيبينفرين، الكورتيزول وهرمون النّمو[31].

4-1-2- استقلاب الغلوكّوز:

تقوم الخلايا باستقلاب الغلوكّوز بشكل كامل لتوليد الطّاقة على شكل أدينوزين ثلاثي الفوسفات Adenosine triphosphate (ATP).

يُنقل الغلوكّوز إلى داخل الخلايا ويدخل في مسارات استقلابيّة عديدة:

- يقوم الجسم بتخزين الغلوكّوز في الأنسجة على شكل غليكوجين glycogene، الذي يُعتبر المخزون الكيميائي للغلوكّوز، ويوجد بشكل رئيسي في الكبد والعضلات المخطّطة، ولكنّه يُمكن أن يتواجد في أنسجة أخرى بشكل أقلّ، ويتشكّل عند ارتفاع سكّر الدّم، ومن الممكن أيضاً أن يتمّ تخزين الغلوكّوز الزّائد في النّسج الشّحميّة التي قد تخضع لاحقاً لعمليّة تحلّل الشّحوم lipolysis منتجة حموضاً دسمة حرّة.
- ويُمكن أن يخضع لتحلّل الغلوكّوز glycolysis حيث يتحوّل الغلوكّوز إلى بيروفات، ويتمّ إنتاج كمّيّة قليلة من الطّاقة من تحلّل الغلوكّوز مباشرة، بينما الكمّيّة الأكبر تأتي من خلال أكسدة البيروفات الكاملة.
- يُمكن أن يطلق إلى الدّوران من قبل الكبد والكلية، وهي الأجهزة الوحيدة الحاوية على غلوكّوز-6 فوسفاتاز Glucose-6 phosphatase وهو الأنزيم الضّروري لإطلاق الغلوكّوز إلى الدّوران.

تبقى مستويات غلوكّوز الدّم ضمن معدّل ثابت في حالة الصّيام، ويكون إنتاج الغلوكّوز داخلي المنشأ ضرورياً للمحافظة على هذا المعدّل، ويُعتبر الكبد هو المصدر الأساسي للغلوكّوز داخلي المنشأ، كما يُساهم استحداث الغلوكّوز الكلوي فعليّاً بمخزون الغلوكّوز أثناء فترات المخمصة الشّديدة فقط[32].

أمّا بعد الطّعام، فيحدث امتصاص الغلوكّوز من الوارد من الغلوكّوز الخارجي إلى الدّوران، التي يُمكن أن تكون أكثر من معدّل إنتاج الغلوكّوز داخليّاً، وذلك اعتماداً على محتوى الوجبة من الكربوهيدرات ومعدّل ودرجة امتصاص الغلوكّوز، وبعد امتصاصه يُثبّط إنتاجه الدّاخلي، ويتمّ استخدامه من قبل الخلايا، وبالتّالي يعود تركيز الغلوكّوز البلاسمي إلى ما يُقارب حالة الصّيام[33].

4-1-3- طرق استقلاب الغلوكّوز:

يتمّ استقلاب الغلوكّوز بطريقين:

4-1-3-1- استقلاب هوائي: ويحدث عبر 4 مراحل بوجود الأكسجين، ويزوّد بمعظم جزيئات الـ ATP النّاتجة عن استقلاب الغلوكّوز، شكل (2):

4-1-3-1-1- تحلّل الغلوكّوز glycolysis: يكون عبر 10 تفاعلات، ويحدث في الإستقلاب الهوائي واللاهوائي، حيث تُشطر جزيئة الغلوكّوز المؤلّفة من 6 ذرّات كربون بعد دخولها إلى العصارة الخلويّة إلى جزيئتي بيروفات pyruvate تتألّف كلّ منهما من 3 ذرّات كربون، وتتمّ هذه المرحلة بواسطة أنزيم خاصّ لكلّ تفاعل، ويُعتبر أنزيم phosphofructokinase (PFK) هو الأنزيم الأكثر أهمّيّة في عمليّة تحلّل

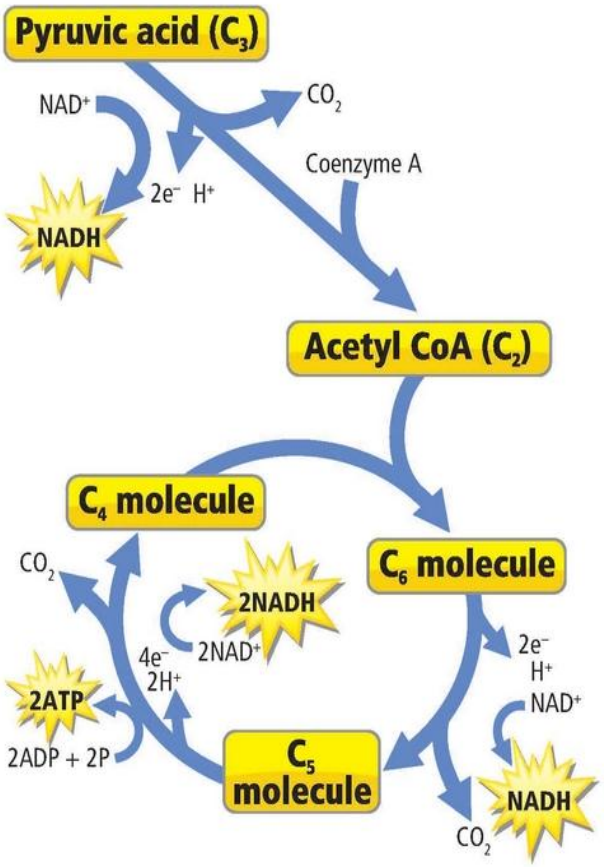
الغلوكّوز، وينتج عن هذه المرحلة 4 جزيئات ATP، وجزيئتي (NADH) nicotinamide adenine dinucleotide + Hydrogen لكلّ جزيئة غلوكّوز.

4-1-3-1-2- أكسدة البيروفات: ويتمّ ذلك في خطوة مفردة، عندما يعبر البيروفات المتشكّل في عمليّة تحلّل الغلوكّوز إلى المتقدّرات، حيث تُزال ذرّة كربون على شكل ثاني أكسيد الكربون CO2، تاركاً ذرّتي كربون ترتبط بـ Coenzyme-A ليشكّل معقّداً يُسمّى Acetyl Co-A بواسطة أنزيم بيروفات كربوكسيلاز، وهنا تنتج جزيئة NADH.

4-1-3-1-3- حلقة كريبس Krebs Cycle: تتألّف من 9 خطوات تدخل فيها كل ذرّات الكربون المتبقيّة من الغلوكّوز لتعطي CO2 وجزيئة ATP، وجزيئة NADH وFADH (flavin adenine dinucleotide + Hydrogen) لكلّ جزيئة Acetyl Co-A، التي تعبر إلى السّلسلة النّاقلة للإلكترون.

4-1-3-1-4- السّلسلة النّاقلة للإلكترون: وهي المرحلة النّهائيّة والأكثر أهمّيّة في استقلاب الغلوكّوز الهوائي، حيث ينتج عنها معظم الـ ATP وتُقدّر بـ 32-34 جزيئة لكلّ جزيئة غلوكّوز.

تحدث هذه المرحلة في الإستقلاب الهوائي فقط بوجود الأكسجين.



شكل (2) استقلاب الغلوكّوز الهوائي

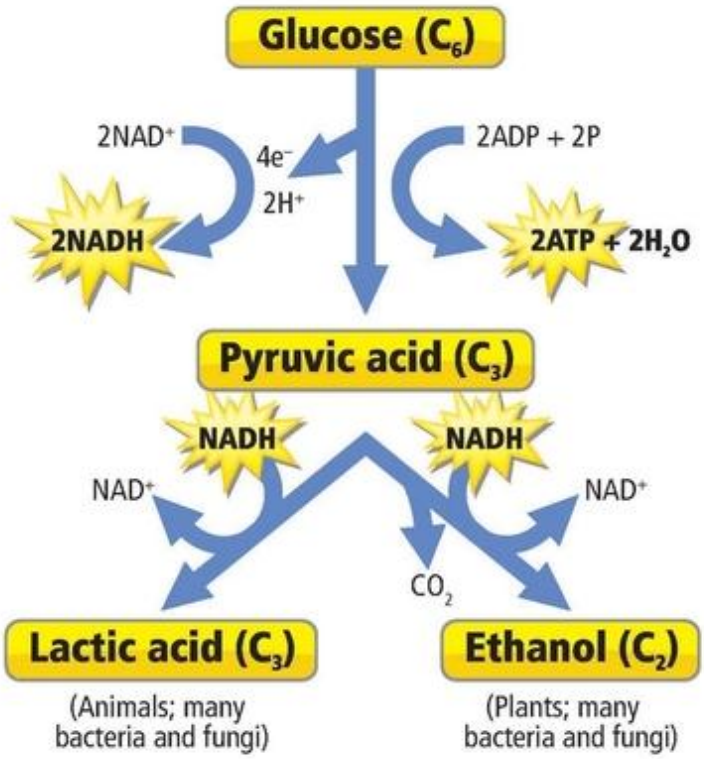
المصدر: John LO. Respiration Revision Questions. Chapter 12 (2016).

إذا تواجد الغلوكّوز بكمّيّات كبيرة تزيد عن الحاجة، لا يتأكسد أسيتيل كو–A إنّما يُستخدم في اصطناع الحموض الدّسمة التي تتحوّل لاحقاً إلى شحوم ثلاثيّة، ويحدث هذا الإصطناع في العصارة الخلويّة في الكبد والنّسيج الشّحمي.

4-1-3-2- استقلاب لاهوائي: أو التّخمّر، ويحدث بغياب الأكسجين. شكل (3):

حيث يدخل الغلوكّوز طريق تحلّل الغلوكّوز بتحوّله إلى غلوكّوز–6–فوسفات.

يحدث الإستقلاب اللاهوائي في العضلات الهيكليّة عند الجهد العضلي العنيف حيث ينفذ الأكسجين بشكل أسرع من قدرة جهاز الدّوران على إمداده، ففي حالة عدم توفّر الأكسجين يكون التّخمّر هو الخيار الوحيد للخلايا لكسب الطّاقة، وتكون هذه العمليّة سريعة جدّاً وتعطي كمّيّات كبيرة من جزيئات الـ ATP، واللاكتات Lactic Acid.



شكل (3) استقلاب الغلوكّوز اللاهوائي

المصدر: John LO. Respiration Revision Questions. Chapter 12 (2016).

☒ الطّريق البديل لتدرّك الغلوكّوز الكامل هو طريق الهيكسوز مونو فوسفات Hexose mono phosphate الذي يُنتج NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate + Hydrogen) أكثر من الـ ATP، حيث تحتاج إليهما كلّ الخلايا.

4-2- لمحة تشريحيّة:

توجد خلايا بيتّا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس، وتتألّف من بضعة مئات إلى بضع آلاف من الخلايا الغدّيّة من مختلف الأحجام، وتنفصل تشريحيّاً ووظيفيّاً عن النّسيج الغدّي البنكرياسي (الذي يفرز الخمائر البنكرياسيّة).

يوجد عند الإنسان الطّبيعي حوالي مليون جزيرة بوزن كلّي 1 – 2 غ، وتُشكّل 1 – 2 % من كتلة البنكرياس.

تتشكّل جزر لانغرهانس من نماذج متعدّدة من الخلايا، 70% منها خلايا β وتتوضّع في لبّ الجزيرة، تُحاط بخلايا ألفا α التي تُفرز الغلوكّاغون، وأعداد قليلة من خلايا دلتا δ التي تُفرز السّوماتوستاتين، وخلايا PP التي تُفرز الببتيدات البنكرياسيّة المتعدّدة.

تتّصل هذه الخلايا مع بعضها بمسافات خارج خلويّة وفجوات اتّصال، وهذا التّرتيب يسمح بإفراز منتجات خلويّة من خليّة لتؤثّر بالخلايا الأخرى، مثلاً تفرز خلايا β الأنسولين ليثبّط افراز الغلوكاغون المُفرز من خلايا α[34]. شكل (4):

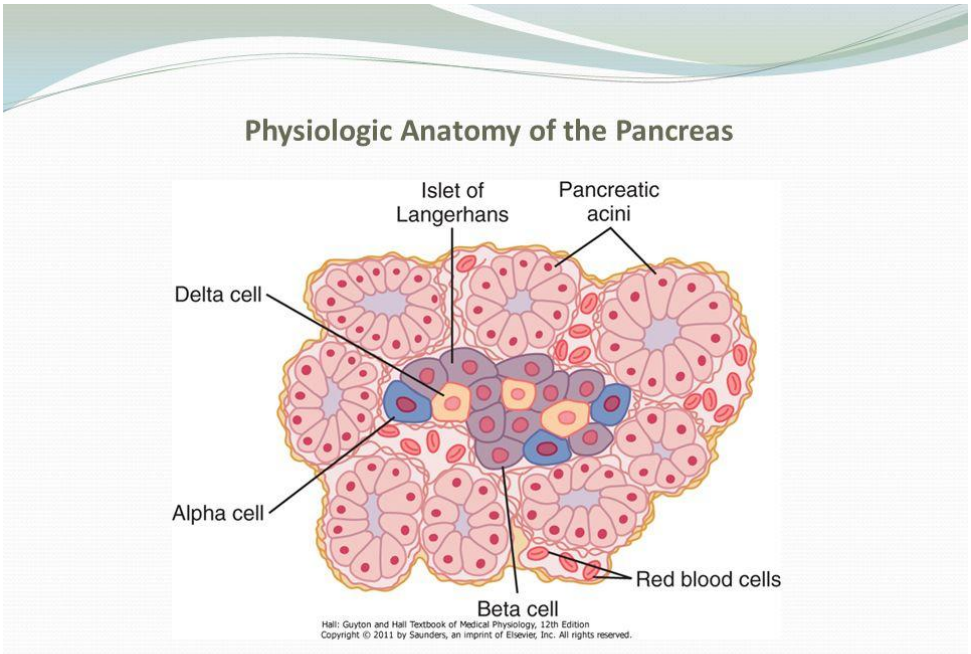


Fig. 78.1 Physiolgic anatomy of an islet of Langerhans in the pancreas

شكل (4) التّشريح الوظيفي لجزيرة لانغرهانس في البنكرياس

المصدر: Hall Guybon and Hall textbook of Medical Physiology, 12th Edition (2011).

تُعصّب الجزر البنكرياسيّة بشكل كثيف بالألياف العصبيّة الودّيّة ونظيرة الودّيّة، يُحرّض التّعصيب نظير الودّي الآتي من المبهم إفراز الأنسولين، بينما تُثبّط الأعصاب الودّيّة إفراز الأنسولين وتُحرّض إفراز الغلوكّاغون. بالإضافة إلى أعصاب أخرى تبدأ ضمن البنكرياس تحتوي على ببتيدات مثل:

- الببتيد المعوي الفعّال وعائياً (VIP) vasoactive intestinal peptide: وهويُحفّز إفراز جميع هرمونات البنكرياس.
- الببتيد العصبي Y (NPY) neuropeptide Y: وهو يُثبّط إفراز الأنسولين.

وتبقى الأهمّيّة الإجماليّة لهذه الببتيدات العصبيّة في السّيطرة على إفراز خلايا الجزيرة غير واضحة بشكل كامل[35].

يقوم الغلوكّاغون بالإشتراك مع الهرمونات المعاكسة (المضادّة) كعامل النّمو growth factor والكورتيزول cortisol والإيبينفرين epinephrine بزيادة مستويات الغلوكّوز في الدّم.

على الرّغم من تفاوت قيم الغلوكّوز الدّموي إلّا أنّ الفعل المتعاكس للأنسولين والغلوكّاغون بالإضافة إلى فعل الهرمونات المعاكسة يحافَظ عادة على قيم صياميّة للغلوكّوز بين79 – 99 مغ/دل[36].

4-3- اكتشاف الأنسولين:

4-3-1- اللّبنة الأولى:

عُرف الدّاء السّكّري منذ العام 1600 ميلادي عبر أعراضه، وكان العلاج الفعّال الوحيد حمية صارمة منخفضة السّعرات الحراريّة وخالية من النّشويّات، وكان لهذا العلاج سلبيّاته من التّجويع البطيء واستنزاف طاقة وقوّة المرضى، بالإضافة إلى أنّه يتطلّب إرادة قويّة من قبل المريض، ولكن عدداً قليلاً منهم كان قادراً على الإلتزام والحفاظ على استهلاك الكميّة المنخفضة من الحريرات يوميّاً وعلى المدى الطّويل.

بقي الدّاء السّكّري غامضاً وغير مفهوم حتّى نهاية القرن التّاسع عشر، حيث كان الإعتقاد في البداية أنّ عدم قدرة الجسم على استقلاب النّشويّات والمغذيّات الأخرى وبالتّالي ظهور الدّاء السّكّري هو اضطراب كبدي أو معدي، إلى أن ظهرت العلاقة بين إفرازات البنكرياس والمرض لأوّل مرّة من قبل باحثين ألمان Oscar Minkowski و Josef Von Mehring في جامعة ستراسبورغ في العام 1889 ميلادي، حيث تمّ إجراء استئصالاً تامّاً للبنكرياس عند الكلاب واكتشفوا تطوّر الدّاء السّكّري القاتل وراقبوا حدوث أعراض المرض الشّديدة من ارتفاع سكّر الدّم، البيلة السّكّريّة وأخيراً الوفاة بسبب الحماض خلال 2-3 أسابيع، وكانت هذه الموجودات أوّل دليل عملي أنّ الدّاء السّكّري من أصل بنكرياسي، وبالتّالي هناك مادّة تُفرز من البنكرياس ضروريّة للوقاية من الدّاء السّكّري، ومن هنا بدأ الباحثون بمحاولات لإكتشاف هذه المادّة الغامضة[37].

في العام 1869 ميلادي وصف طالب الطّب الألماني Paul Langerhans نوعين من الخلايا في البنكرياس هما العنبات التي تُفرز الأنزيمات الهضميّة وكانت معروفة سابقاً، وخلايا أخرى على شكل عناقيد أو جزر موجودة في البنكرياس تطفو بين العنبات، ولكنّه لم يكتشف وظيفتها، وسمّيت لاحقاً بإسمه في العام 1893[38].

في بداية العام 1894 ميلادي وجد Sir Edward Albert Sharpey-Schäfer أنّ خلايا الجزر قد تكون مسؤولة عن تأثير البنكرياس على مستويات سكّر الدّم.

في عام 1900 ميلادي وصف Lindsay Opie وهو الطبيب الأمريكي في جامعة Johns Hopkins University حدوث تنكّس هيالييني في جزر لانغرهانس في الدّاء السّكّري، وبالتّالي وجّه هذا الإكتشاف الإنتباه إلى الجزر كمصدر محتمل للإفراز الداخلي للبنكرياس الضّروري للإستقلاب الطبيعي للغلوكوز، ممّا مهّد الطّريق للباحثين لاكتشاف الأنسولين[39].

في 1901 ميلادي وجد L. V. Ssobolew أنّ ربط أقنية البنكرياس عند الحيوانات يؤدّي إلى ضمور تدريجي وتخريب في الخلايا العنبيّة المفرزة، بينما تبقى خلايا الجزر سليمة لأسابيع، مع عدم وجود البيلة السّكّريّة خلال هذه الفترة، ممّا دعم الإعتقاد أنّ الجزر هي مفتاح الدّاء السّكّري[40].

في عام 1905 ميلادي أطلق Ernest Henry Starling تعبير الهرمون Hormone على المرسال الكيميائي من الغدد الصّمّاء إلى الجسم.

في 1913 ميلادي اقترح Sir Edward A. S. S. في محاضرة له في Stanford University اسم الأنسولين Insulin على المادّة المفترضة المفرزة من الجزر[41].

4-3-2- الفكرة الأولى:

بدأت الفكرة عام 1920 ميلادي من قبل Fredrick Banting الجرّاح الكندي بعد قراءة مقال عن علاقة جزر لانغرهانس بالدّاء السّكّري، وبعد أن وجد أنّ سبب المحاولات الفاشلة من قبل من سبقه هو تخريب خلايا الجزر بالأنزيمات الهضميّة المفرزة من النّسيج العنبي للبنكرياس خلال استئصال الغدّة بكاملها، بالإضافة إلى نقص التّمويل والدّمار الذي خلّفته الحرب العالميّة الأولى، وبالتّالي بدأت أولى تجاربه في الحصول على الإفراز الدّاخلي من خلايا الجزر بشكل سليم من الفعل المخرّب للتّربسين والأنزيمات البنكرياسيّة الأخرى المفرزة من الخلايا العنبيّة من خلال ربط أقنية البنكرياس وتنكّس الخلايا العنبيّة[42].

عرض Banting فكرته على John James Rickard Macleod وهو أستاذ الفيزيولوجيا الأسكتلندي وخبير في استقلاب النّشويّات ورئيس قسم في جامعة تورنتو، حيث قدّم التّسهيلات الضّروريّة للبحث من مختبر وكلاب التّجربة لمدّة شهرين، رغم أنّه لم يكن من المتحمّسين إلى الفكرة وإلى جدّيّة وإمكانيّة البحث في البداية، بسبب فشل المحاولات السّابقة التي أجريت من قبل علماء مشهورين، بالإضافة إلى أنّ Banting

لم يكن لديه الخبرة الكافية في مجال البحث العلمي أو التّعليم، ولم ينشر بحثاً في مجلّة، كما أنّه يحتاج إلى الكثير من المساعدة والتّوجيه بسبب ضعف خلفيّته المعرفيّة في هذا المجال[43].

طلب من مساعده Charles Best –الذي أنهى درجة البكالوريوس في علم وظائف الأعضاء والكيمياء الحيويّة في جامعة تورنتو– مساعدة Banting في البحث، وكانت لديه الخبرة في البحث العلمي وفي معايرة سكّر الدّم.

بدأ العمل عام 1921 ميلادي حيث أجريت عمليّة لربط قناة البنكرياس عند الكلب الأوّل، بعد فترة حدث ضمور في الخلايا العنبيّة البنكرياسيّة التي تنتج الأنزيمات الهضميّة وبقيت خلايا لانغرهانس سليمة لبعض الوقت، ثمّ تمّ استئصال البنكرياس ومعالجته، وسمّيت المادّة المعزولة Isletin، ثمّ تمّ حقنها إلى كلب آخر استؤصل بنكرياسه وأصيب بالسّكّري، لوحظ انخفاض سكّر الدّم بعد نصف ساعة من الحقن وتحسّن أعراض المرض لديه، ولكن كان هذا التّحسّن لمدّة قصيرة على الرّغم من تكرار الحقن، وبدأ سكّر الدّم بالإرتفاع حتّى انتهى بالموت بسبب الإنتانات[44].

كما لاحظوا ظهور أعراض غريبة على الحيوانات بعد الحقن مثل اختلاجات وسبات لم يُعرف سببها في وقتها، يُمكن فهمها حاليّاً أنّها ناجمة عن نقص سكّر الدّم، بالإضافة إلى تشكّل الخرّاجات بسبب محتواها العالي من البروتين.

كُرّرت هذه التّجربة عدّة مرّات بعد أن حضّروا خلاصات البنكرياس من حيوانات أخرى، انتهت بالفشل وبالتّالي وجدوا أنّه من الصّعب الحفاظ على الكلب الذي استؤصل بنكرياسه على قيد الحياة لفترة كافية لإجراء الإختبارات.

في أواخر العام 1921 ميلادي قدّم الباحثون الثّلاثة نتائجهم في مؤتمر للجمعيّة الفيزيولوجيّة الأمريكيّة في جامعة Yale University، تعرّض فيه Banting للكثير من الإنتقادات على النّتائج المقدّمة، ومع أنّ Macleod حاول إنقاذه إلّا أنّ Banting كان مقتنعاً بأنّه يُحاول سرقة اكتشافه، ممّا أدّى إلى تصاعد التّوتّر الشّخصي بينهما وأثّر ذلك على العلاقات بين البلدين.

بعد هذا الفشل قام ماكليود بدعوة Bertram Collip وهو عالم الكيمياء الحيويّة في قسم علم وظائف الأعضاء في جامعة تورنتو لمساعدة Banting و Best بإجراء تنقية للخلاصات المستخرجة من البنكرياس، ممّا أحدث تسريعاً في وتيرة العمل وتمكّن Collip من الحصول على منتج نهائي محسّناً بشكل كبير، كما تعلّم كيفيّة معاكسة تأثير فرط جرعة الأنسولين بالغلوكوز، وبالتّالي كانوا بحاجة إلى كميّات أكبر من الخلاصات البنكرياسيّة تمّ الحصول عليها من الماشية لإجراء التّجارب السّريريّة على البشر.

4-3-3- التّجربة الأولى على البشر:

أجريت أولى الإختبارات التّجريبيّة على البشر عند مريض مصاب بالداء السّكّري وهو صبي بعمر 14 عاماً هو Leonard Thompson في عام 1922 ميلادي، أدّت هذه المعالجة إلى نقص خفيف في غلوكوز

الدّم والبيلة السّكّريّة بدون أيّ تأثير على الحماض الكيتوني، كما تشكّلت الخرّاجات العقيمة مكان الحقن بسبب وجود الشّوائب في الخلاصة.

على الرّغم من فشل الحقن في البداية إلّا أنّ الفريق تابع تجاربه، إلى أن حقّق Collip تقدّماً في تنقية الخلاصة المستخرجة باستخدام الكحول بتركيز أعلى قليلاً من 90%، لتسريع ترسّب المادّة الفعّالة (الأنسولين) خالية نسبيّاً من المواد السّامّة، وبهذه الطّريقة عملت الخلاصات النّقيّة بفعاليّة، ثمّ بدأت سلسلة من الحقنات على المريض فاستجاب عليها واختفت البيلة السّكّريّة والحماض الكيتوني وانخفض غلوكوز الدّم إلى المستوى الطّبيعي، واستعاد قوّته وشهيّته بعد العلاج.

وكانت هذه المرّة الأولى في التّاريخ الطّبّي التي أصبح فيها العلماء قادرين على تصحيح اضطراب الوظيفة في الدّاء السّكّري. ثمّ عولج ستّة مرضى آخرون وكانت نتائج العلاج إيجابيّة.

نشر الفريق تقريراً تمهيديّاً عن تجربته السّريريّة على Thompson والمرضى الآخرين في Canadian Medical Association Journal في آذار 1922 ميلادي.

مثّل ماكليود فريقه في أيّار 1922 ميلادي في اجتماع لجمعيّة الأطبّاء الأمريكيّة أعلن فيه إلى المجتمع الطبّي الدّولي اكتشافهم الأنسولين.

في 3 أيّار من العام 1922 ميلادي اعتُمد اسم الأنسولين Insulin على المادّة المستخرجة من جزر لانغرهانس، وتعني جزيرة Insula باللغة اللاتينيّة.

سجّل الفريق الأنسولين ولكنّهم أعطوا كل الحقوق إلى جامعة تورنتو، والتي لاحقاً أشرفت على إنتاجه واستعملت ريعه لتمويل أبحاث جديدة، ثمّ رُخّص لتصنيعه في نهاية العام 1923 ميلادي حيث بدأت الشّركة الطّبّيّة Eli Lilly بانتاج واسع النّطاق للأنسولين لعلاج مرضى الدّاء السّكّري، وتمكّنت من توفيره لمرضى الدّاء السّكّري حول العالم.

على الرّغم من أنّ الأنسولين لم يشفِ المرضى إلّا أنّه يُعدّ من أهمّ الاكتشافات في الطّبّ الحديث، وقد جلب الأمل للكثير من المرضى المصابين بالدّاء السّكّري الذين كانوا معرّضين للموت المبكّر[45].

4-3-4- جائزة نوبل:

منحت لجنة نوبل الجائزة عام 1923 ميلادي في الفيزيولوجيا أو الطّب إلى Banting و Macleod لاكتشاف الأنسولين، وكانت واحدة من أسرع الأوسمة في تاريخ منح جائزة نوبل، إلّا أنّها أغضبت Banting لاختيار Macleod واستبعاد Best، ولكنّ اللجنة اعتبرت أنّه لولا مساعدة Macleod وإشرافه على البحث ما كان ليتوصّل إلى اكتشاف الأنسولين، ولذلك قرّر Banting اقتسام الجائزة الماليّة مناصفة مع Best تقديراً له، كما قام Macleod باقتسام جائزته مع Collip.

ومع ذلك بقيت هذه الجائزة مثار جدل عدّة سنوات بعدها، خاصّة من قبل معجبي Banting، بالإضافة لعدم إدراج أسماء الباحثين الأوائل مثل George Ludwig Zuelzer و Ernest Lymam Scott و Nicolas

C. Paulesco باعتبارهم مكتشفي الأنسولين الأوائل، إلّا أنّ العلماء ومؤرّخي الطّب كانوا مع أنّ اكتشاف الأنسولين شمل تضافر جهود فريق العلماء الأربعة[45،46].

4-4- بنية الأنسولين:

يتألّف الأنسولين – وهو بروتين مثل معظم الهرمونات الأخرى – من 51 حمضاً أمينيّاً، ويتكوّن من سلسلتين عديدتي الببتيد:

i. سلسلة A وتتألّف من 21 حمضاً أمينيّاً.

ii. سلسلة B وتتألّف من 30 حمضاً أمينيّاً.

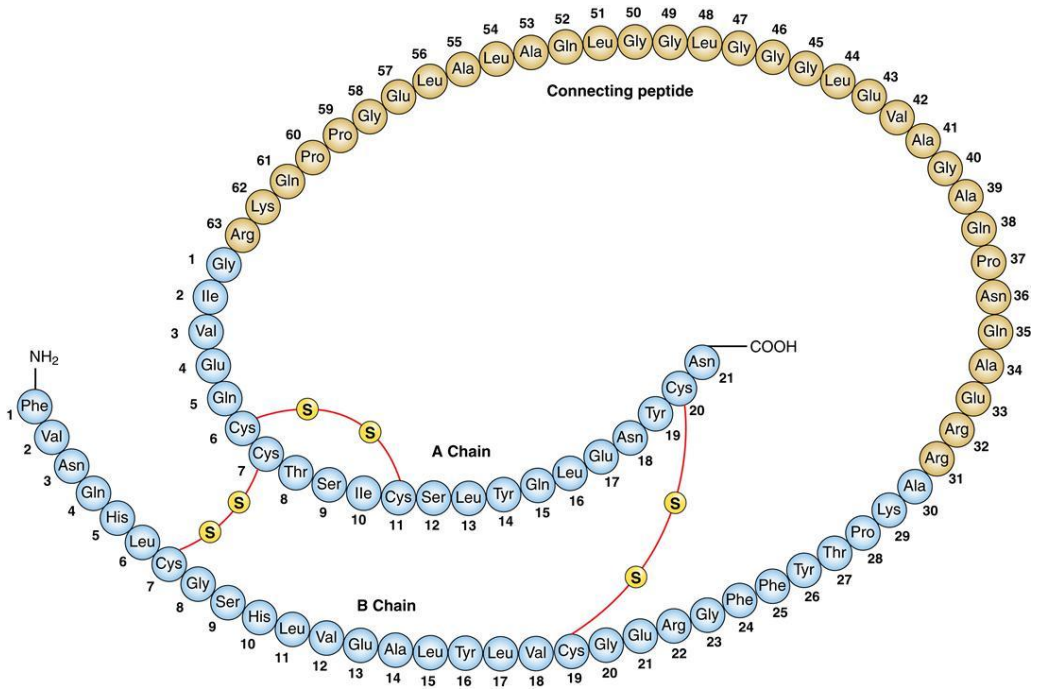
وترتبط السّلسلتان A و B بجسور ثنائيّة الكبريت[46].

بالإضافة إلى ذلك تحتوي السلسلة A جسراً ثنائي الكبريت يربط الحمضين الأمينيّين 6 و 11.

تتحرّر السلسلة C التي تربط A و B مع الأنسولين بعد تحطّم طليعة الأنسولين[47].

يختلف الأنسولين البشري عن أنسولين الخنزير (الأنسولين الحيواني الذي كان يُستخدم على نطاق واسع في علاج الدّاء السّكّري حتّى عام 1990) في موقع حمض أميني واحد[35].

شكل (5):



شكل (5) بنية الأنسولين

المصدر: Benjamin J M. Diabetes Mellitus. (2016). Basicmedical key 41.

4-5- افراز وتصنيع الأنسولين:

تتوضّع مورّثة الأنسولين البشري على الذّراع الصّغير للصّبغي 11 ، يُصنّع الشّكل الفعّال من الأنسولين ويُفرز في خلايا β البنكرياسيّة حيث تتمّ ترجمة RNA المرسال إلى بروتين غير فعّال يُسمّى ما قبل طليعة الأنسولين Preproinsulin (الذي يتألّف من متوالية الإشارة ذات نهاية أمينيّة amino-terminal signal sequence) في ريبوزومات الجهاز الشبكي البطاني rough endoplasmic reticulum (RER)، تُقطع الأجزاء غير الضّروريّة من الهرمون غير الفعّال حيث تُزال المتوالية ذات النّهاية الأمينيّة ليتشكّل طليعة الأنسولين Proinsulin بواسطة عمليّة التّحلّل البروتيني proteolytic عن طريق الخمائر المحلّلة للبروتينات peptidases وتعبر إلى جهاز غولجي حيث تُشكّل حبيبات افرازيّة تتوضّع بالقرب من الغشاء الخلوي، ثُمّ تُشطر طليعة الأنسولين في مواقع محدّدة إلى كميّات متساوية من الأنسولين الفعّال وسلسلة الببتيد الرّابط connecting peptide غير الفعّال بيولوجيّاً (البتيد- C C-peptide) في حبيبات الافراز، ويتمّ إفرازهما بشكل متزامن من خلايا β إلى الدّوران[34]. شكل (6):

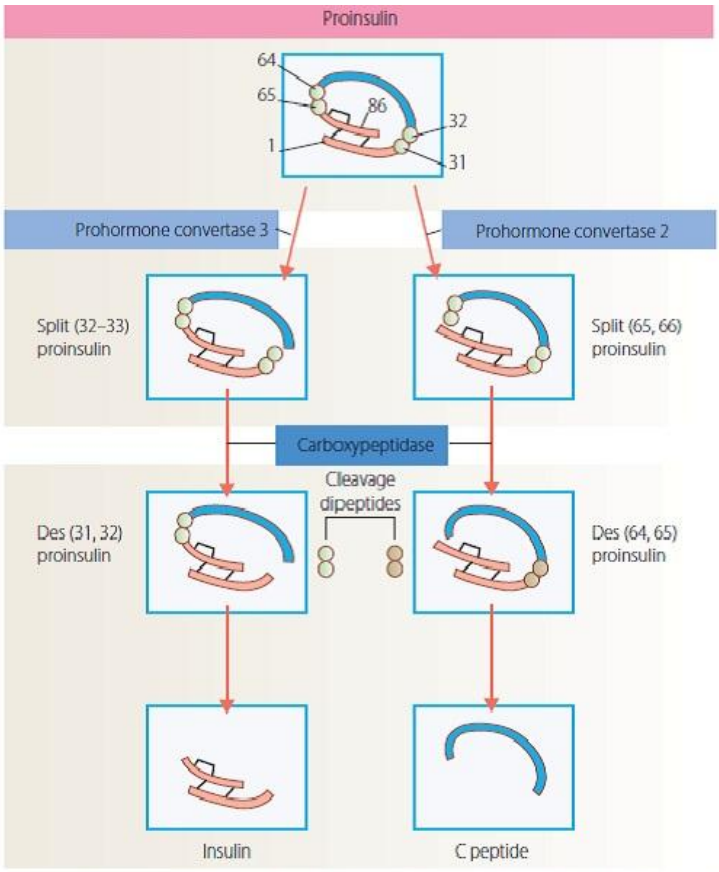


Figure 5.8 Insulin biosynthesis and processing. Proinsulin is cleaved on the C-terminal side of two dipeptides. The cleavage dipeptides are liberated, so

شكل (6) طليعة الأنسولين والأنسولين

المصدر: Handbook of Diabetes, 4TH Edition, Excerpt #4: Normal Physiology of Insulin Secretion and Action (2014).

يُفرز الأنسولين من خلايا β استجابة لعدد من المحرّضات مثل الغلوكوز، الأرجنين و السّلفونيل يوريا، بالإضافة إلى عوامل عصبيّة، غدّيّة ودوائيّة، رغم أنّ الغلوكوز يُعتبر المنظّم الأساسي لإفراز الأنسولين من النّاحية الفيزيولوجيّة[48].

يتمّ افراز الأنسولين القاعدي بشكل نبضي مع دوريّة بين 9 – 14 دقيقة، ويُعتبر فقد الافراز النّبضي واحداً من العلامات الباكرة لسوء وظيفة خلايا β عند الأشخاص الذين سيطوّرون داء سكّري نمط 1[50،49].

يوجد الأنسولين في الدّوران على شكل أحادي (مونومير) بوزن جزيئي 6000 دالتون، وله بنية ثلاثيّة الأبعاد تتألّف من مركز يتوضّع تحت السّطح المحبّ للماء ماعدا منطقتين غير قطبيّتين تُشاركان في تجميع المونوميرات لتشكيل ثنائيّات وسداسيّات[35].

يُمكن لقياس سلاسل الببتيد–C أن يُستخدم في دراسة فعاليّة خلايا بيتّا. فمثلاً: يُعطي الأنسولين المُعطى خارجيّاً حقناً لمرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري القليل من سلاسل الببتيد–C أو قد لا يُعطي أيّاً منها، بينما يُفرز الأنسولين المفرز داخليّاً من خلايا بيتّا بشكل متزامن مع إفراز سلاسل الببتيد–C.

4-6- تنظيم إفراز الأنسولين:

4–6–1– الغلوكوز: يُعتبر الغلوكوز المنظّم الأساسي لإفراز الأنسولين ويعمل بشكل مباشر وغير مباشر من خلال زيادة عمل مُحرّضات افراز الأنسولين الأخرى، حيث يُلتقط من قبل خلايا β عن طريق نواقل الغلوكوز Glucose Transporters (GLUTs)، يزداد هذا الارتباط بالتّعرّض للمستويات العالية من الغلوكوز، حيث يتعرّض للفسفرة ليتحوّل إلى غلوكوز–6 فوسفات عن طريق الغلوكوكيناز التي تعمل كحسّاس للغلوكوز في خلايا β [52،51].

لا يسبّب تركيز غلوكوز الدّم < 90 مغ/دل إفرازاً للأنسولين، حيث يحفظ عبور البوتاسيوم من خلال أقنية البوتاسيوم المفتوحة المعتمدة على ATP (KATP) غشاء خليّة β بكمون سلبي وتبقى أقنية الكالسيوم مغلقة، ولكن في حال ارتفاع مستويات غلوكوز الدّم يُلتقط الغلوكوز ويُستقلب في خليّة β، كما يزيد استقلاب الغلوكوز من تراكيز ATP الخلوي ويغلق أقنية البوتاسيوم KATP في غشاء خليّة β مُسبّبة إزالة استقطاب الغشاء وتدفّق الكالسيوم إلى داخل الخليّة، ويُسبّب ارتفاع الكالسيوم الحر داخل الخلوي تحرّر محتويات حبيبات الافراز من الأنسولين إلى المسافة خارج الخلويّة[48،34].

يُحرّض السّلفونيل يوريا إفراز الأنسولين أيضاً من خلال ارتباطها بأحد مكوّنات قناة البوتاسيوم (KATP) التي تُعتبر أيضاً منظّماً هامّاً لإفراز الأنسولين، حيث تتألّف من تحت وحدات غير مرتبطة هي: 4 تحت وحدات مستقبل السّلفونيل يوريا SUR1 و 4 تحت وحدات قناة البوتاسيوم Kir6.2، ويسبّب وجود الطّفرات في أيّ من هذه الوحدات إلى غياب فعاليّة KATP، وكنتيجة لذلك يزال استقطاب الخليّة بشكل مستمر

وبالتّالي تدفّق الكالسيوم ممّا يسبّب افراز كبير ومستمر للأنسولين وهذه تسمّى متلازمة فرط الأنسولين ناقص الغلوكّوز المستمر عند الرّضّع[53،34].

بالإضافة إلى امتلاك خلايا β مستقبلات غشائيّة للعديد من الببتيدات والهرمونات والنّواقل العصبيّة والتي يُمكن أن تُعدّل من افراز الأنسولين[34].

4-6-2- تأثير الإنكريتين: أوضح Perley و Kipnis وآخرون عام 1960 ميلادي أنّ هناك فرقاً كبيراً بين استجابة الأنسولين الإفرازيّة للغلوكّوز الفموي بالمقارنة مع الإستجابة للغلوكّوز الوريدي، تسمّى هذه الظّاهرة التّأثير الإنكريتيني، ممّا يدلّ على وجود هرمونات في الأمعاء تلعب دوراً هامّاً في تنظيم الغلوكّوز والأنسولين، بالإضافة إلى دورها في تنظيم الإفراغ المعدي وحركيّة الأمعاء[54].

يحدث التّأثير الإنكريتيني بتوسّط الهرمونات المعويّة المفرزة استجابة لهضم الطّعام وهذه تزيد من إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز. وهناك نوعين من هرمونات الإنكريتين:

i. الببتيد الشّبيه بالغلوكّاغون Glucagone Like Peptide-1 (GLP-1): يُفرز من خلايا L في اللفائفي والكولون، يُحرّض إفراز الأنسولين بطريقة معتمدة على الغلوكّوز، وبالتّالي يكون تركيزه منخفضاً في حالة الصّيام، كما يُثبّط إفراز الغلوكّاغون ويُبطىء الإفراغ المعدي وله تأثيرات على الشّبع، وبالتّالي يُخفّض سكّر الدّم بعد الوجبات، و أظهرت الدّراسات على الحيوانات أنّ تأثير GLP-1 يحدث بشكل مباشر من خلال تفعيل مستقبلات GLP-1 في خلايا بيتّا البنكرياسيّة، وبشكل غير مباشر من خلال الأعصاب الحسّيّة[55،35].

لـ GLP-1 نصف عمر 2 دقيقة في البلاسما، ثمّ يتفكّك ويُصبح غير فعّال تحت تأثير أنزيم Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4).

ii. المثبّطة المعديّة عديدة الببتيد Gastric inhibitory polypeptide (GIP): يُفرز من خلايا K في جدار الصّائم العلوي، تُحرّض إفراز الأنسولين وتُنظّم استقلاب الشّحوم ولكنّها لا تَثبّط إفراز الغلوكّاغون أو الإفراغ المعدي[35].

ينقص إفراز GLP-1 عند مرضى الدّاء السّكّري ولكنّه يحتفظ بمعظم فعاليّته المحرّضة لإفراز الأنسولين، على عكس GIP الذي يبقى إفرازه طبيعيّاً أو مرتفعاً ولكن ينخفض تأثيره على خلايا بيتّا إلى حدّ كبير[35].

4-6-3- تأثير الليبتين: اكتُشف الليبتين قبل ما يُقارب 10 سنوات، واكتُشفت أهمّيّته الكبرى منذ البداية من خلال تأثيره على العمليّات الإستقلابيّة[56].

الليبتين هو هرمون بروتيني يتألّف من 167 حمضاً أمينيّاً ذو وزن جزيئي 16 كيلو دالتون، يُنتج ويُفرز بشكل رئيسي من قبل الخلايا الشّحميّة بتواتر يومي نبضي تكون ذروته في الليل، و تتناسب مستوياته الدّورانيّة طرداً مع كتلة الشّحم الكلّيّة ومع BMI أيضاً[58،57].

يلعب الليبتين دوراً رئيسيّاً في تنظيم عمل الجهاز العصبي المركزي على تناول الطّعام واستهلاك الطّاقة، ويُحدّد عمله المركزي والمحيطي مواقع مستقبلات الليبتين[59].

حيث تقع مستقبلات الليبتين بشكل رئيسي في منطقة ماتحت المهاد، بالإضافة إلى العديد من أجهزة الجسم الأخرى مثل الكبد، الأمعاء، العضلات، الأنسجة الدّهنيّة، خلايا β البنكرياسيّة، القلب، الرّئتين والكليتين.

i-تأثير الليبتين المركزي: بعد إفراز الليبتين من الخلايا الشّحميّة يعبر الحاجز الدّموي الدّماغي إلى الجهاز العصبي المركزي، فيُسبّب تثبيط للجوع وإحساس بالشّبع.

كما يُسيطر الليبتين على توازن الطّاقة في الجسم عن طريق تثبيط إفراز النّواقل العصبيّة بما في ذلك الببتيد العصبي Y neuropeptide Y (NPY) وهو أقوى مُحرّض على الجوع، ويدخل في تركيب مركّبات فتح الشّهيّة.

ويُحرّض إفراز الهرمون المُنشّط للخلايا الصّباغيّة melanocyte-stimulating hormone (MSH) وبالتّالي يُثبّط الجوع[60].

ii-تأثير الليبتين المحيطي: ويتضمّن تأثيره على إفراز الأنسولين وعمله واستقلاب الخلايا الشّحميّة[60].

وبالتّالي يُعتبر الليبتين واحداً من منظّمات إفراز الأنسولين لوجود مستقبلاته في خلايا β البنكرياسيّة، حيث يُثبّط إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز والأنسولين القاعدي، وهذا الفعل جعله يثير الإهتمام باعتباره يُساهم في استتباب الغلوكّوز، لذلك أجريت العديد من الدّراسات التّجريبيّة حوله[61].

☒ يؤثّر الليبتين على خلايا β بآليّتين:

i-آليّة مباشرة: من خلال تأثيره المباشر على وظيفة خلايا β، وتثبيطه إفراز الأنسولين بعدّة آليّات، شكل (7):

- يحدث تثبيط إفراز الأنسولين بسبب فرط الإستقطاب النّاتج عن فتح قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP في خلايا β، وهذا يؤدّي إلى إغلاق قنوات الكالسيوم وبالتّالي نقص التّراكيز السّيتوبلاسميّة لشوارد الكالسيوم أي نقص مستويات شوارد الكالسيوم السّيتوبلاسميّة في خلايا β[62].
- أيضاً يُنقص الليبتين الزّيادة في مستويات AMPc الخلوي (Adenosine mono phosphate cyclic) النّاتجة عن تحريض خلايا β بواسطة GLP-1 مثلاً، بينما لا يُثبّط الليبتين إفراز الأنسولين المحرّض بالعوامل التي لا تؤثّر على AMPc مثل الكولي سيستوكينين cholecystokinin[63].
- كما يُمكن لليبتين أن يُعاكس إفراز الأنسولين المحدث بطريق البروتين كيناز A البروتين المعتمد على AMPc (PKA) والبروتين كيناز C (PKC)[64].
- ومن الآليّات المقترحة لتثبيط إفراز الأنسولين أيضاً من خلال تفعيله أنزيم فوسفودي استراز (PDE) phosphodiesterase الذي يُنقص محتوى AMPc داخل الخليّة.

ii-آليّة غير مباشرة: حيث يُفعّل الليبتين الجهاز العصبي الودّي وبالتّالي تثبيط إفراز الأنسولين[65].

أجريت دراسة على تأثير الليبتين على الجهاز العصبي الودّي أظهرت أنّ قطع الودّي الكيميائي بإعطاء 6-hydroxy dopamine يمنع الليبتين من تثبيط إفراز الأنسولين عند الفئران مقطوعي المبهم[66].

☒بالإضافة إلى تأثير الليبتين على خلايا β، فإنّه يؤثّر أيضاً على خلايا α البنكرياسيّة، حيث أظهرت الدّراسات التّجريبيّة أنّ له دوراً تثبيطيّاً على هذه الخلايا[67].

وبالتّالي فإنّ عوز الليبتين أو عوز مستقبلات الليبتين يُؤدّي ليس فقط إلى تطوّر البدانة ولكن أيضاً إلى زيادة المقاومة للأنسولين وعدم تحمّل الغلوكّوز، وبالتّالي تطوّر ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري[68].

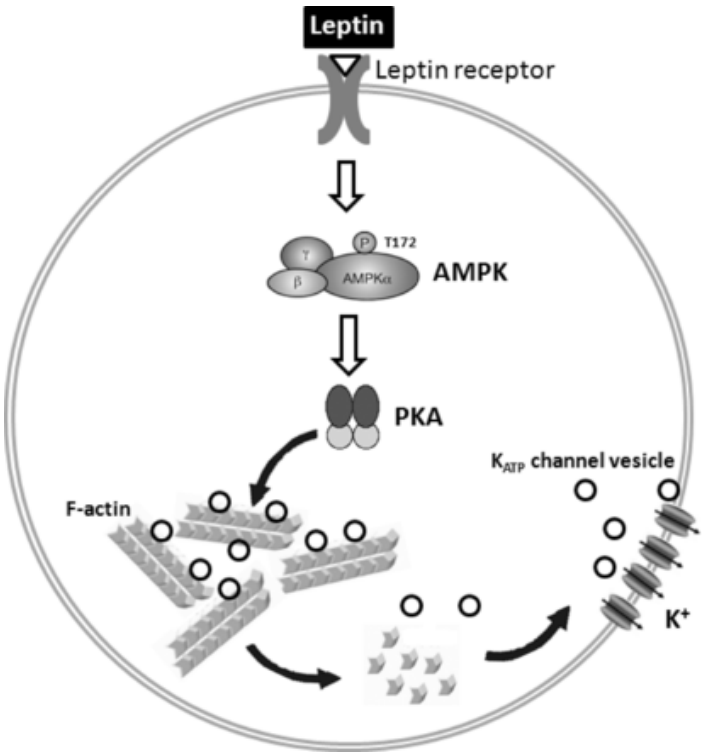
ومع ذلك، وجدت دراسات متعدّدة أجريت على تأثير الليبتين على إفراز الأنسولين في المختبر نتائج متضاربة، منها من وجد أنّ الليبتين لا يُثبّط إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز ولكنّه يُثبّط الإفراز المحرّض بالأسيتيل كولين مثلاً، أو بالعوامل التي تزيد مستويات AMPc[69].

بينما وجدت دراسات أخرى أنّ الليبتين يُثبّط إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز ولكنّه لا يُثبّط إفراز الأنسولين المحرّض بالسّلفونيل يوريا[70].

كما سجّلت عدّة دراسات أخرى عدم وجود أي تأثير لليبتين على إفراز الأنسولين[71].

ووجدت بعض الدّراسات أنّ لليبتين تأثيرات ثنائيّة الطّور على الإفراز وهذا يعتمد على الجرعة[72].

وعلى الرّغم من أنّ سبب هذه النّتائج المتناقضة غير واضح، إلّا أنّ أحد التّفسيرات المحتملة هو طبيعة الدّراسات المجراة ونموذج الجهاز المستخدم لدراسة إفراز الأنسولين في كل دراسة، بالإضافة إلى استخدام مستحضرات مختلفة لليبتين مع درجات متنوّعة من الفعاليّة البيولوجيّة واختلاف تراكيزه الذي يؤدّي إلى اختلاف النّتائج، كما أنّ هذه الإختلافات قد تكون بسبب أنّ الدّراسات التّجريبيّة أُنجزت جزئيّاً في البيئات الصّنعيّة على الخلايا المعزولة التي تستبعد تأثير الليبتين المركزي، وهذا يشرح جزئيّاً أيضاً الإختلافات بين نتائج الدّراسات التّجريبيّة والمشاهدات السّريريّة على البشر.



شكل (7) فيزيولوجيا الليبتين في خلايا بيتّا

المصدر: How Leptin Regulates Cells Involved in Insulin Secretion. J Biol Chem 2013, 288.

4-6-4- أطوار إفراز الأنسولين:

يُفرز تقريباً 50% من الأنسولين اليومي الكلّي كأنسولين قاعدي عند الأشخاص الطّبيعيّين، والباقي يُفرز بعد الوجبات، ويحدث إفراز الأنسولين استجابة للوجبة على طورين:

4-6-4-1- الطّور الأوّل: يُسبّب الارتفاع السريع في تركيز غلوكّوز المصل زيادة مفاجئة في افراز الأنسولين خلال 3 – 5 دقائق، وتتراجع خلال 10 دقائق وهذا هو الطّور الأوّل من افراز الأنسولين first phase insulin response، يعمل على كبح إنتاج الغلوكّوز الكبدي ويُحدث تصريفاً معتمداً على الأنسولين للغلوكّوز في النّسيج الشّحمي. تقوم هذه الدّفعة bolus من الأنسولين بالحدّ من حدوث فرط سكّر الدّم خلال الوجبات وبعد الطّعام[73].

4-6-4-2- الطّور الثّاني: أمّا الطّور الثّاني من استجابة الأنسولين فيتّصف بزيادة تدريجيّة في إفراز الأنسولين، والتي قد تمتدّ خلال فترة تتراوح بين 60 – 120 دقيقة، يحدث في هذا الطّور تنبيه لقبط الغلوكّوز من قبل النّسج المحيطيّة المعتمدة على الأنسولين. يطرأ ما يقارب 80 – 85% من استقلاب الغلوكّوز خلال هذه الفترة في العضلات. يسمح التحرّر البطيء للأنسولين للجسم بأن يستجيب للغلوكّوز الدّاخل إلى الجسم حديثاً من جهاز الهضم، في حين يبقى محافظاً على مستويات طبيعيّة من الغلوكّوز في الدّم[73].

شكل (8):

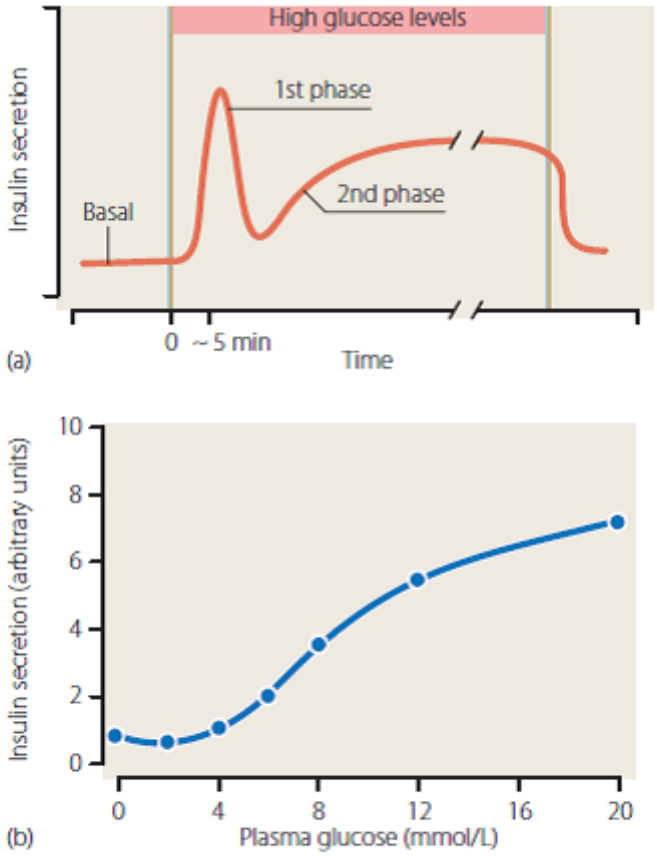


Figure 5.11 (a) The biphasic glucose-stimulated release of insulin from pancreatic islets. (b) The glucose–insulin dose–response curve for islets of Langerhans.

شكل (8) أطوار إفراز الأنسولين

a إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز من البنكرياس

b منحني استجابة الأنسولين لجرعة الغلوكّوز في جزر لانغرهانس

المصدر: Handbook of Diabetes, 4TH Edition, Excerpt #4: Normal Physiology of Insulin Secretion and Action 2014.

4-6-5- اضطراب الإفراز:

يُعتبر النّقص المتبوع بغياب الطّور الأوّل من افراز الأنسولين استجابة للغلوكّوز الوريدي العلامة الباكرة لسوء وظيفة خلايا β عند مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري، وتحدث مع تركيز غلوكوز المصل الصّيامي 100 – 115 مغ/دل (5,6 – 6,4ميلي مول/ل)[74،75].

بالإضافة إلى التّحريض المباشر لإفراز الأنسولين فإنّ الغلوكوز يزيد بشدّة من تأثير محرّضات افراز الأنسولين الأخرى، مثلاً تختلف كمّيّة الأنسولين المفرز استجابة لإعطاء الأرجنين وريديّاً مع تركيز غلوكّوز الدّم في نفس الوقت[76].

4-7- التّأثير الفيزيولوجي للأنسولين:

يُحدث الأنسولين تأثيرات متعدّدة تتضمّن تأثيرات مباشرة (تحدث خلال ثواني معدودة) كتعديل نقل الغلوكّوز وشوارد البوتاسيوم K^+ إلى داخل الخليّة، وتأثيرات مبكّرة (تحدث خلال دقائق) كتنظيم فعاليّة الأنزيم الإستقلابيّة، وتأثيرات معتدلة (تحدث خلال دقائق إلى ساعات) كتعديل الإصطناع الأنزيمي، وتأثيرات متأخّرة (تحدث خلال ساعات إلى أيّام) كما في تأثيره على النّمو وتمايز الخلايا.

بشكل عام، يكون فعل الأنسولين على الأعضاء المستهدفة ابتنائيّاً، حيث يُعزّز من اصطناع الكربوهيدرات والدّسم والبروتينات، وتكون هذه التّأثيرات متواسطة بارتباط الأنسولين بمستقبلاته (Endocrine physiology) الموجودة على العديد من خلايا الجسم.

تتراوح مستويات الأنسولين الدّوراني بين 43 و186 بيكومول/ل (6 – 26 ميكروووحدة دوليّة/مل).

يقوم الأنسولين بمايلي:

I. يُعزّز من قبط الغلوكّوز في الخلايا المستهدفة ويقوم بتخزين الغلوكّوز في الكبد على شكل غليكوجين.
II. يمنع تحطّم الشّحوم والغليكوجين ويُثبّط عمليّة استحداث السّكّر: يتمّ ذلك عن طريق تعزيزه لخزن الشّحوم بزيادة نقل الغلوكّوز إلى داخل الخلايا الشّحميّة، كما أنّه يُسهّل تخزين ثلاثيّات الغليسريد من الغلوكّوز في الخلايا الشّحميّة، ويُثبّط التحطّم داخل الخلوي لثلاثيّات الغليسريد المُخزّنة.
III. زيادة تشكيل البروتينات وتثبيط تدرّكها: يتمّ ذلك عن طريق زيادة النّقل الفاعل للحموض الأمينيّة إلى داخل الخلايا.
IV. يقوم الأنسولين كذلك بتثبيط استحداث الغلوكّوز من مصادر جديدة، كالحموض الأمينيّة في أغلب الأحيان. في حال تواجد كمّيّة كافية من الغلوكّوز والأنسولين، يكون تحطّم البروتينات

في حدوده الدّنيا بسبب كون الجسم قادراً على استخدام الغلوكّوز والحموض الدّسمة كمصدر للطّاقة.

V. يُثبّط الأنسولين إفراز الغلوكّاغون من خلايا α البنكرياسيّة أيضاً، وبالتّالي يمنع تحلّل الغليكوجين واستحداث الغلوكّوز في الكبد.

VI. كما يُعدّ الأنسولين ضرورياً عند الأطفال والمراهقين للحفاظ على نمو وتطوّر طبيعيّين[77].

4-8-مستقبلة الأنسولين:

يُمارس الأنسولين تأثيراته البيولوجيّة الأساسيّة بارتباطه بمستقبلات نوعيّة على سطح الخليّة، وهي بروتينات سكّريّة تتألّف من تحت وحدتين α خارج خلويّة ترتبط بالأنسولين، وتحت وحدتين تعبر غشاء الخليّة.

تملك هذه المستقبلات فعاليّة أنزيم تيروزين كيناز (المتوضّع على تحت الوحدة β)، والذي يتمّ تحفيزه عندما يرتبط الأنسولين بمستقبله تحت الوحدة α فتفعّل تحت الوحدة β نفسها بالفسفرة الذّاتيّة، حيث يتمّ فسفرة بقايا التّيروزين من قبل هذا الأنزيم في البروتينات داخل الخلويّة المختلفة مثل ركائز مستقبلة الأنسولين insulin receptor substrate (IRS) ومنها IRS-1 و IRS-2 وتحت الوحدة β نفسها (فسفرة ذاتيّة).

تعدّ مستقبلة الأنسولين فرداً من عائلة مستقبلات الأنسولين الموجودة على العديد من خلايا الجسم مثل النّسيج الشّحمي، الكبد والخلايا العضليّة، وهي تضمّ مستقبلة الأنسولين، مستقبلة عامل النّموّ المشابه للأنسولين insulin-like growth factor receptor والمستقبلة ذات الصّلة بالأنسولين insulin-related receptor.

جميع هذه المستقبلات تتدخّل في انقسام الخليّة والإستقلاب والتّطوّر.

4-9- نواقل الغلوكّوز:

يتمّ نقل الغلوكّوز إلى الخلايا عن طريق عائلة من بروتينات نقل خاصّة تدعى ناقلات الغلوكّوز (GLUTs)، وتُعتبر عمليّة قبط الغلوكّوز معتمدة على الطّاقة[35]. شكل (9):

عُرف من بين ناقلات الغلوكّوز:

GLUT1: ربّما يتواسط قبط الغلوكّوز القاعدي غير المعتمد على الأنسولين.

GLUT2: وتتواجد في خلايا بيتّا، الكبد، الأمعاء والكلى، ويترافق مع الغلوكّوكيناز، ويسمح للغلوكّوز بالدّخول إلى خليّة بيتّا بمعدّل يتناسب مع مستويات الغلوكّوز خارج الخلوي.

GLUT3: يتداخل بالمشاركة مع GLUT1 في قبط الغلوكّوز غير المعتمد على الأنسولين في الدّماغ.

GLUT4: مسؤولة عن قبط الغلوكّوز المعتمد على الأنسولين في العضلات والنّسيج الشّحمي، وبالتّالي عن عمل الأنسولين الخافض لسكّر الدّم.

GLUT9 و GLUT10: أهمّيّتها الوظيفيّة غير واضحة بعد.

توجد أغلب ناقلات الغلوكّوز على سطح الخليّة.

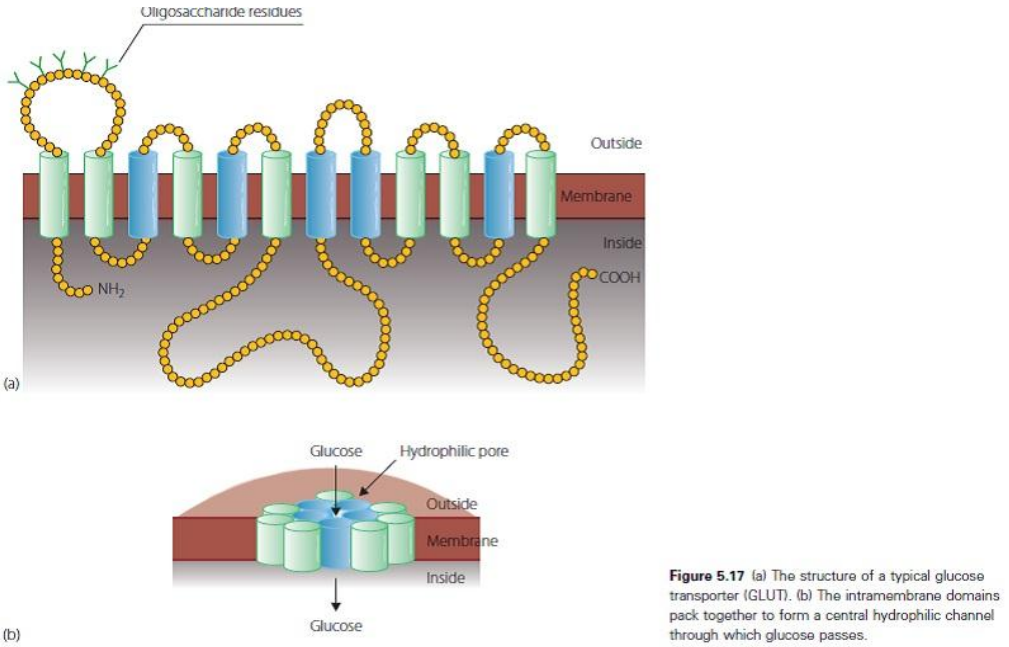


Figure 5.17 (a) The structure of a typical glucose transporter (GLUT). (b) The intramembrane domains pack together to form a central hydrophilic channel through which glucose passes.

شكل (9) a: بنية ناقلات الغلوكّوز النّموذجيّة.

b : تشكيل ناقلة الغلوكّوز داخل الغشاء القناة المحبّة للماء التي يعبر الغلوكّوز من خلالها.

المصدر: Handbook of Diabetes, 4TH Edition, Excerpt #4: Normal Physiology of Insulin Secretion and Action 2014.

5- الفيزيولوجيا المرضيّة لما قبل الدّاء السّكّري Pathophysiology:

5-1- الآليّة الإمراضيّة:

❖ينتج فرط غلوكوز الدّم في الدّاء السّكّري نمط 2 بشكل أساسي عن نقص إفراز الأنسولين، المقاومة للأنسولين، زيادة إفراز الغلوكاغون وتبدّل إفراز وعمل الانكريتين المعويّة، الببتيد الشّبيه بالغلوكاغون-1 Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) والأنسولين المعتمد على الغلوكوز متعدّد الببتيد glucose-dependent insulinotropic polypeptide-1 (GIP).[78-80]

تُساهم هذه الاضطرابات في زيادة انتاج الغلوكوز الدّاخلي من الكبد والكلية، وبالإشتراك مع المقاومة العضليّة المحيطيّة للأنسولين يحدث فرط غلوكوز الدّم، بالإضافة إلى ذلك يؤثّر النّسيج الشّحمي في استقلاب الغلوكوز من خلال افراز الأديبوسيتوكينات Adipocytokines و الحموض الدّسمة اللامؤسترة إلى الدّم NEFAs.[81-83]

تبدأ هذه الشّذوذات الإستقلابيّة وارتفاع غلوكوز الدّم قبل تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 في مرحلة ما قبل الدّاء السّكّري Prediabetes.

❖ تُعتبر المقاومة للأنسولين ونقص إفرازه من خلايا β البنكرياسيّة الملامح الأساسيّة في الآليّة المرضيّة لما قبل السّكّري، وتشمل التّأثيرات على البنكرياس، العضلات، الكبد، الأمعاء، النّسيج الشّحمي، الدّماغ والكلية.[84-86]

5-1-1- البنكرياس:

5-1-1-1- إفراز الأنسولين: ينتج نقص إفراز الأنسولين البنكرياسي إمّا عن تخرّب خلايا β أو اضطراب وظيفتها، وهذا ما يحدث في الدّاء السّكّري نمط 2، وبشكل مشابه ولكن أقل شدّة في ما قبل السّكّري.[87،88]
تختلف طبيعة الإضطراب في إفراز الأنسولين بين نمطي ما قبل السّكّري IFG المعزول و IGT المعزول، حيث يوجد لدى مرضى IFG المعزول اضطراب في الطّور الأوّل أو المبكّر لإفراز الأنسولين، بينما يكون لدى مرضى IGT المعزول اضطرابات شديدة في الطّور الثّاني أو المتأخر لإفراز الأنسولين.[24،89]
تبيّن مؤخّراً أنّ لدى الأشخاص الذين تطوّروا من تحمّل غلوكوز طبيعي NGT إلى IFG معزول خلال 5 سنوات اضطراباً جوهريّاً ثابتاً في وظيفة خلايا β أو نقصاً مزمناً في كتلة خلايا β، وهي غالباً ما تظهر بشكل يسبق ظهور فرط غلوكوز الدّم الصّيامي.[90،91]

وتجدر الإشارة هنا إلى إمكانيّة أن يكون هذا الإضطراب في إفراز الأنسولين البنكرياسي في مرحلة ما قبل الدّاء السّكّري عكوساً، بينما يحدث في الدّاء السّكّري نقصاً أو أذىً غير عكوس في إفراز الأنسولين من خلايا β[92].

5-1-1-2- إفراز الغلوكاغون: يعاكس الغلوكاغون الأنسولين، وبذلك يُمكن أن يلعب دوراً أساسيّاً في الفيزيولوجيا المرضيّة للدّاء السّكّري نمط 2 وما قبل السّكّري.

تزداد كتلة خلايا α عند العديد من مرضى الدّاء السّكّري نمط 2، ممّا يُساهم في ارتفاع مستويات الغلوكاغون الصّيامي، وما زال غير واضحاً فيما إذا كان هذا التّبدّل في إفراز الغلوكاغون بدئيّاً أم ثانويّاً للاضطرابات الاستقلابية الأخرى الموجودة في الدّاء السّكّري[93،79].

أوضحت دراسات قليلة التّبدّلات في إفراز الغلوكاغون عند مرضى ما قبل السّكّري، حيث أظهرت دراستان وجود ارتفاعاً في مستويات الغلوكاغون عند مرضى IGT، بالإضافة إلى الإرتفاع الهام في مستوى الغلوكاغون الصّيامي وبعد اختبار تحمّل الغلوكوز عند مرضى IFG المعزول و IGT المعزول بالمقارنة مع الأشخاص ذوي تحمّل الغلوكوز الطّبيعي NGT[94-96].

بشكل عام تشير هذه الموجودات أنّه يُمكن أن يكون الإضطراب في وظيفة خلايا α هو الإضطراب الباكر والهام في امراضيّة الدّاء السّكّري نمط 2، بينما لم تُفسّر الامراضيّات المختلفة لتنظيم الغلوكوز الصّيامي وبعد الوجبات بالتّبدّلات في إفراز الغلوكاغون[86].

ولكن حتّى الآن لا يوجد مركّب دوائي يعمل على تنظيم إفراز الغلوكّاغون، وبالتّالي يبقى الحاجة لتخفيض إفرازه بعد الوجبات الهدف السّريري في المعالجة المستقبليّة للدّاء السّكّري نمط 2.

5-1-2- العضلات:

بما أنّ معظم الغلوكوز بعد اختبار تحمّل الغلوكوز OGTT يُستخدم في العضلات المحيطيّة، لذلك تُعتبر الحساسيّة المحيطيّة للأنسولين هامّة لتخفيض مستوى غلوكوز الدّم بعد OGTT[97].

بينما يحدث 50% تقريباً من قبط الغلوكوز في فترة الصّيام في أنسجة الدّماغ غير الحسّاسة للأنسولين، وتُعتبر أكسدة الحموض الدّسمة مسؤولة عن صرف الطّاقة في الأنسجة العضليّة بشكلٍ رئيسي في هذه الفترة، ولذلك لا تؤثّر حساسيّة الأنسجة العضليّة للأنسولين على مستوى غلوكوز الدّم في فترة الصّيام[98].

وجدت دراسات عديدة نقصاً في الحساسيّة المحيطيّة للأنسولين عند مرضى IGT معزول، بينما تكون طبيعيّة عند مرضى IFG معزول[99،96،89،24].

بينما وجدت دراسات أخرى نقصاً في الحساسيّة المحيطيّة للأنسولين عند مرضى IFG معزول[100،91].

تُساهم الحساسيّة الكبديّة للأنسولين بالتقاط الغلوكوز بنسبة الثّلث بعد الوجبة عند الأصحّاء، بينما الحساسيّة المحيطيّة للأنسولين تُساهم بالتقاط نسبة الثّلثين كما أظهر ذلك Man CD وزملاؤه في الدّراسة التي أجريت عام 2008[101].

5-1-3- الكبد:

يُعتبر زيادة إنتاج الغلوكّوز الكبدي Endogenous Glucose Production (EGP) من خلال استحداث الغلوكّوز علامة هامّة من علامات الدّاء السّكّري نمط 2[102].

وجدت دراستان ارتفاع مستويات الأنسولين القاعدي عند مرضى IFG معزول مع ارتفاع EGP أيضاً بشكل غير متكافئ، ممّا يدلّ أنّ المقاومة الكبديّة للأنسولين تُعتبر الاضطراب الأساس عند مرضى IFG المعزول[103،24].

كما وجد أنّ المقاومة للأنسولين (HOMA) Homeostasis Model Assessment تزداد عند مرضى IFG معزول مكتشف حديثاً[91].

لا يوجد عند مرضى IGT معزول ارتفاعاً في مستويات EGP أو مقاومة كبديّة للأنسولين، وهذا غالباً يرتبط مع مستويات الغلوكوز الصّياميّة الطّبيعيّة لديهم[96،24].

❖ كخلاصة، يحدث لدى المصابين بـ IFG معزول مقاومة كبديّة للأنسولين، بينما لديهم حساسيّة عضليّة هيكليّة طبيعيّة له، وتتظاهر بفرط إنتاج الغلوكّوز الكبدي خلال الصّيام على الرّغم من وجود فرط أنسولين صيامي، وبالتّالي زيادة مستويات غلوكّوز المصل الصّيامي، حيث يكون مستواه في هذه الفترة 100 – 125 مغ/دل، وهذه هي مرحلة اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي Impaired Fasting Glucose (IFG)[105،104،89،24].

وكمعاوضة لهذه المقاومة يزيد البنكرياس إفرازه من الأنسولين، وكلّما كانت خلايا β قادرة على زيادة إفرازها بشكل كافٍ لتعديل المقاومة يبقى تحمّل الغلوكّوز طبيعيّاً، وبالتّالي يحدث على المدى الطّويل اضطراباً في وظيفة خلايا β، وبالتّالي نقص إفراز الأنسولين البنكرياسي، وتُسمّى هذه المرحلة عدم تحمّل الغلوكّوز Impaired Glucose Tolerance (IGT)، وتتّصف بوجود مقاومة عضليّة شديدة للأنسولين ومقاومة كبديّة أقلّ، وتتظاهر باضطراب قبط الغلوكّوز من قبل الأنسجة المحيطيّة بعد تناول وجبة غنيّة بالكربوهيدرات، ينتج عن ذلك فرط سكّر الدّم بعد الوجبات ويكون مستوى سكّر المصل هنا بعد اختبار تحمّل الغلوكّوز 140 – 199 مغ/دل[106-108،89،24].

وكما هو مُتوقّعاً فإنّه يوجد لدى المصابين بكلا IFG و IGT مقاومة كبديّة وعضليّة للأنسولين، بالإضافة إلى اضطراب في الطّور الأوّل والثّاني لإفراز الأنسولين، وهؤلاء يكونون أكثر قرباً في الآليّة المرضيّة لمرضى الدّاء السّكّري نمط 2[89،24].

5-1-4- الأمعاء:

نشرت عدد قليل من الدّراسات معلومات حول إفراز الانكريتين المعويّة عند مرضى ما قبل السّكّري[109،96].

حيث أظهرت دراسة مجراة عام 2008 أنّه يُمكن معاوضة النّقص في وظيفة خلايا β عند مرضى IFG المعزول بزيادة إفراز البتيد الشّبيه بالغلوكاغون-1 Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)[96].

ولكن اختلفت هذه الموجودات مع دراسة EUGENE2 عام 2008
European Network on Functional Genomics of Type 2 Diabetes
حيث وجدت نقصاً في إفراز GLP-1 عند مرضى IFG معزول، كما وجدت هذه الدّراسة اضطراباً في استجابة الطّور الأوّل من إفراز الأنسولين عند مرضى IFG معزول، وهذا ما يُفسّر عدم الزّيادة في إفراز GLP-1 بشكل معاوض الموجود في الدّراسة الأولى[109،96].

كما يكون مستوى glucose-dependent insulinotropic polypeptide-1 (GIP) طبيعيّاً عند مرضى IFG معزول في كلا الدّراستين، بينما يكون ناقصاً عند مرضى IGT معزول كما وجدت الدّراسة الأولى[109،100،95].

أمّا عند مرضى IGT (سواءً كان معزولاً أو مترافقاً مع IFG) فقد وجدت الدّراسات اضطراباً جزئيّاً في وظيفة الانكريتين، بالإضافة إلى نقص إفراز GIP و GLP-1[110-112].

على الرّغم من التّبدّلات الملاحظة في إفراز وعمل الانكريتين المعويّة عند مرضى ما قبل الدّاء السّكّري، فإنّه يتمّ تفسيره حاليّاً أنّه ثانويّاً لتبدّلات هرمونيّة واستقلابيّة أخرى مثل فرط الغلوكاغون[113].

5-1-5- النّسيج الشّحمي:

يُعتبر النّسيج الشّحمي عضواً غدّيّاً فعّالاً يُفرز العديد من المنتجات إلى الدّوران منها الأديبّوكينات (مثل الليبتين، الأديبّونكتين والرّيسيستين)، والسّيتوكينات (مثل TNF-α، IL-1 و IL-6) الّتي تلعب دوراً في الالتهاب والمقاومة للأنسولين المترافقة مع البدانة[82].

ذكرت دراسة واحدة دور النّسيج الشّحمي في مرحلة ما قبل السّكّري (IFG و IGT)، حيث تبيّن وجود زيادة المقاومة للفعل الحالّ للشّحوم للأنسولين في الخلايا الشّحمية عند مرضى ما قبل السّكري[114].

يُمكن أن يستطيع مرضى IFG المعزول معاوضة المقاومة للأنسولين من خلال زيادة إفراز الأنسولين القاعدي، وبذلك يُمكن المحافظة على مستوى الحموض الدّسمة اللّامؤسترة ضمن المعدّل الطّبيعي[114].

بينما يحدث ارتفاع مستويات الحموض الدّسمة اللّامؤسترة NEFA عند مرضى IGT المعزول، بسبب زيادة معدّل تحلّل الشّحوم على الرّغم من مستويات الأنسولين القاعديّة الطّبيعيّة[114].

بالإضافة إلى ذلك، يوجد العديد من المشعرات التي يُمكن أن تكون قيّمة في تعريف الأشخاص الذين سيُطوّرون داء سكّري من مرحلة ما قبل السّكّري مثل الأديبّونكتين Adiponectin، وهو له تأثيرات مضادّة للدّاء السّكّري، مضادّة للالتهاب ومضادّة للتّصلّب العصيدي . حيث أظهرت دراسة عام 2006 أنّ المستويات المرتفعة من الأديبونكتين عند مرضى IGT المعزول تُسبّب حساسيّة أفضل للأنسولين مترافقة مع نقص خطر تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2[115].

5-1-6- الدّماغ والكلية:

يلعب الدّماغ والكلية دوراً هامّاً في امراضيّة الدّاء السّكّري نمط 2، ولكن لا يوجد دراسات مجراة بعد لتفسير وظيفة هذه الأعضاء وارتباطها بتطوّر حالات ما قبل السّكّري المختلفة[116،86].

6- تشخيص ما قبل السّكّري Diagnosis:

يكون معظم المصابين بما قبل السّكّري غير عرضيّين، وبذلك يُكتشف صدفة بإجراء قياس سكّر الدّم خلال فحص عام أو لسبب آخر، وبالتّالي يُمكن أن يكون موجوداً لعدّة سنوات قبل اكتشافه، ولهذا أوصت الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري (American Diabetes Association (ADA بإجراء مسح كجزء من أنظمة الفحص الطّبّي العام الرّوتيني للكشف المبكّر عن ما قبل الدّاء السّكّري وتصميم استراتيجيّات صحّة عامّة للوقاية وإنقاص المراضة المرتبطة به بإجراء التّداخلات المناسبة للمرضى[118،117].

- ❖ يتمّ تشخيص ما قبل السّكّري حسب الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري ADA عام 2010 بـ[119]:
  - i. سكّر دم صيامي بين 100 – 125 مغ/دل (5,5– 6,9 ميلي مول/ل). **أو**
  - ii. سكّر دم بعد ساعتين من اختبار تحمّل الغلوكّوز بين 140– 199 مغ/دل (7,8–11 ميلي مول/ل). **أو**
  - iii. الخضاب الغلوكوزي HbA1C بين 5,7 – 6,4%.

	طبيعي	ماقبل سكّري	داء سكّري
مستوى سكّر الدّم الصّيامي	<100 mg/dL (<5.5 mol/L)	IFG 100-125 mg/dL (5.5-6.9 mmol/L)	≥126 mg/Dl (7 mmol/L)
سكّر الدّم بعد ساعتين من اختبار تحمّل الغلوكّوز	<140 mg/dL (<7.7 mmol/L)	IGT140-199 mg/dL (7.8-11 mmol/L)	≥200 mg/Dl (≥11 mmol/L)
الخضاب الغلوكّوزي A1C	≤5.6%	5.7% to 6.4%	≥6.5%

6-1-سكّر الدّم الصّيامي Fasting Plasma Glucose:

يُجرى اختبار سكّر الدّم الصّيامي FPG بعد صيام 8 ساعات على الأقل، ويقيس مستوى الغلوكّوز في المصل، ويُعتبر إجراء ماسح لتحرّي الدّاء السّكّري وما قبل السّكّري، وهو الإختبار الأكثر استخداماً ويُفسّر كمايلي:

I. طبيعي: سكّر الدّم < 100 مغ/دل (< 5,5 ميلي مول/ل).
II. ما قبل سكّري: سكّر الدّم بين 100-125 مغ/دل (6,9-5,5 ميلي مول/ل).
III. سكّري: ≤ 126 مغ/دل (≤ 7 ميلي مول/ل)[18].

6-2- اختبار تحمّل الغلوكّوز Oral Glucose Tolerance Test:

يُجرى اختبار OGTT حسب منظمة الصّحّة العالميّة World Health Organization (WHO) بعد صيام 8 ساعات في الليل، حيث يأخذ المريض صباحاً 75 غ غلوكوز فمويّاً تُحلّ بـ 300 مل ماء، وتُسحب عيّنة دم وريديّة بعد ساعتين من تناول الغلوكّوز[23].

يُعتبر OGTT الإختبار الذّهبي لتمييز تحمّل الغلوكوز الطّبيعي NGT عن التّبدّلات في استقلاب الغلوكوز، وهو اختبار قديم اعتمدته الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري ADA عام 1997 كمعيار لتشخيص الدّاء السّكّري، وعلى الرّغم من وجود بعض السّلبيّات لإجرائه حيث أنّه مزعج للمرضى ويستغرق وقتاً طويلاً لإنجازه إلّا أنّه ما زال يُعتبر أكثر حساسيّة من معايرة سكّر الدّم الصّيامي لوحده للتّشخيص[17،120،121].

6-3- الخضاب الغلوكّوزي HbA1C:

6-3-1- تشكّل HbA1C: تحتوي كريّات الدّم الحمراء على جزيئات الخضاب، وهو بروتين كروي يتألّف من 4 تحت وحدات عديدات الببتيد، ويُقسم عند البالغين إلى قسمين:

HbA ويُشكّل 92-94%.

HbA1 ويُشكّل 6-8%.

عند تحليل HbA بواسطة الاستشراب الضّوئي العمودي Column Chromatography تظهر مكوّنات صغيرة عديدة، وهي A1a1، A1a2، A1b، A1c.

يُشكّل A1c حوالي 3% من الخضاب عند البالغ الطّبيعي، وتختلف هذه المكوّنات الصّغيرة عن HbA بالنّهاية N للمجموعة الأمينيّة لكلّ من سلاسلβ، والتي يرتبط بها الغلوكّوز بروابط كيتوأمينيّة[122-124].

يرتبط الخضاب بالغلوكّوز بشكل غير قابل للعكس، وبمعدّل يعتمد بشكل أساسي على مستوى سكّر الدّم، أي أنّ A1c يقيس نسبة جزيئات الخضاب المسكررة، وتتأثّر قيمته بمدّة حياة الكريات الحمراء وهي تقريباً 120 يوماً.

6-3-2- معايرة HbA1c: يُعبّر HbA1C عن معدّل سكّر الدّم خلال 2- 3 أشهر السّابقة للاختبار، بينما معايرة سكّر الدّم الصّيامي واختبار تحمّل الغلوكّوز يعطي فكرة عن مستوى سكّر الدّم وقت الإجراء[18].

اقترحت لجنة الخبراء الدّوليّة The International Expert Committee استخدامه لتشخيص الدّاء السّكّري وما قبل الدّاء السّكري في عام 2009، ثمّ أدخل في معايير التّشخيص من قبل الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري ADA في العام 2010، ووضعوا معدّل تشخيص ما قبل السّكّري أن يكون A1c بين 5,7% – 6,4%[119،120].

ينبغي أن يُجرى الإختبار باستخدام أحد الطّرائق المعتمدة من قبل البرنامج الوطني للتّوحيد القياسي للخضاب الغلوكوزي National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)، والتي تمّت معايرتها أو يُمكن إرجاعها إلى المقايسة المرجعيّة لتجربة ضبط السّكّري واختلاطاته Diabetes control and complication trial (DCCT)[125].

ومع ذلك ما يزال هناك دراسات متعدّدة تعتبر أنّ HbA1c ليس اختبار المسح الفعّال لتشخيص الدّاء السّكّري وما قبل السّكّري[126].

يزداد خطر الوفاة عند السّكّريّين وغير السّكّريّين مع الزّيادة في HbA1C، حيث أنّ كلّ زيادة 1% في HbA1C فوق المستوى الطّبيعي (5%) يترافق مع زيادة بنسبة 16% في معدّل الوفيّات، كما أظهرت دراسات حديثة أنّ تركيز HbA1C يُعتبر عامل خطر مستقلّاً للموت القلبي الوعائي[128،127].

6-3-3- إيجابيّات وسلبيّات معايرة HbA1C:

6-3-3-1- إيجابيّات المعايرة:

- لايتطلّب إجراء HbA1c صيام المريض إذ يمكن إجراؤه في أيّ وقت.
- كما أنّه يعطي النّتائج بسرعة ولا يستغرق وقتاً.
- ونتائجه اليوميّة تكون أقل اضطراباً في حالات الشّدّة والمرض.

6-3-3-2- سلبيّات المعايرة:

- كلفته العالية.
- وعدم توفّره في بعض المناطق من الدّول النّامية.
- والإرتباط غير الكامل بين A1c ومتوسّط الغلوكّوز عند بعض الأفراد.
- بالإضافة إلى وجود العديد من العوامل البيولوجيّة والعوامل الخاصّة بالمريض التي يُمكن أن تسبّب نتائج خاطئة في المعايرة وهي[129]:

i. **الأمراض الدّمويّة:**

تتأثّر قيمة A1c بمدّة حياة الكريّات الحمراء، لذلك فإنّ استقلاب الكريّات الحمراء البطيء يُمكن أن تنتج قيماً مرتفعة كاذبة في معدّل A1c بشكل لا يتناسب مع خلايا الدّم الحمراء المسنّة، وهذا ما يحصل عند المرضى المصابين بفقر دم بعوز الحديد، عوز vit B12، وعوز الفولات[131،130].

بينما يُسبّب استقلاب خلايا الدّم الحمراء السّريع قيماً منخفضة لـ A1c بشكل كاذب بسبب وجود نسبة عالية من خلايا الدّم الحمراء الفتيّة، وهذا ما يحدث في انحلال الدّم، وعند المرضى المعالجين بالحديد، والفولات و Vit B12، وعند المرضى المعالجين بالاريتروبويتين[131،130].

أمّا مع أنماط الخضاب الشّاذّة (مثل F و S) فتعتمد قيم A1c المرتفعة بشكل كاذب على طريقة المعايرة[132].

ii. أمراض الكلية المزمنة:

يُمكن أن تكون قيمة A1c مرتفعة أو منخفضة بشكل كاذب عند مرضى الكلية المزمنة، حيث يُمكن أن ينجم الارتفاع الكاذب عن التّداخل في المعايرة من خلال وجود تراكيز مرتفعة من البولة الدّمويّة، أمّا الانخفاض الكاذب فيحدث عند مرضى التّحال، كما يحدث عند المرضى المعالجين بالاريتروبويتين[133].

iii. الاختلافات العرقيّة:

أظهرت العديد من الدّراسات أنّ مستوى A1c أعلى عند بعض المجموعات العرقيّة (مثل الأمريكيّين الأفارقة، الآسيويّين) منه عند البيض مع تراكيز سكّر دم متشابهة[134].

بيّنت دراسة مقطعيّة عرضيّة أنّ A1c أعلى عند السّود بـ 0,13-0,47% بالمقارنة مع البيض، مع اختلاف يزداد كلّما كان تحمّل الغلوكّوز أسوأ[135].

ولكن على الرّغم من وجود هذه الاختلافات بين الأعراق إلّا أنّها اختلافات صغيرة لا تُظهر فرقاً هامّاً احصائيّاً مع الاختلاطات التي تظهر مع مستويات A1c مرتفعة[133].

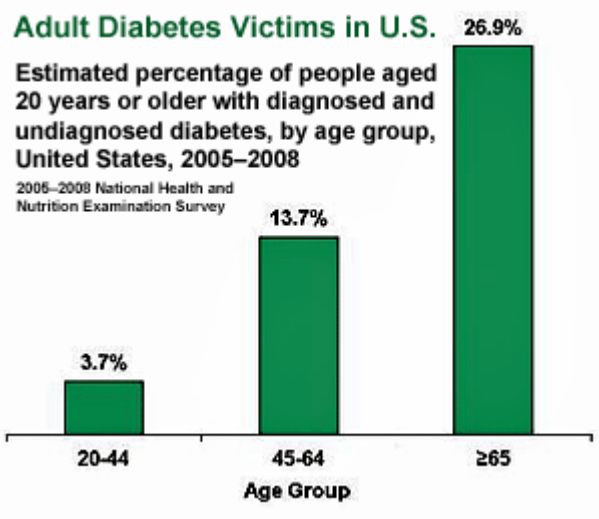
7- عوامل خطر ما قبل السّكّري Risk factors:

لا تختلف عوامل خطر ما قبل السّكّري كثيراً عن عوامل خطر الدّاء السّكّري نمط 2، ويُعتبر ما قبل السّكّري نفسه عامل خطر لتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2[136].

هناك عوامل خطر تزيد من معدّل حدوث ما قبل الدّاء السّكّري منها ما هو قابل للتّعديل ومنها غير قابل للتّعديل.

7-1- عوامل الخطر غير القابلة للتّعديل:

7-1-1- العمر: على الرّغم من أنّ ما قبل السّكّري يُمكن أن يتطوّر في أي عمر، إلّا أنّه يزداد خطره مع تقدّم العمر خاصّة بعد عمر 45 عاماً، وهذا يُمكن أن يكون بسبب نقص النّشاط البدني، فقدان الكتلة العضليّة وزيادة الوزن الذي يحدث مع التّقدّم بالعمر. شكل (10):



شكل (10) يعبّر عن ارتفاع نسبة الإصابة بالدّاء السّكّري مع التّقدّم بالعمر

المصدر: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008.

كما أنّ للعمر تأثيرات على وظيفة خلايا بيتّا البنكرياسيّة، حيث ينقص إنتاج الجسم من الأنسولين ويصبح أقل حساسيّة له، وبالتّالي يزيد خطر تطوّر ما قبل الدّاء السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2، ومع ذلك وجدت حالات إصابة بالمرض في عمر 20-30 عاماً، حيث أقلّ من 2% من الأشخاص بعمر 16-34 عاماً يُصابون بالدّاء السّكّري نمط 2 بالمقارنة مع 5,1% بعمر 35-54 عاماً، و14,3% بعمر 55-74 عاماً و16,5% بعمر > 75 عاماً[137،138].

وقد أدخل التّقدّم بالعمر كعامل خطر لتطوّر ما قبل السّكّري وفقاً للمبادىء التّوجيهيّة guidelines التي أصدرتها European Society for Cardiology (ESC) و European Association for the Study of Diabetes (EASD) لعام 2007[139].

وبذلك أوصت ADA و National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) بإجراء المسح من أجل ما قبل السّكّري عند الأشخاص > 45 عاماً في حال وجود عوامل خطر أخرى، وبعمر > 45 عاماً في حال عدم وجود عوامل خطر[140].

7-1-2- الجنس: من الواضح أنّ خطر تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 وما قبل السّكّري أعلى عند الذّكور منه عند الإناث، بالإضافة إلى أنّ انتشار IFG المعزول أعلى عند الذّكور بينما انتشار IGT المعزول أعلى عند الإناث، كما وجد أنّ مستويات سكّر الدّم بعد الطّعام وبعد اختبار تحمّل الغلوكوز ومستويات الأنسولين و GIP و GLP-1 أعلى عند الإناث من الذّكور[141-143]. شكل (11):

شكل (11) يُظهر علاقة الدّاء السّكّري بالعمر والجنس

المصدر: AIHW analysis of ABS Microdata: National Health Survey (NHS), 2014-15.

يُمكن أن يُفسّر هذا الإختلاف بين الجنسين في نسبة انتشار IGT المعزول كما ذُكر من قبل Sicree وزملائه بالإختلافات في قابليّة النّسيج الشّحمي لهضم 75 غ غلوكوز بسبب الإختلافات في نسبة الكتلة العضليّة والنّسيج الشّحمي بين الذّكور والإناث[144].

وهناك دراسة أخرى في أندونيسيا أظهرت أنّ ما قبل السّكّري أكثر شيوعاً عند الإناث من الذّكور[126]، بعكس دراسة في سنغافورا اعتبرت أنّ الذّكور ميالون أكثر للإصابة بما قبل السّكّري من الإناث[145].

7-1-3- العوامل البيئيّة: تلعب العوامل البيئيّة دوراً بارزاً في سببيّات الدّاء السّكّري نمط 2، حيث يُعتقد أن يكون لها إمّا دوراً بدئيّاً أو دوراً مُسرّعاً للمناعة الذّاتيّة في خلايا بيتّا، كما يُمكن أن يكون للعوامل البيئيّة دوراً مسرّعاً لظهور الأعراض الواضحة عند أشخاص لديهم تخريب في خلايا بيتّا. كما يُمكن أن

تقوم بأذيّة البنكرياس أذيّة مباشرة أو غير مباشرة عن طريق استجابة مناعيّة غير طبيعيّة للبروتينات الموجودة بشكل طبيعي في الخلايا.

من العوامل البيئيّة التي يُمكن أن تلعب دوراً في تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 وما قبل السّكّري الملوّثات البيئيّة ونمط الجراثيم الموجودة في الجهاز الهضمي.

ومع ذلك هناك دراسات قليلة فقط درست الدّور الشّخصي المعزول لعوامل خطر بيئيّة شائعة في تطوّر IFG المعزول و IGT المعزول[86].

7-1-4- القصّة العائليّة الإيجابيّة للإصابة بالدّاء السّكّري نمط 2: على الرّغم من أنّ العوامل البيئيّة تُعتبر مقرّراً هامّاً للدّاء السّكّري نمط 2، فإنّ المكوّن الجيني يُمكن أن يكون ضروريّاً لتطوّره.

أظهرت دراسة سويديّة عام 2007 أنّ وجود قصّة عائليّة إيجابيّة (وجود شخص على الأقلّ من أقرباء الدّرجة الأولى مثل أحد الوالدين أو الأخوة أو الأبناء) للإصابة بالدّاء السّكّري نمط 2 يترافق مع زيادة خطر حدوث ما قبل الدّاء السّكّري بمعدّل 50%[146].

كما وُجد حديثاً ترافق القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 مع ارتفاع مستوى سكّر الدّم الصّيامي وليس مع مستوى سكّر الدّم بعد الطّعام[91].

يوجد لما قبل السّكّري مكوّنات جينيّة وبيئيّة أي أنّه يورّث بشكل جيني، وبالتّالي فإنّ الوجود المتزامن للعديد من الجينات غير الطّبيعيّة أو التّعدّد الشّكلي للجينات ضروريّة لتطوّر المرض[147].

وجد Fritsche وزملاؤه في دراسة نُشرت في ألمانيا عام 2013 أنّ وجود قصّة عائليّة إيجابيّة ترفع خطر تطوّر IFG المعزول بمعدّل 37% وخطر IGT المعزول بمعدّل 25% وخطر تطوّر IFG مع IGT بمعدّل 64%، وقد وجد أنّ هذا الإرتباط موجود عند الأشخاص طبيعيّي الوزن أكثر من وجوده عند البدينين[148].

شوهد الإرتباط الأقوى مع الدّاء السّكّري نمط 2 مع المغايرات في انتساخ ترميز الجين Transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2)[149]. تتضمّن الآليّات المقترحة اضطراب إفراز الأنسولين، المقاومة الكبديّة للأنسولين، التّأثيرات الانكريتينيّة غير الحادّة، زيادة استحداث الغلوكوز الكبدي EGP وارتفاع مستويات سكّر الدّم الصّيامي، وهذه الآليّات نفسها التي تترافق مع تطوّر IFG المعزول وIFG/IGT[150].

تترافق المغايرات في TCF7L2 أيضاً مع ارتفاع سكّر الدّم بعد الطّعام، وهذا ما يجعل من الصّعب استخدام التّغيّر في هذا الجين للتّمييز بين الأشخاص الذين سيطوّرون IFG معزول أو IGT معزول[150].

هناك جينات أخرى لها تأثيرات محتملة على تنظيم سكّر الدّم الصّيامي وهي MTN1B، Glucokinase (GCK)، Glucokinase regulatory protein gene (GCKR) و G6PC2[151-154].

لايوجد مغايرات جينيّة تترافق مع التّغيّرات في مستويات سكّر الدّم بعد الطّعام أو IGT معزول.

7-1-5- العرق: يُمكن أن يحدث ما قبل الدّاء السّكّري عند كلّ الأعراق، مع زيادة الخطر عند مجموعات عرقيّة معيّنة أكثر من غيرها على الرّغم أنّه غير معروف السّبب، ولكن قد يكون للإستعداد الجيني والعوامل البيئيّة دوراً في ذلك[155].

يكون ماقبل السّكّري أكثر شيوعاً عند الأمريكيّين من أصل إفريقي، اللّاتين، الأمريكيّين الأصليّين، الأمريكيّين من أصل آسيوي، حتّى المهاجرين من تلك المناطق يزداد لديهم خطر تطوّر ما قبل السّكّري عن السّكّان الأصليّين، فمثلاً أظهرت دراسة في الولايات المتّحدة الأمريكيّة أنّ السّكّان المهاجرين من الصّين ارتفع خطر التّطوّر لديهم إلى الدّاء السّكّري و ما قبل السّكّري بالمقارنة مع أقرانهم غير المهاجرين والسّكّان الأمريكيّين الأصليّين البيض، ربّما يكون هذا الإختلاف بسبب التّغييرات التي تطرأ على حياة المهاجرين إلى البلدان الصّناعيّة المتطوّرة في نظامهم الغذائي ونشاطهم البدني بالإضافة إلى وجود القابليّة العرقيّة لتطوّر الدّاء السّكّري وما قبل السّكّري لدى الصينيّين[157،156،30].

كما أظهرت دراسة DECODA عام 2003 أنّ هناك اختلافات واضحة في انتشار الدّاء السّكّري وما قبل السّكّري حسب العرق والعمر والجنس في 11 بلد آسيوي[158].

حيث وجدت دراسة بريطانيّة حديثة عام 2014 أنّ البالغين من غير البيض لديهم معدّل الإصابة بالدّاء السّكّري أعلى بـ 2-4 أضعاف بعمر 40-69 عاماً بالمقارنة مع أقرانهم البيض من ذات المجموعة العمريّة، كما أنّ معدّل انتشار الدّاء السّكّري عند مجموعات من جنوب آسيا ذوي $BMI=22\ Kg/m^2$ مماثلاً لانتشاره عند العرق الأبيض مع $BMI=30\ Kg/m^2$[159].

7-1-6- القياسات البشريّة: وُجدت علاقة عكسيّة بين طول الأفراد ومستويات سكّر الدّم بعد الطّعام عند الذّكور والإناث، وهذا يشير أنّ الأشخاص قصيري القامة لديهم احتمال أكبر لتطوّر IGT معزول منه IFG معزول[142].

كما يرتبط نقص وزن الولادة مع قصر القامة مستقبلاً وبالتّالي تطوّر IGT والدّاء السّكّري نمط 2 لاحقاً عند البالغين، وبالتّالي فهو يؤثّر بعدّة طرق على تنظيم الغلوكوز، ومع ذلك ما يزال غير واضحاً بشكل كامل بعد[161،160].

وعلى نفس النّمط، فإنّ الإختلافات في الكتلة العضليّة الفعّالة استقلابيّاً بين الأشخاص طويلي وقصيري القامة المتعرّضين لنفس كمّيّة الغلوكوز في اختبار تحمّل الغلوكوز يُمكن أن يُفسّر بشكل جزئي تأثير الطّول على مستويات سكّر الدّم بعد الطّعام. ومع ذلك مازلنا بحاجة لدراسات مستقبليّة معمّقة أكثر لفهم العلاقة بين القياسات البشريّة ومستويات سكّر الدّم بعد الطّعام[142].

7-1-7- سوابق الإصابة بالسّكّري الحملي: في حال الإصابة السّابقة بالسّكّري الحملي حتّى لو زال بعد الولادة فإنّ خطر الإصابة بما قبل الدّاء السّكّري تزيد بمعدّل 20-50% خلال 5-10 سنوات

التّالية[156]. يختلف هذا الخطر بشكل كبير اعتماداً على عرق المريضة، مشعر كتلة الجسم BMI وعوامل الخطر الأخرى الموجودة عندها[162].

ولهذا يجب مراقبة سكّر الدّم بشكل منتظم بعد الولادة وفي الحمول اللاحقة، بالإضافة إلى ضرورة المحافظة على وزن جسم مثالي وتعديل نمط الحياة عندهنّ بهدف منع تطوّر ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2، كما يُشجّعن على الإرضاع الوالدي الذي يزيد الحساسيّة للأنسولين عندهنّ بالإضافة إلى إمكانيّة حماية الأم والطّفل من السّكّري نمط 2[164،163].

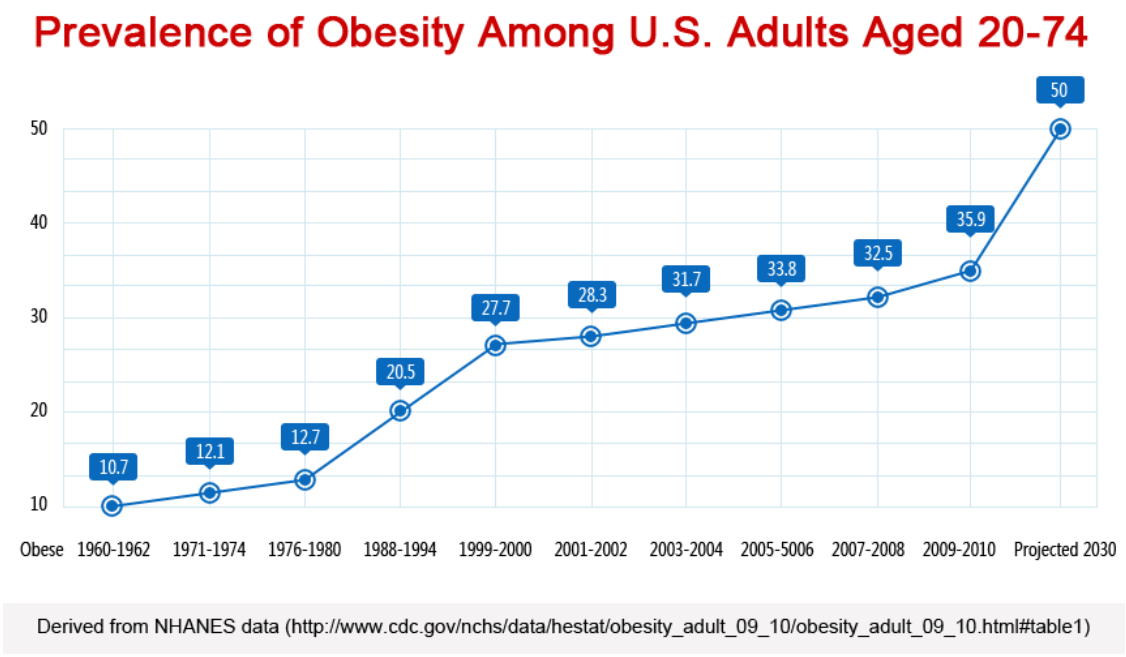
7-2- عوامل الخطر القابلة للتّعديل:

أمّا عوامل الخطر القابلة للتّعديل فهي[156]:

7-2-1- زيادة الوزن والبدانة: تُعتبر البدانة عامل الخطر الأكثر تواجداً عند مرضى ما قبل الدّاء السّكّري والدّاء السّكّري، حيث يوجد علاقة خطّيّة بين مستويات سكّر الدّم و BMI.

و يُمكن تقدير البدانة بحساب مشعر كتلة الجسم (Body Mass Index) BMI = الوزن (كغ)/ الطّول[2] (m^2) باستخدام مشعر Quetelet's Index، حيث يبدأ خطر الإصابة من BMI = 25 كغ/م^2 ، وعندما يصبح $BMI \geq 30\ Kg/m^2$ يتضاعف احتمال الإصابة 5 مرّات بالمقارنة مع الشّاهد بوزن طبيعي، حيث وجدت دراسة حديثة عام 2013 أنّ وجود البدانة الشّديدة $BMI \geq 40\ Kg/m^2$ تترافق مع خطر أكبر للإصابة بالدّاء السّكّري نمط 2 بالمقارنة مع $BMI = 30\text{-}39,9\ Kg/m^2$[165،158].

7-2-1-1- وبائيّات البدانة: تشكّل البدانة تحدّياً كبيراً على الصّحّة، إذ تُعتبر مشكلة صحّيّة متزايدة، حيث ازدادت نسبة انتشارها في العقود الأخيرة بشكل هامّ، وتُعتبر الولايات المتّحدة الأمريكيّة والمكسيك أعلى دول العالم من حيث معدّل البدانة فيها وفقاً لـ Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) عام 2010، فبلغت نسبة انتشار البدانة في الولايات المتّحدة الأمريكيّة في عام 1980 13,4% وأصبح في العام 2008 34,3% بين البالغين، ولكن الأكثر أهمّيّة وإثارة للقلق هو زيادة انتشار البدانة عند الأطفال والمراهقين، حيث ازدادت نسبة البدانة عندهم من 5% إلى 17% في نفس الفترة الزّمنيّة المذكورة[167،166]. شكل (12):



شكل (12) يُظهر نسبة انتشار البدانة بين البالغين في الولايات المتّحدة وارتفاعها عبر السّنوات

المصدر: NHANES data

ولكن ليست الولايات المتّحدة تعاني من البدانة وحدها، فقد حدث ارتفاعاً مماثلاً في معدّلات انتشار البدانة في البلدان المتقدّمة مثل انكلترا وفي البلدان التي كانت البدانة فيها نادرة سابقاً مثل الصّين[168].

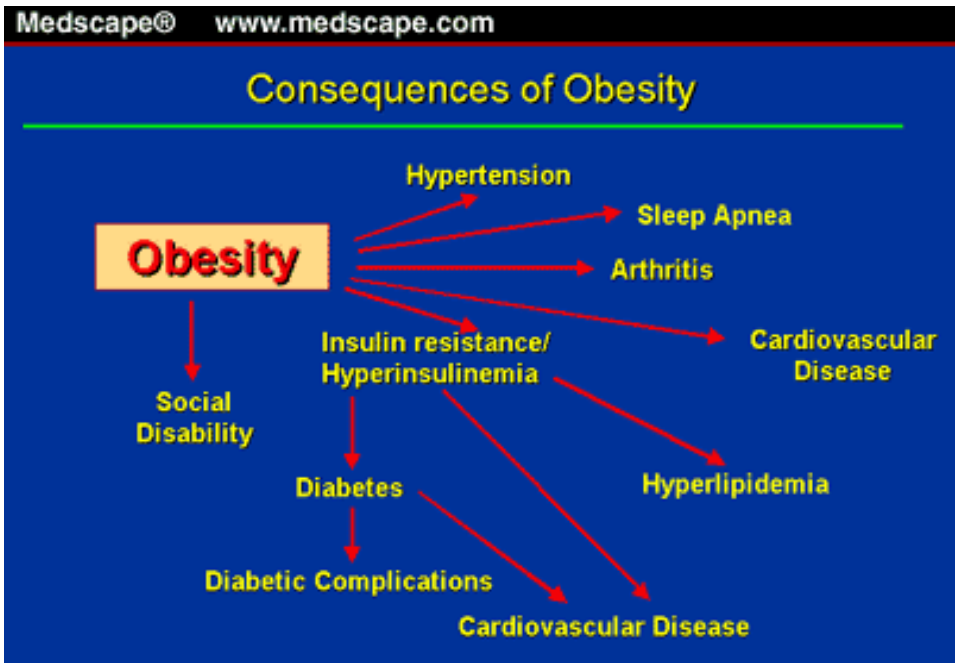
حيث ازدادت النّسبة في انكلترا عند الذّكور من 13% خلال عام 1993 إلى 24% في عام 2012، وعند الإناث من 16% عام 1993 إلى 25% عام 2012، ويُعتقد أنّه مع حلول العام 2025 ستصبح النّسبة 60% عند الذّكور و50% عند الإناث، كما أنّ الفجوة بين الذّكور والإناث بدأت تتقلص مع الوقت[170،169].

7-2-1-2- آليّات ونتائج البدانة:

تُعرّض البدانة البالغين المصابين إلى العديد من الحالات الصّحّيّة الخطرة من ارتفاع الضّغط الشّرياني، ارتفاع الكولسترول، الدّاء السّكّري نمط 2 ومضاعفاته، اضطراب شحوم الدّم، توقّف التّنفّس أثناء النّوم، التهاب المفاصل، سرطان الكولون بالإضافة إلى أمراض بطانة الرّحم والثّدي والبروستات[171].

شكل (13):

كما تُشكّل البدانة ما يُقارب من 112000 حالة وفاة سنويّاً يُمكن الوقاية منها.



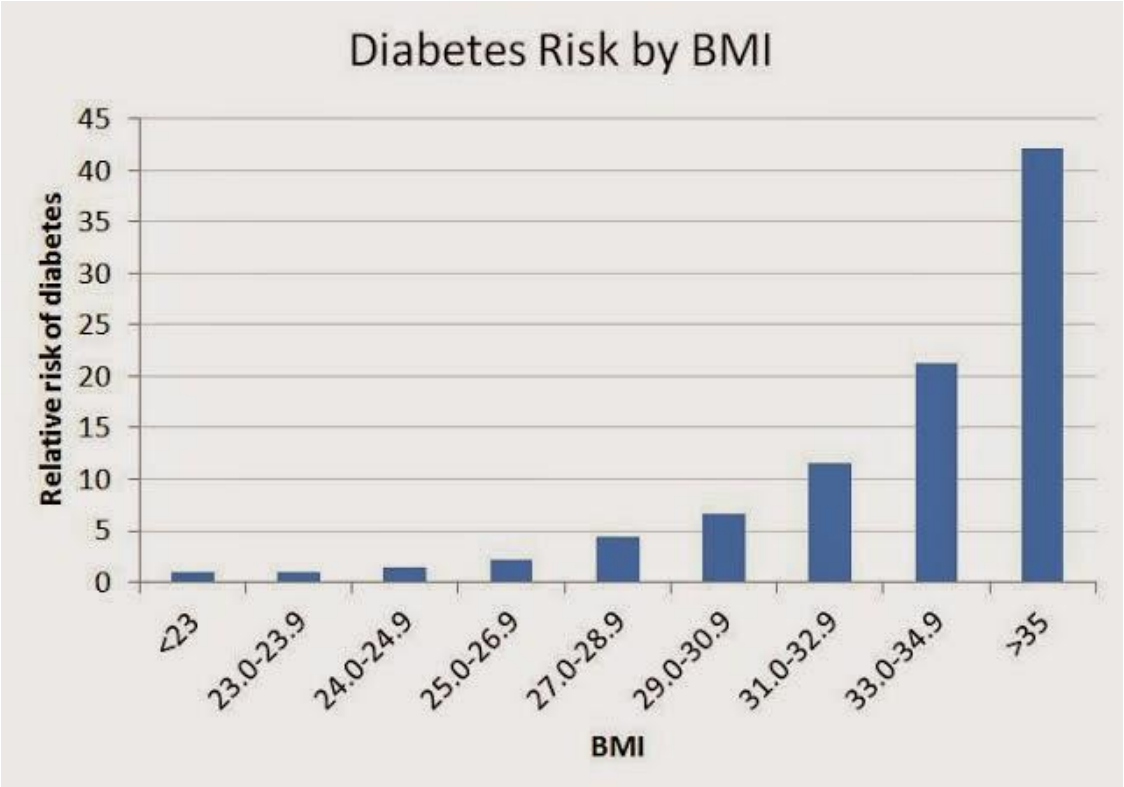
شكل (13) يُظهر اختلاطات البدانة

المصدر: Medscape

- حيث تَسبّب البدانة تغيّرات كبيرة في استقلاب الجسم وتؤدّي إلى إطلاق كميّات كبيرة من الحموض الدّسمة من النّسيج الشّحمي، الغليسيرول، السّيتوكينات ماقبل الإلتهابيّة وعوامل أخرى تتدخّل في حدوث المقاومة للأنسولين، وعندما تترافق المقاومة للأنسولين مع اضطرابات في وظيفة خلايا β البنكرياسيّة تُسبب فشلاً في السّيطرة على مستويات سكّر الدّم[172].
- يُمكن أن تُسبّب البدانة زيادة إفراز الخلايا الشّحميّة للعوامل الكيميائيّة ماقبل الإلتهابيّة، وهذه العوامل يُمكن أن تجعل الجسم أقلّ حساسيّة للأنسولين بسبب تعطيل قدرة الخلايا على الإستجابة للأنسولين[173].
- كما تسبّب اضطراباً وظيفيّاً في بطانة الأوعية الدّقيقة، وبالتّالي زيادة المقاومة الوعائيّة المحيطيّة ممّا يؤدّي إلى ارتفاع التّوتّر الشّرياني بالإضافة إلى نقص الإستهلاك المحيطي للغلوكّوز، وبالتّالي المقاومة للأنسولين، وأيضاً الفشل في استخدام الأنسولين البنكرياسي ممّا يؤدّي إلى ارتفاع سكّر الدّم الصّيامي (IFG)، وكنتيجة لذلك يزداد إفراز البنكرياس كمعاوضة للمقاومة للأنسولين فتسوء مع الوقت وظيفة خلايا β وينقص إفراز الأنسولين البنكرياسي وهنا يرتفع سكّر الدّم بعد الطّعام (IGT)، حيث أظهرت الدّراسات أنّ نقص وظيفة خلايا β تحدث أثناء مرحلة ما قبل الدّاء السّكّري حتّى 50%[174،106،90].

7-2-1-3- أسباب البدانة: هناك عوامل عديدة تؤثّر على وزن الجسم وتُساهم في ارتفاع نسبة انتشار البدانة في الوقت الرّاهن وتتضمّن عوامل جينيّة، سلوكيّة، بيئيّة وثقافيّة بالإضافة إلى الحالة الإقتصاديّة الإجتماعيّة عند الفرد.

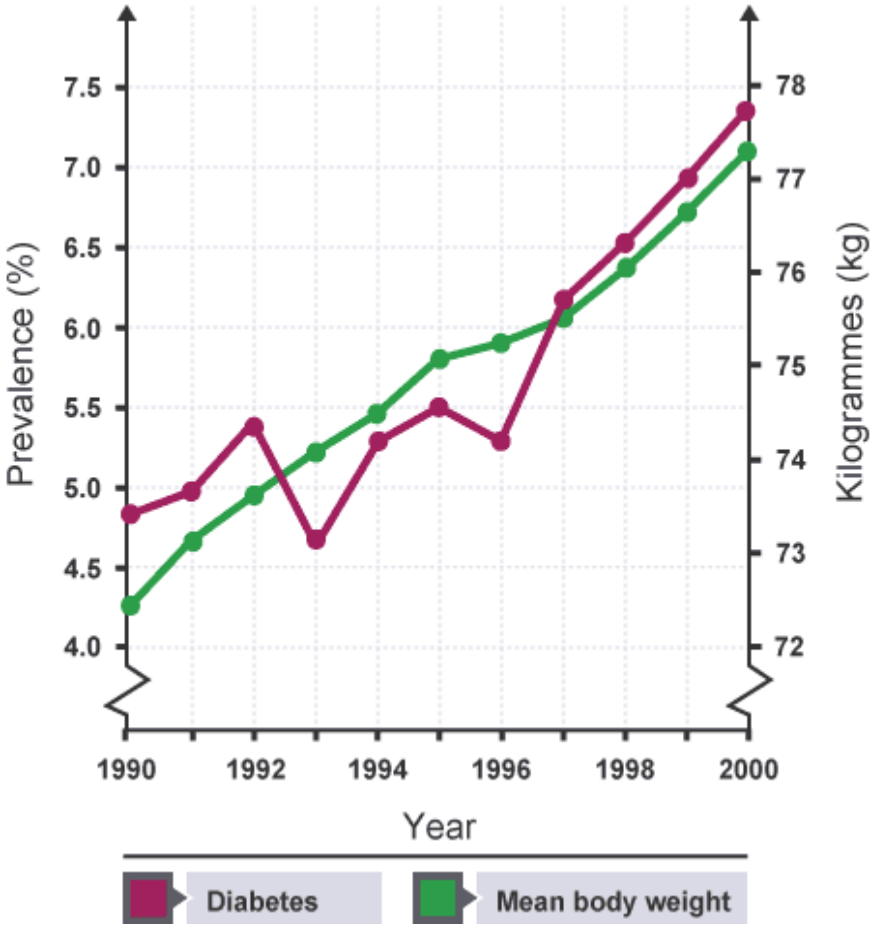
Diabesity -4-1-2-7: تشكّل تعبير diabesity الذي يدلّ على ترافق الدّاء السّكّري نمط 2 مع البدانة، مع أو بدون عوامل الخطر المرتبطة الأخرى، وبالتّالي تَشكّل هذه المجموعة مجموعة فرعيّة من المتلازمة الإستقلابيّة. شكل (14):



شكل (14) يُظهر ارتباط BMI بالسّكّري

المصدر: Stephan G. What causes type 2 diabetes, and How Can it be prevented? Whole Health Source? Nutrition and Health Science (2012).

وبسبب ارتباط البدانة بالدّاء السّكّري نمط 2 فإنّ ارتفاع معدّل البدانة مع الزّمن يؤدّي إلى ارتفاع نسبة الإصابة بالدّاء السّكّري وماقبل السّكّري، حيث وجدت دراسات زيادة خطر تطوّر ما قبل السّكّري بمعدّل 4,5% مع كل 5 كغ زيادة في الوزن[175]. شكل (15):



شكل (15) يبيّن ارتباط BMI مع السّكّري وارتفاعها مع الزّمن

المصدر:

http://www.bbc.co.uk/schools/gcsebitesize/science/edexcel/responses_to_environment/homeostasisrev7.shtml

ومع كلّ الدّراسات التي أكّدت ارتباط البدانة بحدوث ما قبل الدّاء السّكّري، إلّا أنّ هناك دراسات أخرى أظهرت حدوثه عند طبيعيّي الوزن وحتّى عند ناقصي الوزن، وهذا ما أكّده Cowie وزملاؤه في دراسته التي أجراها ونشرها في عام 2009 أنّ المرض يحدث عند 26% من الرّجال ذوي BMI =21,6 كغ/م^2، وهذا الإنتشار المرتفع عند طبيعيّي وناقصي الوزن يجعلنا نفكّر بوجود عوامل خطر مهمّة أخرى غير البدانة من الواجب الإنتباه إليها[16].

7-2-1-5- البدانة البطنيّة: تُعتبر البدانة البطنية (نمط التّفاحة) أكثر عوامل الخطر ارتباطاً بما قبل الدّاء السّكّري، حيث يعدّ النّسيج الشّحمي البطني عضو غدّي ذو فعالية عالية يفرز عدد من الجزيئات تسمّى أديبّوكينات Adipokines، تلعب دوراً في استقلاب النّشويّات والطّاقة، وتؤدّي إلى فشل في عمل الأنسولين وبالتّالي المقاومة للأنسولين، كما تفرز الخلايا الشّحميّة أيضاً الليبتين، الذي يرتبط مستواه بشكل

إيجابي مع مستوى الأنسولين الصّيامي وبشكل مستقلّ عن علاقته بشحوم الجسم، و تُفرز أيضاً ريسيستين وTNFα التي تُعدّل عمل الأنسولين وإفرازه والتي بدورها تُساهم في المقاومة للأنسولين[176-178].

- تُقدّر البدانة البطنيّة بقياس محيط الخصر WC أو بنسبة محيط الخصر/الورك WHR. وتُشخّص حسب IDF بـ WC > 90 سم عند الرّجال و > 80 سم عند النّساء[179].
- كما تُشخّص حسب National Cholesterol Education Program بوجود WHR > 0,9 عند الرّجال و > 0,8 عند النّساء[180].

- دعم Ford وزملاؤه عام 2003 استخدام محيط الخصر كمقياس للبدانة ذات الخطر العالي، ويُعتبر أفضل منبئ من BMI للمتلازمة الإستقلابيّة، الدّاء السّكّري و الأمراض القلبيّة الوعائيّة[181].
- كما اعتبر Wang وزملاؤه عام 2005 أنّ استخدام محيط الخصر عامل خطر قوي لماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2، بشكل مستقل عن البدانة العامّة المقاسة بـ BMI[182].

7-2-2- نقص النّشاط البدني: يُساهم نمط الحياة الخاملة في زيادة الوزن والبدانة، وبالتّالي فإنّ التمارين الرياضيّة وتعديل نمط الحياة يُمكن أن تعكس بشكل فعّال زيادة الوزن والبدانة وما يرتبط بها من مراضة وحدوث ما قبل الدّاء السّكّري[183].

كما يحدّ نقص النّشاط البدني من قدرة العضلات على استخدام الأنسولين ممّا يجعل الجسم مقاوم للأنسولين[152]. ويترافق نقص النّشاط البدني مع ارتفاع مستويات سكّر الدّم بعد الطّعام و IGT المعزول أكثر من ترافقه مع ارتفاع مستويات سكّر الدّم الصّيامي و IFG المعزول[91].

7-2-3- ارتفاع شحوم الدّم وانخفاض البروتين الشّحمي عالي الكثافة HDL: يُعتبر ارتفاع الشّحوم الثّلاثيّة وانخفاض HDL (High Density Lipoprotein) من عوامل خطر تطوّر ما قبل الدّاء السّكّري، كما أنّها تزيد خطر الإصابة بالأمراض القلبيّة الوعائيّة، وتُعتبر واحدة من معايير تشخيص المتلازمة الاستقلابيّة Metabolic Syndrome، وأظهرت العديد من الدّراسات السّابقة أنّ ارتفاع شحوم الدّم ونقص HDL عند البالغين يُمكن أن ينتج أيضاً من نظام الحياة الغذائي غير الصّحّي، زيادة استهلاك الدّسم المشبعة، نقص الفعالية الفيزيائيّة وزيادة الوزن[184،185].

كما أظهرت دراسة Kuopio Finnish Study عام 1995 أنّ ارتفاع البروتين الشّحمي ناقص الكثافة LDL (Low Density Lipoprotein) يحمل خطر بمعدّل ضعفين لتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 وما قبل السّكّري خلال 3,5 عاماً من المتابعة[186].

- يُعرّف ارتفاع شحوم الدّم ≤ 150 مغ/دل.
- يُعرّف انخفاض HDL < 40 مغ/دل عند الرّجال و < 50 مغ/دل عند النّساء[187].

7-2-4- ارتفاع الضّغط الشّرياني Blood Pressure: يرتبط ارتفاع الضّغط الشّرياني مع زيادة خطر تطوّر ما قبل الدّاء السّكّري، وأيضاً مع زيادة خطر حدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة CVD[188]. حيث يرتبط مع المقاومة للأنسولين، وتقريباً 50% من مسبّبات فرط ضغط الدّم تُحدث تغييراً في استقلاب الغلوكّوز، وبالتّالي فإنّ مرضى فرط ضغط الدّم لديهم خطراً أعلى لتطوّر IGT والدّاء السّكّري بالمقارنة مع الأشخاص طبيعيّي ضغط الدّم[26].

- هناك العديد من الدّراسات التي أدخلت ارتفاع الضّغط الشّرياني إلى عوامل خطر تطوّر ماقبل السّكّري، مثل دراسة Finnish Diabetes Prevention Study، والدّراسة الأندونيسيّة بالإضافة إلى American Collage of Endocrinology (ACE) و American Association of Clinical Endocrinology (AACE)[189،144،8].
- يُشخّص ارتفاع الضّغط الشّرياني بـ > 130 ممز للضّغط الإنقباضي و > 85 ممز للضّغط الإنبساطي[190].

7-2-5- ارتفاع أنسولين المصل والمقاومة للأنسولين: تحدث المقاومة للأنسولين وفرط أنسولين المصل بزيادة الوزن، وترتبط المقاومة للأنسولين بالشّحوم البطنيّة بشكل خاص، وهذا يتوافق مع دراسة Lee وزملائه عام 2006 الذي اعتبر أنّ ارتفاع أنسولين المصل والمقاومة للأنسولين تترافق مع البدانة[192،191].

يزداد إفراز خلايا بيتّا من الأنسولين بوجود المقاومة للأنسولين فيحدث ارتفاع أنسولين المصل الصّيامي، ولكن مع الوقت تُصبح خلايا بيتّا عاجزة عن تأمين الحاجة المتزايدة لتعديل المقاومة، فيرتفع سكّر الدّم الصّيامي وبالتّالي يتطوّر ماقبل السّكّري[89،24].

ترتبط معظم عوامل الخطر بدرجة إحداثها للمقاومة للأنسولين، وتُحسب المقاومة للأنسولين بتقييم طراز الاستتباب لمقاومة الأنسولين Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) باستخدام تركيز سكّر الدّم والأنسولين الصّيامي وفق المعادلة التّالية:

HOMA-IR = الأنسولين (ميكروووحدة/مل) * سكّر الدّم (ميلي مول/ل) / 22,5

فيما يُعتبر الأنسولين الصّيامي الطّبيعي 5– 19 ميكروووحدة/مل[193].

وبالتّالي فإنّ التّعرّف الباكر والمعالجة الفعّالة للمقاومة للأنسولين يُمكن أن تمنع أو تؤخّر حدوث ما قبل السّكّري.

7-2-6- النّظام الغذائي: يلعب النّظام الغذائي دوراً مركزيّاً في تطوّر ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2، حيث يُمكن أن يؤدّي النّظام الغذائي الغني بالحريرات خاصّة الآتية من الدّسم المشبعة والمهدرجة أو الفقير بالنّشويّات المعقّدة إلى زيادة الوزن والبدانة والمقاومة للأنسولين، وبالتّالي زيادة خطر تطوّر ما قبل الدّاء السّكّري[156].

أظهرت دراسة Inter 99 أنّ نموذج الغذاء الحاوي على كمّيّات عالية من الدّسم المشبعة والمهدرجة تُسبّب ارتفاع مستويات سكّر الدّم بعد الطّعام أكثر من ارتفاع سكّر الدّم الصّيامي خلال المتابعة لـ 5 سنوات، كما أنّها تزيد المقاومة للأنسولين سوءاً[194،195].

كما وجدت دراسات مثل دراسة Hoorn ودراسة Finnesh and Dutch cohorts of the seven countries عام 1995 ارتباطاً بين العوامل الغذائيّة ومستويات سكّر الدّم بعد الطّعام ولكنّها لم تدرس إمكانيّة وجود ارتباطاً مع سكّر الدّم الصّيامي[196،197].

بالإضافة إلى أنّ زيادة تناول الدّسم المشبعة والمهدرجة تسبّب ارتفاع كولسترول الدّم وبالتّالي زيادة خطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة.

7-2-7- التّدخين: بعد عقود من الدّراسات التي أجريت على التّدخين، وجدت أنّ التّدخين يزيد خطر حدوث ما قبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2 عند الذّكور والإناث، كما وُجد حديثاً أنّ التّدخين يترافق مع ارتفاع مستويات سكّر الدّم الصّيامي عند الذّكور، بينما لا يتأثّر سكّر الدّم بعد الطّعام به، ويرتبط هذا الخطر بدرجة التّدخين ويستقلّ عن التّأثيرات الوعائيّة المحدثة به[196،198،199].

حيث سجّلت أنّ المدخّنين بشدّة ≤ 20 سيجارة يوميّاً لديهم خطراً أعلى بـ 61% لتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2، بينما > 20 سيجارة يوميّاً يكون الخطر 29%، أمّا المدخّن السّابق لديه خطراً 23% أعلى لتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2[199].

وعلى النّقيض من ذلك، وجدت دراسة أنّ التّدخين يترافق مع ارتفاع مستويات سكّر الدّم بعد الطّعام عند الذّكور[200].

وأدخلت دراسة Mihardja و زملائه المجراة في أندونيسيا عام 2007 التّدخين ضمن عوامل خطر الإصابة بما قبل الدّاء السّكّري[201].

يُسبّب التّدخين اضطراباً طويلاً ومزمناً في حساسيّة وإفراز الأنسولين بسبب الخلل الحاصل في أنواع الأكسجين التّفاعلي، وبالتّالي يُسبّب المقاومة للأنسولين، حيث وجد أنّ نسبة حدوث عدم تحمّل الغلوكوز أعلى بين المدخّنين بالمقارنة مع غير المدخّنين خلال 15 عاماً من المتابعة[202،203].

كما وجدت العديد من الدّراسات حديثاً أنّ مستقبلات الأسيتيل كولين العصبيّة النّيكوتينيّة (nAChRs) موجودة على عدد من الخلايا غير العصبيّة من ضمنها خلايا جزر البنكرياس، وبالتّالي يؤثّر النيكوتين سلباً على إفراز الأنسولين بآليّة عصبيّة بنكرياسيّة داخليّة المنشأ[204].

حيث أظهر Yoshikawa وزملاؤه عام 2005 أنّ التّعرّض الحاد للنيكوتين بتراكيز عالية يُثبّط إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز من جزر الإنسان المعزولة، بينما لا يُثبّط الإفراز من جزر الفئران، أمّا التّعرّض المديد للنيكوتين لمدّة 48 ساعة فإنّه يُثبّط إفراز الأنسولين حتّى في مستويات الغلوكّوز القاعديّة في جزر الإنسان والفئران[204].

كما يزيد النّيكوتين المستمدّ من الأم أثناء الحمل من الموت الخلوي المبرمج لخلايا β في بنكرياس الجنين والأطفال حديثي الولادة، حيث كشفت دراستان أنّ التّعرّض للنيكوتين يُمكن أن يُسبّب سوء وظيفة خلايا β، زيادة الموت الخلوي المبرمج لها وفقدان كتلة خلايا β[205].

بالإضافة إلى أنّ النّيكوتين يُحرّض الغدّة الكظريّة على إنتاج الأدرينالين، وبالتّالي تُسبّب ارتفاعاً في سكّر الدّم بسبب زيادة إنتاج الغلوكّوز من الكبد.

كما أنّ التّدخين يؤثّر على استقلاب الشّحوم، حيث وجد علاقة هامّة بينه وبين فعاليّة الليبّاز الكبدي (الحموض الدّسمة المفرزة من الكبد)[206].

7-2-8- المبيض متعدّد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (PCOS):

يُعتبر المبيض متعدّد الكيسات اضطراباً استقلابيّاً، وهو واحد من أكثر الأسباب الشّائعة لنقص الخصوبة عند النّساء، كما يُعتبر واحداً من عوامل الخطر للإصابة بالدّاء السّكّري نمط 2 وما قبل السّكّري لما يسبّبه من زيادة وزن ومقاومة للأنسولين، حيث وجد أنّ مريضات PCO البدينات لديهنّ درجات أكبر من المقاومة للأنسولين واضطراب في وظيفة خلايا β بالمقارنة مع الشّاهد البدينات أو طبيعيّات الوزن المصابات بـ PCO[207،208].

كما وجدت دراسة عام 2011 أنّ تقريباً 30-40% من مريضات الـ PCO لديهنّ ماقبل سكّري، و 12,6% لديهنّ داء سكّري نمط 2[209].

وجد الباحثون في دراسة حديثة أنّ الإلتهاب هو سبب زيادة خطر حدوث ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2 عند مريضات الـ PCO، حيث يُحرّض ارتفاع سكّر الدّم بعد الطّعام الخلايا المناعيّة لتفعيل الإستجابة الإلتهابيّة، التي تُعيق عمل الأنسولين وبالتّالي تُسبّب المقاومة للأنسولين وتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2، كما اعتبرت بعض الدّراسات أنّ العمليّات الإلتهابيّة يُمكن أن تُعطّل إفراز الأنسولين، بالإضافة إلى ذلك سجّلت بعض الدّراسات أنّ مريضات الـ PCO لديهنّ سوء في وظيفة خلايا β[210].

بالإضافة إلى ذلك تمّ قياس إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز والبروتينات الإلتهابيّة عند مريضات الـ PCO وتبيّن أنّ لدى المريضات البدينات اضطراباً في الطّور الأوّل والثّاني لخليّة β الإفرازيّة بالمقارنة مع النّساء غير المريضات، كما أنّه لديهنّ تفعيلاً أكبر للإستجابة المناعيّة بالمقارنة مع الطّبيعيّات[210].

وتوصّل الباحثون إلى أنّ وظيفة خلايا β تصبح أكثر سوءاً حالما يُصبح طريق الإلتهاب أكثر فعاليّة، ولكن ما يزال هذا الإستنتاج يحتاج إلى استقصاءات ودراسات أبعد لحسم الآليّة التي يتدخّل من خلالها الإلتهاب في وظيفة خلايا β البنكرياسيّة لتزيد خطر حدوث ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2 عند مريضات الـ PCO[210].

كما اكتُشفت مستقبلات الأندروجينات على خلايا β عند الفئران، بالإضافة إلى أنّ التّعرّض للأندروجينات قبل الولادة يُنقص حساسيّة خلايا β في إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكّوز[211].

أمّا عند البشر فإنّ التّعرّض لفرط الأندروجينات عند الأصحّاء لا يملك أيّ تأثير على وظيفة خلايا β، و عند مريضات الـ PCO فإنّ فرط الأندروجينات تُساهم في حدوث اضطراب في وظيفة خلايا β البنكرياسيّة، من خلال التّعرّض للشّدّة التّأكسديّة والإلتهاب[212].

يتمّ التطوّر من IGT إلى النّمط 2 من الدّاء السّكّري بمعدّل 5-10%عند مريضات الـ PCO منه عند مريضات IGT بدون PCO، بالإضافة إلى تزايد خطر الإصابة بالأمراض القلبيّة الوعائيّة[213].

ولهذا يوصى بإجراء اختبار تحمّل الغلوكّوز عند تشخيص PCO ثمّ كل عامين على الأقلّ، وذلك بغضّ النّظر عن BMI أو عوامل الخطر المرافقة الأخرى للدّاء السّكّري.

7-2-9- نقص فيتامين د: أشارت دراسات عديدة إلى وجود علاقة بين نقص Vit D وماقبل السّكّري[214].

حيث يؤثّر فيتامين د على خلايا بيتّا في البنكرياس بشكل مباشر وغير مباشر:

- التّأثير المباشر: يتمّ عبر ارتباط $1,25(OH)_2D$ بمستقبله في خلايا بيتّا، أو بتفعيل فيتامين د عبر خميرة α 1 هيدروكسيلاز، والتي وجد لها تعبير في خلايا بيتّا.
- التّأثير غير المباشر: يتمّ عبر الدّور الهام والمعروف لفيتامين د في تنظيم الكالسيوم خارج الخلوي، وتدفّق الكالسيوم إلى خلايا بيتّا، إضافة إلى دوره في إنتاج البروتين المسؤول عن تحرّك شوارد الكالسيوم داخل خلايا بيتّا، وتعتمد خلايا بيتّا البنكرياسيّة على ارتفاع الكالسيوم داخل الخلوي في إفراز الأنسولين، ولذلك يُمكن أن يُسبّب التّبدّلات في تدفّق الكالسيوم تأثيرات سلبيّة على إفراز الأنسولين، وقد يُبدّل نقص الوارد من الكالسيوم أو فيتامين د من تدفّق الكالسيوم داخل وخارج خلايا بيتّا، ممّا قد يتدخّل في تحرّر الأنسولين استجابة لارتفاع سكّر الدّم[215،216].

كما قد تُسبّب التبدّلات في كمّيّة الكالسيوم في الأنسجة الحسّاسة للأنسولين مقاومة لعمله عبر إحداث خلل في نقل إشارة الأنسولين[217].

بالإضافة إلى ذلك، يُفعّل عوز Vit D طريق الرّينين أنجوتنسين الذي ينبئ بحدوث ارتفاع ضغط شرياني، يزيد المقاومة للأنسولين والإلتهاب الذي يودّي بدوره إلى زيادة خطر الإختلاطات القلبيّة الوعائيّة[218].

باختصار، يُسبّب نقص فيتامين د مقاومة لفعل الأنسولين والإضطرابات النّاجمة عنها، وأهمّها ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2 والمتلازمة الإستقلابيّة، من خلال الآليّات المقترحة التّالية:

1- نقص تركيب مستقبل الأنسولين.

2- خلل في الإشارة مابعد المستقبل لمستقبل الأنسولين، من خلال التّغيّر في تركيز الكالسيوم داخل الخليّة.

3- ازدياد إنتاج السّيتوكينات المسبّبة لزيادة مقاومة فعل الأنسولين، إمّا بسبب نقص فيتامين د أو بارتفاع هرمون جارات الدّرق الثّانوي.

4- البدانة: من خلال زيادة تمايز طلائع الخلايا الشّحميّة إلى خلايا شحميّة.

5- نقص إنتاج osteocalcin، والذي يلعب دوراً في زيادة الحساسيّة للأنسولين.

6- نقص تركيب مستقبل IGF1.

7-2-10- الأدوية: هناك تأثيرات لبعض الأدوية على استقلاب الغلوكّوز ويمكن أن تسبّب اضطرابات في مستويات سكّر الدّم منها بعض خافضات التّوتّر الشّرياني مثل حاصرات β والمدرّات التيازيديّة، وهذه الأدوية تستعمل بكثرة لذلك يجب الانتباه لتأثيراتها الجانبيّة[219].

❖ هذا يدلّ على تنوّع عوامل الخطر حسب البلد، حيث ذكرت دراسات صينيّة واستراليّة اختلاف حدوثه بين الجنسين وأظهرت دراسات عديدة أنّه يحدث عند الرّجال بمعدّل أعلى من حدوثه عند النّساء[158،200]، فيما أضافت المنظّمة الأوروبيّة لأمراض القلب (ESC) European Society for Cardiology والجمعيّة الأوروبيّة لدراسة الدّاء السّكّري (EASD) European Association for the Study of Diabetes[139] عام 2007 نقص تناول الخضار والفواكه إلى عوامل الخطر التي تسبّب ما قبل الدّاء السّكّري، كما أضيفت عند الأندونيسيّين عام 2011 الحالة الإقتصاديّة والإجتماعيّة والمستوى التّعليمي إلى عوامل الخطر[220]، فيما أظهرت دراسة أخرى أجريت من قبل Mihardja وزملائه عام 2007 أنّ أسلوب العمل والتّدخين تضاف إلى عوامل الخطر[201]، وبيّنت دراسة Hermann وزملائه عام 1977 أنّ أبناء المدن معرّضون للإصابة بالمرض بمعدّل أكبر من أبناء الرّيف[221]، وأيضاً أكّدت دراسة إيرانيّة عام 2010 أنّ معدّل حدوث المرض عند المتزوّجين أكبر[222].

8 – اختلاطات ما قبل الدّاء السّكّري:

8-1- الدّاء السّكّري نمط 2: يُعتبر مريض ما قبل الدّاء السّكّري مؤهّلاً لحدوث الدّاء السّكّري نمط 2 خلال أشهر أو سنوات إذا لم يُعالج بالطّريقة المناسبة، حيث تسوء المقاومة للأنسولين وتسوء وظيفة إفرازه فيحدث زيادة تدريجيّة في سكّر الدّم الصّيامي وبعد الوجبات، وبيّنت دراسة Vegt وزملائه المجراة في ألمانيا عام 2001 أنّ تطوّر الدّاء السّكّري من مرحلة ما قبل الدّاء السّكّري يحدث بنسبة 6-10% سنويّاً بينما يكون عند الشّخص الطّبيعي 0,7% سنويّاً، وللّذين يحملون IFG و IGT فإنّ الحدوث التراكمي خلال 6 سنوات للدّاء السّكّري نمط 2هو 65% بالمقارنة مع الأشخاص طبيعيّي مستوى سكّر الدّم[8،9،223،224].

- يُمكن أن تستمر مرحلة ما قبل الدّاء السّكّري حتّى 7 سنوات قبل أن يحدث الدّاء السّكّري نمط 2، حيث يُمكن أن يتطوّر عند 25% من المرضى، وقد يعود 25% منهم إلى الطّبيعي في حال الانتباه والتّداخلات العلاجيّة في الوقت المناسب، فيما 50% يبقون في مرحلة ما قبل السّكّري دون تطوّرهم إلى الدّاء السّكّري[225].
- يرتبط معدّل التطوّر من مرحلة ما قبل السّكّري إلى الدّاء السّكّري نمط 2 بعوامل جينيّة وبيئيّة، بالإضافة إلى وجود المتلازمة الإستقلابيّة والبدانة ونمط الحياة الخامل، كما يزداد الخطر بوجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، وأيضاً بترافق IFG و IGT معاً، ومستويات سكّر الدّم الصّيامي الأعلى (110-125 مغ/دل) هي في الخطر الأكبر من المستويات الأقلّ (100-109 مغ/دل) لتطوّر المرض[222،225].
- حيث وجدت دراسة استراليّة عام 2005 أنّ خطر تطوّر الدّاء السّكّري خلال 5 سنوات من الإصابة بما قبل الدّاء السّكّري ترتبط بوجود المتلازمة الإستقلابيّة والبدانة ونمط الحياة الخاملة[29].
- كما وجدت دراسة San Antonio Heart Study عام 2003 زيادة خطر الدّاء السّكّري المستقبلي مع IGT تقريباً 5 أضعاف، وفي حال تواجد IFG وIGT معاً يزداد الخطر بشكل أكبر من تواجد أحدهما بمفرده[226].
- وبالتّالي يُعتبر المسح عن ما قبل السّكّري واحد من الإجراءات الوقائيّة لمنع أو تأخير بدء الدّاء السّكّري نمط 2، كما يتركّز الإهتمام على الوقاية من البدانة وتعديل نمط الحياة للوقاية من التّطوّر إلى الدّاء السّكّري نمط 2[144].

8-2-الأمراض القلبيّة الوعائيّة CVD: يُعتبر ماقبل السّكّري عامل خطر مستقلّاً لتطوّر الأمراض القلبيّة الوعائيّة والوفيّات القلبيّة، حيث ترفع معدّل حدوث CVD بمعدّل 20%[227].

- أظهرت دراسات عديدة وجود علاقة خطّيّة بين الأمراض القلبيّة الوعائيّة ومستويات سكّر الدّم الصّيامي وبعد الطّعام، وتكون العلاقة أقوى مع مستويات سكّر الدّم بعد الطّعام منه مع مستويات سكّر الدّم الصّيامي، وبالتّالي يُمكن أن يكون IGT منبئ أفضل لـ CVD من IFG[228،229].

- وغالباً ما يترافق ما قبل السّكّري مع عوامل خطر أخرى مثل اضطرابات الشّحوم، البدانة، ارتفاع التّوتّر الشّرياني والمتلازمة الإستقلابيّة وهذه تزيد من معدّل الإصابة بالأمراض القلبيّة الوعائيّة[182].
- كما تبيّن من خلال العديد من التّجارب السّريريّة وجود ترافق بين ما قبل الدّاء السّكّري والمؤشّرات تحت السريريّة للتّصلّب العصيدي، حيث وجد أن معدّل التّصلّب العصيدي الإكليلي يرتفع 7 مرّات بالمقارنة مع غير السّكّريّين[230].
- وترتفع نسبة حدوث أمراض الشّرايين الإكليليّة واحتشاء العضلة القلبيّة عند مرضى ما قبل السّكّري حتى بغياب المتلازمة الإستقلابيّة[231].
- أظهرت العديد من الدّراسات ارتفاع عدد من المشعرات الكيميائيّة الأخرى للأمراض القلبيّة الوعائيّة مثل C-Reactive Protein (CRP) و Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα) بشكل تدريجي مع ازدياد عدم تحمّل الغلوكوز[232].
- وبيّنت دراسة[233] The Second National Health and Nutrition Examination (NHANES 2) Survey Mortality Study زيادة معدّل الأمراض القلبيّة الوعائيّة ومعدّل الوفيّات بنسبة 40% بالمقارنة مع أسوياء سكّر الدّم، كما أظهرت دراسة[234] Funagata Diabetes Study عام 1999 نقصاً في معدّل البقيا عند مرضى ما قبل الدّاء السّكّري خلال 7 سنوات من المتابعة.

3-8-اعتلالات الأوعية الدّقيقة: أظهرت دراسات UKPDS و DPP أنّ تطوّر اختلاطات الأوعية الكبيرة والدّقيقة تبدأ في مرحلة ما قبل الدّاء السّكّري[235،236].

- اعتُقد سابقاً أنّه عادةً ما تسبق اختلاطات الأوعية الكبيرة بدء الدّاء السّكّري، بينما اختلاطات الأوعية الدّقيقة تبدأ وقت بدئه، أمّا حاليّاً فهناك إثباتات على وجود اعتلال شبكيّة، بيلة ألبومين زهيدة واعتلال أعصاب محيطيّة يسبق بدء المرض[237].
- يزيد فرط سكّر الدّم من خطر أذيّة الأوعية الدّقيقة والكبيرة المترافقة مع أذيّة البطانة الوعائيّة، حيث يحدث سماكة في الغشاء القاعدي للخلايا البطانيّة في الشّعيرات والشّريّنات، بالإضافة إلى حدوث تغيّرات أخرى هي فقدان الخلايا حول الشّريّنات، أمّهات الدّم المجهريّة الشّعريّة ولاحقاً يحدث تكاثر وعائي[238].
- تُعتبر الآليّة الجزيئيّة لاعتلالات الأوعية الدّقيقة غير مفهومة بشكل واضح، على الرّغم من أنّ ارتفاع سكّر الدّم هو المسؤول الأساسي عنها[238].
- ولكن هناك آليّات متعددة قد تُفسّر هذه التّغيّرات منها: تفعيل البروتين كيناز C (Protein Kinase C)، تشكّل المنتجات النّهائيّة المسكررة المتقدّمة، تشكّل أنواع الأكسجين التّفاعلي، التّدفّق عن طريق الهيكسوزامين Hexosamine، تحريض طريق البولويل polyol، فرط التّعبير عن عوامل النّمو والسّيتوكينات الالتهابيّة والخلل في إشارة الأنسولين[239،240].

- من المفترض أن تكون هذه التّغيّرات في الأوعية الدّقيقة واسعة الإنتشار في كامل الجسم، ولكن تُؤثّر بشكل أساسي على العين، الكلية والأعصاب المحيطيّة، كما تُشكّل عوامل خطر لتطوّر الأمراض القلبيّة الوعائيّة[6].
- توجد اختلاطات الأوعية الدّقيقة عند مرضى ماقبل السّكّري بمعدّل ضعفين عن وجودها عند أسوياء سكّر الدّم، ولكنّها تبقى أقلّ من وجودها عند مرضى الدّاء السّكّري[241].
- أظهرت DPP عام 2002 أنّ اعتلال الشبكيّة السّكّري يُمكن أن يرى عند 8% في مرحلة ما قبل الدّاء السّكّري[235].

8-3-1- بيلة الألبومين الزّهيدة: تُعتبر منبئ هام عن اختلاطات الأوعية الدّقيقة، ويُعتقد أنّها ثانويّة لتسمّك الأغشية الكبيبيّة وتسرّب الشّعيرات الدّمويّة[242].

- يُمكن أن يكون فرط سكّر الدّم السّبب الرّئيسي للأذيّة الكبّيّة، ولكن هناك عوامل أخرى تلعب دوراً هامّاً في هذه الأذيّة منها المنتجات المسكررة المتقدّمة، الشّدّة التّأكسديّة والالتهاب[243].
- يُعتبر وجود بيلة الألبومين الزّهيدة مشعراً بحاجة للإنتباه بسبب إمكانيّة تطوّرها إلى أمراض الكلية المزمنة CKD (Chronic Kidney Disease) واختلاطات الأوعية الكبيرة[244].

8-3-2- أمراض الكلية المزمنة CKD: يترافق ماقبل السّكّري مع زيادة خطر الإصابة بأمراض الكلية المزمنة CKD، رغم أنّ الدّاء السّكّري يُعتبر السّبب الأساسي للإصابة بها.

- سجّل Plantinga وزملاؤه في دراسة NHANES عام 2010 أنّ 39,6% من السّكّريّين المشخّصين، 41,7% من السّكّريّين غير المشخّصين، 17,7% من مرضى ما قبل السّكّري و10,6% بدون وجود داء سكّري لديهم CKD[245].
- لم يُفهم سبب ازدياد نسبة وجود أمراض الكلية المزمنة عند مرضى ماقبل السّكّري بعد، حيث أظهر Fox وزملاؤه في دراسة Framingham Heart Study عام 2005 وجود علاقة قويّة بين عوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة وCKD أكثر من علاقتها بفرط سكّر الدّم، ممّا يدلّ أنّ أغلب أمراض الكلية المزمنة المشاهدة عند مرضى ماقبل السّكّري ناجمة عن الأمراض الوعائيّة الكبيرة خاصة ارتفاع الضّغط الشّرياني، وليس فرط سكّر الدّم[246].

8-3-3- اعتلال الأعصاب: يُمكن أن يُشاهد أشكال متعدّدة من اعتلالات الأعصاب السّكّري عند مرضى ماقبل السّكّري: اعتلالات الأعصاب المحيطيّة، اعتلالات الأعصاب المتعدّدة واعتلالات الأعصاب المستقلّة[247-249].

- يُشكّل فرط سكّر الدّم السّبب الأساسي المؤدّي إلى اعتلالات الأعصاب المشاهدة عند مرضى ماقبل السّكّري، ويُمكن أن تكون التّغيّرات المشاهدة هي زوال النّخاعين، سماكة المحور العصبي وفقدان الألياف العصبيّة.
- وجدت دراسة MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) عام 2008 أنّ وجود اعتلال الأعصاب المتعدّد السّكّري عند مرضى IFG وIGT يُشكّل تقريباً ضعف وجوده عند أسوياء سكّر الدّم[250].

- كما شوهد اعتلال الأعصاب المحيطيّة بشكل شائع عند مرضى IGT المعزول، حيث تحدث عند 5-10% من المرضى[250].

8-4- السّرطانات: أظهرت دراسة تحليليّة Meta-analysis حديثة أجريت على 900000 مشارك نُشرت في Diabetologia عام 2014 زيادة خطر ترافق ماقبل السّكّري والسّرطان بمعدّل 15%، خاصّة سرطانات الكبد، المعدة، البنكرياس، الثّدي وبطانة الرّحم، دون ترافقه مع سرطانات البروستات، المبيض، الكلية، المثانة أوالرّئة[251].

- كما وجد الباحثون عدم وجود فرقاً هامّاً من النّاحية الإحصائيّة بين IFG وIGT في خطر حدوث السّرطان[251].
- من عوامل الخطر الموجودة عند مرضى ماقبل السّكّري والتي تزيد من خطر حدوث السّرطان هي البدانة، ومع ذلك لوحظ زيادة خطر الإصابة بمعدّل 22% بعد ضبط وزن الجسم عند مرضى ماقبل السّكّري[251].
- من الآليّات المعتمدة في تفسير زيادة خطر حدوث السّرطان عند مرضى ماقبل السّكّري هي[251]:

I. يزيد فرط سكّر الدّم من الشّدّة التّأكسديّة المزمنة التي تُسبّب تبايناً جوهريّاً بين إنتاج الجسم للجذور الحرّة المولّدة للسّرطان وقدرته على الدّفاع ضدّ تأثيراتها المؤذية. كما يؤدّي فرط سكّر الدّم إلى إنتاج مواد مؤذية محتملة مثل المنتجات المسكررة المتقدّمة (AGEs) التي يُمكن أن تُسبّب السّرطان وأمراض أخرى.

II. بالإضافة إلى ذلك فإنّ المقاومة للأنسولين تُسبّب زيادة إفراز الأنسولين الذي بدوره يُمكن أن يُعزّز نمو وانقسام الخلايا السّرطانيّة.

III. يُمكن أن توجد أيضاً طفرات جينيّة تؤهّب إلى زيادة خطر حدوث السّرطان، حيث أظهرت دراسة واحدة حديثة أنّ سوء وظيفة الجين المثبّط لنموّ الأورام يزيد خطر حدوث ماقبل السّكّري والسّرطانات معاً.

8-5- عوز التّستوسترون: يترافق ماقبل السّكّري مع ارتفاع خطر عوز التّستوسترون عند الذّكور، ويُعتبر هذا الخطر هامّاً إحصائيّاً في العديد من الدّراسات التّحليليّة، وقد يكون هذا الخطر مماثلاً للخطر الموجود عند الذّكور السّكّريّين، دون ترافقه مع عوز التّستوستيرون الحرّ.

- هناك دراسات قليلة درست حالة الأندروجين عند الذّكور المصابين بماقبل السّكّري، ففي دراسة أجريت على 221 ذكراً غير سكّريّ نُشرت عام 2004 وجدت ارتباط التّستوستيرون الكلّي عكسيّاً مع مستويات سكّر الدّم الصّيامي والمقاومة للأنسولين، ويكون هذا الإرتباط مستقلّاً عن البدانة أو البدانة المركزيّة[252].
- وأكثر من ذلك، قيّمت دراسة Rancho Berncho Bernardo Study عام 2000 مستويات الهرمونات الجنسيّة عند 775 ذكراً، وأظهرت أنّ الذّكور مع IFG أو IGT لديهم مستويات التّستوستيرون الكلّي أخفض من أسوياء سكّر الدّم[253].
- قيّمت دراسة أكثر حداثة لـ Corona وزملاؤه نُشرت عام 2012 دور IFG في الصّحّة الجنسيّة عند 3451 ذكراً راجعوا باضطرابات جنسيّة، حيث وجد زيادة خطر حدوث اضطرابات الوظيفة الجنسيّة ولاحقاً قصور الأقناد عند مرضى IFG[254].
- كما درست دراسة منشورة عام 2013 الفرق في حدوث عوز التّستوستيرون عند مرضى IFG، IGT أو ارتفاع HbA1c (6,4-5,7%)، حيث وجدت أنّ المرضى مع HbA1c بين 6,4-5,7% هم على خطر تطوّر عوز التّستوستيرون بغضّ النّظر عن مستويات سكّر الدّم الصّيامي أو بعد الوجبات، كما وجدت أيضاً أنّ مرضى IFG لديهم زيادة خطر تطوّر عوز التّستوستيرون الكلّي حتّى مع HbA1c طبيعيّاً، ولكن يبقى مرضى IGT الأقلّ خطراً على مستويات التّستوستيرون الكلّي[255].
- يُمكن أن يُفسّر عوز التّستوستيرون عند مرضى ماقبل السّكّري بالعديد من الآليّات المترافقة مع نقص البروتين الرّابط للستيروئيدات الجنسيّة والمنظّمة للأشكال الحرّة من الهرمونات SHBG (sex hormone-binding globulin)[255].
- حيث أظهرت دراسات حديثة عام 2010 أنّ نقص SHBG يُمكن أن ينبئ بحدوث ماقبل السّكّري وبالتّالي التّطوّر المستقبلي نحو الدّاء السّكّري نمط 2 وذلك بشكل مستقل عن مستويات التّستوستيرون الكلّي، كما أنّ نقص SHBG يُمكن أن يُسبّب نقص مستويات التستوستيرون الكلّي عند مرضى ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري، لأنّ SHBG يربط التّستوستيرون بإحكام، الذي يُشكّل النّسبة الأكبر من التّستوستيرون الكلّي، وبالتّالي فإنّ نقصه يُمكن أن يكون تالياً لنقص SHBG[256].
- ومن جهة أخرى، فإنّ نقص SHBG يُسبّب أيضاً تحوّل التّستوستيرون من شكله المرتبط بـ SHBG إلى الشّكل الحرّ وهذا سبب المحافظة على مستويات التّستوستيرون الحرّ طبيعيّاً[257،258].

8-6- الإكتئاب: وجد أنّ تقريباً مريضاً واحداً من كل 5 مرضى سكّريين لديهم اكتئاب مع أعراض سريريّة[259].

- حيث وجدت دراسة منهجيّة حديثة عام 2012 أنّ الإكتئاب أعلى بمعدّل ضعفين عند السّكّريّين بالمقارنة مع غير السّكّريّين، مع نسبة حدوث أعلى بين الإناث من الذّكور[260].
- ولكن هناك نقصاً بصورة عامّة في الأبحاث التي تدرس العلاقة السّببيّة بين الإكتئاب والدّاء السّكّري[261].

9-الإجراءات الوقائيّة والعلاجيّة:

على الرّغم من الأساس الواضح للإختلاطات الوعائيّة المترافقة مع الدّاء السّكّري المشاهدة مبكّراً في مرحلة ماقبل السّكّري، إلّا أنّ هناك توصيات قليلة لمعالجة مرضى ماقبل السّكّري[8].

تهدف المعالجة إلى:

i- إعادة مستويات سكّر الدّم إلى الطّبيعي.

ii- منع أو تأخير تطوّر الدّاء السّكّري الصّريح نمط 2.

iii- الوقاية من الاختلاطات الوعائيّة المرافقة له.

iv. تعديل عوامل الخطر المرافقة مثل البدانة، ارتفاع الضّغط الشّرياني واضطراب شحوم الدّم.

كما تهدف الوقاية الأوليّة إلى منع أو تأخير تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 عند مرضى IGT، بينما تهدف الوقاية الثّانويّة إلى إنقاص حدوث الإختلاطات القلبيّة الوعائيّة ومنع حدوث التّصلّب العصيدي[263،262].

9-1- تعديل نمط الحياة: أوصت ADA بالكشف المبكّر وتعديل نمط الحياة الذي يُعتبر حجر الزّاوية في معالجة مرضى ما قبل الدّاء السّكّري وهي خطوة مهمّة في الوقاية من التطوّر إلى داء سكّري صريح، حيث يُمكن أن يُنقص من معدّل حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 إلى النّصف[262،235].

يجب مناقشة تعديل نمط الحياة مع مريض ماقبل السّكّري عند التّشخيص، والإستمرار بها طوال العمر.

- هناك العديد من الدّراسات الحديثة التي أظهرت فعاليّة تعديل نمط الحياة عند مرضى ماقبل السّكّري في الوقاية من التطوّر نحو الدّاء السّكّري نمط 2، بالإضافة إلى إنقاص الإختلاطات الوعائيّة الكبيرة والدّقيقة.
- حيث أظهرت دراسة أجريت من قبل The Diabetes Prevention Study عام 2002 أنّ تعديل نمط الحياة يُخفّض تطوّر مرضى IGT نحو الدّاء السّكّري بمعدّل 58% خلال المتابعة لمدّة 2,8 عاماً بالمقارنة مع مجموعة الشّاهد، كما أنّه يُعدّل من عوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة الأخرى الموجودة كالبدانة، اضطرابات شحوم الدّم، ارتفاع الضّغط الشّرياني وارتفاع LDL، وتُنقص معدّل الوفيّات[264،263،235].
- بيّنت دراسة Da Qing Study المجراة على أكثر من 500 مشاركاً عام 1997 أنّ المداخلة من خلال النّظام الغذائي الصّحّي والنّشاط البدني يُنقص معدّل حدوث الدّاء السّكّري عند الصّينيين مع IGT بمعدّل 30-40% خلال المتابعة لـ 6 سنوات[265].
- وهناك دراسة مشابهة مجراة في الهند The Indian Diabetes Prevention Program (IDPP) عام 2006 سجّلت نقصاً بمعدّل حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 عند مرضى IGT خلال المتابعة لـ 30 شهراً بمعدّل 28% بالمقارنة مع مجموعة الشّاهد[266].
- بالإضافة إلى ذلك، بيّنت دراسة Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) عام 2006 وجود نقصاً بمعدّل 58% في معدّل حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 خلال 4 سنوات من المتابعة بتعديل نمط الحياة بالمقارنة مع مجموعة الشّاهد، ويكون هذا التّأثير مديداً أيضاً[267،262].

9-1-1- النّظام الغذائي الصّحّي: وبذلك أظهرت كل الدّراسات السّابقة أنّ تعديل نمط الحياة يُعتبر المقاربة الفعّالة الآمنة للوقاية من الدّاء السّكّري نمط 2، وإنقاص الخطر القلبي الوعائي عند مرضى ماقبل السّكّري، ويتمّ ذلك باتّباع نظام غذائي صحّي يعتمد على تقليل تناول الدّسم < 30% وتحديد تناول الدّسم المشبعة لتصبح < 7%، وتجنّب تناول الدّسم المهدرجة، وتناول الحاجة من الدّسم عن طريق الدّسم غير المشبعة وحيدة وعديدة اللاإشباع مثل الزيوت النّباتيّة والمكسّرات، حيث وجد أنّ الإستهلاك العالي من الحموض الدّسمة المشبعة يُمكن أن تزيد المقاومة للأنسولين سوءاً، كما أنّها ترفع كولسترول المصل، بالإضافة إلى زيادة محتوى الطّعام من الألياف الغذائيّة لتصبح ≤ 15 غ/1000 حريرة وأيضاً الحبوب الكاملة وتقليل كمّيّة الكربوهيدرات المتناولة[269،268].

- أجريت دراسات عديدة على النّظام الغذائي المتوسّطي لأكثر من 50 عاماً، أظهرت فوائد صحّيّة عديدة حيث تساعد في إنقاص الوزن، الوقاية من الدّاء السّكّري نمط 2، تخفيض خطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة وإنقاص الحاجة إلى العلاج الدّوائي عند السّكريّين[270].
- يتضمّن هذا النّظام:

1. استهلاك مرتفع من الخضار والفواكه، الحبوب الكاملة، البقوليّات والجوز.

2. تأتي أكثر من نصف الحريرات المتناولة من الدّسم وحيدة اللاإشباع (زيت الزّيتون بشكل رئيسي).
3. استهلاك متوسّط إلى خفيف من منتجات الألبان، البيض، السّمك والدّجاج.
4. استهلاك منخفض جدّاً من اللحوم والحلويات.

- كما أظهرت دراسات أخرى أنّ الاستهلاك المرتفع من البروتينات تزيد خطر تطوّر ما قبل الدّاء السّكّري، على الرّغم أنّ الآليّات لذلك غير واضحة وهذا يحتاج إلى دراسات أعمق[271].
- كما يجب تقليل المتناول من الصّوديوم وتقليل تناول الكحول في حال وجود ارتفاع الضّغط الشّرياني.

9-1-2- النّشاط البدني: يوصى بإجراء التّمارين الرّياضيّة بشكل منتظم بمعدّل 30-60 دقيقة يوميّاً 5 أيّام في الأسبوع، أو 150 دقيقة أسبوعيّاً على الأقلّ[8].

- يزيد النّشاط البدني من الحساسيّة للأنسولين خاصّة في النّسج العضليّة، حيث أظهرت دراسة أجريت امتدّت على فترة 10 سنوات أنّ حرق 500 كيلوكالوري أسبوعيّاً تُنقص خطر تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 بمعدّل 6%، كما يتحسّن تحمّل الغلوكوز 76% عند مرضى IFG أو IGT[272].
- بالإضافة إلى تحسين الحساسيّة للأنسولين فإنّ النّشاط البدني يُنقص عوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة مثل ارتفاع الضّغط الشّرياني، ارتفاع أنسولين المصل، البدانة المركزيّة، اضطراب شحوم الدّم والمشعرات الإلتهابيّة مثل CRP، بالإضافة إلى فوائد أخرى مثل إنقاص خطر ترقّق العظام، سرطان الكولون، سرطان الثّدي والأمراض الوعائيّة المحيطيّة[273].
- كل هذة النّتائج الإيجابيّة تحدث بغضّ النّظر عن نقص الوزن الحاصل من زيادة النّشاط البدني[272].

9-1-3- إنقاص الوزن: يُمكن أن يُحسّن إنقاص الوزن من الحساسيّة للأنسولين، ممّا يؤخّر أو حتّى يمنع التطوّر نحو الدّاء السّكّري نمط 2[272].

- يُعتبر إنقاص الوزن 5-10% من وزن الجسم الكلّي مع فعالية فيزيائيّة منتظمة يوميّاً حجر الأساس في معالجة ماقبل السّكّري، حيث أظهرت DPP (Diabetes Prevention Program) عام 2002 أنّ إنقاص وزن الجسم هو المشعر الأساسي لإنقاص حدوث الدّاء السّكّري نمط 2، إذ يُنقص تخفيض 1 كغ من وزن الجسم البدئي تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 بمعدّل 16%، ولكن تبقى مشكلة مطاوعة المرضى والإستمرار لتحقيق الهدف، حيث فقط 38% من المشاركين تمكّنوا من تحقيق الهدف بإنقاص الوزن 7% على الأقلّ في نهاية الدّراسة[274،235].
- كما يُمكن أن يُنقص تخفيض الوزن خطر المراضة القلبيّة الوعائيّة المترافقة مع الدّاء السّكّري نمط 2 وماقبل السّكّري بتخفيض الضّغط الشّرياني وتحسين شحوم الدّم[275].

- عندما تفشل التّداخلات بتعديل نمط الحياة بتحقيق نقص الوزن يُمكن استخدام المعالجة الدّوائيّة لتحقيق هذا الهدف.

9-1-4- التّدخين والكحول: يزيد التّدخين من خطر تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 عند مرضى ماقبل السّكّري، حيث يزداد إلى أكثر من 3 أضعاف منه عند غير المدخّنين، لأنّ التّدخين يُنقص بشكل مباشر من قدرة الجسم على استخدام الأنسولين، كما يُغيّر من توزّع الشّحوم في الجسم، وبذلك يميل المدخّن إلى بدانة التّفّاحة[272].

- كما أنّ التّدخين يزيد خطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة عند ترافقه مع ماقبل السّكّري، ويزيد حدوث وشدّة الإختلاطات الوعائيّة الدّقيقة للدّاء السّكّري نمط 2[276].
- من هنا أهمّيّة التّوقّف عن التّدخين والكحول عند مرضى ماقبل السّكّري[272].

9-2- التّداخلات الدّوائيّة: تُعطى المعالجة الدّوائيّة لمرضى ماقبل السّكّري غير القادرين أو الذين لا يريدون تعديل نمط الحياة أو يستجيبون لها بشكل غير مناسب بعد 3-6 أشهر، أو للذين لديهم خطر كبير لحدوث الدّاء السّكّري[8].

من أكثر الأدوية استعمالاً:

9-2-1- الميتفورمين: يُعتبر الميتفورمين من مجموعة البيغوانيدات، وهو خط العلاج الأوّل عند مرضى ماقبل السّكّري، حيث يُحسّن من قدرة الأنسولين على تثبيط الإنتاج الكبدي الزّائد من الغلوكوز في حالة الصّيام وبعد الوجبات، ويزيد من قبط الغلوكوز المحيطي، ويُنقص إنتاج الغلوكوز الكبدي بإنقاصه استحداث الغلوكوز وبدرجة أقلّ يُنقص تحلّل الغليكوجين. كما يُساعد الأنسولين في تثبيط إنتاج الغلوكوز الكبدي بعد الوجبات، وبهذا يُعتبر الميتفورمين فعّالاً في تخفيض مستويات الغلوكوز الصّيامي وبعد الوجبات، كما أنّ له تأثيرات إيجابيّة على مكوّنات المتلازمة الإستقلابيّة[277].

- يُستخدم الميتفورمين بشكل واسع عالميّاً في مرحلة ماقبل السّكّري، بسبب رخص ثمنه، أمانه النّسبي، القدرة على تحمّله من قبل المرضى وعمره الطّويل في معالجة الدّاء السّكّري[235].
- أظهرت دراسة DPP عام 2002 أنّ الميتفورمين يُخفّض التطوّر باتجاه الدّاء السّكّري بمعدّل 31% بعد 2,5 عاماً من المتابعة، وهو أكثر فعاليّة عند الشباب والبدينين، حيث تمّ استخدام جرعة 850 مغ مرّتين يوميّاً[235].

- كما سجّلت دراسة IDPP عام 2006 نقصاً بمعدّل 26% في حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 عند المعالجين بالميتفورمين بجرعة دنيا 250 مغ مرّتين يوميّاً بالمقارنة مع مجموعة البلاسيبو[266].
- وهناك دراسة أكثر حداثة وهي DPPOS عام 2009 حيث أظهرت تحسّناً ثابتاً ودائماً على المعالجة بالميتفورمين استمرّت لمدّة 10 سنوات[278].

9-2-2- الأكاربوز: وهو من مجموعة مثبّطات α غلوكوزيداز α glucosidase inhibitors، يعمل على تأخير امتصاص الكربوهيدرات من الأمعاء، كما يُنقص حدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة ويُنقص التطوّر نحو الدّاء السّكّري نمط 2 عند مرضى IGT[8،279،280].

- أجريت دراسة STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) عام 2002 حيث أعطت المشاركين مع IGT الأكاربوز 100 مغ 3 مرّات يوميّاً وأظهرت أنّ مجموعة الأكاربوز حدث لديهم نقصاً في معدّل حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 بمعدّل 25% بالمقارنة مع مجموعة البلاسيبو، بالإضافة إلى دوره في إنقاص الأمراض القلبيّة الوعائيّة واحتشاء العضلة القلبيّة وارتفاع الضّغط الشّرياني، كما أنّه يُمكن أن يُنقص سماكة الطّبقة الباطنة للشّريان السّباتي بالمقارنة مع البلاسيبو ومن هنا تأثيراته في المعالجة، وتحدث هذه النّتائج الإيجابيّة بغضّ النّظر عن الجنس والعمر وBMI، ولكن تأثيراته الجانبيّة الهضميّة تجعل بعض المرضى غير قادرين على تحمّله[10،270،281].

9-2-3- التيازوليدينديون Thiazolidindione (TZDs): قُدّمت هذه المجموعة في عام 1996 لعلاج الدّاء السّكّري نمط 2، ثمّ أخذت الموافقة حديثاً من قبل (FDA) U. S. Food and Drug Administration لعلاج ماقبل السّكّري والمتلازمة الإستقلابيّة والحالات التي تكون فيها المقاومة للأنسولين جزءاً أساسيّاً من الفيزيولوجيا المرضيّة مثل المبيض متعدّد الكيسات PCO[282].

- يُعتبر حاليّاً البيوغليتازون المركّب الوحيد المتوفّر للإستخدام من هذه المجموعة في الولايات المتّحدة الأمريكيّة، حيث سُحب التروغليتازون من الأسواق لتأثيراته السّمّيّة الكبديّة منذ عام 2000، كما سُحب فيما بعد الرّوزغليتّازون بسبب احتمال إحداثه قصور قلب احتقاني.

9-2-3-1- تأثيرات الـ TZDs[283]:

1. يزيد التيازوليدينديون من الحساسيّة المحيطيّة للأنسولين في العضلات، النّسيج الشّحمي والكبد.
2. يُنقص إنتاج الغلوكوز الدّاخلي المنشأ بعد الوجبات.
3. يُمكن أن تُسبّب ارتفاعاً في مستوى HDL ونقصاً في مستويات الشّحوم الثّلاثيّة[279].
4. تُثبّط إطلاق الحموض الدّسمة free fatty acid من الكبد.

5. لها تأثيرات مفيدة على وظيفة خلايا β: وهذه الآليّة غير مفهومة بشكل كامل، ولكن يُمكن أن تكون بسبب تحسين استقلاب الحموض الدّسمة الحرّة، أو إنقاص التّأثير السّمّي لها في الدّوران، ممّا يُسبّب تحسين وظيفة خلايا β الإفرازيّة.
6. لها تأثيرات واقية قلبيّة بغضّ النّظر عن تأثيرها الخافض لسكّر الدّم: بسبب خصائصها المضادّة للأكسدة، المضادّة للالتهاب و الحاصرة لقناة الكالسيوم[284].
7. تُحسّن عوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة مثل ارتفاع الضّغط الشّرياني واضطرابات شحوم الدّم[285].

تُعتبر هذه المجموعة فعّالة في الوقاية من الدّاء السّكّري بمعدّل 62-72% عند المرضى عاليي الخطورة، ومع ذلك يبقى استخدامها في مرحلة ماقبل السّكّري مثار جدل بسبب تأثيراتها الجانبيّة[286،8].

9-2-3-2- آليّة عمل الـ TZDs:

يرتبط التّيازوليدينديون بمستقبلاته (PPARɤ) peroxisome proliferators activated receptors، التي توجد في الكبد، النّسيج الشّحمي، العضلات الهيكليّة، القلب، الخلايا العضليّة الملساء، الخلايا البطانيّة للجملة الوعائيّة، الكلية والأمعاء[287].

ينتج عن تفعيل هذه المستقبلات تأثيرات وعائيّة واستقلابيّة.

9-2-3-3- البيوغليتّازون:

يُعتبر البيوغليتازون الدّواء الوحيد الذي يستخدم من هذه المجموعة في الوقت الحالي، ولكن يُمكن أن يُسبّب تأثيرات جانبيّة غير مرغوبة مثل أمراض قلبيّة وعائيّة، مع زيادة خطورة تطوّر سرطان المثانة، بالإضافة إلى كسب الوزن واحتباس السوائل التي تقود إلى الوذمة و/أو قصور القلب عند الأشخاص المؤهّبين مع زيادة خطر كسور العظام[288-290].

لا يزيد البيوغليتّازون من إحداث نوب نقص سكر الدّم ويمكن أن يكون أكثر تحمّلاً من السلفونيل يوريا والميتفورمين[289].

- أظهرت دراسة متطوّرة مجراة عليه The Pioglitazone in the Prevention of Diabetes (PIPOD) عام 2006 نقصاً في حدوث الدّاء السّكّري أكثر من 50% عند النّساء مع سوابق سكّري حملي[291].

- بالإضافة إلى وجود دراسة أخرى ACT NOW (Actos Now for Prevention of Diabetes) أجريت عام 2009 على مرضى IGT، حيث أظهرت نقصاً بمعدّل 81% في تطوّر IGT إلى الدّاء السّكّري نمط 2[292].
- وهناك دراسات أخرى عديدة أجريت على الرّوزغليتازون لن نتحدّث عنها هنا باعتباره سُحب من الأسواق[293].

9-2-4- مثبّطات DPP-4: Dipeptidyl Peptidase -4 inhibitors وهي أصناف حديثة نسبيّاً من خافضات السّكّر الفمويّة، قُدّمت عام 2006، حيث بدأت الأبحاث حولها انطلاقاً من الأبحاث السّابقة التي أجريت في بداية القرن الماضي، عندما لوحظ وجود عوامل تُفرز من الأمعاء، وبالتّالي تمّ اكتشاف Glucagone-like-peptide-1 (GLP-1) و GIP المفرزان من الخلايا المخاطيّة المعويّة استجابة لتناول الطّعام، تُسمّى الإنكريتين ومن ثمّ اكتشاف التّأثير الإنكريتيني[295،294].

يزول تأثير كلا الببتيدين بواسطة أنزيم dipeptidyl peptidase-4 الموجود بشكل واسع في العديد من المواقع ومن ضمنها الخلايا البطانيّة لشريّنات الأمعاء الدّقيقة، وكنتيجة لذلك يصبح معظم GLP-1 و GIP غير فعّالاً خلال فترة قصيرة قبل الوصول إلى الدّوران الجهازي[295].

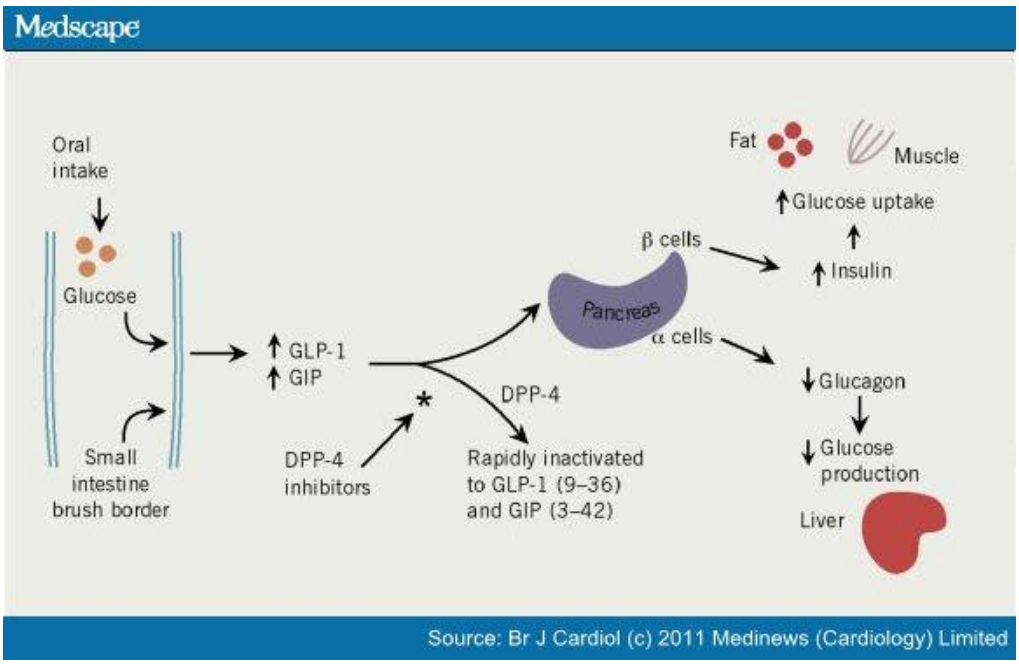
9-2-4-1- آليّة تأثير مثبّطات DPP-4:

تُثبّط مثبّطات DPP-4 عمل أنزيم DPP-4 وبالتّالي تُثبّط تدرّك GLP-1 وتعزّز التّراكيز الدّورانيّة له وتزيد من تأثيره، وتقوم بفعلها الأساسي عن طريق تنظيم إفراز الأنسولين والغلوكاغون[296]. شكل (16):

يوجد حاليّاً ثلاثة أنواع من الأدوية متوفّرة في الإستخدام السّريري وهي:

Sitagliptin، Vildagliptin، Saxagliptin.

أظهرت الدّراسات المجراة على هذه المجموعة الدّوائيّة أنّها تُنقص HbA1c بمقدار 0,6-0,7% عندما تُستخدم كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع الميتفورمين أو السّلفونيل يوريا أو كلاهما، بالإضافة إلى أنّها محايدة من ناحية الوزن أو على الأقلّ لا تُسبّب زيادة وزن، وأيضاً لا تسبب نوب نقص سكر الدّم، كما أنّها فعّالة جزئيّاً عند مرضى ماقبل السّكّري في الوقاية من الدّاء السّكّري نمط 2، كما تُعتبر جيّدة التّحمّل وليس لها تأثيرات جانبيّة هضميّة غير مرغوبة أو وذمة[296،295].



شكل رقم (16) يُظهر تأثيرات مثبّطات DPP-4

المصدر: J Cardiol (C) 2011 Medinews (Cadiology)

9-2-4-2- تأثير مثبّطات DPP-4 على HbA1c:

نُشرت دراسة تحليليّة من قبل Monami وزملائه عام 2010 أكّدت أنّ هذه المجموعة من الأدوية تُنقص HbA1c حوالي 0,7% بالمقارنة مع البلاسيبو، وتكون هذه الفعاليّة متشابهة سواء باستخدامها كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع أدوية أخرى[297].

9-2-4-3- تأثير مثبّطات DPP-4 على وزن الجسم:

أظهرت الدّراسات على تأثير هذه الأدوية على وزن الجسم وجود نتائج متغايرة ولكن عموماً تأثيرها محايد أو على الأقل لا تُسبّب زيادة وزن [298].

9-2-4-4- تأثيرات مثبّطات DPP-4 القلبيّة الوعائيّة:

نُشرت في السّنوات الأخيرة عدّة دراسات حول التّأثير الواقي لمثبّطات DPP-4 على القلب، حيث وجد أنّ معالجة المرضى السّكّريّين نمط 2 المصابين بأمراض قلبيّة إكليليّة بـ Sitagliptin يُحسّن وظيفة القلب و تروية الشّرايين الإكليليّة[299].

- أُجريت دراسة من قبل Frederich وزملائه عام 2010 تتعلّق بتأثير Saxagliptin على المراضة والوفيّات القلبيّة الوعائيّة، حيث أظهرت عدم وجود زيادة في المراضة والوفيّات القلبيّة الوعائيّة، بل على العكس يُمكن أن توجد فائدة ولكنّها غير هامّة إحصائيّاً[300].
- كما أظهر Mistry وزملاؤه عام 2008 أنّ الـ Sitagliptin يُسبّب تخفيضاً هامّاً إحصائيّاً في الضّغط الشّرياني بمقدار 2-3 ممز للضّغط الإنقباضي و 1,6-1,8 ممز للضّغط الإنبساطي، ومع ذلك مانزال بحاجة إلى دراسات معمّقة على فترات زمنيّة أطول لإثبات هذا التّأثير[301].
- تملك مثبّطات DPP-4 تأثيرات على عوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة، حيث أظهر Matikainen وزملاؤه عام 2006 أنّ المعالجة بـ Vildagliptin لمدّة 4 أسابيع يُحسّن شحوم الدّم بعد الطّعام[302].

وبالتّالي أعطت هذه الدّراسات الأمل أنّ هذه المجموعة من الأدوية لها تأثير إضافي لتأثيرها الخافض لسكّر الدّم وهو التّأثير المفيد على الوظيفة القلبيّة الوعائيّة.

9-2-4-5- تأثير مثبّطات DPP-4 على البنكرياس:

أظهرت دراسات مجراة على الحيوانات أنّ مثبّطات DPP-4 يُمكن أن تزيد من كتلة خلايا بيتّا البنكرياسيّة وتُحافظ على وظيفتها[296].

9-2-4-6- الآثار الجانبيّة لمثبّطات DPP-4:

- يُمكن أن تكون الآثار الجانبيّة الأكثر شيوعاً لدى استخدام هذه الأصناف هي زيادة نسبة الإنتانات خاصّة التهاب الأنف والبلعوم والتهاب المجاري البوليّة[295].
- أُجريت دراسات على المعالجة بـ Sitagliptin كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع أدوية أخرى بيّنت أنّ الآثار الجانبيّة المشاهدة مشابهة للبلاسيبو، كما أنّ إيقاف العلاج بسببها مشابهة للبلاسيبو أيضاً[303].
- بالإضافة إلى أنّها لا تُستخدم في القصور الكلوي باستثناء Saxagliptin الذي يُمكن استخدامه بجرعة صغيرة[295].

- شوهد حدوث التهاب بنكرياس حاد عند المعالجة بـ Sitagliptin عند 21% من المرضى، حيث تطلّب الإستشفاء عند 66% منهم، ومع ذلك تبقى العلاقة السّببيّة بينها وبين التهاب البنكرياس الحاد غير مثبتة بعد، خاصّة عند السّكّريّين حيث يُعتبر الدّاء السّكّري نمط 2 عامل خطر لالتهاب البنكرياس الحاد، بالإضافة إلى وجود ارتفاع الكولسترول والشّحوم والبدانة الموجودة عند 51% من الحالات في الولايات المتّحدة الأمريكيّة، ومع ذلك تُشير الدّراسات السريريّة إلى عدم وجود فرقاً هامّاً إحصائيّاً في نسبة حدوث التهاب البنكرياس الحاد بالمقارنة مع مجموعة الشّاهد[304،303].
- سُجّلت أيضاً بعض الآثار النادرة ولكنّها موجودة، مثل بعض الإرتكاسات التّحسّسيّة متضمّنة ارتكاسات تأقيّة، وذمة وعائيّة وجفاف الجلد وتقشّره مثل في متلازمة ستيفن جونسون، وتُشاهد هذه الإرتكاسات بشكل نموذجي بعد 3 أشهر من المعالجة خاصّة بـ Sitagliptin[305].
- وتكون الآثار الجانبيّة أكثر شدّة مع المعالجة بـ Vildagliptin حيث يُمكن حدوث سعال شديد ووذمة محيطيّة، كما يُمكن أن يحدث مع الجرعات العليا ارتفاع خمائر الكبد[305].
- كما وجد في دراسات تحليليّة عام 2010 عدم حدوث نقص سكّر الدّم بالإضافة إلى عدم زيادة خطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة عند أيّ من هذه المجموعة[300].

9-2-5- مشابهات GLP-1: ظهرت حديثاً زمرة دوائية تعتمد على جهاز الانكريتين، تحاكي شادّات مستقبل GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor) داخلي المنشأ وبالتالي تحرّض إفراز الأنسولين البنكرياسي المحَرّض بالغلوكوز ويثبّط إفراز الغلوكاغون ويبطئ إفراغ المعدة وينقص الشهيّة، وبذلك تكمن فائدتها الرئيسية في إنقاص الوزن الذي قد يكون بسيطاً في معظم المرضى ولكن يمكن أن يكون مهمّاً عند البعض، كما أنّها لا تسبّب نوب نقص سكر الدم، وقد أُجريت دراسات حديثة عليها في الوقاية من الدّاء السّكّري [306].

- أوّل دواء وجد في هذا الصّنف هو Exenatide ويُعطى حقناً مرّتين يوميّاً[306].
- هناك دواء آخر حديث من هذه المجموعة Liraglutide يُعطى حقناً مرّة واحدة يوميّاً[306].
- ولكنّ العامل المحدّد الأساسي في هذه المركّبات هو الحاجة إلى حقنها يوميّاً ممّا يُسبّب نقصاً في مطاوعة المرضى، وهذه يُمكن تلافيها حديثاً بوجود المركّبات مديدة التّأثير التي تتطلّب حقناً أسبوعيّاً أو شهريّاً، بالإضافة إلى غلاء ثمنها[306].

9-2-6- الأورليستات: وهي من مجموعة مثبّطات الليبّاز المعدي المعوي، يعمل على تعطيل الأنزيمات البنكرياسيّة والمعديّة، وبالتّالي يمنع امتصاص الدّسم من الأنبوب الهضمي، ويُستخدم لإنقاص الوزن، وتمّ منحه التّرخيص في الولايات المتّحدة الأمريكيّة في العام 1999 ، كما أنّه يمنع تطوّر ماقبل السّكّري إلى الدّاء السّكّري نمط 2[8].

- درست دراسة The XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) عام 2004 فعاليّة الأورليستات على حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 عند مرضى IGT البدينين مع المتابعة لمدّة 4 سنوات، فوجدت هذه الدّراسة نقصاً في معدّل حدوث الدّاء السّكّري بمعدّل 37% عند مرضى IGT بجرعة 120 مغ 3 مرّات يوميّاً[307].
- وسجّلت دراسة أخرى عام 2007 نقصاً في معدّل تطوّر IGT أو IFG إلى الدّاء السّكّري نمط 2 من 10,9% إلى 5,2%[308].
- وهناك دراسة مراجعة لـ 28 دراسة مقارنة بين الأورليستات والبلاسيبو نُشرت عام 2004 وجدت تخفيضاً للوزن بمعدّل 3,9 كغ عند المعالجين بالأورليستات ذوي الخطر المنخفض للأمراض القلبيّة الوعائيّة، مقابل 2,5 كغ عند مرضى الدّاء السّكّري نمط 2، ونقصاً بمعدّل 2 كغ عند ذوي الخطر العالي لحدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة[309].
- كما أظهرت دراسة حدوث نقصاً في الخضاب الغلوكّوزي عند المرضى المعالجين بالأورليستات بمعدّل 1,1% بالمقارنة مع 0,2% في مجموعة الشّاهد، كما أظهرت انخفاضاً في الوزن بمعدّل 5% من وزن الجسم[280].
- ولكن تأثيراته الجانبيّة الهضميّة من الإنتفاخ، الغازات والبراز الدّهني تجعله قليل التّحمّل من قبل المرضى.
- ومع ذلك مازلنا بحاجة لدراسات أكثر على فعاليّة الأورليستات.

9-2-7- Lorcaserin: تمّت المصادقة عليه في الولايات المتّحدة الأمريكيّة في العام 2012 لاستخدامه في تخفيض الوزن، وهو مشابه سيروتونين نوعي ويعمل على تعزيز تخفيض الوزن ويعطي إحساساً بالشّبع[310].

- يُستخدم عند البدينين مع BMI ≥ 30 كغ/م^2 أو عند زائديّ الوزن مع BMI ≥ 27 كغ/م^2 مترافقة مع حالة أو أكثر من عوامل الخطر مثل اضطراب شحوم الدّم، ارتفاع الضّغط الشّرياني، عدم تحمّل الغلوكّوز، CVD أو انقطاع التنفّس المفاجئ أثناء النّوم[310].
- في 3 دراسات متطوّرة تضمّنت 7190 مريضاً معالجاً بـ 10 مغ لوركاسيرين لمدّة عامين، حدث نقصاً في الوزن حتّى 5% من وزن الجسم البدئي عند 47,1% مقابل 22,6% من المعالجين بالبلاسيبو، كما حدث انخفاضاً قليلاً لكنّه هامّاً في BMI، WC، شحوم المصل، الضّغط الشّرياني الإنقباضي والإنبساطي ونوعيّة الحياة، كما شوهدت تأثيرات مفيدة على سكّر الدّم الصّيامي، المقاومة للأنسولين، أنسولين المصل الصّيامي و المشعرات الإلتهابيّة حول خطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة مثل CRP والفيبرينوجين[310].

9-2-8- Phenteramine: يُستخدم بالمشاركة مع Topiramate، ولهما عمر طويل في الإستخدام (< 50 عاماً لـ Phenteramine و > 13 عاماً لـ Topiramate).

- آليّة تأثير هذه المشاركة هي في التّأثير القهمي لـ Phenteramine من خلال تحرّر النّورإيبينفرين الوطائي، و زيادة الإحساس بالشّبع بسبب نقص حركيّة الأنبوب الهضمي ، زيادة صرف الطّاقة وتغيّرات في حاسّة الذوق بالنّسبة لـ Topiramate.
- تُستخدم هذه المشاركة عند البدينين BMI ≥ 30 كغ/م^2 أو عند زائديّ الوزن BMI ≥ 27 كغ/م^2 خاصّة عندما تترافق مع عوامل خطر أخرى[311].
- تُعتبر هذه الأدوية مضاد استطباب عند مرضى الزّرق، فرط نشاط الدّرق، في حال وجود قصّة حديثة للسّكتات أو لأمراض قلبيّة كما أنّها مشوّهة للأجنّة مثبتة إذا أُعطيت خلال الثّلث الأوّل للحمل[312].
- أظهرت 3 دراسات متطوّرة لهذه المشاركة تحسّناً في مستويات سكّر الدّم، الضّغط الشّرياني، الأمراض القلبيّة الوعائيّة، المتلازمة الإستقلابيّة والمشعرات الإلتهابيّة[312].
- وحقّق 45-70% من المرضى المشاركين بهذه الدّراسات نقصاً في الوزن بمعدّل ≥ 5%[312].
- كما أظهرت هذه الدّراسات نقصاً بمعدّل 41% في المعدّل السّنوي لحدوث الدّاء السّكّري نمط 2 عند المعالجين بهذه المشاركة الدّوائيّة[312].

9-2-9- جراحة البدانة: تُسبّب الجراحة نقصاً في احتماليّة تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 عند البدينين BMI ≥ 40 كغ/م^2 أو من لديهم عوامل خطر أخرى، حيث أكّدت دراسات طولانيّة على المجازات المعديّة أنّه يُمكن أن يكون لها تأثيرات مفيدة على استقلاب الغلوكوز، الحساسيّة للأنسولين ووظيفة خلايا بيتّا[313].

ولكن مع ذلك لم تتمّ التّوصية بها من قبل American College of Endocrinology on the Prevention of Diabetes (ACE) لجميع مرضى ماقبل السّكّري[8]. حيث لم تعتبر أنّ المداخلة الجراحيّة على البدانة تُسبّب نقصاً هامّاً في خطر تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 بالإضافة إلى زيادة خطر الوفيّات والكلفة الماديّة[8،314].

- ولكن مع ذلك هناك دراسات عديدة أكّدت فعاليّة هذا الإجراء في الوقاية من الدّاء السّكّري[286].
- حيث قارنت دراسة سويديّة Swedish Obese Subjects (SOS) عام 2004 البدينين الذين خضعوا لجراحة البدانة مع المعالجين دوائيّاً، وسجّلت حدوث نقصاً في معدّل حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 بمعدّل 1% مقابل 8% لمجموعة الشّاهد بعد عامين، كما سجّلت انخفاضاً في سكّر الدّم بعد 10 سنوات في مجموعة الجراحة أكثر من مجموعة الشّاهد، ونقصاً في معدّل حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 بمعدّل 7% مقابل 24% لمجموعة الشّاهد[315].

بالإضافة إلى وجود مركّبات دوائيّة لاتستهدف فرط سكّر الدّم بشكل أساسي ولكنّها يُمكن أن تنقص خطر حدوث الدّاء السّكّري نمط 2، منها:

9-2-10- خافضات الضّغط الشّرياني:

أُجريت دراسات عديدة على مثبّطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين ACE (Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors)، وحاصرات مستقبلات الأنجوتنسين II (Angiotensin Receptor Blockers) أظهرت وجود نقصاً في معدّل حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 بمعدّل 25%[316]. كما في دراسة DREAM عام 2006 التي أعطت المرضى Ramipril بجرعة 10 مغ يوميّاً مقابل البلاسيبو[317].

- بالإضافة إلى دراسة أخرى حديثة NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) عام 2008، التي درست Nateglinide وهو محرّض لإفراز الأنسولين مع Valsartan وهو من حاصرات مستقبلات الأنجوتنسين ARBs على مرضى IGT مع وجود اختلاطات قلبيّة وعائيّة أو عوامل خطر قلبيّة وعائيّة، وكانت أوّل دراسة مجراة على مرضى ماقبل السّكّري لتقييم إمكانيّة الوقاية من الحوادث القلبيّة الوعائيّة، وكانت النّتيجة الإيجابيّة الوحيدة هي في إنقاص حدوث الدّاء السّكّري مع الفالسارتان بمعدّل 14% دون أي إنقاص للإختلاطات القلبيّة الوعائيّة خلال فترة متابعة 5 سنوات[318].
- وهناك دراسات أخرى على مثبّطات ACE مثل Captopril Prevention Project (APPP)، و Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)، و Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) كلّها أظهرت نقصاً في تطوّر الدّاء السّكّري.
- بالإضافة إلى دراسات مشابهة على ARBs مثل Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE)، و Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)، و Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM)[319].
- يُعتقد أنّ ACE و ARBs يُمكن أن تحفظ وظيفة البنكرياس خاصّة عند ترافق ارتفاع الضّغط الشّرياني وماقبل السّكّري.

9-2-11- فيتامين D: اقترحت دراسات قليلة وجود تأثيرات مفيدة لإضافة مركّبات Vit D في مرحلة ماقبل السّكّري، حيث يُمكن له أن يُحسّن إفراز الأنسولين ويزيد الحساسيّة للأنسولين[218].

- يُحسّن إعطاء $1,25(OH)_2D$ من إفراز الأنسولين لدى مرضى ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2 المشخّصين حديثاً، وقد لايكون مفيداً عند نفاذ خلايا بيتّا[320].

- في حين لم يترافق إعطاء فيتامين د مع أيّ تأثير على استقلاب الغلوكّوز والأنسولين حسب دراسة Tai عام 2008، وقد أجريت هذه الدّراسة على 37 بالغاً لديهم نقص فيتامين د وبدون داء سكّري، خضعوا لاختبار تحمّل الغلوكّوز الفموي OGTT، ثمّ أعطوا فيتامين د، وبعد أسبوعين أجري لهم OGTT آخر، لم يُشاهد أي اختلاف في مستويات السّكّر والأنسولين خلال OGTT قبل وبعد العلاج بفيتامين د لدى غير السّكّريّين، إلّا أنّ هناك بعض المحدّدات لهذه الدّراسة، وهي عدم وجود مجموعة شاهد، صغر مدّة مراقبة تأثير العلاج بفيتامين د، بالإضافة إلى صغر العيّنة المدروسة[321].

وتتعارض هذه النّتائج مع الدّور المفيد لفيتامين د في استقلاب الغلوكّوز والأنسولين، على الأقلّ، على المدى القصير.

ومع كل هذا، لا يوجد حتّى الآن دواء مرخّص للإستخدام في الوقاية من الدّاء السّكّري من قبل US Food and Drug Administration for the Prevention of Diabetes.

9-3- الوقاية من الإختلاطات الوعائيّة الكبيرة:

- تعديل نمط الحياة، إنقاص الوزن عند البدينين، التّخفيف من تناول الدّسم المشبعة والمهدرجة والكولسترول والصّوديوم وزيادة النّشاط البدني[322].
- استخدام أدوية لضبط عوامل خطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة، ويتضمّن هدف المعالجة اضطرابات شحوم الدّم وارتفاع الضّغط الشّرياني[322].
- في حال ترافق المتلازمة الإستقلابيّة والأمراض القلبيّة الوعائيّة يجب أن يكون هدف العلاج LDL Cholesterol < 70 مغ/دل، وهنا تُعتبر الستاتينات خط العلاج الأوّل لتحقيق الهدف، ثمّ حمض النّيكوتينيك، طارحات الحموض الصّفراويّة أو الإيزيتيمايب Ezetimibe[323].
- وفي حال عدم وجود أمراض قلبيّة وعائيّة مرافقة يكون هدف العلاج LDL < 100 مغ/دل، وهنا عادة ماتكون الستاتينات لوحدها كافية لتحقيق الهدف في معظم المرضى[324].
- بينما يكون هدف HDL < 40 مغ/دل عند الذّكور و < 50 مغ/دل عند الإناث، وهنا تكون المعالجة لتحقيق هذا الهدف بالفيبرات أو النّياسين [286].
- يكون انخفاض HDL شائعاً عند مرضى ماقبل السّكّري، ويُعتبر حمض النّيكوتينيك فعّال في رفع مستواه، ولكنّه يزيد المقاومة للأنسولين ويُمكن أن يُسرّع ظهور الدّاء السّكّري نمط 2[286].
- يجب تخفيض الضّغط الشّرياني إلى < 130/85 ممز ويُفضّل < 120/80 ممز. حيث يُمكن إعطاء أيّ من خافضات الضّغط الشّرياني مثل مثبّطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين، حاصرات مستقبلات

الأنجوتنسين، حاصرات الكالسيوم، كما يُمكن للمشاركة الدّوائيّة لأكثر من دواء أن تكون ضروريّة لتحقيق الهدف في ضبط الضّغط الشّرياني، مع تجنّب المدرّات التيازيديّة وحاصرات بيتّا لأنّها يُمكن أن ترفع مستوى سكّر الدّم وتُنبئ بتطوّر الدّاء السّكّري، ولكن يبقى الخلاف فيما إذا كان هذا التّأثير له أهمّيّة سريريّة عند مرضى ماقبل السّكّري[325].

- يوصى بإعطاء جرعة منخفضة من الأسبيرين (75-162 مغ يوميّاً) للوقاية الثّانويّة من الأمراض القلبيّة الوعائيّة، وللوقاية الأوّليّة للمرضى ذوي الخطورة العالية، مع أنّ هناك دراسات عديدة أظهرت عدم جدوى إعطاء الأسبيرين عند المرضى السّكّريّين الموضوعين على خافضات سكّر الدّم، ولكن يُمكن أن يكون مفيداً عند مرضى ماقبل السّكّري الموضوعين على الحمية فقط مع عدم وجود مضادّات استطباب هضميّة أو أيّ حالة نزفيّة لاستخدامه[324،8].

9-4- الوقاية من اختلاطات الأوعية الدّقيقة:

الطّريقة الوحيدة للوقاية أو تأخير اختلاطات الأوعية الدّقيقة عند مرضى ماقبل السّكّري هي في الوقاية أو تأخير تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2، ولكن لسوء الحظّ لا توجد طريقة مثبتة حتّى الآن يُمكن أن تمنع التّدهور المترقّي في وظيفة خلايا بيتّا عند من سيطوّرون داء سكّري نمط 2، ولهذا يجب أن تكون الأولويّة لإنقاص المقاومة للأنسولين، وهذا يُمكن تحقيقه بتعديل نمط الحياة لوحدها أو بالمشاركة مع الميتفورمين كما أظهرت DPP، ولكن هذا بحاجة إلى دراسات سريريّة أعمق لتأكيد فعاليّة هذه المقاربة في حدوث الإختلاطات الوعائيّة الدّقيقة[235].

الدراسة العمليّة

1- أهميّة البحث:

يوجد عوامل خطر متعدّدة لما قبل السّكّري تختلف من بلد لآخر ومن مجموعة سكّانيّة أو عمريّة لأخرى، لذا لا يُمكن تعميم نتائج دراسة أجريت في الصّين مثلاً على المجموعة السّكّانيّة في سوريا بشكل مطلق بل هناك بعض الخصوصيّة والإختلاف لكل مجموعة سكّانيّة.

ولعدم وجود دراسات كافية في سوريا تتقصّى معدّل انتشار ما قبل السّكّري و عوامل الخطر المرتبطة به، كان من المهم إجراء مسح يمكن أن يكون جزءاً من أنظمة المسح الطّبّي العام الرّوتيني للكشف المبكر عنه وتصميم استراتيجيّات صحّة عامّة للوقاية وإنقاص المراضة المرتبطة به بإجراء التداخلات المناسبة للمرضى.

ولذلك دُرس في هذا البحث معدّل انتشار ما قبل السّكّري و نسب انتشار عوامل خطر الإصابة لدى عيّنة من السّوريّين وتمّت مقارنة نتائجه بما قدّمته الدّراسات العالميّة، وذلك لوضع الخطط الوقائيّة اللازمة للكشف المبكّر عن ماقبل السّكّري قبل أن يتطوّر إلى الدّاء السّكّري نمط 2 والاختلاطات الحادّة والمزمنة المعروفة.

2- أهداف البحث:

تهدف الدّراسة إلى:

1- معرفة معدّل انتشار ما قبل السّكّري لدى عيّنة من السّوريّين.
2- دراسة انتشار عوامل الخطر المرتبطة بما قبل السّكّري لدى المشاركين.
3- الكشف عن الحالات غير المُشخّصة للمرض.

3- تصميم الدّراسة:

3-1- نمط الدّراسة: pilot study، مقطعيّة عرضيّة (cross-sectional study)، على أشخاص أصحّاء ظاهريّاً.

3-2- مكان الدّراسة: مشفى الأسد الجامعي بدمشق.

3-3- زمن الدّراسة: استمرّت الدراسة من آذار 2014 حتّى كانون الأوّل 2015.

.

4- عيّنة الدراسة:

تمّت دراسة الأشخاص البالغين الأصحّاء ظاهريّاً المراجعين مشفى الأسد الجامعي بدمشق، بالإضافة لمرافقي المرضى، طلّاب الطّب وعناصر التّمريض وأطبّاء الدّراسات العليا، ممّن يزيد عمرهم على 18 عاماً ومن الجنسين، وكان حجم العيّنة 601 حالة ممّن حقّقوا معايير الإشتمال.

4-1- معايير الاشتمال:

البالغين بعمر ≤ 18 عاماً من الجنسين.

4-2- معايير الاستبعاد:

1- وجود قصّة داء سكّري نمط 2 مشخّص.
2- وجود أمراض دمويّة: فقر دم – اضطرابات تؤثّر على الكريّات الحمراء – نزوف....

5- طرائق الدراسة:

5-1- حشد العيّنة:

5-1-1- المقابلة:

- ❖ حشدنا العيّنة في شعبة أمراض الغدد الصّمّ في مشفى الأسد الجامعي بدمشق، في الفترة الواقعة بين شهري آذار 2014 وكانون الأوّل 2015.
- ❖ تمّ إخبار جميع المشاركين بتفاصيل الدّراسة وأنّه سيحافَظ على البيانات بشكل سرّيّ وتمّ أخذ موافقتهم عليها، والتّوقيع على الموافقة المستنيرة الخطّيّة الخاصّة بذلك وفق النّموذج المرفق.
- ❖ أخذت قصّة سريريّة مفصّلة للمشاركين متضمّنة:
  - ✓ العمر و الجنس (ذكر أو أنثى) و مكان السّكن (مدينة أو ريف).

- ✓ السوابق المرضيّة: مثلاً وجود ارتفاع ضغط شرياني، أمراض قلبيّة وعائيّة، أو أيّ حالة يُمكن اعتبارها اختلاطاً للدّاء السّكّري.
- ✓ الحالة العائليّة (متزوّج أو أعزب).
- ✓ القصّة العائليّة: وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري عند أقرباء الدّرجة الأولى (أب، أم، أخوة).
- ✓ المستوى التّعليمي:

  تعليم متقدّم: جامعي أو ثانوي.

  تعليم ماقبل ثانوي: اعدادي، ابتدائي أو أمّي.
- ✓ العمل.
- ✓ نمط الغذاء المتناول: تناول دسم مشبعة، طبخ منزلي أو جاهز، الطّبخ بالسّمنة أو بالزّيت.
- ✓ التّدخين: غير مدخّن أو مدخّن.
- ✓ الكحول: يتناول الكحول أو لا يتناول.
- ✓ النّشاط البدني اليومي: المشي الأسبوعي ومدّته.
- ✓ وجود قصّة سكّري حملي سابق.
- ✓ القصّة الدّوائيّة: تناول أدوية تؤثّر على استقلاب الغلوكوز(مذكورة سابقاً).

5-1-2- الفحص السّريري:

طلبنا من جميع المشاركين في الدّراسة البقاء بملابس خفيفة ونزع الحذاء لإجراء الفحص السّريري الذي يتضمّن:

- ❖ وزن الجسم بالكيلوغرام باستخدام جهاز seca-Germany، مع التّقريب إلى أقرب 1 كغ.
- ❖ طول الجسم بالسّنتيمتر باستخدام الجهاز السّابق نفسه، بعد وقوف المشارك بشكل مستقيم والكاحلان متلامسان، والرّكبتان والعمود الفقري بشكل مستقيم، مع استخدام مسطرة معدنيّة مثبّتة بالجهاز أفقيّة تلامس قبّة الرّأس، ومع التّقريب إلى أقرب 1 سم.
- ❖ تمّ حساب مشعر كتلة الجسم BMI: نسبة الوزن بالكيلوغرام إلى مربّع الطّول بالمتر المربّع (كغ/م^2).
- ❖ محيط الخصر بالسّنتيمتر WC: باستخدام شريط القياس في منتصف المسافة بين أسفل الحافّة الضّلعيّة السّفليّة والعرف الحرقفي في وضعيّة الوقوف، بشكل أفقي موازٍ للأرض، بعد الطّلب من المشارك رفع القميص وفي نهاية الزّفير، ومع التّقريب إلى أقرب 1 سم.
- ❖ محيط الورك بالسّنتيمتر: باستخدام شريط القياس على مستوى الحدبة الإسكيّة (Ischial Tuberosity)، بوضعيّة الوقوف ومع التّقريب إلى أقرب 1 سم.

❖ تمّ حساب نسبة محيط الخصر إلى الورك WHR.

❖ تمّ قياس الضّغط الشّرياني BP بالميلليمتر زئبقي: بوضعيّة الجلوس بعد خمس دقائق من راحة المشارك، باستخدام جهاز الضّغط الهوائي Alpk2، وشُخّص ارتفاعه بـ > 130 /85 مم زئبق[190].

❖ اعتمدنا في تعريف البدانة وزيادة الوزن على معايير منظمة الصحّة العالميّة WHO بـ BMI ≥30 و BMI ≥25 كغ/م^2 على الترتيب[326].

وقدّرت البدانة الحشويّة حسب IDF بـ WC > 90 سم عند الرّجال و > 80 سم عند النّساء[179].

كما شخّصت حسب NCEP بوجود WHR > 0,9 عند الرّجال و > 0,8 عند النّساء[180].

5-1-3- التّحاليل المخبريّة:

❖ تمّ سحب عيّنة من الدّم الوريدي من كل مشارك على أنابيب Vaccutainer (10 مل) بعد صيام لمدّة 10-12 ساعة، وحُفظت العيّنات في درجة حرارة 4°C حتّى إجراء التّحاليل المخبريّة المطلوبة.

❖ وضعت عيّنات الدّم في ثلاثة أنابيب:

الأوّل: يحوي مادّة EDTA كمانع تخثّر لإجراء تعداد عامّ وصيغة والخضاب الغلوكّوزي HbA1c.

والثّاني: يحوي مادّة الليتيوم لمعايرة سكّر الدّم – الشّحوم الثّلاثيّة TG – الكولسترول الكلّي TC – الكولسترول عالي الكثافة High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL) – الكولسترول منخفض الكثافة Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL).

وتمّ إجراء سكّر الدّم بعد ساعتين من تناول الطّعام.

والثّالث: جاف لمعايرة أنسولين المصل والهرمون الحاثّ لهرمون الدّرق Thyroid Stimulating Hormone (TSH).

❖ تمّ تثفيل العيّنات في مخبر مستشفى الأسد الجامعي بدمشق، وأجريت التّحاليل التّالية على المصل على جهاز (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) Roche/ Hitachi 912 autoanalyzer:

☒ سكّر الدّم: وفق طريقة GOD-PAP (glucose oxidase peroxidase method) (مقياس اللون الأنزيمي) enzymatic colorimetric assay.

☒ الشّحوم الثّلاثيّة TG: وفق طريقة GPO-PAP (Glycerol phosphate oxidase method) (مقياس اللون الأنزيمي) enzymatic colorimetric assay.

☒ الكولسترول الكلّي TC: وفق طريقة Cholesterol oxidase method.

☒الكولسترول عالي الكثافة (HDL) High Density Lipoprotein Cholesterol: وفق طريقة PEG-cholesterol oxidase method.

☒الكولسترول منخفض الكثافة Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL): Cholesterol oxidase metod باختبار مقياس اللون الأنزيمي.

❖كما أجريت التّحاليل التّالية على جهاز Elecsys 2010 analyzer, Roche Diagnostics Gmbh, Mannheim في مخبر مشفى الأسد الجامعي:

☒الأنسولين: وفق طريقة electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA).

☒الهرمون الحاثّ لهرمون الدّرق Thyroid Stimulating Hormone (TSH): وفق طريقة electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA).

❖وأجريت معايرة الخضاب الغلوكّوزي في مخبر مشفى المواساة الجامعي بعد حفظه بدرجة حرارة 2+ - 8+ درجة مئويّة لمدّة 7 أيّام كحدّ أقصى، على جهاز I-CHROMA™ باستخدام كيت Boditech Med Incorporated، بتكنولوجيا المقايسة المناعيّة التّألّقي fluorescence immunoassay، وبشكل خاصّ طريقة الكشف المناعي التّنافسي competition immune-detection.

❖اعتمدنا في تشخيص ما قبل الدّاء السّكّري على[119]:

- ✓ سكّر دم صيامي 100-125 مغ/دل.
- ✓ أو سكّر دم بعد ساعتين من تناول الطّعام 140-199 مغ/دل.
- ✓ أو قيمة Hb1C = 6,4-5,7%.

❖وتمّ حساب المقاومة للأنسولين بـ HOMA-IR بـ Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) وفق المعادلة التّالية [327]:

HOMA-IR = الأنسولين (ميكروووحدة/مل) * سكّر الدّم (مغ/دل) / 405

❖وتعرّف المقاومة للأنسولين بقيمة أنسولين صياميّة ≤ 20 ميكروووحدة/ مل[193].

5-2- التّحليل الإحصائي:

- ❖ تمّ تقسيم المرضى المحقّقين لشروط الدّراسة إلى مجموعتين:
  المجموعة A: مجموعة ما قبل السّكّري.
  المجموعة B: مجموعة الأشخاص ذوي سكّر الدّم الطّبيعي.
- ❖ ثمّ تمّ تقدير معدّل انتشار ماقبل السّكّري، وعوامل الخطر المدروسة في مجموعة المرضى.

- ❖ تمّ تحليل البيانات لكلّ المشاركين في الدّراسة باستخدام برنامج SPSS (version 18) الإحصائي و Microsoft Excel 2010.

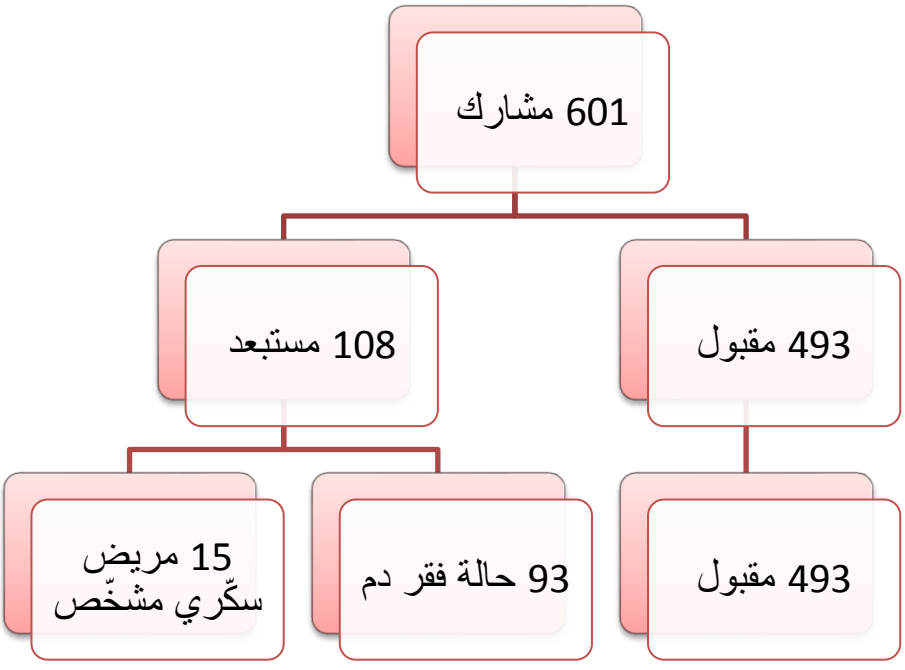
- ❖ حيث تمّ استخدام الجداول التّكراريّة (Frequencies Tables): (وهي جداول تحوي التّكرارات وعمود للنسب المئوية) لدراسة أفراد العيّنة في المجموعتين وفقاً لمتغيّرات الجنس، مكان السّكن، مستوى التّعليم، الحالة العائليّة، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 عند أقرباء الدّرجة الأولى، ممارسة النّشاط البدني الأسبوعي، تناول حصص الخضار والفواكه وتناول الدّسم المشبعة.
- ❖ كما تمّ حساب قيم المتوسّط الحسابي والإنحراف المعياري لجميع المتغيّرات الكمّيّة المستمرّة (العمر، مشعر كتلة الجسم، محيط الخصر، الضّغط الشّرياني الإنقباضي والإنبساطي، الشّحوم الثّلاثيّة، الكولسترول، سكّر الدّم، HDL، LDL، الأنسولين، TSH، الخضاب الغلوكّوزي و HOMA-IR)، بعدها أجريت مقارنة بين المجموعتين و فقاً لكلّ من المتغيرات السّابقة في كلّ مجموعة.
- ❖ ثمّ تمّ حساب التّوزّع النسبي و التّكراري لعوامل الخطر المدروسة في مجموعة مرضى ما قبل السّكّري.
- ❖ استخدمنا اختبار t-student المستقلّ independent t-student لتحرّي الفروقات بين المتوسّطات.
- ❖ استخدمنا اختبار Chi-square test للمقارنة بين المتغيّرات الكيفيّة.
- ❖ واعتبرت قيمة P-Value هامّة إحصائيّاً إذا كانت < 0,05.
- ❖ وبسبب احتمال تأثّر نتائجنا بوجود التّشويش النّاجم عن حجم العيّنة الكبير الذي قد يُخفي علاقة موجودة فعلاً، بالإضافة إلى تأثير التّشتّت النّاتج عن عدد الإعتيانات الكبير جدّاً لكلّ مريض والذي بدوره قد يُخفي علاقة موجودة كما قد يُظهر علاقة وهميّة غير موجودة، ولضبط عوامل التّشتّت هذه كان لابدّ من طريقة إحصائيّة لدراسة ارتباط العوامل بالنّتيجة المدروسة، لذلك قمنا باستخدام طريقة الإنحدار المتعدّد العوامل Multivariate Logistic Regression والتي تمتاز بالقدرة على استبعاد العوامل التي يبدو للوهلة الأولى باختبار إحصائي بسيط بين العامل المدروس والنّاتج أنّ هناك علاقة واضحة، بينما تكون في الواقع هذه العلاقة وهميّة وقد نجمت عن صفات أخرى يمتلكها المريض وخاصّة في مثل دراستنا، وبالتّالي يُمكن لصفة ثانويّة أن تتكرّر لدرجة يظهر أنّ لها تأثيراً على النّتيجة المدروسة بينما يزول هذا التّأثير بإجراء الدّراسات المعمّقة مثل الإنحدار المتعدّد العوامل.

❖ وبذلك تمّ حساب نسبة الأرجحيّة Likelihood Ratio [Exp(B)] لمعرفة دور العوامل المدروسة (السّكن، الحالة العائليّة، التّدخين، الكحول، المستوى التّعليمي، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة، النّشاط البدني، تناول خضار وفواكه وتناول دسم مشبعة، BMI، محيط الخصر/الورك، شحوم الدّم، LDL، HDL و الضّغط الشّرياني الإنقباضي والإنبساطي) كعوامل خطر في حدوث ماقبل السّكّري في عيّنتنا، مع حساب القيمة التّنبؤيّة P لتحديد الأهمّيّة الإحصائيّة لهذا التّرافق.

6- النّتائج Results:

شملت الدّراسة 601 حالة من الأشخاص البالغين الأصحّاء ظاهريّاً المراجعين مشفى الأسد الجامعي بدمشق، مرافقي المرضى، طلّاب الطّب، عناصر التّمريض وأطبّاء الدّراسات العليا، ممّن يزيد عمرهم على 18عاماً ومن الجنسين، خلال عامي 2014 –2015.

تمّ استبعاد 15 حالة شُخّص لهم داء سكّري، 93 حالة فقر دم، وبالتالي تمت الدراسة على 493 حالة.



6-1- وصف العيّنة:

6-1-1- توزّع المشاركين تبعاً للجنس:

يُظهر الجدول رقم (1) توزّع المشاركين تبعاً للجنس حيث كانوا 154 ذكراً (31,2%) و 339 أنثى (68,8%):

جدول (1) يوضّح توزّع الحالات تبعاً للجنس

Gender	N	%
Male	**154**	31,2
Female	**339**	68,8
Total	**493**	100

البيانات هي: العدد والنّسبة الئويّة.

6-1-2- نسبة مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للجنس:

وُجد ما قبل الدّاء السّكّري Prediabetes حسب تعريف ADA 2010 عند 79 مريضاً (16%)، توزّعوا تبعاً للجنس إلى 31 ذكراً (39,8%) و 48 أنثى (60,2%)، وهذا موضّح في الجدول رقم (2):

جدول (2) يُظهر نسبة مرضى ما قبل السّكّري وفقاً للجنس

Gender	**N**	**%**
Male	**31**	**39,8**
Female	**48**	**60,2**
Total	**79**	**16**

البيانات هي: العدد والنّسبة الئويّة.

كما أظهر الجدول رقم (3) عدم وجود فرقٍ هامٍّ من النّاحية الاحصائيّة عند مستوى ثقة 95% في معدّل انتشار ما قبل السّكّري بين الجنسين، حيث كانت P-Value = 0,11:

جدول (3) للدّراسة الإحصائيّة للجنس وانتشار ماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig.* (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.805[a]	1	.094		
Continuity Correction[b]	2.379	1	.123		
Likelihood Ratio	2.717	1	.099		
Fisher's Exact Test				.112	.063
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24.68.

b. Computed only for a 2x2 table

*تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Chi-sequare.

6-1-3- مواصفات المشاركين في الدّراسة:

عند دراسة المتغيّرات بشكل منفصل لدى المشاركين في الدّراسة كانت النّتائج كالتّالي:

6-1-3-1- توزّع المشاركين تبعاً للعمر:

كان متوسّط عمر المشاركين في الدّراسة 13,2 ± 38,06 عاماً، وكان متوسّط عمر مرضى ماقبل السّكّري Prediabetes 12,74 ± 45,96 عاماً، حيث يبيّن ذلك الجدول رقم (4):

جدول (4) يُظهر عيّنة الدّراسة وفقاً للعمر

Group Statistics

	Prediabetes	N	Mean	Std. Deviation	%
العمر	Patient	79	45.96	12.744	16
	Normal	414	36.56	12.751	84

البيانات هي: المتوسّط الحسابي، الإنحراف المعياري.

كما يُظهر الجدول رقم (5) مقارنة متوسّط الأعمار بين مجموعة مرضى ماقبل السّكّري ومجموعة الأشخاص ذوي سكّر الدّم الطّبيعي، ويُظهر الجدول وجود فرقٍ هامٍّ إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث العمر حيث كانت P-Value < 0,001:

جدول (5) للمقارنة بين المجموعتين من حيث العمر

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
العمر	Equal variances assumed	.038	.846	6.007	491	.000	6.328	12.480
	Equal variances not assumed			6.010	109.888	.000	6.303	12.505

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم Independent t-test.

كما تمّ تقسيم المشاركين إلى مجموعات عمريّة بفواصل 10 سنوات، وكما هو واضح في الجدول رقم (6) فإنّ النّسبة الأكبر من مرضى ماقبل السّكّري كانوا بأعمار 38-47 عاماً بنسبة 31,6%:

جدول (6) يُوضّح أعمار مرضى ماقبل السّكّري

prediabetes * age category Crosstabulation

			age category					
			18-27	28-37	38-47	48-57	more than 57	Total
Prediabetes	pateint	Count	7	13	25	18	16	79
		%within prediabetes	8.9%	16.5%	31.6%	22.8%	20.3%	100.0%
	normal	Count	117	114	102	56	25	414
		% within prediabetes	28.3%	27.5%	24.6%	13.5%	6.0%	100.0%
Total		Count	124	127	127	74	41	493
		% within prediabetes	25.2%	25.8%	25.8%	15.0%	8.3%	100.0%

ويُظهر الجدول رقم (7) الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين العمر وماقبل السّكّري، حيث وجد علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث المجموعات العمريّة، حيث كانت :P-Value < 0,05

جدول (7) يُظهر العلاقة بين العمر وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig*. (2-sided)
Pearson Chi-Square	34.260[a]	4	.000
Likelihood Ratio	33.252	4	.000
Linear-by-Linear Association	32.772	1	.000
N of Valid Cases	493		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

وبتقسيم المشاركين تبعاً للعمر والجنس بيّن الجدول رقم (8) والشّكل رقم (17) أنّ نسبة إصابة الإناث هي الأكبر في كلّ المجموعات العمريّة، حيث شكّلت النّسبة الأكبر للإصابة بعمر 38-47 عاماً بنسبة 64%:

جدول (8) يبيّن توزّع العيّنة تبعاً للعمر والجنس

prediabetes * Gender * age category Crosstabulation

age category				Gender		Total
				male	Female	
18-27	prediabetes	Patient	Count	3	4	7
			% within prediabetes	42.9%	57.1%	100.0%
		normal	Count	20	97	117
			% within prediabetes	17.1%	82.9%	100.0%
	Total		Count	23	101	124
			% within prediabetes	18.5%	81.5%	100.0%
28-37	prediabetes	Patient	Count	5	8	13
			% within prediabetes	38.5%	61.5%	100.0%
		normal	Count	41	73	114
			% within prediabetes	36.0%	64.0%	100.0%
	Total		Count	46	81	127
			% within prediabetes	36.2%	63.8%	100.0%
38-47	prediabetes	Patient	Count	9	16	25
			% within prediabetes	36.0%	64.0%	100.0%
		normal	Count	40	62	102
			% within prediabetes	39.2%	60.8%	100.0%
	Total		Count	49	78	127
			% within prediabetes	38.6%	61.4%	100.0%
48-57	prediabetes	Patient	Count	7	11	18
			% within prediabetes	38.9%	61.1%	100.0%
		normal	Count	13	43	56
			% within prediabetes	23.2%	76.8%	100.0%
	Total		Count	20	54	74
			% within prediabetes	27.0%	73.0%	100.0%
more than 57	prediabetes	Patient	Count	7	9	16
			% within prediabetes	43.8%	56.3%	100.0%
		normal	Count	9	16	25
			% within prediabetes	36.0%	64.0%	100.0%
	Total		Count	16	25	41
			% within prediabetes	39.0%	61.0%	100.0%

وبالدّراسة الإحصائيّة يُظهر أيضاً عدم وجود فارق يُعتدّ به إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% بين الجنسين في كلّ المجموعات العمريّة كما يُظهر ذلك الجدول رقم (9)، حيث كانت P-Value > 0,05:

جدول رقم (9) يُظهر العلاقة بين العمر والجنس في الإصابة بماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

age category		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
18-27	Pearson Chi-Square	2.902[a]	1	.088		
	Likelihood Ratio	2.357	1	.125		
	Fisher's Exact Test				.118	.118
	N of Valid Cases	124				
28-37	Pearson Chi-Square	.031[c]	1	.859		
	Likelihood Ratio	.031	1	.860		
	Fisher's Exact Test				1.000	.541
	N of Valid Cases	127				
38-47	Pearson Chi-Square	.088[d]	1	.767		
	Likelihood Ratio	.088	1	.766		
	Fisher's Exact Test				.822	.478
	N of Valid Cases	127				
48-57	Pearson Chi-Square	1.697[e]	1	.193		
	Likelihood Ratio	1.618	1	.203		
	Fisher's Exact Test				.228	.159
	N of Valid Cases	74				
more than 57	Pearson Chi-Square	.246[f]	1	.620		
	Likelihood Ratio	.245	1	.620		
	Fisher's Exact Test				.746	.431
	N of Valid Cases	41				

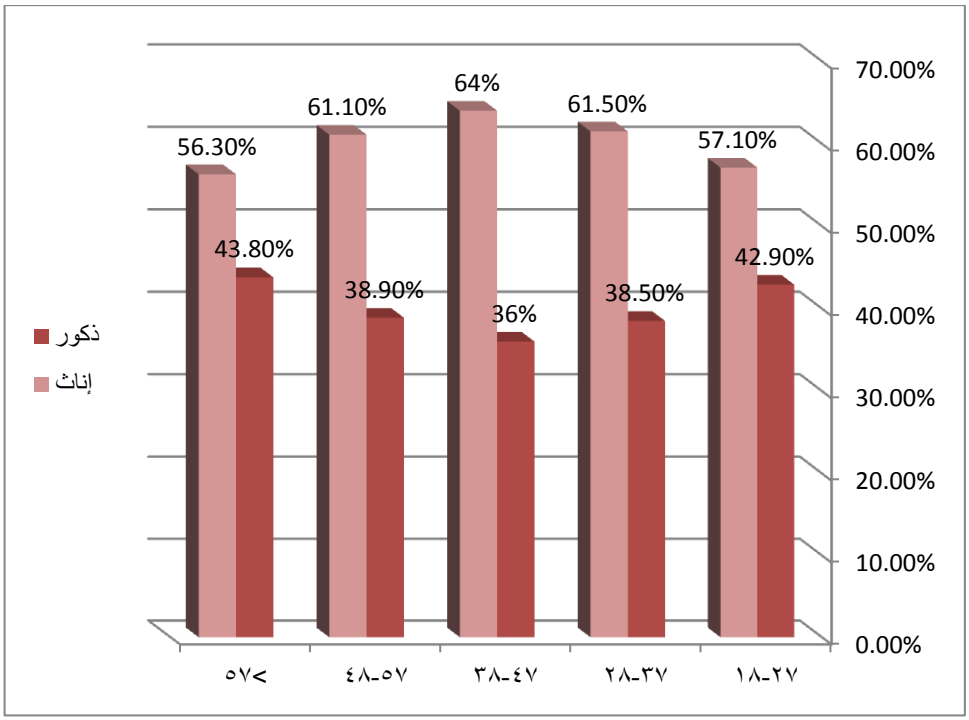
تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

ولكن يوجد فارق هامّ إحصائيّاً بين المجموعات العمريّة لدى كلّ من الذّكور والإناث كلّ على حده، حيث كانت P-Value = 0,03 عند الذّكور و P-Value < 0,001 عند الإناث، وهذا موضّح في الجدول رقم (10):

جدول (10) يوضّح العلاقة بين المجموعات العمريّة تبعاً للجنس

Chi-Square Tests

جنس		Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
ذكر	Pearson Chi-Square	10.469[a]	4	.033
	Likelihood Ratio	9.611	4	.048
	Linear-by-Linear Association	8.726	1	.003
	N of Valid Cases	152		
انثى	Pearson Chi-Square	24.431[b]	4	.000
	Likelihood Ratio	24.837	4	.000
	Linear-by-Linear Association	23.201	1	.000
	N of Valid Cases	341		



شكل (17) يبيّن توزّع مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للجنس والعمر

6-1-3-2- توزّع المشاركين تبعاً لمكان السّكن:

يُظهر الجدول رقم (11) توزّع المشاركين في الدّراسة حسب أماكن سكنهم، حيث كان 67,1% من مرضى ماقبل السّكّري يعيشون في المدن مقابل 57,7% من ذوي سكّر الدّم الطّبيعي، فيما كان 32,9% من المرضى يعيشون في الرّيف مقابل 42,3% من ذوي سكّر الدّم الطّبيعي:

جدول (11) توزّع المشاركين تبعاً للسّكن

prediabetes * address Crosstabulation

			Address		Total
			Civilian	Rural	
prediabetes	Patient	Count	53	26	79
		% within prediabetes	67.1%	32.9%	100.0%
	Normal	Count	239	175	414
		% within prediabetes	57.7%	42.3%	100.0%
Total		Count	292	201	493
		% within prediabetes	59.2%	40.8%	100.0%

كما يُظهر الجدول رقم (12) الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين مكان السّكن وماقبل السّكّري، حيث لم يوجد علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث مكان السّكن، حيث كانت P-Value = 0,14:

جدول (12) يُظهر العلاقة بين السّكن وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.406[a]	1	.121		
Continuity Correction[b]	2.034	1	.154		
Likelihood Ratio	2.456	1	.117		
Fisher's Exact Test				.135	.076
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 32.21.

b. Computed only for a 2x2 table

*تُعتبر P-Value<0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم Chi Sequare.

6-1-3-3- توزّع المشاركين وفقاً للحالة العائليّة:

توزّع المشاركون في الدّراسة تبعاً لحالتهم العائليّة حيث كان 14 شخصاً من مرضى ماقبل السّكّري بنسبة 17,7% يعيشون بمفردهم فيما كان عند ذوي سكّر الدّم الطّبيعي 159 شخصاً بنسبة 38,4% يعيشون بمفردهم، بينما شكّل المتزوّجون ممّن لديهم ماقبل سكّري مانسبته 82,3%، كما يُظهر ذلك الجدول رقم (13):

جدول (13) يُظهر توزّع المشاركين تبعاً للحالة العائليّة

prediabetes * family status Crosstabulation

			family status		
			Single	Married	Total
prediabetes	Patient	Count	14	65	79
		% within prediabetes	17.7%	82.3%	100.0%
	Normal	Count	159	255	414
		% within prediabetes	38.4%	61.6%	100.0%
Total		Count	173	320	493
		% within prediabetes	35.1%	64.9%	100.0%

كما يُظهر الجدول رقم (14) الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين الحالة العائليّة للمشاركين وماقبل السّكّري، حيث وجدت علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث مكان السّكن، و كانت P-Value < 0,001:

جدول (14) العلاقة بين الحالة العائليّة وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12.461[a]	1	.000		
Likelihood Ratio	13.668	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	493				

*تُعتبر P-Value<0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم Chi Sequare.

6-1-3-4- القصّة العائليّة الإيجابيّة:

توزّع المشاركون في الدّراسة حسب وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 عند أقرباء الدّرجة الأولى إلى 45 شخصاً مصاباً بماقبل السّكّري بنسبة 57% لديهم قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 و 134 شخصاً من غير المصابين بنسبة 32,4% لديهم قصّة عائليّة إيجابيّة كما يُظهر ذلك الجدول (15):

جدول (15) يُظهر توزّع المشاركين تبعاً للقصّة العائليّة

prediabetes * positive family history Crosstabulation

			positive family history		
			Yes	No	Total
prediabetes	Patient	Count	45	34	79
		% within prediabetes	57.0%	43.0%	100.0%
	Normal	Count	134	280	414
		% within prediabetes	32.4%	67.6%	100.0%
Total		Count	179	314	493
		% within prediabetes	36.3%	63.7%	100.0%

ويُظهر الجدول رقم (16) الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 عند أقرباء الدّرجة الأولى للمشاركين وماقبل السّكّري، حيث وجدت علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث مكان السّكن، و كانت P-Value < 0,001:

جدول (16) للعلاقة بين القصّة العائليّة وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	17.353[a]	1	.000		
Continuity Correction[b]	16.306	1	.000		
Likelihood Ratio	16.705	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 28.68.

b. Computed only for a 2x2 table

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

6-1-3-5-المستوى التّعليمي:

كما كان توزّع المشاركين في الدّراسة حسب المستوى التّعليمي لديهم إلى 47 شخصاً مصاباً بماقبل السّكّري بنسبة 59,5% لديهم مستوى تعليميّاً متقدّماً أي مع شهادة ثانويّة أو أعلى و 32 شخصاً مصاباً مع مستوى تعليميّ ماقبل ثانوي، كما يُظهر ذلك الجدول (17):

جدول (17) لتوزّع المشاركين تبعاً لمستواهم التّعليمي

prediabetes * تعليم Crosstabulation

			تعليم		
			high	low	Total
Prediabetes	pateint	Count	47	32	79
		% within prediabetes	59.5%	40.5%	100.0%
		% within تعليم	13.1%	24.1%	16.0%
	normal	Count	313	101	414
		% within prediabetes	75.6%	24.4%	100.0%
		% within تعليم	86.9%	75.9%	84.0%
Total		Count	360	133	493
		% within prediabetes	73.0%	27.0%	100.0%

وبالنّسبة للدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين المستوى التّعليمي للمشاركين وماقبل السّكّري، يُظهر الجدول رقم (18) وجود علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث المستوى التّعليمي، حيث كانت P-Value = 0,005:

جدول (18) للعلاقة بين المستوى التّعليمي وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.740[a]	1	.003		
Continuity Correction[b]	7.942	1	.005		
Likelihood Ratio	8.183	1	.004		
Fisher's Exact Test				.005	.003
Linear-by-Linear Association	8.722	1	.003		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21.31.

b. Computed only for a 2x2 table

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

6-3-1-6- النّشاط البدني:

و كان توزّع المشاركين في الدّراسة حسب نشاطهم البدني اليومي إلى 32 شخصاً مصاباً بماقبل السّكّري بنسبة 40,5% يمشون بمعدّل أسبوعيّ 150 دقيقة و 47 شخصاً مصاباً يمشون بمعدّل أقل أسبوعيّاً بنسبة 59,5%، كما يُظهر ذلك الجدول (19):

جدول (19) لتوزّع المشاركين تبعاً لنشاطهم البدني

prediabetes * مشي Crosstabulation

			مشي		
			>=150 min	<150 min	Total
Prediabetes	Patient	Count	32	47	79
		% within prediabetes	40.5%	59.5%	100.0%
	Normal	Count	159	255	414
		% within prediabetes	38.4%	61.6%	100.0%
Total		Count	191	302	493
		% within prediabetes	38.7%	61.3%	100.0%

وبالنّسبة للدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين النشاط البدني للمشاركين وماقبل السّكّري، يُظهر الجدول رقم (20) عدم وجود علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث النشاط البدني، حيث كانت P-Value = 0,8:

جدول (20) للعلاقة بين النّشاط البدني وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.123[a]	1	.725		
Continuity Correction[b]	.051	1	.822		
Likelihood Ratio	.123	1	.726		
Fisher's Exact Test				.801	.409
Linear-by-Linear Association	.123	1	.726		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 30.61.

b. Computed only for a 2x2 table

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

6-1-3-7- تناول دسم مشبعة:

وكانت نسبة مرضى ماقبل السّكّري المشاركين في الدّراسة الذين يتناولون دسماً مشبعة هي 60,8% بينما نسبة 47,3% من غير المصابين يتناولون الدّسم المشبعة، و 39,2% من المصابين لا يتناولوا الدّسم المشبعة، كما يُظهر ذلك الجدول (21):

جدول (21) لتوزّع المشاركين تبعاً لتناولهم الدّسم المشبعة

prediabetes * fat Crosstabulation

			Fat		
			saturated fat	unsaturated fat	Total
Prediabetes	pateint	Count	48	31	79
		% within prediabetes	60.8%	39.2%	100.0%
	normal	Count	196	218	414
		% within prediabetes	47.3%	52.7%	100.0%
Total		Count	244	249	493
		% within prediabetes	49.5%	50.5%	100.0%

وبالنّسبة للدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين تناول الدّسم المشبعة للمشاركين وماقبل السّكّري، يُبيّن الجدول رقم (22) وجود علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث تناول الدّسم المشبعة، حيث كانت P-Value = 0,036:

جدول (22) للعلاقة بين تناول الدّسم المشبعة وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.777[a]	1	.029		
Likelihood Ratio	4.806	1	.028		
Fisher's Exact Test				.036	.019
Linear-by-Linear Association	4.767	1	.029		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 39.10.

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

6-1-3-8- تناول الخضار والفواكه:

أظهرت الدّراسة أنّ 24,1% من مرضى ماقبل السّكّري يتناولون ≤ 5 حصص فواكه وخضار يوميّاً مقابل 23,7% من الأشخاص ذوي سكّر الدّم الطّبيعي يتناولون هذه الكمّيّة يوميّاً، بينما 75,9% من المرضى يتناولون > 5 حصص يوميّاً، كما هو واضح في الجدول رقم (23):

جدول (23) يوضّح توزّع العيّنة تبعاً لتناول الخضار والفواكه

prediabetes * حصص Crosstabulation

			حصص		
			<5	>=5	Total
prediabetes	pateint	Count	60	19	79
		% within prediabetes	75.9%	24.1%	100.0%
	normal	Count	316	98	414
		% within prediabetes	76.3%	23.7%	100.0%
Total		Count	376	117	493
		% within prediabetes	76.3%	23.7%	100.0%

وبالنّسبة للدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين حصص الخضار والفواكه المتناولة يوميّاً للمشاركين وماقبل السّكّري، يُبيّن الجدول رقم (24) عدم وجود علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث تناول الخضار والفواكه، حيث كانت P-Value = 1:

جدول (24) للعلاقة بين تناول الخضار والفواكه وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.005[a]	1	.942		
Likelihood Ratio	.005	1	.942		
Fisher's Exact Test				1.000	.522
Linear-by-Linear Association	.005	1	.942		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18.75.

6-1-3-9- التّدخين:

كما أظهرت الدّراسة أنّ 20,3% من مرضى ماقبل السّكّري من المدخّنين مقابل 79,7% من غير المدخّنين، كما هو واضح في الجدول رقم (25):

جدول (25) يوضّح توزّع العيّنة تبعاً للتّدخين

prediabetes * التدخين Crosstabulation

			التدخين		
			Yes	No	Total
Prediabetes	pateint	Count	16	63	79
		% within prediabetes	20.3%	79.7%	100.0%
	normal	Count	83	331	414
		% within prediabetes	20.0%	80.0%	100.0%
Total		Count	99	394	493
		% within prediabetes	20.1%	79.9%	100.0%

أمّا بالنّسبة للدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين التّدخين للمشاركين وماقبل السّكّري، يُبيّن الجدول رقم (26) عدم وجود علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث التّدخين، حيث كانت P-Value = 1:

جدول (26) للعلاقة بين التّدخين وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.002[a]	1	.967		
Continuity Correction[b]	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.002	1	.967		
Fisher's Exact Test				1.000	.536
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15.86.

b. Computed only for a 2x2 table

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

6-1-3-10- الكحول:

وأظهرت الدّراسة أيضاً أنّ 1,3% من مرضى ماقبل السّكّري من اللذين يتناولون الكحول مقابل 98,7% من اللذين لا يتناولوا الكحول، كما هو واضح في الجدول رقم (27):

جدول (27) يوضّح توزّع العيّنة تبعاً للكحول

prediabetes * الكحول Crosstabulation

			الكحول		
			Yes	No	Total
Prediabetes	pateint	Count	1	78	79
		% within prediabetes	1.3%	98.7%	100.0%
	normal	Count	19	395	414
		% within prediabetes	4.6%	95.4%	100.0%
Total		Count	20	473	493
		% within prediabetes	4.1%	95.9%	100.0%

فيما أظهرت الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين الكحول عند المشاركين وماقبل السّكّري عدم وجود علاقة هامّة من النّاحية الإحصائيّة عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث تناول الكحول، حيث كانت P-Value = 0,2، كما يُبيّن ذلك الجدول رقم (28):

جدول (28) للعلاقة بين الكحول وماقبل السّكّري

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.883[a]	1	.170		
Continuity Correction[b]	1.126	1	.289		
Likelihood Ratio	2.434	1	.119		
Fisher's Exact Test				.224	.141
N of Valid Cases	493				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.20.

b. Computed only for a 2x2 table

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

:BMI -11-3-1-6

تمّ تقييم وزن المرضى بناءً على مشعر كتلة الجسم BMI، الذي بلغ وسطيّاً 7,12 ± 30,29كغ/م^2 عندهم، حيث يوضّح الجدول رقم (29) المتوسّط الحسابي لـ BMI لدى مجموعتي الدّراسة:

جدول (29) يُوضّح المتوسّط الحسابي لـ BMI

	prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
BMI	pateint	79	30.292532	7.1200921
	normal	414	26.078986	4.9013415

فيما أظهرت الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين البدانة لدى المشاركين وماقبل السّكّري وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% بينهما من حيث الـ BMI، حيث كانت P-Value < 0,001، كما يُبيّن ذلك الجدول رقم (30):

جدول (30) للعلاقة بين BMI وماقبل السّكّري

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
BMI	Equal variances assumed	16.644	.000	6.456	491	.000	2.9311613	5.4959309
	Equal variances not assumed			5.037	92.601	.000	2.5523137	5.8747786

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

ثمّ صُنّف المرضى تبعاً لقيمة BMI إلى طبيعيّي الوزن، ذوي وزن زائد وبدينين وفقاً لمعايير WHO[327]، وسُجّلت النّتائج في الجدول رقم (31) والشّكل رقم (18):

جدول (31) يوضّح توزّع المشاركين وفقاً لـ BMI بين المجموعتين

prediabetes * بدانة Crosstabulation

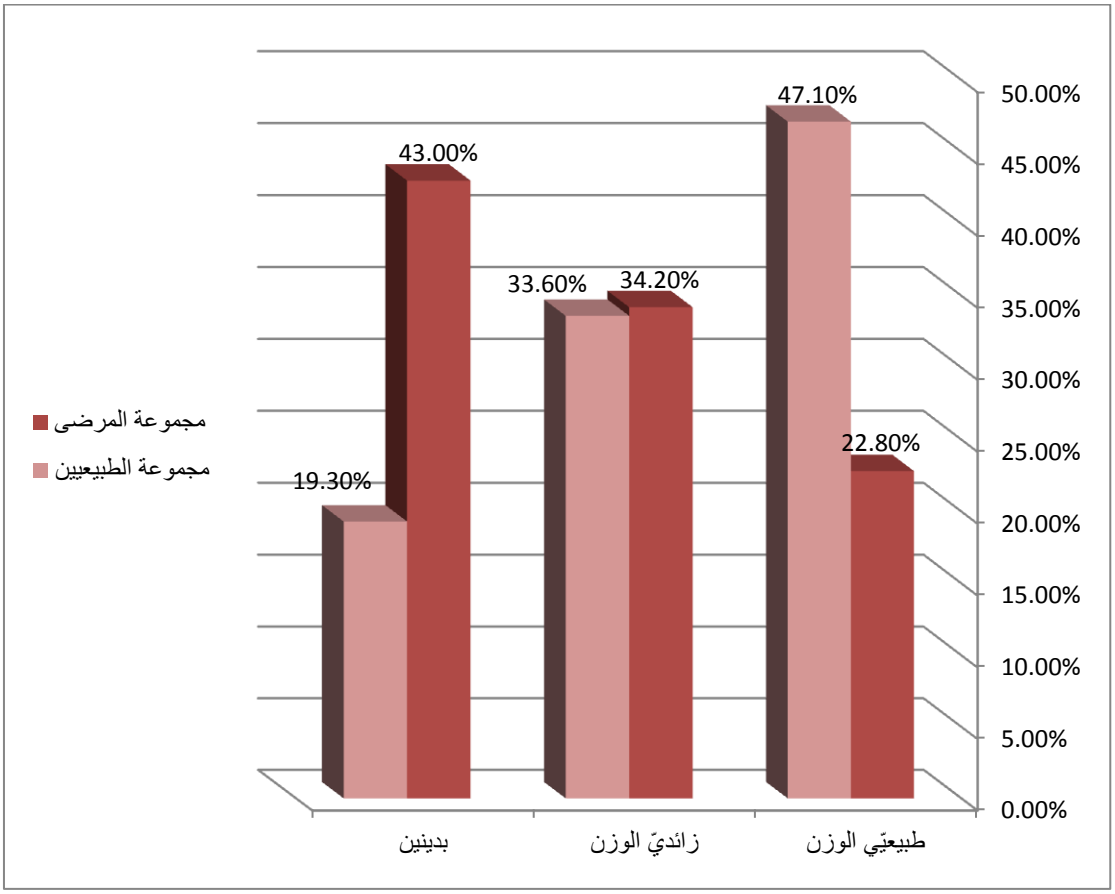
			بدانة			
			normal	overweight	Obesity	Total
prediabetes	pateint	Count	18	27	34	79
		% within prediabetes	22.8%	34.2%	43.0%	100.0%
	normal	Count	195	139	80	414
		% within prediabetes	47.1%	33.6%	19.3%	100.0%
Total		Count	213	166	114	493
		% within prediabetes	43.2%	33.7%	23.1%	100.0%

وكان المتوسّط الحسابي للمجموعات الثّلاث موضّحة في الجدول رقم (32):

جدول (32) يُظهر المتوسّط الحسابي لـ BMI للمجموعات الثّلاث

BMI

prediabetes	بدانة	Mean	N	Std. Deviation	% of Total N
pateint	Normal	21.870556	18	1.9291219	22.8%
	Overweight	27.886296	27	1.3568747	34.2%
	Obesity	36.662059	34	5.5885645	43%
normal	Normal	22.155795	195	1.9363359	47.1%
	Overweight	27.174460	139	1.4840759	33.6%
	Obesity	33.738375	80	3.6087062	19.3%
Total	Normal	22.131690	213	1.9328215	43.2%
	Overweight	27.290241	166	1.4837855	33.7%
	Obesity	34.610351	114	4.4755050	23.1%



شكل (18) يُظهر توزّع المشاركين وفقاً لـ BMI

كما أظهرت الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين مجموعات البدانة لدى المشاركين وماقبل السّكّري وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% بين المجموعتين من حيث الـ BMI عند البدينين وزائدي الوزن حيث كانت P-Value < 0,001، بينما لم يكن هناك فرقاً هامّاً إحصائيّاً عند الأشخاص طبيعيّي الوزن، كما يُبيّن ذلك الجدول رقم (33):

جدول (33) للمقارنة بين المجموعات من حيث BMI

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
Normal	Equal variances assumed	.218	.641	-.609-	212	.543	-1.2275917-	.6483967
	Equal variances not assumed			-.609-	20.262	.549	-1.2799952-	.7008002
Overweight	Equal variances assumed	.095	.758	2.537	164	.012	.16743	1.34329
	Equal variances not assumed			2.608	39.832	.013	.16986	1.34087
Obesity	Equal variances assumed	7.740	.006	3.549	111	.001	1.3812149	4.8729442
	Equal variances not assumed			2.989	43.615	.005	1.0177907	5.2363684

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

6-1-3-12- ارتفاع الشّحوم الثّلاثيّة:

كان متوسّط شحوم الدّم عند مرضى ماقبل السّكّري 133 ± 161,2 مغ/دل مقابل 65 ± 110,58 مغ/دل، كما هو واضح في الجدول رقم (34):

جدول (34) يوضّح متوسّط شحوم الدّم عند المشاركين

Group Statistics

	Prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
TG	Patient	79	161.228	132.9625
	Normal	414	110.575	65.0083

و أظهرت الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين مستويات شحوم الدّم لدى المشاركين وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث مستوى شحوم الدّم بين مرضى ماقبل السّكّري والأشخاص ذوي سكّر الدّم الطّبيعي حيث كانت P-Value < 0,001، كما يُبيّن ذلك الجدول رقم (35):

جدول (35) للمقارنة بين المجموعات من حيث شحوم الدّم

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
TG	Equal variances assumed	26.605	.000	5.172	491	.000	31.4102	69.8957
	Equal variances not assumed			3.311	85.245	.001	20.2400	81.0659

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

وبتقسيم المجموعات إلى شحوم دم مرتفعة وطبيعيّة تبيّن أنّ 38% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم ارتفاع شحوم الدّم فيما كان 20% من الأشخاص ذوي سكّر الدّم طبيعي لديهم هذا الإرتفاع، وهذا مبيّن في الجدول رقم (36):

جدول (36) يبيّن تقسيم المجموعات تبعاً لإرتفاع شحوم الدّم

prediabetes * TG1 Crosstabulation

			TG1		
			normal	High	Total
prediabetes	pateint	Count	49	30	79
		% within prediabetes	62.0%	38.0%	100.0%
	normal	Count	331	83	414
		% within prediabetes	80.0%	20.0%	100.0%
Total		Count	380	113	493
		% within prediabetes	77.1%	22.9%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع شحوم الدّم بين المجموعتين، وكانت P-Value = 0,001، كما هو واضح في الجدول رقم (37):

جدول (37) يُظهر العلاقة الإحصائيّة تبعاً لارتفاع شحوم الدّم

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12.067[a]	1	.001		
Continuity Correction[b]	11.074	1	.001		
Likelihood Ratio	10.993	1	.001		
Fisher's Exact Test				.001	.001
Linear-by-Linear Association	12.042	1	.001		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18.11.

b. Computed only for a 2x2 table

تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

13-3-1-6- ارتفاع LDL:

أمّا من حيث ارتفاع LDL فقد كان متوسّط LDL عند مرضى ماقبل السّكّري 122,66 ± 36,79 مغ/دل مقابل 111,25 ± 34,5 مغ/دل، كما هو واضح في الجدول رقم (38):

جدول (38) يوضّح متوسّط الـ LDL عند المشاركين

Group Statistics

	Prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
LDL	Patient	79	122.66	36.791
	Normal	414	111.25	34.495

و أظهرت الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين مستويات شحوم الدّم لدى المشاركين وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث مستوى LDL بين مرضى ماقبل السّكّري والأشخاص ذوي سكّر الدّم الطّبيعي حيث كانتP-Value < 0,001، كما يُبيّن ذلك الجدول رقم (39):

جدول (39) للمقارنة بين المجموعات من حيث مستوى LDL

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
LDL	Equal variances assumed	.700	.403	2.666	491	.008	3.000	19.823
	Equal variances not assumed			2.551	105.800	.012	2.543	20.280

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

وبتقسيم المجموعات إلى مستويات LDL مرتفعة وطبيعيّة تبيّن أنّ 70,9% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم ارتفاع في الـ LDL فيما كان 56% من الأشخاص ذوي سكّر الدّم طبيعي لديهم هذا الإرتفاع، وهذا مبيّن في الجدول رقم (40):

جدول (40) يبيّن تقسيم المجموعات تبعاً لإرتفاع الـ LDL

prediabetes * LDL1 Crosstabulation

			LDL1		
			normal	high	Total
Prediabetes	Patient	Count	23	56	79
		% within prediabetes	29.1%	70.9%	100.0%
	normal	Count	182	232	414
		% within prediabetes	44.0%	56.0%	100.0%
Total		Count	205	288	493
		% within prediabetes	41.6%	58.4%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع LDL بين المجموعتين، وكانت P-Value = 0,02، كما هو واضح في الجدول رقم (41):

جدول (41) يبيّن العلاقة من حيث ارتفاع الـ LDL

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.020[a]	1	.014		
Continuity Correction[b]	5.425	1	.020		
Likelihood Ratio	6.230	1	.013		
Fisher's Exact Test				.018	.009
Linear-by-Linear Association	6.008	1	.014		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 32.85.

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.
الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

14-3-1-6- انخفاض HDL:

وبدراسة نقص الـ HDL فقد كان متوسّطه عند مرضى ماقبل السّكّري 49,37 ± 16,13 مغ/دل مقابل 52,4 ± 13,02 مغ/دل، كما هو واضح في الجدول رقم (42):

جدول (42) يوضّح متوسّط الـ HDL عند المشاركين

	Prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
HDL	Patient	79	49.37	16.129
	Normal	414	52.40	13.021

و أظهرت الدّراسة الإحصائيّة للعلاقة بين مستويات HDL لدى المشاركين عدم وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث مستوى HDL بين مرضى ماقبل السّكّري والأشخاص ذوي سكّر الدّم الطّبيعي حيث كانت P-Value = 0,1، كما يُبيّن ذلك الجدول رقم (43):

جدول (43) للمقارنة بين المجموعات من حيث مستوى الـ HDL

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
HDL	Equal variances assumed	2.116	.146	-1.819-	491	.070	-6.301-	.243
	Equal variances not assumed			-1.574-	98.323	.119	-6.847-	.789

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

وعند تقسيم المجموعات إلى مستويات HDL منخفضة وطبيعيّة تبيّن أنّ 36,7% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم انخفاض في الـ HDL فيما كان 32,6% من الأشخاص ذوي سكّر الدّم طبيعي لديهم هذا الإنخفاض، وهذا مبيّن في الجدول رقم (44):

جدول (44) يبيّن تقسيم المجموعات تبعاً لإنخفاض الـ HDL

prediabetes * HDL3 Crosstabulation

			HDL3		
			Low	Normal	Total
prediabetes	pateint	Count	29	50	79
		% within prediabetes	36.7%	63.3%	100.0%
	normal	Count	135	279	414
		% within prediabetes	32.6%	67.4%	100.0%
Total		Count	164	329	493
		% within prediabetes	33.3%	66.7%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن عدم وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث انخفاض HDL بين المجموعتين، وكانت P-Value = 0,5، كما هو واضح في الجدول رقم (45):

جدول (45) يبيّن العلاقة من حيث انخفاض الـ HDL

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.502[a]	1	.478		
Continuity Correction[b]	.335	1	.563		
Likelihood Ratio	.496	1	.481		
Fisher's Exact Test				.515	.279
Linear-by-Linear Association	.501	1	.479		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 26.28.

b. Computed only for a 2x2 table

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

15-3-1-6- ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي:

وبدراسة الضّغط الشّرياني تمّت على مرحلتين، فكان متوسّط الضّغط الشّرياني الإنقباضي لدى مرضى ماقبل السّكّري 17,43 ± 123,16 ممز بينما كان 13,65 ± 114 ممز لدى الأشخاص طبيعيّي سكّر الدّم، كما هو في الجدول رقم (46):

جدول (46) يُظهر متوسّط الضّغط الشّرياني الإنقباضي لدى عيّنة الدّراسة

	prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
الضغط الانقباضي	pateint	79	123.16	17.434
	normal	414	114.01	13.649

ولدى دراستها إحصائيّاً تبيّن وجود أهمّيّة إحصائيّة بينها عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي وكانت P-Value < 0,001، كما يُظهره الجدول رقم (47):

جدول (47) للعلاقة بين المجموعتين من حيث الضّغط الشّرياني الإنقباضي

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
الضغط الانقباضي	Equal variances assumed	4.584	.033	5.208	491	.000	5.701	12.609
	Equal variances not assumed			4.416	97.062	.000	5.040	13.269

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

ولدى تقسيم المجموعات إلى مستويات ضغط شرياني إنقباضي مرتفعة وطبيعيّة تبيّن أنّ 79,7% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم ارتفاع في الضّغط الشّرياني الإنقباضي فيما كان 20,3% لديهم ضغط شرياني طبيعي، وهذا مبيّن في الجدول رقم (48):

جدول (48) يبيّن تقسيم المجموعات تبعاً لإرتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي

prediabetes * انقباضي Crosstabulation

			انقباضي		
			High	Normal	Total
prediabetes	Patient	Count	63	16	79
		% within prediabetes	79.7%	20.3%	100.0%
	Normal	Count	389	25	414
		% within prediabetes	94.0%	6.0%	100.0%
Total		Count	452	41	493
		% within prediabetes	91.7%	8.3%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي بين المجموعتين، وكانت P-Value < 0,001، كما هو واضح في الجدول رقم (49):

جدول (49) يبيّن العلاقة من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	17.580[a]	1	.000		
Continuity Correction[b]	15.765	1	.000		
Likelihood Ratio	13.997	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	17.544	1	.000		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.57.

b. Computed only for a 2x2 table

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

16-3-1-6- ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي:

أمّا من ناحية الضّغط الشّرياني الإنبساطي فقد كان المتوسّط لدى مرضى ماقبل السّكّري 77,66 ± 11,52 ممز بينما كان 71,12 ± 11,36 ممز لدى الأشخاص طبيعيّي سكّر الدّم، كما هو في الجدول رقم (50):

جدول (50) يُظهر متوسّط الضّغط الشّرياني الإنبساطي لدى عيّنة الدّراسة

Group Statistics

	Prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
الانبساطي	Patient	79	77.66	11.515
	Normal	414	71.12	11.358

ولدى دراستها إحصائيّاً تبيّن وجود أهمّيّة إحصائيّة بينها عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي وكانت P-Value < 0,001، كما يُظهر ذلك الجدول رقم (51):

جدول (51) للعلاقة بين المجموعتين من حيث الضّغط الشّرياني الإنبساطي

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
الانبساطي	Equal variances assumed	.035	.851	4.678	491	.000	3.792	9.283
	Equal variances not assumed			4.634	108.942	.000	3.742	9.333

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

و بتقسيم المجموعات إلى مستويات ضغط شرياني انبساطي مرتفعة وطبيعيّة تبيّن أنّ 79,7% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم ارتفاع في الضّغط الشّرياني الإنبساطي مقابل 20,3% لديهم ضغط شرياني انبساطي طبيعي، وهذا مبيّن في الجدول رقم (52):

جدول (52) يبيّن تقسيم المجموعات تبعاً لإرتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي

prediabetes * انبساطي Crosstabulation

			انبساطي		
			High	Normal	Total
prediabetes	pateint	Count	63	16	79
		% within prediabetes	79.7%	20.3%	100.0%
	normal	Count	386	28	414
		% within prediabetes	93.2%	6.8%	100.0%
Total		Count	449	44	493
		% within prediabetes	91.1%	8.9%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي بين المجموعتين، وكانت P-Value = 0,001، كما هو واضح في الجدول رقم (53):

جدول (53) يبيّن العلاقة من حيث ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	14.852[a]	1	.000		
Continuity Correction[b]	13.239	1	.000		
Likelihood Ratio	12.065	1	.001		
Fisher's Exact Test				.001	.000
Linear-by-Linear Association	14.822	1	.000		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.05.

b. Computed only for a 2x2 table

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

17-3-1-6- ارتفاع الأنسولين الصّيامي:

أمّا من حيث مستويات الأنسولين الصّيامي فقد كان متوسّطه عند مرضى ماقبل السّكّري 11,17 ± 9,05 مغ/دل مقابل 7,96 ± 5,47 مغ/دل، كما هو واضح في الجدول رقم (54):

جدول (54) يوضّح متوسّط الأنسولين الصّيامي عند المشاركين

	Prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
انسولين	Patient	79	11.165443	9.0479876
	Normal	414	7.964229	5.4706205

ولدى دراستها إحصائيّاً تبيّن وجود أهمّيّة إحصائيّة بين المجموعتين عند مستوى ثقة 95% من حيث مستويات الأنسولين الصّيامي وكانت P-Value < 0,001، كما يُظهر ذلك الجدول رقم (55):

جدول (55) للعلاقة بين المجموعتين من حيث مستويات الأنسولين الصّيامي

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
انسولين	Equal variances assumed	13.334	.000	4.220	491	.000	1.7106872	4.6917399
	Equal variances not assumed			3.040	89.180	.003	1.1092100	5.2932172

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

و بتقسيم المجموعات إلى مستويات أنسولين صياميّة مرتفعة وطبيعيّة تبيّن أنّ 8,9% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم ارتفاع في أنسولين المصل الصّياميّة مقابل 91,1% لديهم مستويات أنسولين صياميّة طبيعيّة، وهذا مبيّن في الجدول رقم (56):

جدول (56) يبيّن تقسيم المجموعات تبعاً لإرتفاع الأنسولين الصّيامي

			Insulin		
			normal	High	Total
prediabetes	pateint	Count	72	7	79
		% within prediabetes	91.1%	8.9%	100.0%
	normal	Count	400	14	414
		% within prediabetes	96.6%	3.4%	100.0%
Total		Count	472	21	493
		% within prediabetes	95.7%	4.3%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن عدم وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع الأنسولين الصّيامي بين المجموعتين، وكانت P-Value = 0,06، كما هو واضح في الجدول رقم (57):

جدول (57) يبيّن العلاقة من حيث ارتفاع الأنسولين الصّيامي

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.884[a]	1	.027		
Continuity Correction[b]	3.632	1	.057		
Likelihood Ratio	4.002	1	.045		
Fisher's Exact Test				.060	.036
Linear-by-Linear Association	4.874	1	.027		
N of Valid Cases	493				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.37.

b. Computed only for a 2x2 table

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

18-3-1-6- وجود المقاومة للأنسولين وفقاً لـ HOMA:

وبالنّسبة لوجود المقاومة للأنسولين وفقاً لـ HOMA فقد كانت عند مرضى ماقبل السّكّري 2,79 ± 2,66 مغ/دل مقابل 1,52 ± 1,12 مغ/دل عند الأشخاص ذوي سكّر الدّم طبيعي، كما هو واضح في الجدول رقم (58):

جدول (58) يوضّح متوسّط الـ HOMA عند المشاركين

	prediabetes	N	Mean	Std. Deviation
HOMA	pateint	79	2.789659	2.6642391
	normal	414	1.524551	1.1151362

ولدى دراستها إحصائيّاً تبيّن وجود أهمّيّة إحصائيّة بين المجموعتين عند مستوى ثقة 95% من حيث الـ HOMA وكانت P-Value < 0,001، كما يُظهر ذلك الجدول رقم (59):

جدول (59) للعلاقة بين المجموعتين من حيث الـ HOMA

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	Df	Sig*. (2-tailed)	Lower	Upper
HOMA	Equal variances assumed	54.428	.000	6.989	491	.000	.9094612	1.6207548
	Equal variances not assumed			4.152	83.285	.000	.6590639	1.8711521

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو اختبار Independent t-test.

و بتقسيم المجموعات إلى قيمة HOMA مرتفعة وطبيعيّة تبيّن أنّ 40,5% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم ارتفاع في قيمة الـ HOMA و كان 14% من الأشخاص ذوي سكّر الدّم طبيعي لديهم هذا الإرتفاع، وهذا مبيّن في الجدول رقم (60):

جدول (60) يبيّن تقسيم المجموعات تبعاً لإرتفاع الـ HOMA

			HOMA		
			sensitive	Resistance	Total
Prediabetes	pateint	Count	47	32	79
		% within prediabetes	59.5%	40.5%	100.0%
	normal	Count	356	58	414
		% within prediabetes	86.0%	14.0%	100.0%
Total		Count	403	90	493
		% within prediabetes	81.7%	18.3%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع الـ HOMA بين المجموعتين، وكانت P-Value < 0,001، كما هو واضح في الجدول رقم (61):

جدول رقم (61) يبيّن العلاقة من حيث الـ HOMA

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	31.211[a]	1	.000		
Continuity Correction[b]	29.461	1	.000		
Likelihood Ratio	26.487	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	31.148	1	.000		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.42.

b. Computed only for a 2x2 table

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

19-3-1-6- وجود البدانة المركزيّة:

تمّ تقييم وجود البدانة المركزيّة بناءً على محيط الخصر/الورك WHR، حيث تبيّن أنّ 67,1% من مرضى ماقبل السّكّري لديهم ارتفاع في معدّل الخصر/الورك و كان 56,3% من الأشخاص ذوي سكّر الدّم طبيعي لديهم هذا الإرتفاع، وهذا مبيّن في الجدول رقم (62):

جدول (62) يُوضّح تقسيم المجموعات تبعاً للخصر/الورك

			WHR		
			high	Normal	Total
Prediabetes	pateint	Count	53	26	79
		% within prediabetes	67.1%	32.9%	100.0%
	normal	Count	233	181	414
		% within prediabetes	56.3%	43.7%	100.0%
Total		Count	286	207	493
		% within prediabetes	58.0%	42.0%	100.0%

وبالدّرسة الإحصائيّة تبيّن عدم وجود علاقة هامّة إحصائيّاً عند مستوى ثقة 95% من حيث ارتفاع الـ WHR بين المجموعتين، وكانت P-Value < 0,08، كما هو واضح في الجدول رقم (63):

جدول (63) يبيّن العلاقة من حيث الـ WHR

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig*. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.182[a]	1	.074		
Continuity Correction[b]	2.753	1	.097		
Likelihood Ratio	3.251	1	.071		
Fisher's Exact Test				.082	.047
Linear-by-Linear Association	3.175	1	.075		
N of Valid Cases	493				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 33.17.

b. Computed only for a 2x2 table

* تُعتبر P-Value < 0,05 هامّة إحصائيّاً.

الإختبار المستخدم هو Chi sequare.

6-1-4- نسبة مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للتّعريف:

كان توزّع مرضى ما قبل السّكّري Prediabetes حسب التّعريف إلى:

41 مريضاً (51,9%) مع اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي IFG، 24 أنثى (58,5%) و 17 ذكراً (41,5%).

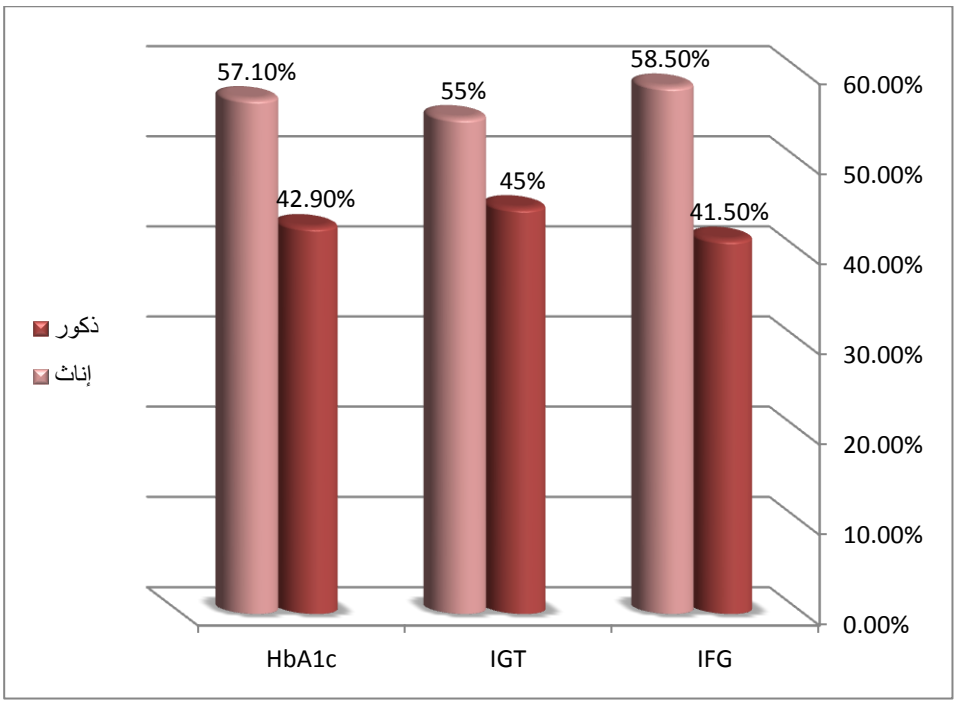
و 20 مرضى (25,3%) مع عدم تحمّل الغلوكّوز IGT، 11 أنثى (55%) و 9 ذكور (45%).

و 56 مريضاً (70,9%) مع ارتفاع HbA1c (5,7-6,4%)، 32 أنثى (57,1%) و 24 ذكراً (42,9%)، وهذا مبيّن في الجدول رقم (64) والشّكل (19):

جدول (64) يبيّن توزّع مرضى ما قبل السّكّري وفقاً للتّعريف

	IFG		IGT		HbA1c 5,7-6,4	
	N	%	N	%	N	%
Male	17	41,5	9	45	24	42,9
Female	24	58,5	11	55	32	57,1
Total	41	51,9	20	25,3	56	70,9

البيانات: العدد (النّسبة المئويّة).



شكل (19) يُظهر توزّع مرضى ماقبل السّكّري وفقاً للتّعريف

6-2- عوامل الخطر عند مرضى الدّراسة:

أمّا من ناحية عوامل الخطر في دراستنا فتمّ استخدام الإنحدار متعدّد العوامل لتحرّي دور العوامل الأكثر أهمّيّة في حدوث ماقبل السّكّري وذلك لضبط عوامل التّشتّت المذكورة سابقاً وذلك باستبعاد العوامل التي تُنبئ خطأ بوجود علاقة هامّة، وبذلك كان العمر > 57 عاماً هو عامل الخطر الأهمّ في عيّنتنا حيث كانت P=0,001 Exp(B)=6,722، يليه العمر 48-57 عاماً، البدانة، العمر 38-47 عاماً، القصّة العائليّة لوجود الدّاء السّكري نمط 2 عند أقرباء الدّرجة الأولى، الحالة العائليّة، زيادة الوزن، تناول الدّسم المشبعة، ارتفاع شحوم الدّم و المقاومة للأنسولين، وذلك موضّح في الجدول رقم (65):

جدول (65) يُظهر عوامل الخطر حسب أهمّيّتها الإحصائيّة

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	Age>57	1.905	.563	11.443	1	.001	6.722	2.229	20.273
	Age48-57	1.592	.482	10.894	1	.001	4.912	1.909	12.639
	Age38-47	1.031	.424	5.915	1	.015	2.804	1.222	6.437
	Fat	.534	.259	4.255	1	.039	1.706	1.027	2.835
	Family history	.977	.255	14.636	1	.001	2.658	1.611	4.385
	TG	.361	.295	1.491	1	.034	1.697	1.391	2.244
	HOMA	1.092	.333	10.744	1	.001	1.336	1.175	2.645
	Family status	.970	.318	9.335	1	.002	2.638	1.416	4.916
	Obesity	1.326	.359	13.640	1	.000	3.766	1.863	7.611
	Overweight	.684	.307	4.970	1	.026	1.982	1.086	3.615

الإختبار المستخدم هو Multivariate logistic regression.

كما يُظهر الجدول رقم (66) التّوزّع التّكراري والنّسبي للعوامل المدروسة مرتّبة حسب الأكثر شيوعاً في عيّنتنا، حيث كانت نسبة المتزوّجين المصابين بما قبل السّكّري هي الأعلى بمعدّل 82,3%:

جدول (66) يُظهر عوامل الخطر حسب شيوعها

	N	%
المتزوّجين	65	82,3
ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي	63	79,7
ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنبساطي	63	79,7
تناول خضار وفواكه<5حصص يوميّاً	60	75,9
LDL ↑	56	70,9
السّكن في المدن	53	67,1
↑ محيط الخصر/الورك	53	67,1
تناول دسم مشبعة	48	60,8
الخمول	47	59,5
مستوى تعليم عالي	47	59,5
القصّة العائليّة الإيجابيّة	45	57
البدانة	34	43
المقاومة للأنسولين	32	40,5
ارتفاع شحوم الدّم	30	38
HDL ↓	29	36,7
عمر 38-47 عاماً	25	31,6
التّدخين	16	20,3
ارتفاع الأنسولين الصّيامي	7	8,9

البيانات هي: العدد (النّسبة الئويّة).

7- المناقشة Discussion:

شملت الدّراسة 601 حالة من الأشخاص البالغين الأصحّاء ظاهريّاً المراجعين مشفى الأسد الجامعي بدمشق، مرافقي المرضى، طلّاب الطّب، عناصر التّمريض وأطبّاء الدّراسات العليا، ممّن يزيد عمرهم عن 18عاماً ومن الجنسين، خلال العام 2015، تمّ استبعاد 15 حالة شُخّص لهم داء سكّري، 93 حالة فقر دم، وبالتالي تمت الدراسة على 493 حالة.

7-1- معدّل انتشار ما قبل السّكّري Prediabetes:

يعتبر ما قبل السّكّري مشكلة صحيّة عالميّة، وهو مرحلة متوسّطة بين استقلاب الغلوكوز الطبيعي والداء السكري نمط 2، ويُمكن اعتباره اضطراباً شائعاً عند معظم السّكّان حول العالم، ولكن يختلف معدّل انتشاره بين البلدان من دراسة لأخرى، كما يختلف معدّل الإصابة به حسب الجنس والعمر والعرق ومكان السكن[10،11،23،24].

تمّت دراسة هذا الموضوع من قبل العديد من الدّراسات العالميّة والعربيّة والتي أكّدت على تنوّع عوامل الخطر المرتبطة به حسب البلد الذي درست فيه.

.

أمّا في دراستنا: كان معدّل انتشار ما قبل السّكّري Prediabetes في مجتمعنا 16%، وكان هذا مشابهاً لدراسات ومختلفاً عن دراسات أخرى وفقاً لكلّ دراسة ومعطياتها.

و توزّع مرضى ما قبل السّكّري Prediabetes حسب التّعريف المعتمد من قبل WHO إلى:

51,9% اضطراب تحمّل غلوكوز صيامي IFG.

و25,3% عدم تحمّل غلوكوز IGT.

و 70,9% مع ارتفاع HbA1c (5,7-6,4%).

7-2- توزّع الإصابة وفقاً للجنس:

وجدنا أنّ نسبة إصابة الإناث بما قبل السّكّري Prediabetes أعلى من نسبة إصابة الذّكور بنسبة 60,2% مقابل 39,8% على التّوالي، مع عدم وجود فرقاً يُعتدّ به إحصائيّاً بينهما حيث كانت P-Value = 0,11، وهذا ربّما يعود إلى زيادة نسبة شيوع البدانة وتوزّع الشّحوم غير المرغوب وبالتّالي البدانة المركزيّة البطنيّة وما يرتبط بها من تطوّر للأمراض الإستقلابيّة والدّاء السّكّري نمط 2 وماقبل السّكّري، بالإضافة إلى وجود عوامل الخطر الأخرى بين الإناث والتي تؤدّي أيضاً إلى تطوّر ماقبل السّكّري لديهم.

7-3- توزّع الإصابة وفقاً للعمر:

كان متوسّط عمر مرضى ماقبل السّكّري Prediabetes في دراستنا 45,96 ± 12,74 عاماً بينما كان متوسّط عمر مجموعة الأشخاص ذوي سكّر الدّم الطّبيعي 36,56 ± 12,75 عاماً، حيث كان هناك فرق ذو دلالة إحصائيّة من حيث العمر بين المجموعتين وكانت P-Value < 0,05، ممّا يدلّ على ارتفاع خطر الإصابة بماقبل السّكّري مع التّقدّم بالعمر وذلك بسبب زيادة حدوث الأمراض المرافقة للتّقدّم بالعمر والتي تدخل ضمن عوامل خطر تطوّر ما قبل السّكّري وتالياً تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2، ومع ذلك ازدادت حاليّاً نسبة حدوث الدّاء السّكّري نمط 2 وما قبل السّكّري عند المراهقين والشّباب بسبب نمط الحياة الخامل والغذاء غير الصّحّي السّائد[137،328].

كما كانت أكثر الفئات العمريّة إصابة في دراستناهي في عمر 38-47 عاماً حيث كانت نسبة الإصابة في هذا العمر 31,6%، وكانت نسبة إصابة الإناث هي الأعلى في كلّ المجموعات العمريّة وكانت النّسبة الأكبر بعمر 38-47 عاماً بمعدّل 64%، بينما كانت المرحلة العمريّة ≤ 58 عاماً هي الأعلى نسبة إصابة عند الذّكور بنسبة 43,8%، وكان هناك فرق هامّ من النّاحية الإحصائيّة من حيث العمر عند كلا الجنسين حيث كانت P-Value < 0,05، بينما لم يكن هناك أهمّيّة إحصائيّة من حيث الجنس في كلّ المجموعات العمريّة المدروسة، وهذا يُمكن أن يكون بسبب نقص النّشاط البدني، فقدان الكتلة العضليّة وزيادة الوزن الذي يحدث مع التّقدّم بالعمر خاصّة عند الذّكور، بالإضافة إلى تأثيرات العمر على وظيفة خلايا بيتّا البنكرياسيّة [137،138].

وبذلك أوصت ADA و National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) بإجراء المسح من أجل ما قبل السّكّري عند الأشخاص > 45 عاماً في حال وجود عوامل خطر أخرى، وبعمر > 45 عاماً في حال عدم وجود عوامل خطر[140].

7-4- المقارنة تبعاً للمعايير السّريريّة والمخبريّة المدروسة:

أظهرت هذه الدّراسة قيمة إحصائيّة هامّة في بعض العوامل المدروسة عند دراستها كعامل مستقلّ (أي بعد حذف العوامل الأخرى مجتمعة): مثل العمر، الحالة العائليّة، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، المستوى التّعليمي المتقدّم، تناول دسم مشبعة، البدانة، ارتفاع شحوم الدّم، ارتفاع LDL، ارتفاع الضّغط الشّرياني الإنقباضي والإنبساطي، ارتفاع الأنسولين الصّيامي والمقاومة للأنسولين، حيث كانت P-Value < 0,05 من هذه النّواحي، بينما لم يوجد فارق يُعتدّ به إحصائيّاً من حيث الجنس، السّكن، التّدخين، تناول الكحول، النّشاط البدني، تناول حصص من الخضار والفواكه بمعدّل ≤ 5 حصص يوميّاً، ارتفاع محيط الخصر/الورك أو البدانة المركزيّة وانخفاض HDL.

ومع ذلك اختلفت هذه النّتائج عند حذف تأثير العوامل الأخرى بالدّراسة متعدّدة المتغيّرات.

7-5- المقارنة وفقاً لتعريف ما قبل السّكّري Prediabetes:

كانت نسبة مرضى اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي IFG 51,9 % بمعدّل أكبر عند الإناث منه عند الذّكور (58,5% إناثاً و 41,5% ذكوراً)، و نسبة مرضى عدم تحمّل الغلوكّوز IGT 25,3% بمعدّل أعلى أيضاً عند الإناث منه عند الذّكور (55% إناث و 45% ذكور)، كما كانت نسبة المرضى مع ارتفاع HbA1c (6,4-5,7%) 70,9% بمعدّل أكبر أيضاً عند الإناث منه عند الذّكور (57,1% من الإناث و 42,9% من الذّكور)، وبالتّالي كانت نسبة إصابة الإناث أعلى من الذّكور من حيث المعايير الثّلاثة الموجودة IFG، IGT وارتفاع HbA1c، وهذا أيضاً ربّما يعود إلى ارتفاع نسبة وجود البدانة وخاصّة البدانة البطنيّة وعوامل الخطر الأخرى عند الإناث بالإضافة إلى تغيير نمط الحياة حاليّاً إلى الحياة الكسولة والتّطوّر الإقتصادي السّريع وارتفاع معدّل الحياة المتوقّع عند الإناث[329].

ومع ذلك فقد تباينت هذه النّتائج بين الدّراسات المجراة حول العالم.

وعلى الرّغم من تناقض الدّراسات حول دور الخضاب الغلوكوزي HbA1c في تّشخيص ما قبل السّكّري والدّاء السّكّري، فقد وجدت بعضها أنّ معايرته ليس اختبار المسح الفعّال للتّشخيص بسبب وجود سلبيّة وإيجابيّة كاذبة له فيما كانت لمعايرة سكّر الدّم الصّيامي الأهمّيّة الأساسيّة في التّشخيص، بعكس دراسات أخرى اعتبرته اختبار المسح الفعّال في التّشخيص كما في دراستنا ودراسة Lipska et al[331،330].
وبناءً عليه فقد أدخلته الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري ADA ضمن معايير التّشخيص الحديثة لما قبل السّكّري في العام 2010، أمّا بالنّسبة لمعايرة سكّر الدّم بعد اختبار تحمّل الغلوكوز فبالرّغم من اعتباره الإختبار الذّهبي للتّشخيص في حالة ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2، إلّا أنّه يُعتبر إجراءً مزعجاً للمرضى ويحتاج وقتاً طويلاً لإجرائه، لذلك فقد استعضنا عنه بمعايرة سكّر الدّم بعد ساعتين من تناول الطّعام لسهولة إجراؤه وقبوله من قبل المرضى، بالإضافة إلى أنّه لا يستغرق وقتاً طويلاً لإجرائه[121،119].

7-6- توزّع الإصابة وفقاً لـ BMI:

كان متوسّط مشعر كتلة الجسم BMI لدى المرضى في مجموعة الدّراسة 7,12 ± 30,29 كغ/م^2، حيث أظهرت دراستنا زيادة نسبة ماقبل السّكّري بين البدينين وزائديّ الوزن (43%، 34,2% على التّوالي) مع وجود فارق هامّ إحصائيّاً من حيث BMI (0,01 / P=0,001 على التّوالي)، بينما لايوجد فرق هامّ إحصائيّاً بين المجموعتين من حيث الإصابة عند الأشخاص طبيعيّي الوزن (P=0,5)، ممّا يدلّ أنّ البدانة تلعب دوراً هامّاً في الإصابة بماقبل السّكّري من خلال دورها في زيادة المقاومة للأنسولين وما تُسبّبه من اضطراب في وظيفة بطانة الأوعية الدّقيقة، بالإضافة إلى دور الخلايا الشّحميّة خاصّة البطنيّة في إفراز

المواد الكيميائيّة إلى الدّوران التي تُعدّل إفراز الأنسولين وعمله وبالتّالي حدوث المقاومة للأنسولين، ولكن رغم ذلك كان معدّل الإصابة بماقبل السّكّري عند الإشخاص طبيعيّي الوزن 22,8% وبالتّالي لا تُعتبر البدانة عامل الخطر الوحيد فهناك عوامل خطر أخرى تلعب دوراً في الإصابة[90،106،178].

7-7- عوامل الخطر الأكثر شيوعاً في الدّراسة:

- أمّا بالنّسبة لعوامل الخطر المدروسة فقد كانت تبعاً لأهمّيّتها الإحصائيّة باستخدام التحليل متعدّد المتغيّرات بعد استبعاد العوامل التي يُمكن أن تتداخل في ارتباط هذه العوامل بالإصابة بماقبل السّكّري كمايلي:

✓ العمر > 57 عاماً هو عامل الخطر الأهمّ في عيّنتنا حيث كانت P=0,001 Exp(B)=6,722، يليه العمر بين 48 و57 عاماً بـ P= 0,001 Exp(B)=4,912 وهذا طبيعي بعد معرفة تأثيرات العمر على وظيفة خلايا بيتّا البنكرياسيّة، وبالتّالي التبدّلات في استقلاب الغلوكّوز مع التّقدّم بالعمر، بالإضافة إلى إمكانيّة وجود عوامل الخطر الأخرى التي تُرافق ماقبل السّكّري لدى المسنّين ونقص النّشاط البدني وزيادة خطر الإصابة بالأمراض القلبيّة الوعائيّة لديهم، ومع ذلك أعطت الدّراسة الأحاديّة لعامل العمر كمشعر وحيد Univariant نسبة الإصابة الأكبر لدى المجموعة العمريّة 38-47 عاماً بمعدّل 31,6%، وهذا يُمكن أن يكون بسبب تشارك التّأثيرات المختلفة الأخرى الموجودة عند المريض ممّا أعطى نتيجة وهميّة عن هذه العلاقة التي ظهرت بشكل أوضح بالدّراسة متعدّدة المتغيّرات Multivariant.

✓ البدانة: حيث كانت P<0,001 Exp(B)=3,766، أي أنّ حوالي 37% من البدينين يُمكن أن يحدث لديهم إصابة بما قبل السّكّري، ممّا يدلّ على ارتباط البدانة بماقبل السّكّري بشكل له قيمة إحصائيّة هامّة، وكانت نسبة البدانة لدى مرضى ماقبل السّكّري في دراستنا 43% وازدادت هذه النّسبة بوجود زيادة الوزن لتصبح 77,2%، وبالتّالي تُعتبر من عوامل الخطر الأكثر شيوعاً عند مرضى ماقبل السّكّري، لما تُسبّبه من مقاومة للأنسولين خاصّة بوجود المتلازمة الإستقلابيّة.

✓ القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 عند أقرباء الدّرجة الأولى: حيث كانت نسبة الأرجحيّة P=0,001 Exp(B)=2,658، أي أنّ حوالي 26% من الأشخاص ذوي القصّة العائليّة الإيجابيّة يُمكن أن يُصابوا بماقبل السّكّري، وبالتّالي يوجد ترافق هامّ إحصائيّاً بينهما، ولهذا تُعتبر القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري من عوامل الخطر الأساسيّة لماقبل السّكّري، وكانت نسبة المرضى في دراستنا مع قصّة عائليّة إيجابيّة 57%، وهذا طبيعي باعتباره مرضاً مرتبطاً بالجينات وبذلك تُعتبر العوامل الوراثيّة مساهماً هامّاً في الإمراضيّة.

✓ الحالة العائليّة: فقد كانت نسبة الأرجحيّة P=0,002 Exp(B) = 2,638، ممّا يدلّ على وجود ترافق هامّ إحصائيّاً بين الحالة العائليّة وماقبل السّكّري، و كانت نسبة المتزوّجين المصابين بماقبل السّكّري في دراستنا

82,28%، وبالتّالي كان الزّواج عامل خطر لتطوّر ماقبل السّكّري في مجتمعنا، وهذا يُمكن أن يكون بسبب أسلوب الطّبخ المنزلي واستخدام الدّسم المشبعة فيه، بالإضافة إلى نمط الحياة الكسولة وقلّة النّشاط البدني المتّبع، والبدانة وكل عوامل الخطر الأخرى المرافقة.

✓ تناول الدّسم المشبعة: وهنا كانت نسبة الأرجحيّة P=0,04 Exp(B) = 1,706، أي أنّ 17% تقريباً من متّبعي هذا النّظام سيُصابون بماقبل السّكّري، وبالتّالي كان نمط الغذاء المتناول غير الصّحّي الغني بالدّسم المشبعة من عوامل الخطر لماقبل السّكّري وكان هذا الإرتباط هامّاً إحصائيّاً، حيث كانت نسبة المرضى في الدّراسة الذين يتناولون دسماً مشبعة 60,8%، بالإضافة إلى ما يُرافق هذا النّظام من زيادة الوزن والبدانة والمقاومة للأنسولين، وبالتّالي زيادة خطر حدوث ماقبل السّكّري.

✓ ارتفاع شحوم الدّم: حيث كانت نسبة الأرجحيّة P=0,03 Exp(B) = 1,697، وهذا يدلّ أنّ حوالي 16% ممّن لديهم ارتفاع في شحوم الدّم سيتطوّر لديهم ماقبل السّكّري، وبالتّالي هناك ترافق هامّ إحصائيّاً بين ماقبل السّكّري وارتفاع شحوم الدّم، وكانت نسبة المرضى في دراستنا مع ارتفاع الشّحوم 38% وبالتّالي فإنّه يُمكن أن يُنبىء بما قبل السّكّري وتالياً الدّاء السّكّري نمط 2 بغضّ النّظر عن كونه عامل خطر للأمراض القلبيّة الوعائيّة، بالإضافة إلى أنّ ارتفاع شحوم الدّم تعكس نمط الحياة السّائد من استهلاك عالي للدّسم المشبعة، زيادة الوزن ونقص النّشاط البدني.

✓ المقاومة للأنسولين: كانت نسبة الأرجحيّة P=0,001 Exp(B) = 1,336 أي أنّ 13% تقريباً ممّن لديهم مقاومة للأنسولين يُمكن أن يحدث لديهم ماقبل السّكّري، ممّا يدلّ على ترافقهما بشكل هامّ إحصائيّاً، وكانت نسبة مرضى ماقبل السّكّري مع وجود المقاومة للأنسولين تبعاً لـ HOMA في دراستنا 40,5%، وبالتّالي فإنّ المقاومة للأنسولين تلعب دوراً هامّاً بحدوث ماقبل السّكّري لترافقها مع البدانة وعوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة الأخرى، حيث تُصبح خلايا بيتّا عاجزة عن تأمين الحاجة المتزايدة لتعديل هذه المقاومة، فيرتفع سكّر الدّم الصّيامي وبالتّالي تطوّر ماقبل السّكّري[89].

- و بالنّسبة للعوامل الأخرى المدروسة فقد شكّلت عامل خطر هامّاً عند دراستها كمشعر وحيد Univariant ولكن زالت هذه الأهمّيّة بالدّراسة متعدّدة المتغيّرات ومنها:

✓ ارتفاع الضّغط الشّرياني: حيث وجدنا في دراستنا عند دراسة ارتفاع الضّغط الشّرياني كمشعر وحيد ارتباطاً هامّاً إحصائيّاً مع ماقبل السّكّري حيث كانت P<0,001، رغم تخلّيه عن هذه الأهمّيّة بالدّراسة متعدّدة المتغيّرات، وهذا يعود إلى تشاركه مع العوامل الأخرى الموجودة مثل البدانة، النّظام الغذائي السّيء كتناول الدّسم المشبعة وغيرها، حيث تُحدث حوالي 50% من مسبّبات ارتفاع الضّغط الشّرياني تغييراً في استقلاب الغلوكوز وبالتّالي فإنّ مرضى ارتفاع الضّغط الشّرياني لديهم خطر أعلى هامّ إحصائيّاً لحدوث IGT بالمقارنة مع طبيعيّي الضّغط الشّرياني، ممّا يدلّ أنّ 15% من مرضى ارتفاع الضّغط الشّرياني سيطوّرون داء سكّري نمط 2، كما يرتبط أيضاً مع المقاومة للأنسولين[332].

✓ المستوى التّعليمي المتقدّم: وجد في الدّراسة ارتباط هامّ إحصائيّاً بينها وبين ماقبل السّكّري حيث كانت P-Value = 0,005، وبلغت نسبة مرضى ماقبل السّكّري ذوي التّعليم المتقدّم في دراستنا 59,5%، وربّما يعكس ذلك نمط الحياة الكسولة ونظام الغذاء غير الصّحّي المترافقين مع المستوى التّعليمي المتقدّم، ويُمكن أن يرتبط ذلك أيضاً مع المستوى الإقتصادي الإجتماعي العالي، على الرّغم من الخلفيّة المعرفيّة الجيّدة لدى هذه المجموعة حول خطورة هذا النّظام، ومع ذلك هناك تناقض في الدّراسات حول دورها، فبعضها كانت مشابهة لدراستنا وأخرى مختلفة عنها.

✓ ارتفاع الأنسولين الصّيامي: وبالتّالي ترافق ارتفاع الأنسولين الصّيامي مع ماقبل السّكّري، واعتُبر هذا التّرافق هامّاً إحصائيّاً حيث كانت P-Value < 0,001، وكانت نسبة مرضى ماقبل السّكّري مع ارتفاع الأنسولين الصّيامي 8,86 %، وبالتّالي كان من الضّروري التّعرّف الباكر على وجود المقاومة للأنسولين ومعالجتها لمنع أو تأخير حدوث ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2.

✓ ارتفاع الكولسترول السّيء LDL: وهذا يدلّ على ارتباط ارتفاع الكولسترول LDL مع ماقبل السّكّري، وكان هذا التّرافق هامّاً إحصائيّاً حيث كانت P-Value = 0,01، كما كانت نسبة المرضى مع ارتفاع LDL 70,9%، وبالتّالي يوجد خطر بمقدار ضعفين تقريباً لزيادة خطر تطوّر الدّاء السّكّري نمط 2[186].

• وما تبقى من عوامل فلم تعطِ دراستها الوحيدة أو متعدّدة المتغيّرات أهمّيّة إحصائيّة، على الرّغم من وجودها بنسبة هامّة في دراستنا بالإضافة إلى دورها الهامّ فيزيولوجيّاً في تطوّر ماقبل السّكّري، كما أنّها مذكورة في بعض الدّراسات، ربّما لأنّ بعض هذه المعايير هي معايير شخصيّة ولم نتمكّن من التّأكّد من صحّتها، مثل:

- نقص محتوى الطّعام من الخضار والفواكه: حيث شكّلت نسبة 75,9% من مرضى دراستنا ممّن يتناولون < 5 حصص من الفواكه والخضار يوميّاً، ربّما تعود هذه النّسبة المرتفعة إلى مانعيشه حاليّاً من صعوبة في تأمين هذه المواد نظراً لارتفاع أسعارها وكون معظم المشاركين في الدّراسة من الطّبقة المتوسّطة أو الفقيرة، ومايتلوها من النّظام الغذائي غير الصّحّي، وزيادة استهلاك الدّسم المشبعة والمهدرجة، وبالتّالي زيادة الوزن والبدانة والمقاومة للأنسولين، ممّا يزيد من خطر حدوث ماقبل السّكّري وتالياً تطوّره إلى الدّاء السّكّري نمط 2.
- السّكن في المدن: إذ شكّل السّكن في المدن مانسبته 67,1% من مرضى ماقبل السّكّري في دراستنا، لما يترافق مع تغيّرات في نمط الحياة من الحياة الخاملة، نظام الغذاء غير الصّحّي والبدانة المرافقة، كلّ هذه العومل تزيد إمكانيّة تطوّر ماقبل السّكّري في المدن، كما يُعتبر IGT أكثر انتشاراً عند سكّان المدن منه في المناطق الرّيفيّة[221].
- وجود البدانة المركزيّة: حيث تمّ تقييمها اعتماداً على محيط الخصر/الورك وشكّلت 67,1% من مرضى ماقبل السّكّري في دراستنا، وهنا يُعتبر محيط الخصر منبئاً جيّداً للدّاء السّكّري وماقبل السّكّري والأمراض القلبيّة الوعائيّة وكلّ أسباب الوفيّات، حيث ترتبط الشّحوم البطنيّة بالمقاومة للأنسولين أكثر

من ترسّب الشّحوم في أماكن أخرى، بالإضافة إلى إفرازها موادّ كيميائيّة تزيد من المقاومة للأنسولين وتعدّل عمله[178،181].

- الجنس المؤنّث: شكّلت الإناث نسبة 60,2% من مرضى ماقبل السّكّري في عيّنتنا، وهذا ربّما يعود إلى ارتفاع عدد المشاركين من الإناث في دراستنا، وترافقها مع عوامل الخطر الأخرى المرافقة لتطوّر ماقبل السّكّري بشكل أكبر من الذّكور، وهذا يُشابه بعض الدّراسات ويختلف عن بعضها الآخر.
- الخمول الفيزيائي: شكّل الأشخاص ذوي النّشاط البدني < 150 دقيقة أسبوعيّاً مانسبته 59,5% من مرضى ماقبل السّكّري في دراستنا، وهذا يُساهم أيضاً في زيادة الوزن والبدانة.
- نقص الكولسترول الجيّد HDL: كان نقص HDL موجوداً لدى 36,7% من مرضى الدّراسة، وهو يُمكن أن ينتج أيضاً من نظام الحياة الغذائي غير الصّحّي و زيادة استهلاك الدّسم المشبعة، نقص الفعاليّة الفيزيائيّة وزيادة الوزن[185].
- التّدخين: بلغت نسبة المدخّنين لدى مرضى ماقبل السّكّري في دراستنا 20,3%، وفي هذا المجال قدّمت الدّراسات نتائج متناقضة حتّى الآن حول دور التّدخين كعامل خطر للتّنبّؤ بماقبل السّكّري، ولكن أظهرت دراستنا أنّ التّدخين يزيد التّنبّؤ بما قبل السّكّري.

8- المقارنة مع الدراسات العالمية:

هناك العديد من الدراسات العالميّة والعربيّة التي درست ماقبل السّكّري وعوامل الخطر المرافقة له، أكّدت على تنوّع واختلاف عوامل الخطر حسب البلد الذي أجريت فيها.

- كان معدّل انتشار ماقبل السّكّري في دراستنا 16%، وكان هذا مشابهاً لمعدّل انتشاره في الدّراسة الأوروبيّة DECODE في عام 2003 التي بلغت 15%[333]، كما كان معدّل انتشاره في سنغافورة أيضاً في دراسة أُجريت عام 2012 15%[145]، وكان معدّل انتشار المرض في استراليا في دراسة AusDiab 2005 16,8 %[158]، فيما كان معدّل انتشاره عند الأمريكيّين البدينين في دراسة Benjamine وزملاؤه التي أجريت عام 2000[334] هي 22,6%، وفي دراسة سعوديّة نُشرت عام 2012[26] كانت نسبة الانتشار 21,4% وبالتّالي كان معدّل الإنتشار في هاتين الدّراستين أعلى من دراستنا، وربّما يعود هذا الاختلاف إلى اختيار مجموعة المشاركين في الدّراسة الأمريكيّة بدينين كما كان المشاركون في الدّراسة السّعوديّة لديهم عوامل خطر لتطوّر الدّاء السّكّري نمط 2 معروفة مسبقاً، بينما كان المشاركون في دراستنا هم عيّنة عشوائيّة أصحّاء ظاهريّاً ومن كلّ الأعمار، بالإضافة إلى ذلك تختلف نسبة انتشار ماقبل السّكّري باختلاف الأعراق والإثنيّات وبالتّالي تختلف تبعاً لأماكن إجراء كل دراسة[23].

- وجدنا أيضاً في دراستنا أنّ نسبة إصابة الإناث بما قبل السّكّري أعلى من نسبة إصابة الذّكور بمعدّل 60,2% مقابل 39,8% على التّوالي، مع عدم وجود فرق يعتدّ به احصائيّاً بينهما (P = 0,11)، وهذا مشابه لما وُجد في بعض الدّراسات العالميّة حيث أظهرت دراسة أندونيسيّة[144] عام 2007 أنّ معدّل إصابة الإناث بما قبل السّكّري أعلى من معدّل إصابة الذّكور، ولكنّها تختلف مع ما وجد في دراسة Franse وزملائه[335] عام 2001 الذي وجد أنّ الذّكور أكثر تعرّضاً لما قبل السّكّري من الإناث، وأيضاً مع دراسة سنغافورة[145]، وتشابهت أيضاً مع دراسة إيرانيّة نُشرت عام 2005 أيضاً[336]، في حين لم تجد بعض الدّراسات فرقاً في الإصابة بماقبل السّكّري بين الجنسين مثل دراسة صينيّة نُشرت عام 2010[337]، وربّما يعود هذا التّناقض إلى عوامل الخطر الموجودة في العيّنة المدروسة في كل دراسة، وزيادة نسبة شيوع البدانة وخاصّة المركزيّة وعوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة الأخرى بين الإناث في دراستنا.
- و كان متوسّط عمر مرضى ماقبل السّكّري في دراستنا أكبر من متوسّط عمر ذوي سكّر الدّم الطّبيعي 45,96 ± 12,74 عاماً مقابل 36,56 ± 12,75 عاماً على التّوالي، وكان هذا الفرق هامّاً من النّاحية الإحصائيّة (P<0,05)، ممّا يدلّ على ارتفاع خطر الإصابة بماقبل السّكّري مع التّقدّم بالعمر، وكان هذا مشابهاً لجميع الدّراسات التي درست هذا الموضوع في أندونيسيا 2007[144] وفي دراسة Mihardja وزملائه 2007[201] حيث أنّها جميعاً وجدت زيادة معدّل حدوث ماقبل السّكّري مع التّقدّم بالعمر، وهذا طبيعي بسبب نقص النّشاط البدني، فقدان الكتلة العضليّة وزيادة الوزن الذي يحدث مع التّقدّم بالعمر بالإضافة إلى تأثيرات العمر على وظيفة خلايا بيتّا البنكرياسيّة [137،138].
- كما كانت أكثر الفئات العمريّة إصابة هي ≤ 58 عاماً (43,8%)، وكانت نسبة الإصابة أكبر عند الذّكور فيما كانت النّسبة الأكبر عند الإناث بعمر 47-38 عاماً، و كانت هذه النّتائج مشابهة للدّراسة الأندونيسيّة[144]التي أظهرت أنّ أكثر مجموعة عمريّة إصابةً هي 38-47 عاماً وخاصّة بين الإناث، بينما وجدت دراسة عُمانيّة عام 2011 أنّ المصابين بماقبل السّكّري كانوا بعمر ≤ 45 عاماً وخاصّة بين الذّكور[338]، ربّما يعود هذا الإختلاف إلى نمط الحياة الخاملة السّائدة في الدّول العربيّة والبدانة المنتشرة فيها، بالإضافة إلى زيادة احتمال الإصابة مع التّقدّم بالعمر.
- وقد كان معدّل انتشار اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي IFG في دراستنا 8,3%، بينما كان معدّل انتشاره في دراسة أجريت في المملكة العربيّة السّعوديّة من قبل Al-Nozha وزملائه في العام 2006 هو 14,1%، و كان في AusDiab في استراليا معدّل حدوث IFG هو 5,8%، وفي دراسة أجريت في سنغافورة عام 2012 كان معدّل الانتشار 12,2%، وبذلك تختلف نسبة انتشار ما قبل السّكّري و IFG باختلاف الأعراق والإثنيّات وبالتّالي أماكن إجراء كل دراسة، وخاصّة أنّ IFG يعتمد على معايرة سكّر الدّم الصّيامي الذي يرتبط بشكل كبير مع BMI، وبالتّالي زيادة نسبة انتشار IFG في المملكة العربيّة السّعوديّة[145،158،339].

- بينما كان انتشار عدم تحمّل الغلوكّوز في دراستنا 4,1% وكانت نسبة الإنتشار في دراسة صينيّة أجراها Gu وزملاؤه نُشرت عام 2003 هي 7,3%[28]، وكانت 3,2% في دراسة سنغافورة[145]، وفي الولايات المتّحدة الأمريكيّة في دراسة أجراها Cowie وزملاؤه عام 2006 كانت نسبة انتشار IGT 15% عند البالغين[340]، كما كان في دراسة فنلنديّة نُشرت عام 2011 نسبة انتشار IFG 4,5%[341]، ويعود هذا الإختلاف في معدّل الإنتشار بين كلّ هذه الدّراسات إلى اختلاف الإثنيّات والأعراق حسب المكان المدروس، بالإضافة إلى عدم إجراء اختبار تحمّل الغلوكّوز في دراستنا لرفض بعض المرضى إجراءه والإستعاضة عنه بإجراء معايرة سكّر الدّم بعد ساعتين من تناول الطّعام وهذا يُمكن أن يكون له دور في انخفاض معدّل IGT في دراستنا.
- أمّا فيما يخصّ معدّل انتشار ماقبل السّكّري تبعاً لارتفاع HbA1c فكان في دراستنا 12,2%، بينما في الدّراسة الفنلنديّة بلغ معدّل انتشاره 8%[341]، وكان 14,2% في دراسة يابانيّة نُشرت عام 2012[342]، وكان معدّل الإنتشار في استراليا في دراسة AusDiab 10,6%[158]، ويعود هذا الإختلاف إلى اختلاف أماكن إجراء كل دراسة واختلاف المعايير المتّبعة في كل منها بالإضافة إلى اختلاف عوامل الخطر للمجموعة المدروسة في كل دراسة، وأيضاً للطريقة المتّبعة لمعايرة الخضاب الغلوكّوزي في كل دراسة، ومن هنا كان لابدّ لنا من إجراء هذا البحث في منطقتنا لمعرفة معدّل انتشار ماقبل السّكّري في سوريا ومقارنته مع نتائج الدّراسات العالميّة ذات الصّلة.
- كان متوسّط BMI عند المرضى في دراستنا 7,12 ± 30,29 كغ/م^2، وكان معدّل الإصابة بماقبل السّكّري بين البدينين 43% ومعدّل الإصابة لدى زائديّ الوزن 34,2%، كما وجدنا أنّ معدّل الإصابة لدى طبيعيّي الوزن بلغت 22,8% حيث كان متوسّط BMI عندهم 1,9 ± 21,9 كغ/م^2، بالإضافة إلى ذلك كان هناك علاقة هامّة إحصائيّاً بين مستويات سكّر الدّم الصّيامي وBMI، وهذا يشابه ما أظهرته دراسات عديدة مثل الدّراسة السّنغافوريّة والدّراسة السّعوديّة التي وجدت أنّ للبدانة دوراً هامّاً في حدوث ماقبل السّكّري[145،26]، كما تتشابه مع ما وجده Cowie وزملاؤه في دراسته التي أجراها ونشرها في عام 2009 أنّ المرض يحدث عند 26% من الرّجال ذوي BMI =21,6 كغ/م^2، وهذا الإنتشار المرتفع عند طبيعيّي وناقصي الوزن يجعلنا نفكّر بوجود عوامل خطر هامّة أخرى غير البدانة من الواجب الإنتباه إليها والبحث عنها من أجل الكشف المبكّر عن ماقبل السّكّري وإجراء التّداخلات اللازمة[16].
- أمّا بالنّسبة لعوامل الخطر الأكثر شيوعاً الموجودة في دراستنا فكانت: المتزوّجون، ارتفاع الضّغط الشّرياني، نقص تناول الخضار والفواكه، ↑LDL، السّكن في المدن، البدانة المركزيّة، تناول دسم مشبعة، نقص النّشاط البدني، مستوى التّعليم العالي، القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، البدانة، المقاومة للأنسولين، ارتفاع شحوم الدّم، نقص HDL، عمر 38-47 عاماً، التّدخين و ارتفاع الأنسولين الصّيامي.

- وبناءً على تحليل البيانات متعدّد المتغيّرات كانت عوامل الخطر الأهمّ هي: العمر المتقدّم، البدانة، القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، الزّواج، زيادة الوزن، تناول الدّسم المشبعة، ارتفاع شحوم الدّم، المقاومة للأنسولين.
- أمّا في الدّراسات العالميّة:

فقد كانت عوامل خطر ماقبل السّكّري في الدّراسة السّنغافوريّة هي: ارتفاع شحوم الدّم، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، البدانة، نقص HDL، البدانة المركزيّة، ارتفاع LDL ووجود مبيض متعدّد الكيسات[145].

بينما كانت في الدّراسة الأندونيسيّة: الجنس المذكّر، التّقدّم بالعمر، الحالة الإجتماعيّة الإقتصاديّة العالية، المستوى التّعليمي المنخفض، البدانة، البدانة المركزيّة وارتفاع الضّغط الشّرياني[144].

وفي دراسة أجراها Mihardja وزملاؤه كانت عوامل الخطر الأكثر شيوعاً هي: العمر، العمل، ارتفاع الضّغط الشّرياني، البدانة المركزيّة، البدانة والتّدخين[201].

وكانت عوامل الخطر المرتبطة بماقبل السّكّري تبعاً للإرشادات quidelines الموضوعة من قبل European Society for Cardiology (ESC) و European Association for the Study of Diabetes (EASD) لعام 2007 هي: العمر المتقدّم، البدانة، البدانة المركزيّة، نقص النّشاط الفيزيائي، نقص محتوى الطّعام من الخضار والفواكه، القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 وارتفاع الضّغط الشّرياني[139].

ووضعت بناءً على الإتّفاق بين American College of Endocrinology (ACE) و American Association of Clinical Endocrinology (AACE) لعام 2008 عوامل الخطر الأكثر شيوعاً لماقبل السّكّري وهي: القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، وجود أمراض قلبيّة وعائيّة، زيادة الوزن والبدانة، نمط الحياة غير الصّحّي وارتفاع الضّغط الشّرياني[8].

أمّا في الدّراسات العربيّة فقد سُجّلت الدّراسة العمانيّة عوامل الخطر المترافقة مع ماقبل السّكّري التّالية: الجنس المذكّر، العمر المتقدّم، المتزوّجين، البدانة وارتفاع شحوم الدّم[338].

وفي المملكة العربيّة السّعوديّة كانت: المقاومة للأنسولين، البدانة، ارتفاع أنسولين المصل، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، الجنس المؤنّث، ارتفاع شحوم الدّم، ارتفاع الضّغط الشّرياني ونقص HDL[26].

ومن هنا نجد اختلافاً في عوامل الخطر المترافقة مع ماقبل السّكّري باختلاف الدّراسات والبلدان التي أجريت فيها، ولذلك كان لابدّ من إجراء مثل هذه الدّراسة للبحث عن عوامل الخطر الأكثر شيوعاً المرتبطة بماقبل السّكّري في منطقتنا.

جدول رقم (67) يُلخّص مقارنة مع الدّراسات المجراة على ماقبل السّكّري

	نسبة الإنتشار	تبعاً للجنس	تبعاً للعمر	الفئة العمريّة الأكثر إصابة	IFG	IGT
دراستنا 2016	%16	الإناث	يزداد مع العمر	> 57 عاماً	%8,3	%4,1
2003 DECODE[333]	%15					
سنغافورا 2012 [145]	%15	الذّكور			%12,2	%3,2
استراليا 2005[158]	%16,8				%5,8	
2000 Benjamine[334]	%22,6					
السعوديّة 2012 [26]	%21,4					
أندونيسيا 2007[144]		الإناث	يزداد مع العمر	47-38 عاماً		
2001 Franse[335]		الذّكور				
إيران 2005[336]		الذّكور				
صينيّة 2010[337]		لافرق				
2007 Mihardja[201]			يزداد مع العمر			
عُمان 2011[338]				≤45 عاماً		
2006 Alnozha [339]					%14,1	
2003 Gu[28]						%7,3
2009 Cowie[340]						%15
فنلندا 2011[341]						%4,5

	HbA1c (%6,4-5,7)	BMI	عوامل الخطر المرتبطة
دراستنا 2016	%12,2	يزداد مع زيادة الوزن موجود عند طبيعيّي الوزن بمعدّل 22,8%	العمر المتقدّم، البدانة، القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، الزّواج، زيادة الوزن، تناول الدّسم المشبعة، ارتفاع شحوم الدّم، المقاومة للأنسولين.
سنغافورا 2012[145]		يزداد مع زيادة الوزن	ارتفاع شحوم الدّم، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، البدانة، نقص HDL، البدانة المركزيّة، ارتفاع LDL ووجود مبيض متعدّد الكيسات.
استراليا 2005[158]	%10,6		
السعوديّة 2012 [26]		يزداد مع زيادة الوزن	المقاومة للأنسولين، البدانة، ارتفاع أنسولين المصل، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، الجنس المؤنّث، ارتفاع شحوم الدّم، ارتفاع الضّغط الشّرياني ونقص HDL.
Mihardja 2007[201]			العمر، العمل، ارتفاع الضّغط الشّرياني، البدانة المركزيّة، البدانة والتّدخين.
عُمان 2011[338]			الجنس المذكّر، العمر المتقدّم، المتزوّجين، البدانة وارتفاع شحوم الدّم.
Cowie 2009[340]		عند الرّجال طبيعيّي الوزن بمعدّل 26%	
فنلندا 2011[341]	%8		
يابانيّة 2012[342]	%14,2		
EASD ACE[139]			العمر المتقدّم، البدانة، البدانة المركزيّة، نقص النّشاط الفيزيائي، نقص محتوى الطّعام من الخضار والفواكه، القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2 وارتفاع الضّغط الشّرياني.
AACE ACE [8]			القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، وجود أمراض قلبيّة وعائيّة، زيادة الوزن والبدانة، نمط الحياة غير الصّحّي وارتفاع الضّغط الشّرياني.

9- نقاط القوّة والضعف في الدّراسة:

9-1- من نقاط القوّة في دراستنا:

- هذه أوّل دراسة تُجرى في بلدنا لمعرفة معدّل انتشار ماقبل السّكّري والتّحرّي عن عوامل الخطر المرتبطة به.
- تمّ إجراء الدّراسة على عيّنة عشوائيّة من الأشخاص البالغين الأصحّاء ظاهريّاً ومن مختلف الأعمار ومن الجنسين.
- حجم العيّنة المدروسة: والتي ضمّت 601 مشاركاً.
- معايير الإستبعاد: حيث تمّ استبعاد الأشخاص الذين يتناولون أدوية تؤثّر على استقلاب الغلوكّوز، بالإضافة إلى الحالات التي تؤثّر على نتائج الخضاب الغلوكّوزي كالأمراض الدّمويّة، ممّا يجعل من نتائجنا أكثر دقّة.
- تمّ إجراء المعايرات المخبريّة في مخبر مرجعي موحّد لجميع المشاركين، وبالتّالي استُبعدت إمكانيّة وجود أخطاء في النّتائج بسبب المخبر.

9-2- أمّا نقاط الضّعف في دراستنا فكانت:

- نمط الدّراسة المقطعيّة العرضيّة cross-sectional study لاتثبت بالضّرورة العلاقة السببيّة بين عوامل الخطر الموجودة وحالة ماقبل السّكّري.
- عدم إجراء اختبار تحمّل الغلوكّوز OGTT للمرضى بسبب تكلفته ورفض بعض المرضى إجراءه.
- إجراء التّحاليل المخبريّة لمرّة واحدة فقط لكل مشارك خاصّة الخضاب الغلوكّوزي ومعايرة سكّر الدّم الصّيامي، وهذه يُمكن أن تُصنّف المشاركين في الدّراسة خطأً، كما أنّ ADA تقترح إعادة إجراء الإختبارات مرّة ثانية لإثبات التّشخيص[343].
- طريقة معايرة الخضاب الغلوكّوزي التي اعتمدت في هذه الدّراسة ليست الطّريقة العياريّة الذّهبيّة، حيث أجريت على جهاز I-CHROMA™ باستخدام كيت Boditech Med Incorporated، بطريقة الكشف المناعي التّنافسي competition immune-detection، أمّا الطّريقة الأفضل في المعايرة والمعتمدة من قبل the U.S. Food and Drug Administration فتتمّ بطريقة Competitive Turbidimetric Inhibition Immunoassay (TINIA) عبر the Cobas Integra 800 Tina-quant HbA1cDx assay

(Tina-quant HbA1cDx assay)، والمصنّعة من قبل شركة Roche اليابانيّة أو بطريقة Chromatography، بينما اعتُبرت الطّرق الأخرى في المعايرة مفيدة في مراقبة ضبط المعالجة وليست في تشخيص ماقبل السّكّري والدّاء السّكّري نمط 2[344].

- هناك بعض العوامل الموجودة في الإستمارة تخضع لإعتبارات شخصيّة ولا يُمكن التّأكّد من صحّتها، وبالتّالي يُمكن لها أن تؤثّر على المعدّلات المرتبطة بها، مثل النّشاط البدني المتّبع ونمط الغذاء المتناول من حيث تناول الدّسم المشبعة والحصص اليوميّة من الخضار والفواكه.

10- الإستنتاجات Conclusion:

- ✓ بلغ معدّل انتشار ماقبل السّكّري في مجتمعنا 16%.
- ✓ كانت نسبة إصابة الإناث أعلى من نسبة إصابة الذّكور في العيّنة المدروسة.
- ✓ كانت أكثر فئة عمريّة إصابة هي ≤ 58 عاماً، خاصّة بين الذّكور، أمّا عند الإناث فكانت أكثر فئة عمريّة هي بعمر 47-38 عاماً.
- ✓ كان توزّع مرضى ما قبل السّكّري حسب التّعريف إلى:

  51,9% مع اضطراب تحمّل الغلوكّوز الصّيامي IFG.

  25,3 % مع عدم تحمّل غلوكّوز.

  70,9% مع ارتفاع HbA1c (6,4-5,7%).
- ✓ كان متوسّط عمر المرضى 45,96 ± 12,74 عاماً.
- ✓ كان معدّل انتشار ماقبل السّكّري بين البدينين أكبر منه عند الأشخاص زائديّ وطبيعيّي الوزن.
- ✓ كانت عوامل الخطر في دراستنا بالتّرتيب التّقدّم بالعمر، البدانة، وجود قصّة عائليّة إيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، الحالة العائليّة (المتزوّجون)، زيادة الوزن، تناول الدّسم المشبعة، ارتفاع شحوم الدّم، المقاومة للأنسولين.

11- التّوصيات Recommendations:

1- يوصى بإجراء مسح عامّ للأشخاص عاليي الخطورة لكشف حالات ماقبل السّكّري كجزء من أنظمة الفحص الطّبّي العامّ الرّوتيني للكشف المبكّر عنه، وتصميم استراتيجيّات صحّة عامّة للوقاية وإنقاص المراضة المرتبطة به بإجراء التّداخلات المناسبة للمرضى.

2- يتمّ المسح بإجراء معايرة سكّر الدّم الصّيامي أو اختبار تحمّل الغلوكّوز أو معايرة الخضاب الغلوكّوزي.

3- يُمكن أن يكون ماقبل السّكّري حالة عكوسة، لذلك يجب وضع التّدابير الوقائيّة باتّباع نظام غذائي صحّي وزيادة النّشاط الفيزيائي بالإضافة إلى إدخال الميتفورمين واعتباره جزءاً أساسيّاً من التّداخلات الوقائيّة.

4- يوصى بالإهتمام أيضاً بمعالجة عوامل الخطر الموجودة.

5- يوصى بإجراء دراسات متابعة لتحديد معدّل التّطوّر السّنوي من ماقبل السّكّري إلى الدّاء السّكّري نمط 2.

6- يوصى بإجراء دراسة مستقبليّة من نمط حالة – شاهد بأعداد متقاربة من المجموعتين وضبط الشّاهد بحيث يُماثل الحالة بالصّفات الرّئيسيّة ودراسة باقي العوامل لتقديم نتائج أدقّ في معرفة عوامل الخطر الأكثر أهمّيّة.

7- يوصى بإجراء دراسات بعيدة المدى لتحديد فائدة التّداخلات الوقائيّة في منع أو تأخير التّطوّر باتجاه الدّاء السّكّري نمط 2 واختلاطاته الحادّة والمزمنة المعروفة.

8- هناك العديد من الدّراسات المورّثيّة التي أثبتت وجود عوامل خطر جينيّة في حدوث المتلازمة الإستقلابيّة والتّحوّل من حالة ماقبل السّكّري إلى الدّاء السّكّري نمط 2، حيث وجد دور فيزيولوجيّ للتّعدّدات الشّكليّة polymorphisms التي تُصيب Lipoprotein Lipase Gene (LPL) في الآليّة الإمراضيّة، ومن هنا نوصي بإجراء دراسات مستقبليّة أبعد لإثبات صحّة ذلك[26].

الإستمارة البحثيّة

رقم: **التّاريخ:** **رقم الهاتف:**

اسم المريض: **الجنس:** **العمر:**

السّكن:مدينة □ ريف □ **العنوان:** **العمل:**

الحالة العائليّة: **التّعليم:** أمّي□ ابتدائي □ اعدادي □ ثانوي □ تعليم عالي□

السّوابق المرضيّة: سكّري □ ارتفاع ضغط □ ارتفاع شحوم □ ارتفاع كولسترول □ أمراض درق □ نوعه: وجود سكّري حملي □ مبيض متعدد الكيسات □ مرض قلبي □ نوعه: مرض كلوي □ نوعه: إصابات عينية □ نوعه:

التدخين: غير مدخّن □ مدخّن سابق □ مدخّن حالي □ عدد السجائر اليوميّة:

الكحول: نعم □ لا □ الكمية المتناولة:

المشي الأسبوعي: لا □ نعم □ أكثر من 2,5 ساعة □ أقل من 2,5 ساعة □ رياضة أخرى:

إصابة عائليّة بالداء السكري: لا □ نعم □ أب □ أم □ أخوة □

نمط الغذاء المتناول: طبخ منزلي □ جاهز □ الطبخ بالزيت □ السمن □ خضار وفواكه □ عدد الحصص اليوميّة:

الوزن: **الطول:** **محيط الخصر:** **محيط الورك:** **الضغط:**

الأدوية المتناولة:

التّحاليل المخبريّة:

سكّر الدّم(مغ/دل)	T. G. (مغ/دل)	HDL (مغ/دل)	LDL (مغ/دل)
T. C. (مغ/دل)	% HbA1C	أنسولين المصل (ميكرووحدة/مل)	TSH (ميلي وحدة/ل)
Hb (مغ/دل)		MCV (fl)	

جامعة دمشق

كلية الطب

لجنة أخلاقيات البحث العلمي

الموافقة المستنيرة للبحث العلمي

عنوان البحث: عوامل خطر ما قبل الدّاء السّكّري.

اسم الباحث: د. ربا حمدان.

قبل الموافقة على المشاركة في البحث، يرجى الاطّلاع على ما يلي:

- يهدف البحث إلى اكتشاف حالات ما قبل الدّاء السّكّري غير المكتشفة، والبحث في عوامل الخطر المرتبطة به، ممّا يجعلنا قادرين على اتّباع إجراءات علاجيّة تهدف إلى الوقاية أو تأخير حدوث الاختلاطات المعروفة بارتباطها بالمرض.
- سيتمّ سؤال المشاركين في الدّراسة بعض الأسئلة وتدوينها في الاستمارة الخاصّة، ثمّ سيجري قياس الوزن والطّول ومحيط الخصر والضّغط الشّرياني في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق، ومن ثمّ ستسحب عيّنة دم من الوريد لإجراء تحاليل سكّر الدم والأنسولين والشّحوم والكولسترول والخضاب الغلوكوزي في مخبر المشفى.

ولن يُجرى على الدّم المأخوذ أيّة تحاليل أخرى إلّا بموافقة المشارك عليها.

- يُتوقّع من هذا البحث اكتشاف المرضى غير المشخّصين واكتشاف عوامل الخطر الموجودة عندهم والقابلة للتّعديل بهدف التّداخل عليها بشكل مناسب للوقاية من الاختلاطات التي يمكن أن تصيب المريض دون علمه.
- لا يوجد مخاطر محتملة من البحث، ولكن قد يحدث ألم خفيف مكان سحب الدّم ويتراجع عفويّاً.
- كل المعلومات التي ستجمع من البحث ستبقى سرّيّة، ولن يطّلع عليها إلّا القائمون على البحث.
- إنّ المشاركة في البحث طوعيّة، وبإمكانك رفض المشاركة أو الإنسحاب في أيّ مرحلة من مراحل البحث دون أن يترتّب على ذلك أيّ نوع من العقوبات.
- لا يوجد أيّ تكاليف ماديّة تترتّب على المشاركين في البحث أو أيّ مكافآت ماديّة مقابل المشاركة.

بعد الاطلاع على ما سبق، فإنّ التّوقيع إقرار بالموافقة على المشاركة في البحث.

التاريخ اسم المشارك توقيع المشارك توقيع الباحث

الملخّص

خلفيّة وهدف البحث: يعتبر ما قبل السّكّري مشكلة صحيّة عالميّة، وهو مرحلة متوسطة بين استقلاب الغلوكوز الطّبيعي والدّاء السّكّري نمط 2، ويختلف معدّل انتشاره بين البلدان من دراسة لأخرى، كما يختلف معدّل الإصابة به حسب الجنس والعمر والعرق ومكان السّكن.

تهدف هذه الدّراسة إلى تقييم معدّل انتشار ما قبل السّكّري لدى عيّنة من السّوريّين ودراسة انتشار عوامل الخطر المرتبطة به لدى المشاركين.

مواد وطّرائق البحث: دراسة مقطعيّة عرضيّة لمدّة عامين 2014 – 2015. أجريت الدّراسة على 601 مشاركاً أعمارهم ≤ 18 عاماً من مشفى الأسد الجامعي بدمشق، تمّ معايرة سكّر الدّم الصّيامي، الخضاب الغلوكّوزي، سكّر الدّم بعد ساعتين من تناول الطّعام، تعداد عام، شحوم الدّم، الكولسترول منخفض الكثافة، الكولسترول عالي الكثافة، TSH وأنسولين المصل، كما تمّ قياس الوزن، الطّول، محيط الخصر والورك والضّغط الشّرياني عند جميع المشاركين.

تمّ إجراء الدّراسة الإحصائيّة باستخدام برنامج SPSS (version 18) الإحصائي و Microsoft Excel 2010.

النّتائج: بلغ معدّل انتشار ماقبل السّكّري في عيّنتنا 16%، معظمها من الإناث وخاصّة بعمر ≤ 58 عاماً وخاصّة بين البدينين، وكان متوسّط عمر المرضى 45,96 ± 12,74 عاماً.

وكانت عوامل الخطر الأكثر أهمّيّة في دراستنا هي: العمر المتقدّم، البدانة، القصّة العائليّة الإيجابيّة للدّاء السّكّري نمط 2، الزّواج، زيادة الوزن، تناول الدّسم المشبعة، ارتفاع شحوم الدّم، المقاومة للأنسولين.

الاستنتاج: يُعتبر ماقبل السّكّري اضطراباً شائعاً عند معظم السّكّان حول العالم، لذلك يجب إجراء مسح عام للأشخاص عاليي الخطورة من أجله كجزء من أنظمة الفحص الطّبّي العام الرّوتيني للكشف المبكّر عنه، وتصميم استراتيجيّات صحّة عامّة للوقاية وإنقاص المراضة المرتبطة به بإجراء التّداخلات المناسبة للمرضى.

الكلمات المفتاحيّة: ماقبل السّكّري، عوامل خطر، الخضاب الغلوكّوزي، سوريا.

Abstract

Background & Objective: Prediabetes is a global health problem, which is an intermediate stage between normal glucose metabolism and type 2 diabetes. The reported prevalence of prediabetes varies widely from study to study, and the incidence rate varies according to sex, age, race and place of residence.

The aim of this study was to estimate the prevalence of prediabetes in a sample of Syrians, and to explore the associated risk factors among the participants.

Materials & Methods: A cross sectional study was conducted during two years 2014- 2015. 601 participants aged ≥ 18 years were screened in Alassad University Hospital. Fasting glucose, HbA1c, glucose after two hours after eating, triglyceride, Low Density Lipoprotein, High Density Lipoprotein, TSH and insulin, in addition to weight, height, waist circumference and blood pressure were measured in all.

The study was performed using SPSS statistical software (version 18 statistical) and Microsoft Excel 2010.

Results: The prevalence of prediabetes in our study was 16%, mostly females, especially aged ≥ 58 years, and among the obese. The age of the patients 45,96 ± 12,74 years.

The most important risk factors in our study are advanced age, obesity, family history positive for type 2 diabetes, marriage, overweight, eating saturated fat, high blood lipids and insulin resistance.

Conclusion: The prediabetes is a common disorder in most populations worldwide, so it is important to conduct a general survey of high dangerous people as part of routinely general medical examination systems for early detection, and to design public health strategies to prevent and reduce associated morbidity by appropriate interventions to these patients.

Keywords: Prediabetes, Risk factors, Hemoglobin A1c, Syria.

References:

1. King H, Aubert R, Herman W. **(1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.** *Diabetes Care*; 21: 1414-31.

2. Internal Diabetes Federation IDF. (2015). Diabetes Atlas. Seventh Edition.

3. International Diabetes Federation 2006. www.atlas.idf.org

4. Nathan D, Delahanty L. **(**2005). **Beating diabetes. Chicago**: McGrawHill; 1-19.

5. Pratley RE. (1998). **Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians**. Invited Review. *Proc Nutr Soc*; 57: 175-81.

6. Ceriello A. (2008). **Post-Prandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes. In: Packer L, Sies H, (eds). Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome.** *Boca Raton: CRC Press*: 123-37.

7. US Department of Health and Human Services, American Diabetes Association. (2002). HHS, ADA warn Americans of "prediabetes". Washington, DC: DHHS.

8. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, et al. (2008). **Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia-When do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.** *Endocr Pract*; 14(7): 933-46.

9. Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, et al. (2003). **Family history of diabetes as a potential public health tool.** *Am J Prev Med*; 24(2): 152-59.

10. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. (2007). **Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care.** *Diabetes Care*; 30: 753-9.

11. Gavin JR, Alberti GMM, Davidson MB et.al. (2003). **Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care*; 26(Suppl 1): S5-S20.

12. American Diabetes Association : (2008). **Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care*; 31: S55–S60.

13. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. (2007). **Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes.** *Diabetes Care*; 30: 228.

14. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). **Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care*; 20:1183–97.

15. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2003). **Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus**. *Diabetes Care*; 26: 3160 –7.

16. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. (2009). **Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988 –1994 and 2005–2006.** *Diabetes Care*; 32: 287–94.

17. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. (2008). **Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis.** *Am J Med*; 121: 519.

18. American Diabetes Association. (2014). **Standards of Medical Care in Diabetes.** *Diabetes Care*; 37(suppl 1): S14-S80.

19. Diabetes Prevention Program Research Group. (2007). **The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program.** *Diabet Med*; 24: 137.

20. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. (2007). **Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study(AusDiab).** *Circulation*; 116: 151.

21. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010). **Global estimates of the prevalence of diabetes for 2000 and 2030.** *Diabetes Res Clin Pract*; 87: 4-14.

22. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. (2009). **The global burden: Diabetes and impaired glucose tolerance. In: Diabetes Atlas 4th ed.** *Brusselas: International Diabetes Federation (IDF)*.

23. World Health Organization: (2006). **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation.** Geneva.

24. Abdul-Ghani M, Jenkinson C. (2006). **Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study.** *Diabetes*; 55: 1430-5.

25. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al**.** (1999). **Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius.** *Diabetes Care*; 22: 399–402.

26. Khaled A, et al. (2012). **Prevalence of prediabetes in Sharkia and the role of lipoprotein lipase in prediction of its adverse outcome.** *ZUMJ*; 18(5): 887-897.

27. Esteghamati AR, Gouy MM, Abbasi M, et al. (2008). **Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran.** *Diabetes Care*; 31: 96-8.

28. Gu D, Reynolds K, Duan x, et al. (2003). **Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (Inter Asia).** *Diabetologia*; 46: 1190-1198.

29. Barr ELM, Magliano DJ, Zimmet PZ, et al. *Aus Diab* (2005): **The Australian diabetes, obesity and lifestyle study, tracking the accelerating epidemic its causes and outcomes, International Diabetes Institute Melbourne Australia.**

30. King H, Rewers M. (1993). **Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults World Health Organization and hoc diabetes reporting group.** *Diabetes Care*; 16: 157-177.

31. Stephen LA, Kathy B. (2004). **Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon.** *Diabetes Spectrum*; 17(3): 183-190.

32. Garber AJ, Cryer PE, Santiago JV, et al. (1976). **The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man.** *J Clin Invest*; 58: 7–15.

33. Radziuk J, McDonald TJ, Rubenstein D, et al**.** (1978). **Initial splanchnic extraction of ingested glucose in normal men.** *Metabolism*; 27:657–69.

34. Robertson RP, Hirsch IB, Wolfsodorf JI. (2011). **Insulin secretion and pancreatic beta-cell function.** *UpToDate* 20.3.

35. Rudy B, Richard D. (2014). **Handbook of Diabetes, 4th Edition, Excerpt #4: Normal Physiology of Insulin Secretion and Action**.

36. Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, et al. (2007). **pharmacotherapy principles & practice 7thedition**; 7(40): 678-688.

37. Von Mering J, Minkowski O. (1890). **Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.** *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*; 26: 371-387.

38. Laguesse E. (1893). **Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancréas.** *Comptes rendus hebdomadaires des séances et memoires de la société de biologie*; 5: 819-820.

39. Opie EL. (1900). **The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas.** *Hyaline degeneration of the islands of Langerhans.* J Exp Med; 5: 527-540.

40. Ssobolew LW. (1902). **Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse.** *Archiv für pathologische und anatomie und physiologie und für klinische medizin*; 168: 91-128.

41. Schäfer E. (1914). **An introduction to the study of the endocrine glands and internal secretions.** *Stanford University Palo Alto, C,*: 84, 86.

42. Bliss M. (1982). **The discovery of insulin.** *University of Chicago Press Chicago*:45-58.

43. Macleod JJR. (1978). **History of the researches leading to the discovery of insulin. With an introduction by Lloyd G. Stevenson.** *Bull Hist Med*; 52: 295-312.

44. Banting FG, Best CH. (1922). **The internal secretion of the pancreas.** *J Lab Clin Med*; 7: 251-266 [Reprinted in Vol. 80, 1972, to mark 50th anniversary of the discovery].

45. Shah SN, Joshi SR, Parmar DV. (1997). **History of Insulin.** *J Assoc Physicians Ind*; 45 (Suppl 1): 4-9.

46. Bliss M. (2008). **The discovery of insulin.** *The Canadian Encyclopedia*.

47. Bell G I, Picket RL, Rutter WJ, et al. (1980). **Sequence of the human insulin gene.** *Nature*; 284: 26-32.

48. Shashank RJ, Rakesh MP, Dos AK. (2007). **Insulin-History, biochemistry, physiology and pharmacology.** *JAPI*; 55: 19-25.

49. Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, et al. (1977). **Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys.** *Science*; 195: 177.

50. Bingley PJ, Matthews DR, Williams AJ, et al. (1992). **Loss of regular oscillatory insulin secretion in islet cell antibody positive non-diabetic subjects.** *Diabetologia*; 35: 32.

51. Liang Y, Cushman SM, Whitesell RR, et al. (1997). **GLUT1 is adequate for glucose uptake in GLUT2-deficient insulin-releasing beta-cells.** *Horm Metab Res*; 29: 255.

52. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, et al. (1993). **Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene.** *J Clin Invest*; 92: 2092.

53. Sperling MA, Menon RK. (1999). **Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Recent insights into ATP-sensitive potassium channels, sulfonylurea receptors, molecular mechanisms, and treatment.** *Endocrinol Metab Clin North Am*; 28: 695.

54. Perley MJ, Kipnis DM. (1967). **Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects.** *J Clin Invest*; 46 : 1954–1962.

55. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, et al. (2001). **Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor.** *Diabetes*; 50:1720 –1728.

56. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al. (2010). **Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications.** *Ann Intern Med*; 152: 93–100.

57. Zhang FM, Basinski MB, Beals JM, et al. (1997). **Crystal structure of the obese protein leptin-E100.** *Nature*; 387: 206 -209.

58. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. (1996). **Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans.** *N Engl J Med*; 334 : 292 –295.

59. Sun Q, Cornelis MC, Kraft P, et al. (2010). **Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels.** *Hum Mol Genet*; 19: 1846–1855.

60. Krzysztof T, Ewa OB. (2011). **The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism.** *Polish Journal of Endocrinology*; 62(3): 258-261.

61. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, et al. (2007). **Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice.** *J Clin Invest*; 117: 2860–2868.

62. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, et al. (1997). **Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K^+channels in pancreatic beta-cells.** *Diabetes*; 46: 1087-1093.

63. Adhren B, Havel PJ. (1999b). **Leptin increases circulating glucose, insulin and glucagon via sympathetic neural activation in fasted mice.** *Int J Obesity*; 23: 660-665.

64. Hay N. (2011). **Akt isoforms and glucose homeostasis — the leptin connection.** *Trends Endocrinol Metab*; 22: 66–73.

65. Adhren B. (2000). **Autonomic regulation of islet hormone secretion. Implication for health and disease.** *Diabetologia* 2000; 43: 393-410.

66. Mizuno A, Murakami T, Otani S, et al. (1998). **Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system.** *Endocrinology*; 139: 3863-3870.

67. Tudurí E, Marroquí L, Soriano S, et al. (2009). **Inhibitory effects of leptin on pancreatic alpha-cell function.** *Diabetes*; 58: 1616–1624.

68. Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, et al. (2010). **Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. women: a prospective study.** *Diabetes*; 59: 611–618.

69. Chen NG, Swick AG, Romsos DR. (1997). **Leptin constrains acetylcholine-induced insulin secretion from pancreatic islets of ob/ob mice.** *J Clin Invest*; 100: 1174-1179.

70. Tanizawa Y, Okuya S, Ishihara H, et al. (1997). **Direct stimulation of basal insulin secretion by physiological concentrations of leptin in pancreatic beta cells.** *Endocrinology*; 138: 4513-4516.

71. Karlsson E, Stridsberg M, Sandler S**.** (1998). **Leptin regulation of islet amyloid polypeptide secretion from mouse pancreatic islets.** *Biochem Pharmacol*; 56: 1339-1346.

72. Zhao AZ, Shinohara MM, Huang D, et al. (2000). **Leptin induces insulin-like signaling that antagonizes cAMP elevation by glucagon in hepatocytes.** *J Biol Chem*; 275: 11348 -11354.

73. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. (2014). **Pharmacotherapy pathophysiology of disease 9th edition**; 7(57): 2555-2567.

74. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, et al. (1993). **Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study.** *Diaetes Care*; 16: 911.

75. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al. (1976). **Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests.** *J Clin Endocrinol Metab*; 42: 222.

76. Hollander PM, Asplin CM, Palmer JP. (1982). **Glucose modulation of insulin and glucagon secretion in nondiabetic and diabetic man.** *Diabetes*; 31: 489.

77. Wilcox G**.** (2005). **Insulin and Insulin Resistance.** *Clin Biochem Rev*; 26(2):19–39.

78. Leahy JL. (2005). **Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *Arch Med Res*; 36: 197-209.

79. Dunning BE, Gerich JE. (2007). **The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications.** *Endocr Rev*; 28: 253-283.

80. Vilsboll T, Knop FK, Krarup T, et al. (2003). **The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype.** *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 4897-4903.

81. Golay A, Swislocki AL, Chen YD, et al. (1987). **Relationship between plasma-free fatty acid concentration, endogenous glucose production, and fasting hyperglycemia in normal and non-insulin-dependent diabetic individuals.** *Metabolism*; 36: 692-696.

82. Rasouli N, Kem P. (2008). **Adipocytokines and the metabolic complications of obesity.** *J Clin Endocrinol Metab*; 93(11 suppl 1): s64-s73.

83. Basu A, Basu R, Shah P, et al. (2001). **Systemic and regional free fatty acid metabolism in type 2 diabetes.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 280: E1000-E1006.

84. Pratley RE, Weyer C. (2001). **The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *Diabetologia*; 44: 929-45.

85. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. (1999). **The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *J Clin Invest*; 104: 787-94.

86. Faerch k, Borch-Johnsen KJJ, Holst AV. (2009). **Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes?** *Diabetologia*; 52: 1714-1723.

87. Rhodes CJ. (2005). **Type 2 diabetes — a matter of beta-cell life and death?** *Science*; 307: 380 – 4.

88. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. (2011). **Pathophysiology of prediabetes.** *Med Clin North Am*; 95: 327–39.

89. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. (1999). **Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and\or impaired glucose tolerance.** *Diabetes*; 48: 2197-203.

90. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. (2003). **Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes.** *Diabetes*; 52: 102-110.

91. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. (2009). **Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance-the Inter99 study.** *Diabetes Care*; 32: 439-444.

92. Leahy J. (2006). **α-Cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus.** In: Kahn C. R, Weir G, King G, et al (eds). Joslin's diabetes mellitus.14th ed. Boston: *Lippincott Williams & Wilkins*: 449-61.

93. Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. (2007). **Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains.** *Endocr Rev*; 28: 84-116.

94. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al. (1992). **Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance.** *N Engl J Med*: 326: 22–29.

95. Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, et al. (2005). **Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus.** *Metabolism*: 54: 1168–1173.

96. Færch K, Vaag A, Holst J, et al. (2008). **Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action.** *Diabetologia*; 51: 853–861.

97. O'Rahilly S, Hattersley A, Vaag A, et al. (1994). **Insulin resistance as the major cause of impaired glucose tolerance: a self-fulfilling prophesy?** *Lancet*: 344: 585–589.

98. DeFronzo RA. (2004). **Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *Med Clin North Am*; 88: 787–835.

99. Meyer C, Szoke E, Pimenta W, et al. (2006). **Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans.** *Diabetes Care*; 29: 1909–1914.

100. Novoa FJ, Boronat M Saavedra P, et al. (2005). **Differences in cardiovascular risk factors risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: The Telde study.** *Diabetes Care*; 28: 2388–2393.

101. Man CD, Toffolo G, Basu R, et al. (2008). **Use of labeled oral minimal model to measure hepatic insulin sensitivity.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 295: E1152–E1159.

102. Vaag A, Alford F, Henriksen FL, et al. (1995). **Multiple defects of both hepatic and peripheral intracellular glucose processing contribute to the hyperglycaemia of NIDDM.** *Diabetologia*; 38: 326–336.

103. Bock G, Chittilapilly E, Basu R, et al. (2007). **Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose: role of increased rates of gluconeogenesis.** *Diabetes*; 56:1703–1711.

104. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. (1989). **Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake.** *Metabolism*; 38: 387–395.

105. Codario R**.** (2005). **Pathophysiology of type 2 diabetes. In: Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: The primary guide to diagnosis and management.** *Totowa: Humana Press Inc*: 1-12.

106. Rao S, Disraeli P, McGregor T. (2004). **Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose.** *Am Fam Physician*; 69: 1961-8.

107. Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, et al. (1988). **The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes.** *Metabolism*; 37: 79 – 85.

108. Diamond MP, Thornton K, Connolly-Diamond M, et al**.** (1995). **Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance.** *J Soc Gyn Invest*; 2: 708 –715.

109. Laakso M, Zilinskaite J, Hansen T, et al. (2008). **Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENF2 study.** *Diabetologia*; 51: 502-511.

110. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. (2008). **Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients.** *Diabetes*; 57:1340–1348.

111. Ahrén B, Larsson H, Holst JJ. (1997). **Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon-like peptide 1 response to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance.** *Eur J Endocrinol*; 137:127–131.

112. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. (2001). **Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients.** *J Clin Endocrinol Metab*; 86:3717– 3723.

113. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, et al. (2008). **Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance.** *Diabetes*; 57:678–687.

114. Abdul-Ghani MA, Molina-Carrion M, Jani R, Jenkinson C, et al. (2008). **Adipocytes in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance are resistant to the antilipolytic effect of insulin.** *Acta Diabetol*; 45: 147-150.

115. Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC, et al. (2006). **Association of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women.** *Diabetes Care*; 29: 2498-503.

116. DeFronzo RA. Banting Lecture. (2009). **From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes*; 58: 773-795.

117. Leiler LA, Barr A, Belanger A, et al. (2001). **Diabetes screening in Canada (DIASCAN) study: Prevalence of undiagnosed diabetes and glucose intolerance in family physician offices.** *Diabetes Care*; 24: 1038-1043.

118. American Diabetes Association. (2003**). Position Statement. The prevention or delay of type 2 diabetes.** *Diabetes Care*; 26(Suppl 1): S62–S66.

119. American Diabetes Association. (2010). **Diagnosis and classification of diabetes mellitus**; 3 suppl 1: S62-S69.

120. American Diabetes Association. (2000). The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for Hyperglycemia in the Diagnosis and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care*; 23: 1108-1112.

121. Cheng C, Kushner H, Falkner BE. (2006). **The utility of fasting glucose for detection of prediabetes.** *Metabolism Clinical and Experimental*; 55(4): 434-438.

122. McDonald MJ, Shapiro R, Bleichman M, et al. (1978). **Glycosylated minor components of human adults hemoglobin. Purification, identification, and partial structural analysis.** *J Biol Chem*; 253: 2327.

123. Garlick RL, Mazer JS, Higgins PJ, et al. (1983). **Characterization of glycosylated hemoglobins. Relevance to monitoring of diabetic control and analysis of other proteins.** *J Clin Invest*; 71: 1062.

124. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, et al. (1975). **Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c.** *Biochem Biophys Res Commun*; 67: 103.

125. Statement s P. (2015). **Standards of medical care in diabetes 2012.** *Diabetes Care*; 38 suppl 1: S1-S2.

126. Oberlinner C, Neumann SM, Ott MG, et al. (2008). **Screening for pre-diabetes and diabetes in the workplace.** *Occup Med (Lond)*; 58(1): 41-45.

127. Brewer N, Wright CS, Travier N, et al. (2008). **A New Zealand linkage study examining the association between A1C concentrations and mortality.** *Diabetes Care*; 31: 1144-46.

128. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, et al. (2008). **The hemoglobin A1C as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure.** *Arch Intern Med*; 168: 1699-1704.

129. Malkani S, DeSilva T. (2012). **Controversies on how diabetes is diagnosed.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 19: 97-103.

130. Brown JN, Kemp DW, Brice KR. (2009). **Class effect of erythropoietin therapy on hemoglobin A1c in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease not undergoing hemodialysis.** *Pharmacotherapy*; 29: 468.

131. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. (2010). **The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1c of patients with diabetes and chronic kidney disease.** *Diabetes Care*; 33: 2310.

132. Roberts WL, Safar-Pour S, De BK, et al. (2005). **Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods.** *Clin Chem*; 51: 776.

133. David KMC, David MN, Joseph IW, et al. (2011). **Estimation of blood glucose control in diabetes mellitus.** *UpToDate 20.3.*

134. Herman WH, Cohen RM. (2012). **Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab*; 97: 1067.

135. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. (2010). **Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies.** *Ann Intern Med* ; 152: 770.

136. Center for Disease Control and Prevention. (2007). **Prediabetes. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.** *Diabetes Public Health Resource.*

137. Cyril AK, Eric N. (1982). Applied Physiology. Nutrition .13th Edition ,Oxford Medical Publication; 482-496.

138. National cardiovascular intelligence intelligence network. Diabetes Prevalence Model for Local Authorities and CCGs. Secondary National cardiovascular intelligence intelligence network. Diabetes Prevalence Model for Local Authorities and CCGs. http://www.yhpho.org.uk/default.aspx?RID=154049.

139. ESC and EASC Guidelines. (2007). **Guidelines on diabetes, 8. prediabetes, and cardiovascular diseases.** *Eur Heart J*; 9 (Supplement C), C3–C74.

140. Dabelea D, Bell R, D'Agostino R, et al. (2007). **Incidence of diabetes in youth in the United States.** *JAMA*; 297: 2716-24.

141. Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. (2003). **Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study.** *Diabetes Care*; 26:2335–2340.

142. Sicree RA, Zimmet PZ, Dunstan DW, et al. (2008). **Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test—the AusDiab study.** *Diabet Med*; 25: 296–302.

143. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, et al. (2003). **Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter?** *Diabet Med*; 20: 915–920.

144. Pradana S, Laurentius AP. (2011). **Prevalence, characteristics, and predictors of pre-diabetes in Indonesia.** *Med J Indones*; 20: 283-94.

145. Shivani V, Veera R, Bitra A, et al. (2012). **Assessment of Prediabetes In Young Adults of Age 18-40yrs in University College of Pharmacy, Visakhapatnam.** *ICMBPS*; 2: 28-29.

146. Hilding A, Eriksson A-K, Agardh EE, et al. (2007). **The impact of family history of diabetes and lifestyle factors on abnormal glucose regulation in middle-aged Swedish men and women.** *Diabetologia*; 49: 2589-2598.

147. Erikkson J, Forse'n T, Tuomilehto J, et al. (1999). **Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study.** *Br Med J*; 318: 427-431.

148. Robert W, et al. (2013). **Family history of diabetes is associated with higher risk of prediabetes: a multicenter analysis from the German Center for Diabetes Research.** *Diabetologia* DOI: 10. 1007/s00125-013-3002-1.

149. Lyssenko V. (2008). **The transcription factor 7-like 2 gene and increased risk of type 2 diabetes: an update.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 11:385–392.

150. Wegner L, Hussain MS, Pilgaard K, et al. (2008). **Impact of TCF7L2 rs7903146 on insulin secretion and action in young and elderly Danish twins.** *J Clin Endocrinol Metab*; 93:4013–4019.

151. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenca C, et al. (2009). **A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk.** *Nat Genet*; 41:89–94.

152. Weedon MN, Clark VJ, Qian Y, et al. (2006). **A common haplotype of the glucokinase gene alters fasting glucose and birth weight: Association in six studies and population-genetics analyses.** *Am J Hum Genet*; 79:991–1001.

153. Orho-Melander M, Melander O, Guiducci C, et al. (2008). **Common missense variant in the glucokinase regulatory protein gene is associated with increased plasma triglyceride and C-reactive protein but lower fasting glucose concentrations.** *Diabetes*; 57:3112–3121.

154. Hu C, Zhang R, Wang C, et al. (2009). **A genetic variant of G6PC2 is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose level in the Chinese population.** *Diabetologia*; 52:451–456.

155. Barnett AH, Dixon AN, Bellary S, et al. (2006). **Type 2 diabetes and cardiovascular risk in the UK south Asian community.** *Diabetologia*; 49(10): 2234-46.

156. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease. (2002). **The prevention or delay of type 2 diabetes.** *Diabetes Care*; 25: 742-749.

157. Jayne RL, Rankin SH. (2001). **Application of Leventhal's Self-Regulation Model to Chinese immigrants with type 2 diabetes.** *Journal of Nursing Scholarship*; 1: 53-59.

158. The DECODA Study Group. (2003). **Age and sex specific 18. prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11Asian cohorts.** *Diab Care*; 26(6): 1770-80.

159. Ntuk UE, Gill JM, Mackay DF, et al. (2014). **Ethnic-Specific Obesity Cutoffs for Diabetes Risk: Cross-sectional Study of 490,288 UK Biobank Participants.** *Diabetes Care*.

160. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. (1997). **Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study.** *BMJ*; 315:341–347.

161. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, et al. (1997). **Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs.** *Diabetologia*; 40: 439–446.

162. Mestman, JH. (2004). **Interaction between pregnancy, gestational diabetes, and long-term maternal outcome.** In: Diabetes in Women, 3rd, Reece, EA, Coustan, DR, Gabbe, SG (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia: 233.

163. American Diabetes Association. (2012). **How to Treat Gestational Diabetes.** Available at http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/how-to-treat-gestational.html.

164. Chertok IRA, Raz I, Shoham I, et al. (2009). **Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes.** *J Hum Nutr Diet*; 22(2):166-169.

165. Vinciguerra F, Baratta R, Farina MG, et al. (2013). **Very severely obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.** *Acta Diabetol*; 50(3): 443-9.

166. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. (2010). **Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008.** *JAMA*; 303(3): 235–41.

167. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. (2010). **Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008.** *JAMA*; 303(3): 242–9.

168. Rennie KL, Jebb SA. (2005). **Prevalence of obesity in Great Britain.** *Obes Rev*; 6(1):11–2.

169. The Health and Social Care Information Centre. (2013). Health Survey for England - 2012 trend tables. London.

170. Butland B, Jebb S, Kopelman P, et al. (2007). **Foresight report: Tacking obesities: future choices - project report.** London: Government Office for Science.

171. Clinical Guidelines on the Identification. (1998). **Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health.** *Obes Res*; 6 (Suppl 2): 51S–209S.

172. Despres JP. (2012). **Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update.** *Circulation*; 126(10): 1301-13.

173. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. (2006). **Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.** *Nature*; 444(7121): 840-6.

174. Jonk A, Houben A, DeJongh R, et al. (2007). **Micro-vascular dysfunction in obesity: A Potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension.** *Physiol Rev*; m22: 252-60.

175. Ramachandran A, Snehalatha C, Dharmaraj D, et al. (1992). **Prevalence of glucose intolerance in Asian Indians; urban–rural difference and significance of upper body adiposity.** *Diab Care*; 15: 1348–1355.

176. Onat A, Avci GS, Barlen MM, et al. (2004). **Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk.** *Int J Obes Relat Metab Disord*; 28: 1018-1025.

177. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. (1994). **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.** *Nature*; 372: 425-432.

178. Schwartz MW, Prigeon rl, Kahn SE, et al. (1997). **Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different meckanisms.** *Diabetes Care*; 20: 1476-1481.

179. International Diabetes Federation. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: Bromoting diabetes care, prevention and a cure worldwide.

180. Gupta R, Rastogi P, Sarna M, et al. (2007). **Body-mass index, waist-size, waist-hip ratio and cardiovascular risk factors in urban subjects.** *J Assoc Physician India*; 55: 621-7.

181. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. (2003). **Trends in waist circumference among U.S. adults.** *Obes Res*; 11: 1223–31.

182. Wang Y, Rimm B, Stampfer J. (2005). **Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men.** *Am J Clin Nut*; 81: 555–63.

183. Raghupathy P, Antonisamy B, Fall CHD, et al. (2007). **Insulin profile and prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among young adults; a worrying scenario in rural and small town populations of south India.** *Diab Res Clin Pract*; 77: 269-279.

184. Faeh D, William J, Yerly P, et al. (2007). **Diabetes and prediabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity.** *Cardiovascular Diabetology*; 6: 32.

185. Verlato G, Muggeo M. (2000). **Capture-recapture method in the epidemiology of type 2 diabetes.** *Diabetes Care*; 23: 759-64.

186. Austin MA, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. (1995). **Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women.** *Circulation*; 92: 1770–1778.

187. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. (2005). **The metabolic syndrome: a new worldwide definition.** *Lancet*; 366: 1059-1062.

188. Shari S. (2008). **lifestyle and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in women: A review of the epidemiology evidence.** *American Journal of Lifestyle Medicine*; 2(3): 191-213.

189. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, et al. (2008). **Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study.** *Diabetes Care*; 31: 805–807.

190. Blaha M, Bansal S, Rouf R, et al. (2008). **Practical (ABCDE) approach to the metabolic syndrome.** *Mayo Clin Proc*; 83: 932-43.

191. Eric TP, Michael JT, Andrew WG . (1995). **Changes in Energy Balance and Body Composition at Menopause: A Controlled Longitudinal Study.** *Annals of Internal Medicine*; 123 (9): 673-675.

192. Lee S, Choi S, Kim HJ, et al. (2006). **Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults.** *quoted from Journal of Korean Medical Science*; 21: 695–700.

193. Elbanna KA, Hussein YM, Gamal-Eldein Kamar ME. (2012). **Prevalence of prediabetes in Sharkia and the role of lipoprotein lipase in prediction of its adverse outcome.** *ZUMJ*; 18(5): 887-897.

194. Lau C, Toft U, Tetens I, et al. (2009). **Dietary patterns predict changes in two-hour post-oral glucose tolerance test plasma glucose concentrations in middle-aged adults.** *J Nutr*; 139: 588–593.

195. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. (2009). **Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence.** *Eur J Clin Nutr*; 63(suppl 2): 5-21.

196. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, et al. (1995). **Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch Caucasian population. The Hoorn Study.** *Diabetes Care*; 18: 1270–1273.

197. Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L, et al. (1995). **Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study.** *Diabetes Care*; 18: 1104–1112.

198. Feskens EJM, Kromhout D. (1989). **Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study.** *Am J Epidemiol*; 130: 1101–1108.

199. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. (2007). **Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA*; 298: 2654–64.

200. Færch K, Vaag A, Witte DR, et al. (2009). **Predictors of future fasting and 2-hour post OGTT plasma glucose levels in middle-aged men and women—the Inter99 study.** *Diabet Med*; 26: 377–383.

201. Mihardja L, Delima, Siswoyo H, et al. (2007). **Prevalence and determinants of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Indonesia.** *Acta Med Indones*; 41(4): 169-74.

202. Song F, Jia W, Yao Y, et al. (2007). **Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes.** *Clin Sci*; 112: 599–606.

203. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, et al. (2006). **Active and possive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study.** *BMJ*; 332: 1064-1069.

204. Yoshikawa H, Hellstrom-Lindahl E, Grill V. (2005). **Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells.** Metabolism; 54: 247–54.

205. Bruin JE, Gerstein HC, Morrison KM, et al. (2008). **Increased pancreatic beta-cell apoptosis following fetal and neonatal exposure to nicotine is mediated via the mitochondria.** Toxicol Sci; 103: 362–70.

206. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, et al. (2001). **Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes.** *Atherosclerosis*; 156: 373–378.

207. Canadian Diabetes Association. (2003). **Clinical practice quidelines for the prevention and management of diabetes in Canada.** *Can J Diabetes*; 27(suppl 2): S1-S152.

208. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. (2003). **Polycystic Ovary Syndrome and endometrial carcinoma.** *Lancet*; 361: 1810-1812.

209. Mark PT. (2011). **Defining prediabetes in polycystic ovarian syndrome.** *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*.

210. Steven KM, John PK, Chang LS, et al. (2015). **Pancreatic-cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor-B activation and systemic inflammation.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 308: E770-E777.

211. Rae M, Grace C, Hogg K, et al. (2013). **The pancreas is altered by in utero androgen exposure: implications for clinical conditions such as polycystic ovary syndrome (PCOS).** *PLoS One*; 8: e56263–e56263.

212.Liu S, Navarro G, Mauvais-Jarvis F. (2010). **Androgen excess produces systemic oxidative stress and predisposes to beta-cell failure in female mice.** *PLoS One*; 5: e11302–e11302.

213.Torres A, Nestler JE. (2010). **Impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome.** *Practical Diabetology*; 2: 15-17.

214.Barengolts E. (2010). **Vitamin D role and use for pre-diabetes.** *Endocrine Practice*; 11: 1–28.

215.Kochupillai N. (2008). **The physiology of vitamin D:Current concepts.** *Indian J Med Res*; 127: 256-262.

216.Alvarez JA, Ashraf A. (2010). **Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis.** *International Journal of Endocrinology*; 351-385.

217.Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. (2007). **The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. Systematic Review and Meta-Analysis.** *J Clin Endocrinol Metab*; 92(6): 2017-2029.

218.Scott M, Grundy MD. (2012). **Prediabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk.** *J Am Coll Cardiol*; 59(7): 635-43.

219.Sociedad Brasileira de Cardiology. (2007). **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensäo Arterial.** *Arq Bras Cardiol*; 89: 1-79.

220.Soewondo P, Pramono LA. (2011). **Prevalence, characteristics, and predictors of prediabetes in Indonesia.** *Med J Indones*; 20(4): 283-94.

221.Hermann WH, Aubert RE, Edward S. (1977). **Diabetes mellitus in Egypt: risk factors, prevalence and future burde.** *Eastern Mediterranean Health Journal*; 3: 144-148.

222.Abtahi F, Naghshzan A, Zibaeenezhad MJ, et al. (2010**). The relationship between body mass index and prediabetes in teachers residing in Shiraz-Iran 2009.** *Iranian Cardiovascular Research Journal*; 4(3): 112-117.

223.Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. (2002). **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *The New England Journal of Medicine*; 346: 393–403.

224.De Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. (2001). **Relation of impaired fasting and postload glucose with incidence type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn study.** *JAMA*; 285: 2109-13.

225.Larson H, Lindgarde F, Berglund G, et al. (2004). **Prediction of diabetes using ADA or WHO criteria in post-menopausal women: a 10-year follow- up study.** *Diabetologia*; 43: 1224-8.

226.Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, et al. (2003). **San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study.** *Diabetes Care*;26:3153-3159.

227.Bovet P, Faeh D, Paccaud F, et al. (2007). **Diabetes and prediabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity.** *Cardiovas Diabetol*; 6: 32.

228.Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. (1999). **The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years.** *Diabetes Care*; 22: 233–240.

229.DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. (2001). **Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.** *Arch Intern Med*; 161: 397–405.

230.Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, et al. (2002). **Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance.** *Diabetes Care*; 25: 1313-1319.

231.Isomaa B, Almgren P, Tuomi Y, et al. (2001). **Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome.** *Diabetes Care*, 24: 683-689.

232.Gokulakrishnan K, Deepa R, Mohan V. (2008). **Association of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) with carotid intimal medial thickness in subjects with different grades of glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-31).** *Clin Biochem*, 41: 480-5.

233.Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, et al. (2001). **Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U. S.** *Diabetes Care*; 24: 447-453.

234.Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. (1999). **Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study.** *Diabetes Care*; 22: 920-924.

235.Diabetes Prevention Program Research Group: (2002). **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *N Engl J Med*; 346: 393-403.

236.UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: (1998). **Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and**

risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*; 352: 837-853.

237.Kendall DM, Bergenstal RM. (2001). **Comprehensive management of patients with type 2 diabetes: establishing priorities of care.** *Am J Manag Care*; 7: S327-S343.

238.Scott MG. (2012). **Prediabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk.** *Journal of the American College of Cardiology*; 59(7): 635-43.

239.He Z, King GL. (2004). **Microvascular complications of diabetes.** *Endocrinol Metab Clin North Am*; 33: 215–38, xi–xii.

240.Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, et al. (2009). **Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity.** *Cell Tissue Res*; 335: 165– 89.

241.Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. (2004). **Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab).** *Am J Kidney Dis*; 44: 792– 8.

242.Satchell SC, Tooke JE. (2008). **What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium?** *Diabetologia*; 51: 714 –25.

243.Singh DK, Winocour P, Farrington K. (2011). **Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire.** *Nat Rev Endocrinol*; 7: 176 – 84.

244.Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. (2008). **The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis.** *PLoS Med*; 5: e207.

245.Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. (2010). **for the CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adult with undiagnosed diabetes or prediabetes.** *Clin J Am Soc Nephrol*; 5: 673– 82.

246.Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. (2005). **Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study.** *Diabetes Care*; 28: 2436 – 40.

247.Singleton JR, Smith AG. (2007). **Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007?** *Curr Diab Rep*; 7: 420 – 4.

248.Horowitz SH. (2006). **Recent clinical advances in diabetic polyneuropathy.** *Curr Opin Anaesthesiol*; 19: 573– 8.

249.Kuroda N, Taniguchi H, Baba S, et al. (1989). **Cardiovascular and pupillary light reflexes in subjects with abnormal glucose tolerance.** *Diabetes Res Clin Pract*; 7: 213– 8.

250.Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. (2008). **for the KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3.** *Diabetes Care*; 31: 464 –9.

251.Yi H, Yiaoyan C, Miaozhen Q, et al. (2014). **Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis.** *Diabetologia*. DOI: 10.1007/S00125-014-3361-2.

252.Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, et al. (2004). **Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat.** *Diabetes Care*; 27: 861-868.

253.Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. (2000). **Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women.** *Diabetes Care*; 23: 912-918.

254.Corona G, Rastrelli G, Balercia G, et al. (2012). **Hormonal association and sexual dysfunction in patients with impaired fasting glucose: a cross-sectional and longitudinal study.** *J Sex Med*; 9: 1669-1680.

255.Chen-Hsun H, Hong-Jeng Y, Chih-Yuan W, et al. (2013**). Prediabetes Is Associated with an Increased Risk of Testosterone Deficiency, Independent of Obesity and Metabolic Syndrome.** *Plose One*; 8(9): e74173.

256.Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. (2010). **Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 65: 503-509.

257.Glenn M, Richard E. (2010). **Partley-advances in the treatment of prediabetes.** *Ther Adv Endocrinol Metab*; 1(1): 5-14.

258.The Diabetes Prevention Program Research Group. (2000). **The diabetes prevention program.** *Diabetes Care*; 23(11): 1619-29.

259.Ali S, Stone MA, Peters JL, et al. (2006). **The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *Diabet Med*; 23(11): 1165-73.

260.Roy T, Lloyd CE. (2012). **Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review.** *J Affect Disord*; 142 Supp l: S8-21.

261.Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, et al. (2014). **Depression and type 2 diabetes: a causal association?** *The Lancet Diabetes & Endocrinology*; 2(3): 236-45.

262.Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. (2007). **Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis.** *BMJ*; 334: 299.

263.Tuomilehto J, Lindstrom J, Erikson J, et al. (2001). **Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.** *N Engl J Med*; 344(1): 1343-50.

264.Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, et al. (2009). **Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: the Diabetes Prevention Program randomized trial by the Diabetes Prevention Program Research Group.** *Diabetes Care*; 32: 726–732.

265.Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. (1997). **Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study.** *Diabetes Care*; 20: 537–544.

266.Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. (2006). **for the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1).** *Diabetologia*; 49: 289–297.

267.Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. (2006). **for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention.** *Lancet*; 368: 1673–1679.

268.Thompson AK, Minihane AM, Williams CM. Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2010.

269.American Diabetes Association. (2009). **All about your risk for prediabetes, type 2 diabetes and heart disease**.

270.De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, et al. (2009). **Effects of a plant based, high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monosaturated fat/low carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients.** *Diabetes Care*; 32: 2168-2173.

271.Aune D, Urisin G, Veierod MB. (2009). **Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.** *Diabetologia*; 52(11): 2277-87.

272.Melissa CS. (2012). **Diabetes prevention symptoms, causes, treatment. Is there anything that can help to prevent the onset of type 2 diabetes?** *MedicineNet*.

273. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. (2000**). American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes.** *Med Sci Sports Exerc*; 32(7): 1345-1360.

274.Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. (2006). **Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes.** *Diabetes Care*; 29: 2102–2107.

275. American Dietetic Association. (2009). **Position of the American Dietetic Association: weight management.** *J Am Diet Assoc*; 109(2): 330-346.

276.Yard D. (2012). **The Role of Clinicians in Smoking Cessation.** Available at http://www.clinicaladvisor.com/the-role-of-clinicians-in-smoking-cessation/article/118027/. Last accessed January 15.

277.Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. (2009**). Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control.** *Endocr Pract*; 15: 540-559.

278.Diabetes Prevention Program Research Group. (2009). **10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcome Study.** *Lancet*; 374: 1677–1686.

279.American Diabetes Association. (2013). **Standards of medical care in diabetes**. *Diabetes Care*; 36(Suppl 1): S11-66.

280.Tuomilehto J, Lindstrom J, Hellmich M, et al. (2010). **Development and validation of a risk-score model for subjects with impaired glucose tolerance for the assessment of the risk of type 2 diabetes mellitus-The STOP-NIDDM risk score.** *Diabetes Res Clin Pract*; 87: 267-274.

281.Chaisson JL, Josse RG, Gomis R, et al. (2002). **Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomized trial.** *Lancet*; 359: 2072-77.

282.Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, et al. (2003). **Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone.** *J Clin Endocrinol Metab*; 88 (11): 5137-44.

283.Wagstaff AJ, Goa KL. (2002). **Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus.** *Drugs*; 62 (12):1805-37.

284.Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. (2004). **Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association.** *Diabetes Care*; 27(1): 256-63.

*285.*Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al, . for the GLIA Study Investigators: (2005). **A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia.** *Diabetes Care*; 28:1547–1554.

286.Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. (2011). **American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan.** *Endocr Pract*; 17(Suppl 2): 1-53.

287.Yki-Jarvinen H. (2004). **Thiazolidinediones.** *N Engl J Med*; 351 (11):1106-18.

288.Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. (2006). **ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy.** *N Engl J Med*; 355: 2427-2443.

289.Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. (2011). **Effect of Metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials.** *Diabetes Obes Metab*; 13: 221-228.

290.Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive investigators. (2005). **Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomized controlled trial.** *Lancet*; 366: 1279-1289.

291.Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. (2006). **Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes.** *Diabetes*; 55: 517-522.

292.DeFronzo RA, Banerji MA, Bray GA, et al. (2009). **Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study.** *BMC Endocrine Disorders*; 9: 17–25.

293.Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. (2006). **Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients withimpaired glucose tolerance or impairedglucose tolerance: a randomized ontrolled trial.** *Lancet*; 368: 1096-1105.

294.Mario M. (2009). **Diabetes drugs: DPP-4 inhibitors.** *Diabetes Self-Management*.

295.McDougall C, McKay GA, Fisher M. (2011). **Drugs for diabetes: Parts 5 DPP-4 inhibitors.** *Br J Cardiol*; 18(3): 130-132.

296.Rosenstock J. (2007). **Reflecting on type 2 diabetes prevention: more questions than answers!** *Diabetes Obes Metab*; 9(suppl 1): 3-11.

297.Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. (2010). **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 20: 224–35.

298. Amori RE, Lau J, Pittas AG. (2007). **Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis.** *JAMA*; 298:194–206.

299. Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. (2010). **DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease.** *Circ Cardiovasc Imaging*; 3: 195–201.

300. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. (2010). **A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes.** *Postgrad Med*;122:16–27.

301. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, et al. (2008). **Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension.** *J Clin Pharmacol*; 48: 592–598.

302. Matikainen N, Mänttäri S, Schweizer A, et al. (2006). **Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes.** *Diabetologia*; 49: 2049–2057.

303. Williams-Herman D, Round E, Swern AS, et al. (2008). **Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis.** *BMC Endocr Disord*; 8: 14.

304. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) [Internet],(2010). Available from http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm183764.

305. Anon. (2007). **New galvus clinical data reinforces efficacy profile; safety update provided to regulatory agencies** [Internet]. Available from http://cws.huginonline.com/N/134323/PR/200711/1166139_5_2.html.

306. Drucker DA, Nauck MA. (2006). **The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes.** *Lancet*; 368: 1696–1705.

307. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. (2004). **Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients.** *Diabetes Care*; 27: 151–161.

308. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, et al. (2007). **Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study.** *Diabetes Care*; 30: 27-32.

309. Hutton B, Fergusson D. (2004). **Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials.** *Am J Clin Nut*; 80: 1461-1468.

310. US Food and Drug Administration. (2010). **Lorcaserin hydrochloride (APD356).** NDA 22-529; Available at: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225635.pdf

311. American Diabetes Association. (2010). **Executive summary: standards of medical care in diabetes.** *Diabetes Care*; 33(S1): S4-S10.

312. U.S. Food and Drug Administration. (2012). **Press Release: FDA Approves Weight-Management Drug Qsymia.** Available at http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm.

313. lenn M, Richard EP. (2010). **Advances in the treatment of prediabetes.** *Ther ADV Endocrinol Metab*; 1(1): 5-14.

314. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. (2008). **Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.** *JAMA*; 299: 316-323.

315. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. (2004). **Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery.** *N Engl J Med*; 351: 2683-2693.

316. Scheen AJ. (2004). **Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials.** *Diabetes Metab*; 30: 487–496.

317. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. (2006). *N Engl J Med*; 355: 1–12.

318. Califf RM, Boolell M, Haffner SM, et al. for the NAVIGATOR Study Group. (2008). **Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial.** *Am Heart J*; 156: 623–632.

319. Yusef S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. (2005). **Effect of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitusin patients with heart failure.** *Circulation*; 112: 48-53.

320. Orwoll E, Riddle M, Prince M. (1994). **Effect of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** *American Journal of Clinical Nutrition*; 59(5): 1083-1087.

321. Tai K, Need AG, Horowitz M, et al. (2008). **Glucose tolerance and vitamin D: Effect of treating vitamin D deficiency.** *Nutrition*; 24: 950-956.

322. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bachowski R, et al. (2010). **Pleotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of prediabetes.** *Diabetes Care*; 33(10): 2266-2270.

323. Magge SN, Prasad D, Koren D, et al. (2012). **Prediabetic obese adolescents have a more atherogenic lipoprotein profile compaired with normoglycemic obese peers.** *J Pediat*; 161(5): 881-6.

324. Zidek W, Schrader J, Lüders S. (2008). **First-line antihypertensive treatment in patients with pre-diabetes: rationale, design and baseline results of the ADaPT investigation.** *Cardiovasc Diabetol*; 7: 22.

325. Okada S, Morimoto T, Ogawa H. (2011**). JPAD Trial Investigators Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetic management: a subanalysis of the JPAD Trial.** *Diabetes Care*; 34: 1277-1283.

326. WHO. (2002). The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Heathy Life. Geneva: World Health Organization.

327. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS. (1985). **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia*; 28: 412-419.

328. Copeland C, et al. (2005). **Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Risk Factors, Diagnosis, and Treatment.** *Clinical Diabetes*; 23: 4: 181-185.

329. World Health Organization. (2011). World health statistics. Geneva: WHO Press.

330. Anjum KS, Vilas UC, Nazir RA, et al. (2011). **Prevalence of Diabetes and Pre-diabetes in Class III and Class IV Healthy Obese Employees of KIMS University, Maharashtra.** *NJIRM*; 2(4): 39-44.

331. Lipska KJ, De Rekeneire N, Van Ness PH, et al. (2010). **Identifying dysglycemic states in older adults: implications of the emerging use of hemoglobin A1c.** *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 5289 –95.

332. Onat A, Yazici M, Can G, et al. (2008). **Predictive value of prehypertension for metabolic syndrome, diabetes, and coronary heart disease among Turks.** *American Journal of Hypertension*; 21, 890–895.

333. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group (EDEG). (2003). **Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular disease?** *Diabetes Care*; 26: 688-696.

334. Benjamine SM, Valdez R, Geiss LS, et al. (2003). **Estimated number of adults with prediabetes in the US in 2000: Opportunities for prevention.** *Diabetes Care*; 26: 645-649.

335. Franse LV, Bari MD, Shorr RI, et al. (2001). **Type 2 diabetes in older well-functioning people: who is undiagnosed?** *Diab Care*; 24: 2065–2070.

336. Onat A, Hergenc G¸ KeleY IB, et al. (2005). **Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome. Prospective study of a cohort with normal glucose metabolism.** *Metabolism*; 54: 800–8.

337. Wenying Y, Juming L, Jianping W, et al. (2010). **Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. The China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group.** *N Engl J Med*; 362:1090-1101.

338. Mohammed A, Kamlesh B, Yahya MA, et al. (2011**). Prevalence of pre-diabetes and associated risk factors in a n adult Omani population.** *Int J Diab Dev Ctries*; 31: 166-174.

339. Al-nozha MM, Al-maatouq MA, Al-mazrou YY, et al. (2004). **Diabetes mellitus in Saudi Arabia.** *Saudi Med J*; 25(11): 1603-10.

340. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. (2006). **Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002.** *Diabetes Care*; 29: 1263–1268.

341. Tuula S, Henna C, Jari J, et al. (2011). **Limited Overlap Between Intermediate Hyperglycemia as Defined by A1C 5.7–6.4%, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance.** *Diabetes Care*; 34(10): 2314-2316.

342. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. (2012). **Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA_{1c} and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4).** *Diabetic Medicine*; 29(9): e279-e285.

343. American Diabetes Association. (2011). **Standards of medical care in diabetes**. *Diabetes Care* 34: Suppl 1S11–61.

344. FDA Approves First A1c Test to Diagnose Diabetes. (2013). *Medscape* May 23.