الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كليَّة الصَّيدلة

المتلازمة الاستقلابية وعلاجاتها

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة

إشراف

الدكتورة ميسم سلامي

إعداد الطلاب

عبد الرحمن عبد الله قيروز

نوران سمير الأيوب

2024 - 2025

الفهرس Index

الفهرس Index I

فهرس الجداول List of tables IV

فهرس الأشكال List of figures IV

قائمة الاختصارات List of abbreviation V

القسم النظري ..... 1 ـ الفصل الأول:

أدبيات البحث 2

1.المقدمة 2

2. انتشار المتلازمة الاستقلابية: 4

1.2 انتشار المتلازمة الاستقلابية بين مرضى أمراض القلب والأوعية الدموية ومرضى الداء السكري النمط الثاني: 4

3. تاريخ المتلازمة الاستقلابية: 4

4. المعايير الحالية لتعريف وتشخيص المتلازمة الاستقلابية: 5

5. مفهوم المتلازمة الاستقلابية: 8

6. أسباب تطور المتلازمة الاستقلابية: 9

7.الاضطرابات الاستقلابية الرئيسية في المتلازمة الاستقلابية 9

1.7 مقاومة الإنسولين: 9

1.1.7 دور الإنسولين في الجسم:.....10

2.1.7 أسباب مقاومة الإنسولين وارتفاع إنسولين الدم: 13

3.1.7 تأثير مقاومة الإنسولين على أعضاء الجسم: 16

الفصل الثاني: البدانة 21

1.المقدمة: 21

2.تصنيف البدانة: 22

1.2 البدانة الاستقلابية: 22

3.أنواع البدانة حسب توزيع الدهون: 23

4. اضطراب وظيفة النسيج الشحمي (:Adipose Tissue Dysfunction) 25

1.4 عملية خلل الخلايا الشحمية (:Adipocyte Dysfunction) 25

2.4 زيادة تدفق الأحماض الدهنية الحرة في اضطراب وظيفة النسيج الدهني: 26

3.4 الالتهاب في اضطراب وظيفة النسيج الدهني: 27

4.4 السمات العامة للالتهاب في النسيج الدهني: 28

5.4 اضطراب الوظيفة الإفرازية للأنسجة الدهنية: 30

1.5.4 انخفاض إفراز الأدبيوكينات: 30

5.العوامل التي تسبب البدانة: 33

1.5 النظام الغذائي: 33
2.5 النشاط البدني: 34
3.5 الجنس: 35
4.5 الشيخوخة: 35
5.5 الجينات: 35
6.5 ميكروبيوتا الأمعاء: 36
7.5 عوامل أخرى: 36
6. المخاطر المترتبة على المتلازمة الاستقلابية 37
1.6 أمراض القلب والاوعية الدموية/أمراض القلب المزمنة: 37
2.6 مرض السكري من النوع الثاني: 38
الفصل الثالث: السرطان 40
1. المقدمة 40
2. دور مكونات المتلازمة الاستقلابية في السرطان: 42
1.2 السرطان والسمنة: 42
2.2 السرطان ومقاومة الانسولين: 42
3.2 السرطان وخلل شحميات الدم: 43
الفصل الرابع: علاج المتلازمة الاستقلابية 44
1. العلاج الدوائي: 44
2. إدارة السمنة: 45
1.2 سيبوترامين وأورليستات: 45
3.إدارة خلل شحوم الدم: 46
1.3 الستاتينات: 46
2.3 الفايبريتات: 47
3.3 النياسين: 48
4.3 أحماض أوميجا 3 الدهنية: 49
4. تعديل الكوليسترول الحميد: 49
5.إدارة ضغط الدم المرتفع: 50
1.5 مثبطات الإنزيم المحول للانجيوتنسن: 50
5.علاج ارتفاع سكر الدم وضعف تحمل الغلوكوز: 51
1.5 ميتفورمين: 52

2.5 أكاربوز: 52
3.5 منبهات PPAR-γ و : PPAR-α 52
6.إدارة الحالة التخثرية: 53
7. النهج المتعدد الادوية: 54
8. تغيير نمط الحياة وتأثيره على المتلازمة الاستقلابية: 55
9. التحكم في الوزن: 55
10. التحكم في النظام الغذائي: 57
10.1 حمية :DASH 58
2.10. التمارين والنشاط البدني: 59
3.10. الإقلاع عن التدخين: 60
4.10. الإقلاع عن شرب الكحول: 62
5.10. التحكم في ضغط الدم: 63
6.10. السيطرة على اضطراب شحميات الدم: 64
7.10. التحكم في نسبة السكر في الدم: 65
11. العلاج السلوكي المعرفي: 66

List of tables فهرس الجداول

الجدول:1 تلخيص أساليب تعديل نمط الحياة إدارة المتلازمة الاستقلابية[74] 67

List of figures فهرس الأشكال

الشكل:1 الأمراض الغير معدية الأكثر انتشارا, وعوامل الخطورة الخاصة المتنوعة المتعلقة بها. 3
الشكل:2 العالقة بين المتلازمة الاستقلابية وخطر الإصابة بالسرطان. ونسبة الخطر في مواقع السرطان المختلفة لدى الرجال والنساء[64] . 41
الشكل:3 عوامل الخطر للمتلازمة الاستقلابية[74] 55

List of abbreviation قائمة الاختصارات

المصطلح	الاختصار	اللغة العربية
Body Mass Index	BMI	ارتفاع مؤشر كتلة الجسم
High-density lipoprotein	HDL	البروتين الدهني عالي الكثافة

منظمة الصحة العالمية	WHO	World Health Organization
البرنامج الوطني للتعليم بشأن الكوليسترول	NCEP	National Cholesterol Education Program
فريق علاج البالغين الثالث	ATP III	Adult Treatment Panel III
المؤسسة الدولية للسكري	IDF	International Diabetes Federation
لأخصائيي الغدد الصماء السريرية	AACE	American Association of Clinical Endocrinology
لدراسة مقاومة الإنسولين	EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
الناقل للغلوكوز نمط 4	GLUT4	Glucose transporter type 4
ثلاثي الغلسيرايد	TAG	Triglycerides
أكسيد النيتريك	NO	Nitric Oxide
فوسفولإينول بيروفات كاربوكسي كاينيز	PEPCK	phosphoenolpyruvate carboxykinase
غلوكوز 6 فوسفات	G6Pase	glucose-6 phosphatase
مولد الشحوم de novo	DNL	de novo lipogenesis
البروتين الدهني منخفض الكثافة	VLDL	Very-low-density lipoprotein
انقطاع النفس الانسدادي النومي	OSA	Obstructive Sleep Apnea
عامل التنخر الورمي	TNFα	Tumor necrosis factor
مثبط تنشيط البلاسمينوجين 1	PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
البدينين استقلابيا مع وزن طبيعي	MONW	Metabolically Obese Normal Weight
مرض الكبد الدهني الغير كحولي	NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
البروتين الكيميائي الضامة للوحيدات	MCP-1	monocyte-chemotactic-protein
عامل النمو البطاني الوعائي	VEGF	Vascular endothelial growth factor
أنجيوتنسين	ANG	Angiotensin
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	ACEIs	Angiotensin Converting Enzyme

glucagon-like peptide-1	GLP-1	الببتيد الشبيه بالغلوكاجون-1
reactive oxygen species	ROS	أنواع الأكسجين التفاعلية
The Atherosclerosis Risk in Communities Study	ARIC	تصلب الشرايين في المجتمعات الأمريكية
Low Density Lipoprotein	LDL	الكوليسترول الضار
Angiotensin receptor blockers	ARBs	حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين
Peroxisome proliferator-activated receptor	PPAR	المستقبلات المنشطة بمكاثر البيروكسيسوم

القسم النظري

الفصل الأول: أدبيات البحث

1.المقدمة

تعد الأمراض غير المعدية السبب الرئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم، حيث أنها مسؤولة عن 71% من إجمالي عدد الوفيات كل عام، وفقًا لمنظمة الصحة العالمية. الأمراض الأربعة القاتلة الرئيسية بين الأمراض غير المعدية التي تسبب أعلى عدد من الوفيات هي أمراض القلب والأوعية الدموية (17.9 مليون حالة وفاة سنويًا)، والسرطانات (9.0 مليون)، وأمراض الجهاز التنفسي (3.9 مليون)، والسكري (1.6 مليون). قد يُعزى هذا إلى تغيير عادات النظام الغذائي وأسلوب الحياة على مر السنين، والذي يمكن تصنيفه على أنه تحول في أنماط الأمراض لدى البشر. الاستهلاك المرتفع للحوم المصنعة والمشروبات المحلاة بالسكر، إلى جانب عوامل نمط الحياة غير الصحية الأخرى، مثل ارتفاع مؤشر كتلة الجسمBMI) Body Mass Index)، والخمول البدني، والتدخين، لها ارتباط واضح بالأمراض غير المعدية [2,1]

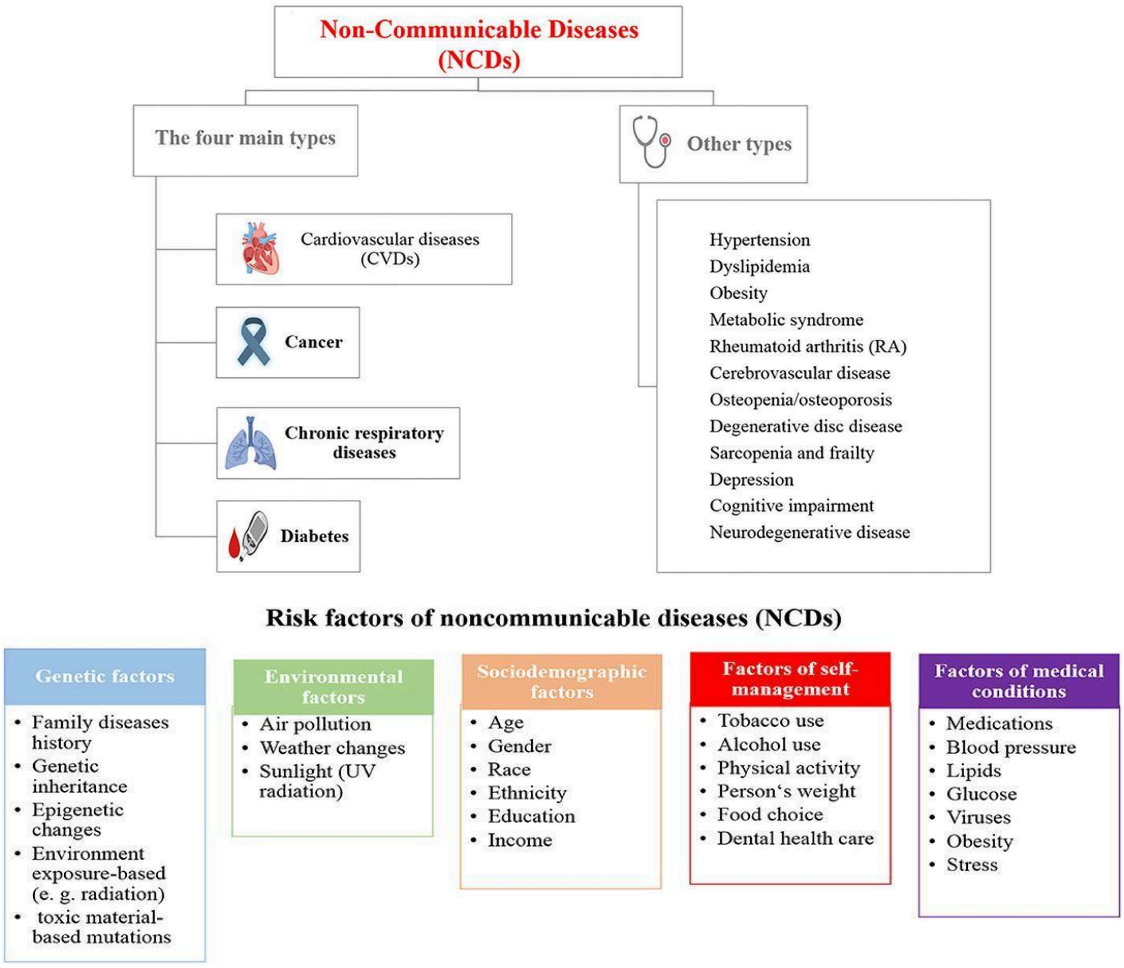
عوامل الخطر الرئيسية هذه تساهم بتطور الأمراض غير المعدية من خلال اضطرابات استقلابية عديدة، تسمى بمجموعها المتلازمة الاستقلابية. تزيد المتلازمة الاستقلابية من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ومرض الداء السكري النمط الثاني والسكتة الدماغية والوفاة لأي سبب.[3]

المتلازمة الاستقلابية هي مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية المرتبطة ببعضها، وهم بشكل رئيسي زيادة محيط الخصر، وانخفاض في كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoprotein (HDL)،

وزيادة مستويات الدهون الثلاثية في المصل، وارتفاع ضغط الدم، ومقاومة الإنسولين، التي تؤثر على الأنظمة الصماء والأعضاء الأخرى وتزيد من خطر الإصابة بالعديد من الأمراض الاستقلابية وأمراض القلب والأوعية الدموية. [4,3]

تعتبر المتلازمة الاستقلابية أحد التحديات الصحية العامة الرئيسية في العالم. تشير الأدلة المتاحة إلى أنه في معظم البلدان ربع السكان مصابين بالمتلازمة الاستقلابية. في سكان الشرق الأوسط، يُقدر معدل الانتشار بنحو 25% وأعلى، وتختلف النسب حسب عمر السكان ومعايير التعريف والتشخيص والجنس وبعض المتغيرات الأخرى. علاوة

على ذلك، تم اعتبار نمط الحياة والوضع الاجتماعي والاقتصادي والأنظمة الغذائية غير الصحية والخمول البدني عوامل فعالة في انتشار المتلازمة الاستقلابية [3].



الشكل:1 الأمراض الغير معدية الأكثر انتشارا, وعوامل الخطورة الخاصة المتنوعة المتعلقة بها.

2. انتشار المتلازمة الاستقلابية:

1.2 انتشار المتلازمة الاستقلابية بين مرضى أمراض القلب والأوعية الدموية ومرضى الداء السكري النمط الثاني:

بينت دراسة أجريت على كبار السن في إيران انتشار المتلازمة الاستقلابية بين مرضى أمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة تصل لـ 49.5٪ [5].

أظهرت دراسة أخرى أجرتها مجموعة SMART انتشاراً مرتفعاً لـ المتلازمة الاستقلابية لدى المرضى الذين يعانون من مرض تصلب الشرايين، و43٪ لدى مرضى أمراض القلب والأوعية الدموية الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و80 عاماً وفقًا لمعايير6] .NCEP-ATPIII]

أوضحت بعض الدراسات نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية بين مرضى السكري من النمط الثاني 45.8% وفقًا لمعايير NCEP-ATPIII وما يصل إلى 57.7 وفقاً لمعايير7] . IDF]

بشكل مماثل للبالغين، أصبحت زيادة الوزن والبدانة لدى الأطفال والمراهقين من القضايا الصحية العامة الرئيسية حيث زادت معدلات انتشارها بشكل كبير في العالم خلال العقود الثلاثة الماضية، تناسبت معدلات الانتشار طرداً مع تناول الكربوهيدرات والتبغ والخمول البدني، عند تعديل نمط الحياة انخفض معدل الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية بنسبة 41% [8,9].

3. تاريخ المتلازمة الاستقلابية:

على الرغم من أن مصطلح المتلازمة الاستقلابية أصبح مستخدماً على نطاق واسع منذ إنشائه في عام 2001 من قبلNCEP:ATPIII، فقد تمت مناقشة مفهوم تجمع وارتباط الاضطرابات الاستقلابية وعوامل خطر أمراض القلب والأوعية الدموية في الأدبيات العلمية لعقود عديدة. نشر العلماء تقارير عن الارتباط بين داء السكري وارتفاع ضغط الدم منذ عشرينيات القرن العشرين، عندما وثق Kylin وجود صلة بين ارتفاع ضغط الدم وفرط سكر الدم والنقرس. في عام 1980، ركز العمل الرائد Margaret Albrink على العلاقة بين البدانة وارتفاع الغليسيريدات الثلاثية في الدم وارتفاع ضغط الدم. بحلول أوائل التسعينيات، تم اعتبار البدانة الحشوية بشكل كامل كمكون لمتلازمة مقاومة الإنسولين. لم يظهر الارتباط الذي نعرفه حاليا حتى عام 1988 عندما صاغ Reaven ، في محاضرته الحاصلة على جائزة Banting لمساهمتها في فهم الأمراض الاستقلابية وخاصة الداء السكري النمط الثاني ، مصطلح "المتلازمة X" لوصف العلاقات المتبادلة المقترحة بين مقاومة الإنسولين وارتفاع ضغط الدم ومرض الداء السكري النمط الثاني وأمراض القلب والأوعية الدموية.

خلال السنوات العشر التالية، تم استخدام المتلازمة X ومصطلحات أخرى لوصف مجموعة عوامل الخطر القلبية الوعائية والاستقلابية، بما في ذلك "الرباعية القاتلة" و"متلازمة مقاومة الإنسولين" [9].

4. المعايير الحالية لتعريف وتشخيص المتلازمة الاستقلابية:

وضعت تعاريف ومعايير تشخيص لـ المتلازمة الاستقلابية من قبل أكثر من جهة، مع اختلاف في بعض المعايير، الاختلاف المحوري هو اعتبار البدانة أو مقاومة الإنسولين كاضطراب ضروري للتشخيص، بسبب ارتباط هذين الاضطرابين بباقي الاضطرابات الاستقلابية بشكل كبير، ويؤديان دور محوري في تطور الأمراض. تستخدم معايير منظمة الصحة العالمية (World Health Organization (WHO ، والبرنامج الوطني للتعليم بشأن الكوليسترول (National Cholesterol Education Program (NCEP)، فريق علاج البالغين الثالث Adult Treatment Panel III (ATP III) ، والمؤسسة الدولية للسكري (International Diabetes Federation (IDF).

لتعريف وتشخيص مرض المتلازمة الاستقلابية منظمة الصحة العالمية 1999:[3]

وجود مقاومة الإنسولين أو الغلوكوز > 6.1 مليمول / لتر (110 مجم / ديسيلتر)، قياس جلوكوز بعد ساعتين من التناول > 7.8 مليمول (140 مجم / ديسيلتر) (مطلوب) مع أي اثنين أو أكثر مما يلي:

1. كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة < 0.9 ملليمول/لتر (35 ملغم/ديسيلتر) لدى الرجال، < 1.0 ملليمول/لتر (40 ملغم/ديسيلتر) لدى النساء.
2. الدهون الثلاثية > 1.7 ملليمول/لتر (150 ملغم/ديسيلتر).
3. نسبة الخصر / الورك > 0.9 (رجال) أو > 0.85 (للنساء) أو مؤشر كتلة الجسم > 30 كجم / م^2.
4. ضغط الدم > 140/90 مم زئبق.

(البرنامج الوطني للتعليم بشأن الكوليسترول NCEP) ATP III 2005: وجود أي ثلاثة أو أكثر مما يلي:

1. جلوكوز الدم أكبر من 5.6 مليمول / لتر (100 مجم / ديسيلتر) أو العلاج الدوائي لارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم
2. كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة < 1.0 ملليمول/لتر (40 ملغم/ديسيلتر) لدى الرجال، < 1.3 ملليمول/لتر (50 ملغم/ديسيلتر) لدى النساء أو العلاج الدوائي لانخفاض HDL-C
3. الدهون الثلاثية في الدم > 1.7 ملليمول/لتر (150 ملغم/ديسيلتر) أو العلاج الدوائي لارتفاع الدهون الثلاثية
4. الخصر > 102 سم (رجال) أو > 88 سم (نساء)

5. ضغط الدم > 130/85 مم زئبق أو العلاج الدوائي لارتفاع ضغط الدم

الاتحاد الدولي للسكري (2006 (IDF:

الخصر > 94 سم (رجال) أو > 80 سم (نساء) مع وجود اثنين أو أكثر مما يلي:

1. جلوكوز الدم أكبر من 5.6 مليمول / لتر (100 مجم / ديسيلتر) أو الداء السكري النمط الثاني المشخص.
2. كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة < 1.0 ملليمول/لتر (40 ملغم/ديسيلتر) لدى الرجال، < 1.3 ملليمول/لتر (50 ملغم/ديسيلتر) لدى النساء أو العلاج الدوائي لانخفاض HDL-C .
3. الدهون الثلاثية في الدم > 1.7 ملليمول/لتر (150 ملغم/ديسيلتر) أو العلاج الدوائي لارتفاع الدهون الثلاثية.
4. ضغط الدم > 130/85 مم زئبق أو العلاج الدوائي لارتفاع ضغط الدم.

ملاحظة: تعريف NCEP و IDF متشابهان جداً باستثناء معيار الخصر البالغ 102 مقابل 94 سم عند الرجال و 88 مقابل 80 سم عند النساء.

استخدمت منظمات أخرى مثل الجمعية الأمريكية لأخصائيي الغدد الصماء السريرية American Association of Clinical Endocrinology (AACE) والمجموعة الأوروبية لدراسة مقاومة الإنسولين (EGIR) تعريفات مختلفة قليلا ولكنها ليست شائعة الاستخدام [1].

لأن البدانة ترتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والداء السكري النمط الثاني، والتي قد تستمر من الطفولة والمراهقة إلى مرحلة الشباب، هناك حاجة ماسة إلى التعريف السريري لتحديد المتلازمة الاستقلابية لدى اليافعين على مستوى العالم، حتى يكون من الممكن إعطاء تدابير وقائية مبكرة، بما في ذلك تعديل نمط الحياة لهؤلاء الشباب لوقف تطور الاضطرابات الاستقلابية لديهم. بالنسبة للأطفال واليافعين، وضعت فرقة عمل المؤسسة الدولية للسكري المعنية بعلم الأوبئة والوقاية من الداء السكري النمط الثاني معياراً سريرياً عملياً لتشخيص المتلازمة الاستقلابية في عام 2007. بناء على تعديل معايير البالغين السابقة، نشرت المؤسسة الدولية للسكري معيار جديد لتشخيص المتلازمة الاستقلابية بشكل رئيسي للأطفال واليافعين الذين تتراوح أعمارهم بين 10 و 16 عاماً، تعريف المتلازمة الاستقلابية في هذه الفئة العمرية هو البدانة المركزية (≤ 90% من الأوزان في العمر نفسه) بالإضافة إلى وجود مكونين آخرين أو أكثر، بما في ذلك ارتفاع شحوم الدم (≤1.7 مليمول / لتر؛ ≤150 مجم / ديسيلتر)، ارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم (≤ 5.6 مليمول / لتر؛ ≤ 100 مجم / ديسيلتر)، ارتفاع ضغط الدم (≤ 130 مم زئبق انقباضي

أو ≤85 مم زئبق انبساطي) ، أو انخفاض مستويات كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة 1.03 ≤) HDL مليمول / لتر؛ ≤40 مجم / ديسيلتر). [8]

5. مفهوم المتلازمة الاستقلابية:

لا تتعلق أهمية المتلازمة الاستقلابية في تعريف محدد بل في دورها المسبب وارتباطها بالأوبئة العالمية مثل الداء السكري النمط الثاني وأمراض القلب والأوعية الدموية و مرض الكبد الدهني غير الكحولي و التهاب الكبد الدهني غير الكحولي وتنبؤها بهم.[8]

وفقا لـNCEP:ATPIII، فإن الهدف الرئيسي من تحديد المرضى الذين يعانون من المتلازمة الاستقلابية هو تشخيص الأفراد المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وكان الغرض من تحديد هؤلاء المرضى هو التأكيد بشكل أكبر على أهمية اتباع نمط حياة صحي في الحد والوقاية من تطور المرض وتشجيع المرضى على إجراء تغييرات في نمط الحياة من شأنها أن تخفف من فرصهم في الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والأمراض الاستقلابية في وقت لاحق من الحياة[9].

6. أسباب تطور المتلازمة الاستقلابية:

المؤسسة الدولية للسكري وصفت المتلازمة بأنها "مجموعة من الأعراض والنتائج الفيزيائية أو الكيميائية الحيوية التي لا يفهم سببها المباشر... تتواجد المكونات مترافقة بدلاً من ظهورها منفردة. عندما يتم تحديد الآليات السببية ، تصبح المتلازمة مرضاً. [9]

كما يوحي مصطلح متلازمة ، فإن المسببات المسببة المحددة لـ المتلازمة الاستقلابية ليست واضحة ، ولا يوجد سبب فيزيولوجي مرضي شائع موحد لـ المتلازمة الاستقلابية. تظهر البدانة البطنية و مقاومة الإنسولين كاضطرابات أساسية في الفيزيولوجيا المرضية لـ المتلازمة الاستقلابية و مكوناتها الفردية[9].

يميل البعض إلى اعتبار البدانة كسبب رئيسي لـ المتلازمة الاستقلابية لأنها ترتبط بقوة بجميع عوامل الخطر الاستقلابية

الى جانب البدانة تظهر مقاومة الإنسولين كعنصر محوري في تطور باقي مكونات المتلازمة ، ويمكن أن تنشأ مقاومة الإنسولين من البدانة.[8]

7.الاضطرابات الاستقلابية الرئيسية في المتلازمة الاستقلابية

1.7 مقاومة الإنسولين:

الإنسولين هو هرمون عديد الببتيد، تم اكتشافه لأول مرة في عام 1921 من قبل Frederick G. Banting and Charles H. Best. يفرز الإنسولين من الخلايا β لجزر لانجرهانس البنكرياسية استجابة لـ الغلوكوز والأحماض الأمينية المستهلكة أثناء الوجبة. الإنسولين هو هرمون تنظيمي مركزي في الحفاظ على توازن الغلوكوز ويشارك أيضاً في العمليات الابتنائية بما في ذلك نمو الأنسجة وتطورها. عند الشخص السليم، يتم التحكم في الغلوكوز ضمن حدود ضيقة جدا في الدم، ويتحقق ذلك من خلال تنظيم إنتاج الغلوكوز عن طريق الكبد، وبدرجة أقل الكلى، وكذلك امتصاص الأنسجة المحيطية، في المقام الأول العضلات والهيكل العظمي والكبد والأنسجة الدهنية. بالإضافة إلى التحكم في نسبة الغلوكوز في الدم، يتحكم بشكل كبير الإنسولين في استقلاب الدهون عن طريق تحفيز تخليق الدهون في خلايا الكبد والخلايا الدهنية وتخفيف تحلل الدهون، أي تفكيك الغليسيريدات الثلاثية إلى الأحماض الدهنية. يتم نقل الغلوكوز المحفز بالإنسولين إلى الخلايا عن طريق ارتباط الإنسولين بمستقبل سطح الخلية وبدء سلسلة من الإشارات التي تنتهي في النهاية بنقل GLUT4 (ناقل الغلوكوز المستجيب للإنسولين) إلى غشاء البلازما, ثم يتم نقل الغلوكوز عبر غشاء البلازما حيث يتم فسفرته على الفور وإما تخزينه على شكل جليكوجين أو دهون أو يتم استقلابه لإنتاج ATP..[10]

1.1.7 دور الإنسولين في الجسم:

الدور الرئيسي للإنسولين هو تنظيم الطاقة المقدمة للجسم عن طريق موازنة مستويات المغذيات أثناء حالة التغذية، بالإضافة إلى الادوار الاستقلابية الضرورية، يقوم الإنسولين بتأثيرات فيزيولوجية تتراوح من نمو الخلايا إلى تنظيم الوظائف المعرفية مثل التعلم والذاكرة.[11]

الإنسولين مهم لنقل الغلوكوز إلى الخلايا / الأنسجة المعتمدة على الإنسولين ، مثل الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية. يؤدي أي نقص في وصول الطاقة (غلوكوز) الى خلايا الجسم إلى تكسير الدهون المخزنة في الأنسجة الدهنية ويزيد من إفراز الإنسولين.[12]

1. دور الإنسولين في تنظيم وظيفة الكبد:

الكبد هو الهدف الرئيسي للإنسولين، وينظم الإنسولين وظيفة الكبد بشكل مباشر وغير مباشر، تنظيم الاستقرار التغذوي المباشر من خلال تصنيع الجليكوجين من الغلوكوز وتحويل الغلوكوز الزائد إلى أحماض دهنية fatty

acids والدهون الثلاثية Triglycerides (TAG)، ينظم الإنسولين استخدام الغلوكوز عن طريق الاستخدام المتسارع للجلوكوز من قبل الكبد، وتحلل السكر، وتكوين الجليكوجين، ويقلل من إنتاج الغلوكوز عن طريق تثبيط عمليات إنتاج الغلوكوز من تخليق الغلوكوز، وتحلل الجليكوجين. يثبط إنتاج الأجسام الكيتونية في الكبد.[13]

ينظم الإنسولين الكبد بشكل غير مباشر من خلال تقليل إفراز الجلوكاجون في البنكرياس، وتثبيط تحلل الدهون، مما يؤثر لاحقا على إنتاج الغلوكوز الكبدي. التحكم في وظائف الكبد غير مباشر إلى حد كبير.[12]

2. دور الإنسولين في تنظيم وظيفة الجهاز العضلي الهيكلي:

العضلات الهيكلية هي واحدة من أكثر الأنسجة ديناميكية في جسم الإنسان، وتمثل ما يقرب من نصف وزن الجسم وثلثي بروتينه. يتم استخدام ما يقرب من 70 ٪ من الغلوكوز عن طريق العضلات الهيكلية من الغلوكوز الممتص في الجسم كله. في العضلات الهيكلية، يزيد الإنسولين امتصاص الغلوكوز واستقلاب الطاقة يتحكم الإنسولين أيضا في كمية الأحماض الأمينية المتفرعة السلسلة والأحماض الدهنية غير الأسترية وجلوكوز البلازما وإنتاج الميتوكوندريا للATP في العضلات، ويلعب دور في بناء العضلات.[13]

3. دور الإنسولين في تنظيم وظيفة النسيج الدهني:

الأنسجة الدهنية مسؤولة عن ما يقرب من عشر امتصاص الغلوكوز في الجسم بالكامل وتوجد الانسجة والخلايا الدهنية في اقسام الجسم المختلفة، ويمكن أن تلعب السمات البيولوجية للأنسجة الدهنية من مواقع مختلفة دورا مهما في ظهور وتطور الاختلالات الاستقلابية، خاصة في الأفراد الذين يعانون من البدانة. ينظم الإنسولين العديد من جوانب التطور الوظيفي للخلايا الدهنية وتمايزها ويلعب دورا أساسيا في الاستجابات الابتنائية في النسيج الدهني عن طريق تحفيز امتصاص الغلوكوز والأحماض الدهنية الحرة، وتثبيط تحلل الدهون وتحفيز تخليق الأحماض الدهنية الجديدة في الخلايا الشحمية، بالإضافة إلى ذلك، ينظم الإنسولين نمو النسيج الشحمي وتمايزه.[13,12]

4.دور الإنسولين في تنظيم وظيفة الجهاز القلبي الوعائي:

يساهم الإنسولين في تنظيم الدورة الدموية من خلال آليات متعددة. في الأشخاص النحيفين الأصحاء، تزيد التركيزات الفسيولوجية للإنسولين من نشاط الجهاز العصبي الودي ومستويات النورادرينالين في البلازما. قد يؤدي هذا إلى تضيق الأوعية أو توسع الأوعية، اعتماداً على منطقة الأوعية الدموية والوضع السابق للأوعية الدموية. يحرض الإنسولين أيضا إعادة امتصاص الصوديوم في الكلى مع زيادة حجم السوائل خارج الخلايا وزيادة ضغط الدم. توسع الأوعية هو أحد أهم التأثيرات الوعائية التي ينتجها الإنسولين. يرتبط توسع الأوعية بشكل أساسي بإنتاج NO المحفز بالإنسولين في البطانة [11] حيث أكسيد النيتريك (NO) هو العامل الرئيسي في الشرايين الكبيرة الذي يسبب

الاسترخاء المعتمد على البطانة، كما أنه يمنع تراكم الصفائح الدموية والتصاق الخلايا وتكاثر خلايا العضلات الملساء.[13]

5. دور الإنسولين في تنظيم البنكرياس:

تمتلك خلايا β البنكرياس مستقبلات لكل من الإنسولين و IGF-1. قد يكون للإنسولين دور في تنظيم إفراز الإنسولين المحفز بالغلوكوز، عن طريق استشعار الغلوكوز.[13]

تعرف مقاومة الإنسولين بأنها استجابة بيولوجية للأنسجة الهدف للانسولين استجابة ضعيفة أو معدومة لمستويات الإنسولين الطبيعية أو المرتفعة، أي عدم قدرة الانسجة الهدف للإنسولين مثل النسيج الدهني والعضلات الهيكلية والكبد على الاستجابة بشكل كامل للإنسولين لتقوم بأخذ الغلوكوز من الدم، تثبيط إنتاج الغلوكوز داخل الجسم، وتثبيط تحلل الدهون، وتحفيز تصنيع الجليكوجين، مما يؤدي لارتفاع مستويات سكر الدم وحدوث تأثيرات مرضية.[15-13]

ارتفاع إنسولين الدم المعاوض هو ارتفاع إنسولين الدم من خلال زيادة إفراز الإنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس أو انخفاض تصفيته من الكبد بهدف ضبط تركيز جلوكوز الدم في الحدود الطبيعية نتيجة لمقاومة الإنسولين المحيطية في النسيج الشحمي والعضلات.[16,13]

ممكن أن يرتفع إنسولين الدم بآلية غير معاوضة من خلال ضعف تصفيته في الكبد نتيجة لارتفاع تركيز الأحماض الدهنية الحرة في الدم وتعرض الكبد لكميات كبيرة منها[17].

الآليات المسؤولة عن ضعف إشارة الإنسولين هي آليات تنظيم سلبي لمستقبلات الإنسولين، مع أو بدون القصور أو تعدد الأشكال الجينية لفسفرة التيروزين لمستقبلات الإنسولين أو بروتينات IRS أو PIP-3 kinase، أو قد تتضمن اضطرابات في وظيفة GLUT 4. [13]

2.1.7 أسباب مقاومة الإنسولين وارتفاع إنسولين الدم:

1.النظام الغذائي:

يعزز الاستهلاك المزمن الزائد للسعرات الحرارية ارتفاع إنسولين الدم ومقاومة الإنسولين من خلال تحفيز إفراز الإنسولين، وزيادة تصنيع الغليسيريدات الثلاثية وتراكم الشحوم مع التنظيم السلبي لمستقبلات الإنسولين وإشاراته الخلوية.

النظام الغذائي الغني بالدهون مرتبط بمقاومة الإنسولين وخاصة الدهون المشبعة والأحماض الدهنية المتحولة

النظام الغذائي الغني بالكربوهيدرات يعتمد تأثيره على الجسم على نوع الكربوهيدرات وشكلها الفيزيائي والمؤشر الغلايسيمي الخاص بها، الأطعمة التي تملك مؤشر جلايسيمي منخفض تاخذ وقت اطول في عمليات الهضم

والامتصاص، وبالتالي يرتفع سكر الدم بشكل أبطأ ويترافق مع نسبة افراز انسولين اقل مقارنة مع الاطعمة عالية المؤشر الغلايسيمي. تختلف استجابة الإنسولين ايضا تبعا لنوع الوحيدات المشكلة للكربوهيدرات، يميل الفركتوز الموجود بكثرة في الفاكهة لتحفيز افراز انسولين اقل من الغلوكوز. الاستهلاك المزمن للسكروز يرتبط بارتفاع تخزين الشحوم في الاحشاء في التجارب على القوارض، الذي يؤهب لتطور مقاومة الإنسولين في الجسم. بالرغم من أن استهلاك الكربوهيدرات المرتفع مرتبط بتفاقم الأعراض السريرية لمتلازمة مقاومة الإنسولين، إلا أن هذا التأثير الضار للكربوهيدرات يعتمد على نوع الكربوهيدرات وكمية الألياف المرافقة لها التي تملك تأثير مرغوب على الجسم.[13]

2. النوم والحرمان من النوم:

سجل الحرمان الحاد من النوم عند الأصحاء البالغين ارتفاع في سكر الدم الصيامي بالتزامن مع تغير إفراز الكورتيزول النهاري وانخفاض تقلب معدل ضربات القلب. تشير هذه التأثيرات إلى زيادة إفراز الهرمونات المضادة للتنظيم عن طريق فرط الإثارة مع تنشيط المحور الوطائي النخامي الكظري. هناك أيضاً أدلة متراكمة على أن الحرمان المزمن من النوم قد يؤثر على الإنسولين ومقاومة الإنسولين. تشير الدراسات الوبائية الحديثة إلى أن انخفاض مدة النوم يرتبط بزيادة مؤشر كتلة الجسم. يرتبط الحرمان من النوم بانخفاض تركيزات البلازما من هرمون اللبتين وهرمون الببتيد الدهني الذي ينظم كتلة الدهون والشهية، وزيادة تركيزات الجريلين مما يزيد من الشهية. يفرز هرمون النمو أثناء نوم الموجة البطيئة، وينخفض النوم مع تقدم العمر، وقد ارتبط نقص هرمون النمو لدى البالغين بالبدانة المركزية ومقاومة الإنسولين، ولكن ما إذا كان الحرمان من النوم يعمل من خلال هذه الآليات غير مثبت بوضوح. يرتبط انقطاع النفس الانسدادي النومي Obstructive Sleep Apnea (OSA)، حيث ينتج اضطراب النوم عن انسداد التنفس أثناء النوم، بضعف تحمل الغلوكوز بشكل مستقل عن البدانة[13].

3.الخمول البدني:

الانتقال من الروتين عالي النشاط البدني الى روتين اكثر خمول يرتبط بتاثير الإنسولين على الجسم، اقترحت عدة دراسات أن الميل للخمول البدني قد يقلل من حساسية الإنسولين.[10]

4.نواحي اخرى من نمط الحياة التي تؤثر على مقاومة الإنسولين:

وثق Attvall et al. أن المدخنين كانوا أكثر مقاومة للإنسولين من غير المدخنين، أظهرت نتائج مجموعة دراسة فنلندية أن تعديلات نمط الحياة نجحت في تحسين ليس فقط تحمل الغلوكوز ولكن أيضا ارتفاع ضغط الدم.[22]

5.البدانة:

تزداد مقاومة الإنسولين مع زيادة مؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر وخاصة نسبة الخصر إلى الورك، وتدل على زيادة البدانة وخاصة زيادة مستويات الأنسجة الدهنية الحشوية. الأنسجة الدهنية الحشوية لها خصائص استقلابية تختلف عن تلك الموجودة في الدهون تحت الجلد. وهي أكثر نشاطا من الناحية الاستقلابية فيما يتعلق بدوران الأحماض الدهنية الحرة. زيادة تدفق الأحماض الدهنية الحرة يعزز مقاومة الإنسولين على المستوى الخلوي ويزيد من إنتاج VLDL الكبدي.

تنتج الأنسجة الدهنية عددا من السيتوكينات التي ارتبطت بمقاومة الإنسولين، بما في ذلك تلك ذات التأثير المنشط للالتهابات مثل عامل التنخر الورمي (TNFα Tumor necrosis factor) والإنترلوكينات ومثبط تنشيط البلاسمينوجين (PAI-1 Plasminogen activator inhibitor-1). ترتبط مقاومة الإنسولين العضلي بزيادة الدهون الثلاثية داخل الخلايا العضلية، المشتقة من تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية. يعتقد أن مقاومة الإنسولين التي تظهر في البدانة تشمل العضلات والكبد في المقام الأول، مع زيادة الأحماض الدهنية الحرة المفرزة من الخلايا الشحمية التي تعزز تراكم الدهون الثلاثية في هذه الأنسجة.

تظهر هذه الآثار عندما تكون الخلايا الشحمية مقاومة للإنسولين. يكون تدفق الأحماض الدهنية الحرة أكبر من الأنسجة الدهنية الحشوية وأكثر عند الأفراد المستعدين وراثيا والذين يعانون من مقاومة الإنسولين في الخلايا الشحمية. في حين توجد اختلافات فردية في تأثيرات زيادة البدانة، زيادة الوزن تزيد مقاومة الإنسولين سوءا ويحسن فقدان الوزن مقاومة الإنسولين.[13]

6.التأثيرات الدوائية على مقاومة الإنسولين:

ارتبطت مجموعة واسعة من المكونات الدوائية بضعف تحمل الغلوكوز. مثل الادوية الخافضة للضغط مثل مدرات البول وحاصرات β والكورتيكوستيرويدات، إضافة لموانع الحمل الفموية وحمض النيكوتينيك والعوامل المضادة للذهان تضعف تحمل الغلوكوز، كما مثبطات البروتياز المضادة للفيروسات القهقرية المستخدمة لعلاج عدوى فيروس عوز المناعة البشرية. تختلف الآليات، تضعف حاصرات β إفراز الإنسولين من البنكرياس عن طريق حجب مستقبلات الأدرينالين β، ويعتقد أن المدرات الثيازيدية تعمل عن طريق استنفاد البوتاسيوم، والكورتيكوستيرويدات ووسائل منع الحمل عن طريق الفم لها نشاط هرموني مضاد للتنظيم، ومثبطات بروتياز HIV-1 تؤدي إلى حثل شحمي جزئي مع فقدان الدهون تحت الجلد المحيطية وتراكم الأنسجة الدهنية الجذعية مما يؤدي إلى مقاومة الإنسولين.[13]

3.1.7 تأثير مقاومة الإنسولين على أعضاء الجسم:

1. مقاومة الإنسولين في العضلات: تؤدي لضعف تصنيع الجليكوجين.[13]

2. مقاومة الإنسولين في الكبد:

لها آثار كبيرة على توازن إنتاج الطاقة والاستقلاب في الجسم. تم اقتراح مقاومة الإنسولين في الكبد كسبب رئيسي لتطور المتلازمة الاستقلابية والاضطرابات المرافقة لها، بما فيها ارتفاع سكر الدم، اضطراب شحوم الدم، وارتفاع العوامل الالتهابية. ينتج عن مقاومة الإنسولين في الكبد ضعف في تثبيط إنتاج الغلوكوز المتواسط بلإنسولين في الخلايا الكبدية، يقوم الإنسولين بتثبيط إنتاج الغلوكوز في الكبد من خلال تثبيط انزيمين رئيسيين في تخليق الغلوكوز وهم phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and the glucose-6 phosphatase (G6Pase)). مقاومة الإنسولين في الكبد ضرورية لتطور ارتفاع سكر الدم وضعف تحمل سكر الدم في المتلازمة الاستقلابية والداء السكري النمط الثاني، حيث أن مقاومة الإنسولين في العضلات الهيكلية والنسيج الشحمي غير كافية لتطور ارتفاع سكر الدم وضعف تحمل الغلوكوز، وتؤدي مقاومة الإنسولين في الكبد لارتفاع سكر الدم وتطور الاصابة بالمتلازمة الاستقلابية والداء السكري النمط الثاني. تتحكم مقاومة الإنسولين بانتاج الكبد لـ VLDL خاصة VLDL1 ومن خلال تأثيرها على معدل تصنيع وتحلل apoB ومن خلال عملية تصنيع الدهون انطلاقاً من الكربوهيدرات بعملية (de novo lipogenesis (DNL فتؤدي مقاومة الإنسولين إلى التصنيع الزائد لـ VLDL1 (الزيادة في إنتاج VLDL الجسم في مقاومة الإنسولين ناتجة عن انخفاض حساسية للانسولين الكبد للتاثير المثبط لانتاج VLDL. الأنسجة الكبدية والأنسجة المبطنة للأوعية الدموية هي المصدر الرئيسي plasminogen activator inhibitor PAI-1 في الدم، هذا العامل يمنع تحلل الفيبرين وبالتالي يسرع عمليات التخثر في الدم، يرتفع PAI-1 في الدم في مقاومة الكبد للأنسولين ويلعب دور رئيسي في اضطراب تخثر الدم في المتلازمة الاستقلابية، ارتفاعه في الدم يعتبر ايضا نذير للاصابة بالذبحة القلبية. مقاومة الإنسولين في الكبد تساهم في تطور عدة اضطرابات مرتبطة بالمتلازمة الاستقلابية مثل،ارتفاع شحوم الدم، ارتفاع سكر الدم، وتخثر الدم. ارتفاع سكر الدم يولد سلسلة من التغيرات على المستوى الجزيئي والخلوي تسرع من عملية تصلب الشرايين. يعد ارتباط الغلوكوز غير الأنزيمي مع البروتينات والبروتينات الدهنية في جدار الشرايين أحد الآليات التي تغير الوظيفة الطبيعية للبروتينات، مما يؤدي للتدخل في التعرف على المستقبلات، وتغيير النشاط الأنزيمي، وتعطيل التشكل الجزيئي. الزيادة في الإجهاد التأكسدي عن طريق ارتفاع السكر في الدم يمكن أن تعزز تصلب الشرايين.[18]

3. مقاومة الإنسولين في النسيج الشحمي:

يرتفع إفراز الأحماض الدهنية الحرة من النسيج الشحمي للكبد عند عدم استجابة النسيج الشحمي للإنسولين مما يؤدي لارتفاع المحتوى الدهني في الكبد، ويرتفع تبعا لذلك انتاج وافراز الـ VLDL في الكبد. امتصاص الغليسيريدات الثلاثية من الـ VLDL الدم في الأنسجة المحيطية من خلال lipoprotein lipase ينخفض بشكل كبير في مقاومة الإنسولين بسبب اعتماد LPL على الإنسولين، تساهم هذه العملية بارتفاع الغليسيريدات الثلاثية التي تترافق مع مقاومة الإنسولين. ارتفاع نسبة الأحماض الدهنية في الدم يؤدي إلى ضعف اشارة الإنسولين ويزيد من مقاومة

الإنسولين. زيادة تجمع FFA في خلايا الكبد ينشط عملية اصطناع الدهون DNL عن طريق تنشيط sterol response element-binding protein (SREBP1-c) وجدت الدراسات أن السبب الرئيسي في تفعيل SREBP1-c هو ارتفاع إنسولين الدم وليس مقاومة الإنسولين.

ارتفاع الأحماض الدهنية في الدم يؤدي لانخفاض التصفية الكبدية للإنسولين مما يؤدي لارتفاع إنسولين الدم التي تحفز إنتاج الأحماض الدهنية من الكربوهيدرات DNL مما يسبب فرط انتاج VLDL. ارتفاع نسبة الأحماض الدهنية الحرة في الدم وارتفاع السايتوكينات يسبب مقاومة الإنسولين في الكبد مم يزيد من تصنيع الفيبرينوجين في الكبد مما يسبب حالة من فرط التخثر، التي تزيد من خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية زيادة افراز الاحماض الدهنية في الدم يؤدي للانتاج المفرط الـ VLDL ويزيد من عملية تصنيع السكر في الكبد. تسبب الاحماض الدهنية زيادة في حالة مقاومة الإنسولين وتثبط فعالية eNOS مما يقلل من انتاج ال[18,13] . NO]

4. مقاومة الإنسولين في الأوعية الدموية:

مقاومة الإنسولين مرتبطة بقوة باضطراب وظيفة البطانة الوعائية، اضطراب وظيفة البطانة الوعائية تظهر في المراحل الأولى في مرض تصلب الشرايين. ارتفاع إنسولين الدم المترافق مع مقاومة الإنسولين تسبب ارتفاع نسبة عوامل التخثر في الدم مثل PAI-1، هذه العوامل تساهم في تحفيز تجمع الصفيحات الذي يحدث في مقاومة الإنسولين. افراز الاندوثيلين1 يحفز مع ارتفاع إنسولين الدم، ويرتفع مع مقاومة الإنسولين، وهو مقبض وعائي قوي يتنافس مع NO ويثبط اشارة الإنسولين من خلال PIP3، ارتفاع إنسولين الدم يسبب نمو خلايا الأوعية الدموية وتصلب الشرايين مباشرة[13].

دور الإنسولين ومقاومة الإنسولين في الدماغ: يعتقد أن الإنسولين يعمل كببتيد عصبي، يشارك في الشبع وتنظيم الشهية والشم والذاكرة والإدراك إن احتمال أن المتلازمات المرتبطة بمقاومة الإنسولين المحيطية، مثل البدانة والداء السكري النمط الثاني من النمط 2 ، قد تترافق أيضا مع مقاومة الإنسولين في الدماغ ، مع عدم تنظيم الشهية ووزن الجسم[13].

<u>تظاهرات مقاومة الإنسولين وارتفاع إنسولين الدم:</u>

التبعات السريرية لمقاومة الإنسولين يمكن تقسيمها لقسمين، قسم ينتج من قصور بفعل الإنسولين، وقسم من فرط فعل الإنسولين، ينتج ضعف تحمل الغلوكوز والداء السكري عن قصور فعل الإنسولين، فرط فعل الإنسولين الناتج عن فرط إنسولين الدم يمكن أن يسبب اضطرابات مثل:

1.الشواك الأسود الذي يتميز بالورم الحليمي للبشرة المفرطة التقرن مع زيادة الخلايا الصباغية، ويؤدي إلى مناطق مخملية مفرطة التصبغ من الجلد، في الغالب في الأماكن المنحنية والانحناء.

2.تضخم المبيض مع فرط الأندروجينية.

3. الحثل أو الضمور الشحمي. [19]

4. الإنسولين قد يعزز نمو خلايا الأوعية الدموية وتصلب الشرايين مباشرة.

5-مقاومة الإنسولين مرتبطة في التسبب في ارتفاع ضغط الدم الأساسي.

يمكن أن يزيد الإنسولين من نشاط الجهاز العصبي الودي، أو يعزز بشكل مستقل إعادة امتصاص الصوديوم الكلوي

يبدو أن الأداء المضطرب لنظام رينين انجيوتنسين-الألدوستيرون هو الرابط بين مقاومة الإنسولين وارتفاع ضغط الدم. يقلل تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين بواسطة اللوسارتان من مقاومة الإنسولين والإجهاد التأكسدي والالتهابات لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم وأمراض الكلى السكرية20

6- يبدو أن ارتفاع شحوم الدم ثانوي لمقاومة الإنسولين وفرط الإنسولين في الدم وزيادة معدل إفراز البروتين الدهني منخفض الكثافة (VLDL) وارتفاع شحوم الدم وانخفاضHDL-chol127-T2DM، قد يؤدي فرط الإنسولين في الدم إلى حدوث T2D من خلال مقاومة الإنسولين وتخزين الدهون و / أو التأثيرات المباشرة على الخلايا β أو الأنسجة الأخرى.

8.ارتفاع المستوى الأساسي لإنسولين الدم وارتفاع إنسولين الدم الصيامي مرتبط بتطور مرض الكبد الدهني غير الكحولي[19].

9.اضطرابات أخرى مرتبطة بمقاومة الإنسولين، ارتفاع حمض البول في الدم، اضطرابات معرفية ومرض الزهايمر[21,20].

الفصل الثاني: البدانة

1.المقدمة:

شهدت معدلات البدانة عالميًا زيادة كبيرة خلال العقود الأخيرة. وبالتالي، أصبحت البدانة والاضطرابات المرتبطة بها تشكل تهديدًا خطيرًا على الصحة الحالية والمستقبلية لجميع السكان في العالم. تقدر منظمة الصحة العالمية أن أكثر من مليار بالغ على مستوى العالم يعانون من زيادة الوزن، منهم 300 مليون مصابون بالبدانة سريريًا (تعرف بأنها مؤشر كتلة جسم يساوي أو يزيد عن 30 كجم/م^2). ما يثير القلق بشكل خاص هو الزيادة الملحوظة بالمثل في البدانة بين الأطفال.

ازدادت نسبة الأطفال والمراهقين الذين يعانون من زيادة الوزن والبدانة على مستوى العالم.

ترتبط البدانة بمجموعة من المشاكل الصحية الإضافية، بما في ذلك:

- زيادة خطر مقاومة الإنسولين.
- الإصابة بداء السكري من النمط الثاني.
- مرض الكبد الدهني.
- اضطراب شحوم الدم.
- تصلب الشرايين.
- ارتفاع ضغط الدم.
- المتلازمة الاستقلابية.
- أمراض القلب والأوعية الدموية.

- الاضطرابات التنكسية، بما في ذلك الخرف.
- أمراض الجهاز التنفسي.
- بعض أنواع السرطان.[26,24,23]

البدانة هي حالة طبية تتمثل في تراكم الدهون الزائدة بالجسم إلى درجة قد تؤثر سلبًا على الصحة.[25]

ينتج وباء البدانة العالمي عن مجموعة من العوامل تشمل بشكل رئيسي الاستعداد الوراثي، الإفراط في استهلاك الأطعمة المصنعة ذات الطاقة العالية (السعرات الحرارية) والقيمة الغذائية الضعيفة، الخمول البدني بسبب انخفاض الحاجة للنشاط البدني في المجتمعات الحديثة.[28-26]

2.تصنيف البدانة:

عادة ما يتم تصنيف البدانة حسب مؤشر كتلة الجسم. يتم حسابه على أنه وزن الجسم بالكيلوجرام مقسوما على الارتفاع بالأمتار المربعة (كجم / م^2). توجد طرق أخرى لتصنيف البدانة مثل قياس محيط الخصر وغيرها. حالياً، مؤشر كتلة الجسم هو المعيار الأكثر استخداماً لتصنيف البدانة. لا يقدم مؤشر كتلة الجسم فكرة دقيقة عن تكوين الجسم، مثل النسبة المئوية للدهون من كتلة الجسم كاملاً أو توزيعها، وهي عوامل هامة ترتبط بخطورة زيادة الوزن، إلا أنه يُعد معيارًا دوليًا مقبولاً لدى الباحثين والعاملين في مجال الصحة.[26]

1.2 البدانة الاستقلابية:

لا يتحدد خطر زيادة الوزن المرتبط بخطر الاصابة بالمتلازمة الاستقلابية فقط بزيادة كتلة الدهون، بل يعتمد أيضاً على تكوين الجسم، توزيع الدهون، ووظيفة الأنسجة الدهنية، هذه العوامل المتغيرة قد تشكل خطر الإصابة بالأمراض الاستقلابية والقلبية الوعائية المرتبطة بزيادة الكتلة الدهنية في الجسم اعتمادا على تغيرها. يرتبط التنوع في الأنماط الظاهرية للبدانة وزيادة الكتلة الدهنية بعوامل مثل الجينات، والعوامل البيئية والاجتماعية والاقتصادية.[29,23]

3.أنواع البدانة حسب توزيع الدهون:

البدانة المركزية أو البطنية (الحشوية): تتراكم الدهون حول الأعضاء الداخلية وفي الأحشاء ويظهر الجسم على شكل تفاحة وهو نمط مرتبط بالذكورة، ترتبط هذه البدانة بزيادة خطر الإصابة بالاضطرابات الاستقلابية مثل مقاومة الإنسولين، البدانة البطنية هي الشكل الأكثر انتشارا للمتلازمة الاستقلابية.

البدانة الطرفية في منطقة الأرداف والفخذين (تحت الجلد): تتراكم الدهون تحت الجلد ويظهر الجسم على شكل كمثرى وهو نمط مرتبط بالأنوثة، هذا النوع من البدانة لا يسبب ضررًا صحيًا وقد يكون وقائياً ضد المتلازمة الاستقلابية.

أظهرت الدراسات انخفاض مخاطر القلب والأوعية الدموية لدى الأفراد المصابين بهذا النوع مقارنة بالبدانة الحشوية.[31-29]

تتميز الخلايا الشحمية تحت الجلد:

تحتوي الخلايا الشحمية تحت الجلد على تعبير أعلى لجينيات ((stature homeobox 2 (Shox2) and glypican-4 (GPC4)) تثبط تحلل الدهون وبالتالي تمنع ارتفاع الدهون في الدم وتحسن حساسية الإنسولين. تلعب الخلايا الدهنية تحت الجلد أدواراً في شفاء الجروح، تطوير الشعر، ومقاومة مسببات الأمراض. الأفراد الذين لديهم مؤشر كتلة جسم مماثل قد تختلف لديهم نسبة الدهون الحشوية والدهون تحت الجلد بشكل كبير.[30,29,26]

البدينين الاصحاء استقلابياً (Metabolically Healthy Obese (MHO) :

ما يصل إلى 30% من الأشخاص المصابين بالبدانة هم اصحاء استقلابياً ويملكون حساسية إنسولين مشابهة للأفراد ذوي الوزن الطبيعي الأصحاء، ويتميزون بامتلاكهم لدهون حشوية أقل، وسماكة أقل في جدار الشريان السباتي مقارنة بمرضى البدانة الغير صحية، هؤلاء الأفراد لا يظهرون المضاعفات الاستقلابية التقليدية للسمنة مثل: مقاومة الإنسولين الشديدة، الالتهاب المزمن، داء السكري النمط الثاني، اضطراب الشحوم، ارتفاع ضغط الدم، وأمراض القلب والاوعية الدموية، وهو ما يفرقهم عن مرضى البدانة الغير صحية، ومع ذلك، تظل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية موجودة في كلا النوعين باختلاف نسبة خطورة تطورها.[26]

ويملكون أصحاب الوزن الزائد الأصحاء استقلابيا خطر أكبر للإصابة بالمتلازمة الاستقلابية بالمقارنة مع الأفراد الأصحاء ذوي الوزن الطبيعي. ومع مرور الوقت، وجدت الأبحاث انتقال من النمط الظاهري ذو الوزن الزائد السوي استقلابيا، إلى النمط الظاهري ذو الوزن الزائد البدين استقلابيا.[2]

البدينين استقلابياً مع وزن طبيعي (Metabolically Obese Normal Weight (MONW) :

هم الأفراد الذين لديهم مؤشر كتلة جسم طبيعي ولا توجد عليهم علامات مرئية للسمنة مع وجود اضطرابات استقلابية تكون موجودة عادة عند البدينين غير الأصحاء، مثل مقاومة الإنسولين وارتفاع إنسولين الدم ومعرضين لخطر الإصابة باضطراب الشحوم والداء السكري النمط الثاني وأمراض القلب التاجية المبكرة، في الدراسات التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية، يعتبر 24 % من البالغين ذوي الوزن الطبيعي (مؤشر كتلة الجسم <25 كجم / م 2) بدينين استقلابياً وهم معرضون لخطر الإصابة بأمراض مزمنة مثل T2DM وأمراض القلب والأوعية الدموية.

هؤلاء الأفراد غير نشيطين بدنيا، ولديهم مؤشر كتلة الجسم في حدود 20-27 كجم / م2 وكتلة دهنية من 2-10 كجم يكتسبونها خلال حياتهم، وجود مقاومة الإنسولين وارتفاع إنسولين الدم بوقت مبكر مع وجود زيادة بسيطة في البدانة المركزية قد يدل على بداية تطور المرض، تزداد قابلية الاصابة مع وجود أمراض مرتبطة عند أفراد العائلة مثل ارتفاع الضغط والداء السكري النمط الثاني والمتلازمة الاستقلابية وأمراض القلب والأوعية الدموية.[29,32]

4. اضطراب وظيفة النسيج الشحمي (Adipose Tissue Dysfunction):

1.4 عملية خلل الخلايا الشحمية (Adipocyte Dysfunction):

العامل الرئيسي المسؤول عن التبعات الغير صحية للنسيج الشحمي هو اضطراب وظيفة الخلية الشحمية والنسيج الشحمي، العوامل الوراثية والبيئية و تفاعلها، تلعب دورًا في التسبب بالبدانة وتطور الأنماط الظاهرية المختلفة أيضاً، في حالات فرط المدخول من الطاقة (سعرات حرارية) من الكربوهيدرات والدهون وانخفاض معدل استهلاكها في الجسم يحدث عدم توازن تجاه وفرة الطاقة في الجسم والتي يخزنها الجسم على شكل جليكوجين وشحوم، تخزن الشحوم في الخلايا الشحمية في النسيج الشحمي بشكل رئيسي، عدم قدرة النسيج الشحمي على زيادة كتلته من خلال عملية زيادة الخلايا يدفع النسيج لزيادة كتلته من خلال تضخم الخلايا الشحمية، زيادة حجم الخلايا الدهنية مرتبط بانخفاض حساسيتها للإنسولين وحساسية كامل الجسم للإنسولين تباعا، حيث تعتبر عملية تضخم الخلايا حدث مفتاحي لفقدان حساسية الإنسولين البدينين استقلابياً، ووجد ارتباط كمي بين مقاومة الإنسولين وحجم الخلية الشحمية، ويترافق مع ارتفاع في مؤشرات الالتهاب والاجهاد التاكسدي في الجسم، مع زيادة عدد الخلايا البالعة في النسيج الدهني.
تؤدي زيادة حجم الخلايا في النسيج الدهني الى تراكم السموم فيه ونقص اكسجة النسيج مما يحفز خلايا النسيج الى القيام بعملية الالتهام الذاتي (Autophagy) كآلية دفاعية خلوية او قد تفعل عملية الموت المبرمج(Apoptosis) مما يؤدي لزيادة عدد البالعات في النسيج وزيادة الالتهاب.

يتسم النسيج الدهني المضطرب بـــ:

- خلايا دهنية متضخمة مقاومة للإنسولين ومفرزة للدهون الحرة بسبب النشاط الحال للدهون الناتج عن مقاومة الإنسولين.
- ارتفاع علامات الاجهاد التاكسدي والالتهاب وارتفاع عملية الالتهام الذاتي والموت المبرمج.

زيادة إفراز الوسائط الالتهابية من النسيج الدهني بالمشاركة مع البالعات الموجودة مثل (Leptin، IL-6، IL-8، MCP-1) .

- انخفاض إفراز الخلايا الدهنية الطبيعي لل(Adiponectin) و(IL-10).

يمكن أن تؤدي هذه الإشارات المفرزة بشكل مزمن من الأنسجة الدهنية في تلف الأعضاء في الأنسجة المستهدفة مثل الدماغ والكبد والعضلات الهيكلية وجزر البنكرياس والأعضاء الأخرى. [26,23]

2.4 زيادة تدفق الأحماض الدهنية الحرة في اضطراب وظيفة النسيج الدهني:

تتميز الخلايا المتضخمة بنشاط إفرازي عالي للأحماض الدهنية الحرة نتيجة عدم استجابتها للإنسولين المثبط لتحلل الدهون، مما يؤدي لتطور حالة ارتفاع الجليسريدات الثلاثية في الدم، وترسب الدهون في اعضاء اخرى في الجسم مثل القلب والعضلات الهيكلية والكبد والبنكرياس، هذه الأعضاء غير قابلة لتخزين الشحوم دون حدوث خلل في وظيفتها فتتعرض لحالة تسمم دهني التي تسبب مقاومة الإنسولين في هذه الأعضاء و أمراض مثل مرض الكبد الدهني الغير كحولي (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD).

ينتج عن مقاومة الإنسولين في الكبد ارتفاع في إنتاج الغلوكوز من الكبد وانخفاض تحلل apolipoprotein B وارتفاع إنتاج VLDL. ارتفاع الأحماض الحرة في الدم ينتج عنه اضطراب شحوم الدم عن طريق آليتين رئيسيتين، الأولى من خلال ارتفاع الأحماض الدهنية بشكل مباشر، والثانية من خلال مقاومة الإنسولين في الكبد نتيجة لارتفاع الأحماض الدهنية الحرة التي تسبب:

1. زيادة إنتاج الجليسيريدات الثلاثية في الكبد نتيجة لتوفر الركيزة وهي الأحماض الدهنية الحرة.
2. تعمل الأحماض الدهنية الحرة على دعم إنتاج apoB، وهو البروتين الدهني الرئيسي لتكوين جزيئات VLDL مما يؤدي لزيادة إنتاج VLDL .

3. الأحماض الدهنية الحرة تسبب مقاومة الإنسولين في الكبد مما يؤدي لانخفاض تحلل apoB في الكبد فيرتفع انتاج الVLDL نتيجة لوفرة apoB .

4. نتيجة لمقاومة الإنسولين يتأثر عمل lipoprotein lipase وهو وسيط رئيسي بتصفية الـ VLDL مما يضعف تصفية VLDL فترتفع نسبته في الجسم [31,27,15].

3.4 الالتهاب في اضطراب وظيفة النسيج الدهني:

الالية المشتركة لتطور مرض البدانة ومقاومة الإنسولين والداء السكري النمط الثاني ناتجة عن العلاقة بين فرط مدخول الطاقة (السعرات الحرارية) في الجسم وتفعيل الجهاز المناعي في معظم الاعضاء المتعلقة باستتباب الطاقة

في الجسم، حيث أن البدانة ومقاومة الإنسولين والداء السكري النمط الثاني مرتبطين ارتباطا وثيقا بالالتهاب المزمن، حجم الالتهاب المرافق لتطور الأمراض والاضطرابات الاستقلابية ليس كبير لذلك يطلق عليه التهاب مزمن منخفض الدرجة "Low Grade Inflammation"، ويسمى أيضا "Metaflammation" أي الالتهاب الناتج عن الاستقلاب، هذه الحالة الالتهابية ناتجة عن الفائض بمدخول المغذيات والعناصر الغنية بالسعرات الحرارية، وتفعل جزيئات واشارات خلوية في الجسم مشابهة للتي تفعل في الحالة الالتهابية الكلاسيكية. [34,33,24]

4.4 السمات العامة للالتهاب في النسيج الدهني:

1. الالتهاب المرتبط بالبدانة يولد مقاومة انسولين، وخلل في افراز انسولين، وفي جوانب استتباب الطاقة الأخرى في الجسم، وقد يطور استجابات ضارة خطيرة اخرى مثل التليف والتنخر>
2. يتميز الالتهاب المرتبط بالبدانة بأنه يشمل عدة أعضاء في الجسم تشمل، النسيج الدهني والبنكرياس والكبد والعضلات الهيكلية والقلب والدماغ.
3. ارتفاع عدد البالعات هو سمة أساسية في التهاب الانسجة الدهنية المصاحب للبدانة، ويزداد عددها أيضاً في الأعضاء المنظمة للاستقلاب مثل العضلات والكبد والبنكرياس[33].

يمكن أن يتطور الالتهاب في النسيج الدهني بطرق عدة :

1. تؤدي البدانة إلى زيادة نفوذية الامعاء، مما يسبب ارتفاع في (Lipopolysaccharide) LPS الخاص بالبكتيريا المعوية في الدم، يسبب الـ LPS القادم من الأمعاء بدء مسارات التهابية في الجسم من خلال تفعيل مستقبلات (pattern recognition receptors (PRRs مثل TLR4 في الخلايا الدهنية، وبنفس الالية يتم تفعيل مسارات التهابية في الكبد، هذه النظرية تتوافق مع نظرية تطور الداء السكري النمط الثاني من خلال ارتفاع LPS الدم.[33]
2. الأحماض الدهنية المرتفعة في الدم نتيجة البدانة والنظام الغذائي والأحماض الدهنية المشبعة والـ LDL المعدل الناتج عن ارتفاع سكر الدم يعملون على تحفيز الالتهاب من خلال تنبيه مستقبلات TLR4 و TLR2 بشكل غير

مباشر من خلال الارتباط ببروتين (fetuin A)، مما يؤدي لتفعيل JNK1 وNF-κB (هناك أنواع أحماض دهنية صحية مثل أحماض أوميغا 3 و6 الدهنية التي تعمل كمضادة للالتهابات)[35,33].

3. الاجهاد الخلوي ونقص الاكسجة الناتج عن تضخم الخلايا الذي يؤدي الالتهام الذاتي والموت المبرمج يساهم في تطور الالتهاب من خلال زيادة العوامل المحرضة للالتهاب، مثل (MCP-1، IL-8، IL-6 monocyte-chemotactic-protein-1 يعمل البروتين الكيميائي الضامة للوحيدات MCP-1 على جذب الخلايا البالعة الأخرى إلى مكان الاستجابة.[33,23]

4. الوسائط الالتهابية:

TNF-α : هو سايتوكين محرض للالتهاب ينتج بشكل رئيسي من البالعات المحلية، يفعل العديد من المسارات من ضمنها مسارات لها دور هام في تثبيط عمل الإنسولين في الخلية، وله دور هام في تغيير حساسية الإنسولين عند البدينين. العلاج التغذوي لمرضى البدانة ادى لتحسن حساسية الإنسولين وهذا التحسن كان مرتبطا بانخفاض مستويات التعبير عن TNF-α في النسيج الدهني.[35,24,10]

IL-6: هو سايتوكين يفرز من الخلايا الدهنية والبالعة، ينظم استقلاب السكر والدهون، وله دور في مقاومة الإنسولين، ترتفع مستويات هذا السايتوكين في البدانة ومقاومة الإنسولين، يرفع من إنتاج بروتينات الطور الحاد بما فيها CRP والبلاسمينوجين مما يحفز التخثر، ويؤثر على الخلايا العضلية الملساء الوعائية والخلايا البطانية مسببا تصلب الشرايين والتهابها واضطراب وظيفتها.[35]

NF-kB: هو عامل نسخ متعدد البروتين يعمل كمنظم للعديد من البروتينات الالتهابية مثل TNF-α و MCP-1. يتم تنشيطه من خلال تحفيز مستقبلات TLRs ومن خلال مركبات الاوكسجين التفاعلية والاشعة فوق الحمراء السايتوكينات الالتهابية. ينشط هذا العامل في الكبد والعضلات خلال البدانة وهو مسؤول عن التهاب الكبد من خلال الوسائط Il-6 ، Il-1b. يؤدي تثبيط هذا العامل في الخلايا الكبدية الى خفض الالتهاب في الكبد الناتج عن البدانة، وينتج عن ذلك تحسن في حساسية الإنسولين. تثبيط هذا العامل دوائياً باستخدام جرعات عالية من الساليسيلات يحسن حساسية الإنسولين عند البدينين.

JNK: تزيد البدانة من نشاط هذه العائلة من البروتينات في الكبد والعضلات والنسيج الدهني، وهي بروتينات تدخل في تنظيم الالتهاب ، تستجيب للإجهاد الخلوي وللسايتوكينات مثل TNF-α ، لها دور في الانماط الظاهرية للسمنة.[36]

CRP: هو مؤشر عام للالتهاب، يمكن قياس نسبته عند المصابين بالمتلازمة الاستقلابية لتقييم الحالة الالتهابية، يتم تصنيعه في الكبد كاستجابة للالتهاب ، تحفز انتاجه السايتوكينات خاصة IL-6، ارتفاع IL-6 وCRP في الدم يسبب انخفاض في تصنيع ال NO، من خلال تثبيط تصنيع NO من البطانة الوعائية (eNOS)، ويعزز عمليات التخثر.

ترتبط تراكيز CRP في الدم عكسياً مع اللياقة البدنية ، وادت التدخلات الصحية في نمط الحياة بما فيها التمارين الهوائية المزمنة إلى خفض تراكيزه في الدم عند الأصحاء ومرضى الداء السكري النمط الثاني. [37,34,10,9]

(MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1: هو بروتين يتم إفرازه من البالعات في الخلايا الدهنية المتضخمة، يجذب الوحيدات الى الانسجة المسببة للالتهاب حيث تتحول إلى بلاعم محلية تفرز سايتوكينات بما فيها IL-6 ، IL-1β ، MCP-1 التي تجذب وحيدات اخرى، نسبة البالعات في النسيج قد تصل ل50%.[25]

IL-1β: له دور مهم في تطور مرض الداء السكري النمط الثاني [23] . يتم التعبير عن MCP-1، Il-6 ، TNF-a من خلال البالعات بشكل رئيسي. [36,35]

5.4 اضطراب الوظيفة الإفرازية للأنسجة الدهنية:

1.5.4 انخفاض إفراز الأدبيوكينات:

تقوم الأنسجة الدهنية بدور في تنظيم الحرارة، والحماية الميكانيكية للاعضاء ، وكعضو غدي، وأصبحت الان بعد تصنيفها كغدة أكبر عضو غدي في الجسم، حيث تفرز أكثر من مئة عامل بما في ذلك الأحماض الدهنية، والسيتوكينات، والكيموكينات، والبروستاجلاندينات، والستيرويدات.

بعد اكتشاف أن الأنسجة الدهنية هي عضو غدي نشط، اليوم، ما لا يقل عن 600 عامل بيولوجي نشط يعتبر كأدبيوكين مفرز من الانسجة الدهنية. تقوم هذه العوامل التي تفرزها الأنسجة الدهنية بتنظيم عمليات مثل استقلاب الغلوكوز، والشهية، والإشارات الالتهابية، ووظيفة المناعة، وتكوين الأوعية، وضغط الدم، ووظيفة التكاثر.

الخلل في الخلايا الدهنية يؤثر على وظيفتها الغدية ويساهم بشكل كبير بتطور البدانة والداء السكري من النمط الثاني.

قد تلعب الأدبيوكينات دورًا هاما في استجابة المناعة (مثل الأدبسين/العامل المتمم D، البروتين المحفز للاسلية، أميلويد مصل A3، الإنترلوكينات) والالتهاب (مثل MCP-1، CRP، IL-10، IL-8، IL-6، IL-1β، أوستيوبونتين، بروجرانولين، كيميرين)، استقلاب الغلوكوز (مثل ليبتين، أدبونيكتين، ديبيبتيديل ببتيداز-4، عامل نمو الأرومة الليفية، ريسيتين، فاسبين)، حساسية الإنسولين (مثل ليبتين، أدبونيكتين، كيميرين)، ارتفاع ضغط الدم (مثل أنجيوتنسينوجين)، التصاق الخلايا (مثل PAI-1)، نمو الأوعية ووظيفتها (مثل VEGF)، تطور تصلب الشرايين (مثل الكاتيبسينات، أبلين)، تكوين الأنسجة الدهنية وتكوين العظام (مثل BMP-7)، النمو (مثل TGFβ ،IGF-1، فيبرونيكتين)، استقلاب الدهون (مثل CD36)، تنظيم الشهية والشبع (مثل ليبتين، فاسبين) وعمليات بيولوجية أخرى. بالتوازي مع توسع الأنسجة الدهنية وتطور البدانة، يتغير إفراز الأدبيوكينات بشكل كبير نحو نمط أدبيوكيني محفز لتطور الداء السكري النمط الثاني، والتهابات، وتصلب الشرايين.[23,21,10]

قد يعكس نمط الأدبيوكينات (الوسائط المفروة من الانسجة الدهنية) الذي يتسم بمستويات منخفضة من الاديبونيكتين في الدم وارتفاع تركيزات كيميرين، TNFα ،IL-6، بروجرانولين، RBP4، فيتوبين-DPP-4، CrP، A وغيرها اضطراب في الأنسجة الدهنية.[23]

الليبتين: هو منظم رئيسي للتغذية وتوازن الطاقة. التأثير الأساسي لليبتين يحدث في الدماغ حيث يتم التعبير عن المستقبلات بشكل كبير في الوطاء. يؤدي إعطاء الليبتين عبر القسطرة مباشرة الى الدماغ إلى تقليل تناول الطعام (أفعال مقللة للشهية) وزيادة استهلاك الطاقة، والتعرض المطول له يؤدي إلى تقليل الوزن الكلي للجسم. كما أن لليبتين تأثيرات مباشرة في الأطراف لتحسين تأثير الإنسولين بشكل مستقل عن فقدان الوزن. بآلية مشابهة للمقاومة ضد الليبتين التي تتطور في الدماغ، يمكن أن تؤدي التغذية عالية الدهون إلى تقليل حساسية وتأثيرات الليبتين في العضلات الهيكلية. تمارين السباحة يحسن حساسية الوطاء لليبتين ويقلل من تناول الطعام.[10]

الاديبونيكتين: يمثل الاديبونيكتين البروتين الأكثر إفرازا من الأنسجة الدهنية. مستويات الاديبونيكتين في الدم وتعبير الأنسجة الدهنية لهذا البروتينين ينخفض عند المصابين بالبدانة والداء السكري النمط الثاني. ترتبط المستويات المرتفعة من الاديبونيكتين بتحسين حساسية الإنسولين وزيادة أكسدة الأحماض الدهنية في الكبد والعضلات الهيكلية. ترتبط المستويات المنخفضة من الاديبونيكتين بعدم تحمل الغلوكوز ومقاومة الإنسولين. للاديبونيكتين تأثيرات مضادة للالتهابات من خلال تثبيط إشارات NF-κB ومستقبلات التول. التأثير المضاد للالتهابات مع تحسين الاستقلاب في الأنسجة المحيطية قد يوفر حماية ضد تصلب الشرايين. تم تقليص خطر الإصابة بالنوبات القلبية بشكل كبير في الرجال الذين كانوا يملكون نسب اعلى من الاديبونيكتين.[10]

بالإضافة إلى ذلك، قد يُعتبر تحسين إفراز الاديبونيكتين أو وظيفة المستقبلات الخاصة به استراتيجية علاجية لتخفيف المضاعفات المرتبطة بمقاومة الإنسولين والداء السكري النمط الثاني.يُعتقد أن تحسين مستويات الاديبونيكتين ومستقبلات الاديبونيكتين تؤدي بشكل كبير إلى تحفيز حساسية الإنسولين في مرضى الداء السكري النمط الثاني باستخدام العلاج TZD. أظهرت الابحاث الأخيرة أن 7 أيام من التمارين الهوائية زادت من مستوى الاديبونيكتين عالي الوزن الجزيئي بنسبة 21%، وكان هذا التغيير مرتبطًا بتحسين أكسدة الدهون الأساسية، وتحمل الغلوكوز، وحساسية الإنسولين عند البدينين في منتصف العمر.[10]

الأدبيوكينات مثل الليبتين والأدبسين تنظم العمليات البيولوجية المهمة في الأعضاء المستهدفة مثل الدماغ والكبد والعضلات الهيكلية والأوعية الدموية والقلب والجهاز المناعي وجزر البنكرياس. يؤدي خلل تنظيم الشهية والشبع، وتوزيع الدهون، وإفراز الإنسولين، وحساسيته، وإنفاق الطاقة، ووظيفة الأوعية الدموية، والالتهاب، وضغط الدم، والتخثر إلى ارتباط البدانة بالمضاعفات الالتهابية والتمثيلية والقلبية الوعائية. لذلك، قد يرتبط التغيير في إفراز الأدبيوكينات بالبدانة ومضاعفاتها.[23]

الاستهداف أو استخدام الآليات القائمة على الأدبيوكينات لعلاج البدانة والأمراض الناتجة عن النظام الغذائي هو استراتيجية واعدة. أدي البحث في الأدبيوكينات على مدى العشرين عامًا الماضية إلى تطبيق سريري لمركب مشابه لليبتين يدعى "ميتريلابتين" كعلاج دوائي للأشخاص الذين يعانون من نقص الليبتين الخلقي والليبوديستروفيا.[23]

أنجيوتنسين (ANG angiotensin): يتم إنتاجه بواسطة الأنسجة الدهنية وتزداد مستوياته في الأنسجة الدهنية للأشخاص المصابين بالبدانة. يُعتبر ANGII مقبض وعائي قوي وقد يكون سببا لزيادة الإصابة بارتفاع ضغط الدم المرتبط بالبدانة. حيث يعزز ANGII الإجهاد التأكسدي الخلوي ويحفز إشارات NF-κB مما يؤدي إلى زيادة إفراز PAI-1، الليبتين، IL-6، وIL-8 في الخلايا الدهنية البشرية الأولية، مما يشير إلى أن الالتهاب الناتج عن ANGII قد يكون سببًا في ارتباطه بزيادة الدهون. دعمًا لهذه الفكرة، أظهرت الدراسات أن العلاج باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs) مضادة للالتهاب، تزيد من مستويات الاديبونيكتين في الدم، ويحمي من زيادة الوزن في الأنسجة الدهنية الناتجة عن النظام الغذائي عالي الدهون.[10]

5.العوامل التي تسبب البدانة:

التنظيم الحالي للمجتمع وتطوره يتجه نحو انماط قد تزيد من مخاطر البدانة. الأطعمة ذات الطاقة المركزة العالية المتوفرة بشكل كبير وبأسعار منخفضة في المجتمع، وهي متوفرة وسهلة الوصول في كل الأماكن مثل محطات الوقود والبنى التحتية والمؤسسات المختلفة. ويتم التسويق لهذه المنتجات الغذائية غير الصحية عالية الطاقة بشكل مكثف على شاشات التلفزيون والإذاعات. الأشخاص ذوو الوضع الاجتماعي والاقتصادي المنخفض يستهلكون هذه الأطعمة غير الصحية والرخيصة. توفر المرافق الترفيهية في الأحياء مرتبط بزيادة النشاط البدني وبيئة غذائية صحية، بينما يرتبط انخفاض النشاط البدني أو الأنشطة الترفيهية بزيادة البدانة.

1.5 النظام الغذائي:

تؤدي الأطعمة والمشروبات التي نستهلكها يومياُ دوراً أساسياً في صحتنا العامة. يتطلب النظام الغذائي الأمثل كميات كافية من العناصر الغذائية والطاقة للحفاظ على نمو وصحة الانسجة. يحتاج الجسم السليم إلى الحصول على العناصر الغذائية الأساسية (البروتينات، الكربوهيدرات، الدهون، الفيتامينات، والمعادن) من مجموعة متنوعة من الأطعمة.
تشهد الأنظمة الغذائية تحوُّلاً نحو تعزيز الإفراط في تناول الطعام: فقد استبدلت الأنظمة الغذائية التقليدية بالأنظمة الغذائية مرتفعة السكر والدهون. مع انتشار نمط الحياة الغربي يزداد استهلاك المشروبات المحلاة بالسكر والوجبات السريعة ذات الكثافة العالية بالطاقة. تُساهم الأطعمة الغنية بالطاقة والمتوفرة بأحجام كبيرة في زيادة السعرات

الحرارية اليومية. استهلاك السكر والدهون المشبعة يعزز البدانة، استهلاك السكر المضاف هو من أهم العوامل التي تؤثر على تطور البدانة، وجدت الدراسات ان 5.5 mM من الفركتوز تثبط ناقلة الغلوكوز GLUT4 بنسبة 30-50% في الخلايا الدهنية، والاستهلاك الزائد للفركتوز يزيد من محتوى الكبد من الدهون الثلاثية ويضعف حساسيته للإنسولين.

نوع الدهون المتناول إذا كانت مشبعة أو غير المشبعة له تأثير على توزع الدهون في الجسم، الدهون المشبعة تزيد وتعزز من تخزين الشحوم في الكبد وتزيد من حجم النسيج الدهني الحشوي.

استهلاك الغلوكوز العالي يضعف حساسية الإنسولين بشكل مباشر في الخلايا الكبدية ويسبب تسمم بالغلوكوز، وجدت دراسة أنه يزداد الوزن بحوالي 0.7 لـ 2.3 كغ كل اربع سنوات عند استهلاك المشروبات المحلاة ورقائق البطاطا، بالنسبة للاطفال، الرضاعة غير الكافية، واستهلاك الاطعمة الغنية بالطاقة بوقت مبكر من حياتهم، مع المشروبات المحلاة بالسكر يساهم بشكل كبير بإصابة الأطفال بالبدانة [38,25].

2.5 النشاط البدني:

انخفاض النشاط البدني وقضاء وقت طويل في السلوكيات القعيدة، مثل مشاهدة التلفاز العاب الفيديو و استخدام الإنترنت والأعمال المكتبية ، يسهمان في زيادة الوزن. أدت التطورات التقنية الحديثة إلى تقليل الجهد البدني وعدد السعرات الحرارية التي تُحرق أثناء الأنشطة اليومية.[38]

تأثير النشاط البدني على البدانة وحساسية الإنسولين يمكن فهمه من خلال دراسة نمط حياة مصارعي السومو في اليابان وتأثيره على صحتهم وشكل البدانة التي يكتسبونها، لاعبي السومو يتميزون بوزن عالي جدا نتيجة لكتلة دهنية كبيرة في أجسامهم، يتبعون نظام غذائي عالي الطاقة يحوي مابين 5000 ل 7000 كيلو كالوري حتى يكتسبون الوزن المطلوب، في نفس الوقت يتبعون برنامج يومي من التمارين البدنية عالية الشدة، النتيجة تكون بانهم يكتسبون كميات كبيرة من الدهون ولكن في مناطق مرغوبة فتكون نسبة الدهون الحشوية للدهون تحت الجلد 0.25، و يتميزون بحساسية عالية للإنسولين، ويملكون تركيز جلوكوز في الدم وغليسبريدات ثلاثية طبيعية ومستويات كوليسترول طبيعي.[39,32]

3.5 الجنس:

تلعب الهرمونات الجنسية دورًا مهمًا في توزيع الدهون في الجسم. الرجال يميلون إلى تراكم الدهون الحشوية أكثر من النساء.[39]

4.5 الشيخوخة:

تؤدي الشيخوخة إلى تغييرات في تركيب الجسم وزيادة تراكم الدهون الحشوية وترسب الدهون في الاعضاء مثل العضلات الهيكلية والكبد. يُلاحظ ارتباط وثيق بين التقدم في العمر وزيادة الدهون الحشوية باستمرار عند الرجال بشكل عام، عند النساء خاصة بعد انقطاع الطمث.[39,25]

5.5 الجينات:

تُعتبر العوامل الجينية من أبرز عوامل الخطر للسمنة، حيث تؤثر الجينات على تخزين الدهون وتوزيعها. تؤثر الجينات أيضًا على كفاءة استخدام الجسم للطاقة من الطعام. النظام الغذائي ونمط الحياة، بما في ذلك التعرض للمجاعة، وسمنة الوالدين، والتدخين، والتعرض للمواد الكيميائية الأخرى، واضطرابات الغدد الصماء، وزيادة الوزن أثناء الحمل، والإصابة بسكري الحمل، تسهم في تعديل أو مثيلة الجينات المرتبطة بالنسل اللاحق، مما يزيد من خطر الإصابة بالبدانة.[25]

6.5 ميكروبيوتا الأمعاء:

تحتوي أمعاء الإنسان على تريليونات من الميكروبات التي تتأثر بالنظام الغذائي ونمط الحياة و العديد من العوامل الاخرى مثل اخذ المضاداة الحيوية. يُساهم النظام الغذائي النباتي منخفض السعرات في تعزيز تنوع الميكروبات المعوية، بينما يزيد النظام الغذائي الغني بالسعرات من التنوع الميكروبي المرتبط بالبدانة.[25]

7.5 عوامل أخرى:

- درجة الحرارة: تؤثر درجة حرارة البيئة على استهلاك الطاقة في الجسم.[25]
- قلة النوم: ترتبط قلة النوم بزيادة الوزن والشهية والشعور بالجوع.[38]
- الأدوية: تُسبب بعض الأدوية زيادة في الوزن مثل: الادوية النفسية وادوية السكري وخافضات الضغط وموانع الحمل. ومضادات الهيستامين ومثبطات البروتياز[38].

- التعرض لمواد تؤثر على عمل الغدد الصماء: وهي مواد تُنتج صناعيًا يمكنها التأثير على وظائف الغدد الصماء، قد تكون أيضًا عاملاً مساهماً في تطوير البدانة، وتشمل هذه المواد ثنائي كلورو ثنائي فينيل ثلاثي كلورو الإيثان (DDT)، و ثنائي الفينيلات متعددة الكلور (PCBs)، و الألكيل فينولات، التي قد تعمل عن طريق إحداث اضطراب في التنظيم الهرموني الداخلي.[38]

العوامل النفسية والاجتماعية وعوامل اخرى:الإجهاد النفسي، القلق، والاكتئاب والتدخين واستهلاك الكحول قد تؤثر على توزيع الدهون في الجسم وتسبب خلل في النسيج الدهني.[23]

6. المخاطر المترتبة على المتلازمة الاستقلابية

لقد ثبت أن المصابين بالمتلازمة الاستقلابية لديهم خطر أعلى بخمس مرات للإصابة بمرض السكري من النوع الثاني وخطر أعلى بثلاث مرات للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية من الإنسان السليم. ولكن حتى الآن، فإن فهمنا لهذا الامر لا يتجاوز كونه مؤشراً للخطر ومن غير الممكن بعد تطوير خوارزمية لتحديد مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية ومرض السكري من النوع الثاني.

1.6 أمراض القلب والاوعية الدموية/أمراض القلب المزمنة:

أحد أغراض التشخيص الدقيق للمتلازمة الاستقلابية هو الحصول على مؤشر زيادة خطر أمراض القلب والأوعية الدموية.[51]

على الرغم من أن العوامل المكونة للمتلازمة الاستقلابية التي تتجمع معا تزيد من خطر إصابة الفرد بأمراض القلب والأوعية الدموية، فمن الواضح أن كل مكون فردي يزيد أيضا من هذا الخطر.[52]

تعد أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الرئيسي للوفاة في العالم الغربي حيث تمثل 71 مليون حالة وفاة سنوياً. في دراسة دنماركية ركزت على المتلازمة الاستقلابية ومقاومة الأنسولين وأمراض القلب والأوعية الدموية والتي شملت 2493مشاركاً، تم تعريف ٪12 على أنهم مصابون بالمتلازمة الاستقلابية وفق تعريف IDF وتم الإبلاغ عن ٪61 على أنهم مصابون بالمتلازمة الاستقلابية وفق تعريفATPIII:NCEP. بعد 9.4 سنوات من المتابعة، كان هناك 332 حالة وفاة من أصل 2493 مشاركاً نتجت عن أحداث قلبية وعائية ومرض القلب الإقفاري والسكتة الدماغية. وهذا يعني أن معدل وفيات أمراض القلب والأوعية الدموية كان ٪41.6 وفق معايير IDF و٪61.6 وفقاً لمعايير ATPII :NCEP. ومن المثير للاهتمام في هذه الدراسة أن مقاومة الانسولين كانت عامل خطر مستقل لامراض القلب والأوعية الدموية بينما تم الابلاغ عن كل من المتلازمة الاستقلابية ومقاومة الانسولين على أنهما مؤشران مهمان لأمراض القلب والأوعية الدموية في السكان غير المصابين بالسكري.[53]

حللت الدراسات البحثية القائمة على السكان زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بين مرضى المتلازمة الاستقلابية، عبر الأعراق. أظهرت دراسة أمريكية امتدت 8 سنوات وشملت 3233 فرداً في منتصف العمر من أصل قوقازي بشكل أساسي أن انتشار المتلازمة الاستقلابية حسب تعريف NCEP: ATPIII ، لدى كل من الرجال والنساء الذين لم يكن لديهم أمراض القلب والأوعية الدموية أو مرض السكري من النوع الثاني في الأساس، زاد على مدى فترة 8 سنوات. كانت هذه الزيادة من 12.4 إلى ٪33.9 لدى الرجال و 21.5 إلى ٪32.6 لدى النساء؛ بزيادة قدرها حوالي ٪50 لكال الجنسين. زاد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ومرض السكري من النوع 2 بالتزامن مع هذه الزيادة في انتشار المتلازمة الاستقلابية. بعد 8 سنوات، أصيب 471 فرداً بأمراض القلب والأوعية الدموية، وأصيب 701 بأمراض القلب المزمنة و871 فرداً بمرض السكري من النوع الثاني[55]. كان الخطر النسبي للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية 2.88 لدى الرجال و2.52 لدى النساء.

2.6 مرض السكري من النوع الثاني:

مرض السكري من النوع الثاني مثل المتلازمة الاستقلابية، عبارة عن مجموعة معقدة غير متجانسة من الاضطرابات الاستقلابية بما في ذلك مقاومة الأنسولين، وخلل شحميات الدم والسمنة وفرط سكر الدم[56]، والعامل السببي الأكثر شيوعا هو السمنة[57]، الذي يسبب ارتفاع تراكيز الغلوكوز في الدم [58]. تسبق كل من مقاومة الأنسولين، وخلل شحميات الدم، والسمنة وفرط سكر الدم حالات فرط الأنسولين و مرض السكري من النوع الثاني في 85%-75 من الحالات، وهناك ما يقارب من 150 مليون شخص في جميع أنحاء العالم يعانون من هذه الحالة ومن المتوقع أن يتضاعف هذا الرقم[56]. وفي الولايات المتحدة، أظهرت الدراسات من عام 1976 إلى عام 1980 ومن عام 1999 إلى عام 2000 زيادة في انتشار مرض السكري الإجمالي (النوع الأول والثاني) من 5.3% إلى 8.2%، وارتفع عدد المصابين بمرض السكري بين الفترتين الزمنيتين من 41% إلى 83%. وقد تم الإبلاغ عن أن الزيادة في انتشار مرض السكري من النوع الثاني ترجع إلى ارتفاع معدلات السمنة. كما ارتفعت نسبة مؤشر كتلة الجسم من 25.4 إلى 26.7 كجم/م2 و كما لوحظت زيادة في البدانة المركزية من 41.5% إلى 62.7% خلال نفس الفترة، وارتبطت هذه الزيادة بزيادة في مرض السكري من النوع الثاني من 1.8% إلى 5.8% [59]، كما يجب اخذ هرمون الجلوكاجون بالاعتبار يتم إفراز الجلوكاجون بواسطة خلايا ألفاα في البنكرياس، وقد يسب اختلال تنظيم خلايا ألفا في مرض السكري من النوع الثاني[60]. يعمل الجلوكاجون على زيادة مستويات الغلوكوز في الدم، وهو مضاد للأنسولين. وفي مرضى السكري من النوع الثاني، تكون مستويات الجلوكاجون مرتفعة بشكل غير مناسب ويبدو أنها تساهم في ارتفاع سكر الدم وتنظيم الغلوكوز بشكل غير طبيعي[61]. على الرغم من ان الدراسات التي تربط الجلوكاجون بحد ذاته بالمتلازمة الاستقلابية قليلة وغير أكيدة الى اننا لا نستطيع اهمال دور نقص الببتيد الشبيه بالغلوكاجون-1 (GLP 1-GLP-1) glucagon-like peptide-1 هو إنتغرين يتم إنتاجه في الأمعاء وينظم مستويات الأنسولين والجلوكاجون، بالإضافة الى زيادة مستويات GLP1- في المصل، ارتبطت مستويات GLP- 1

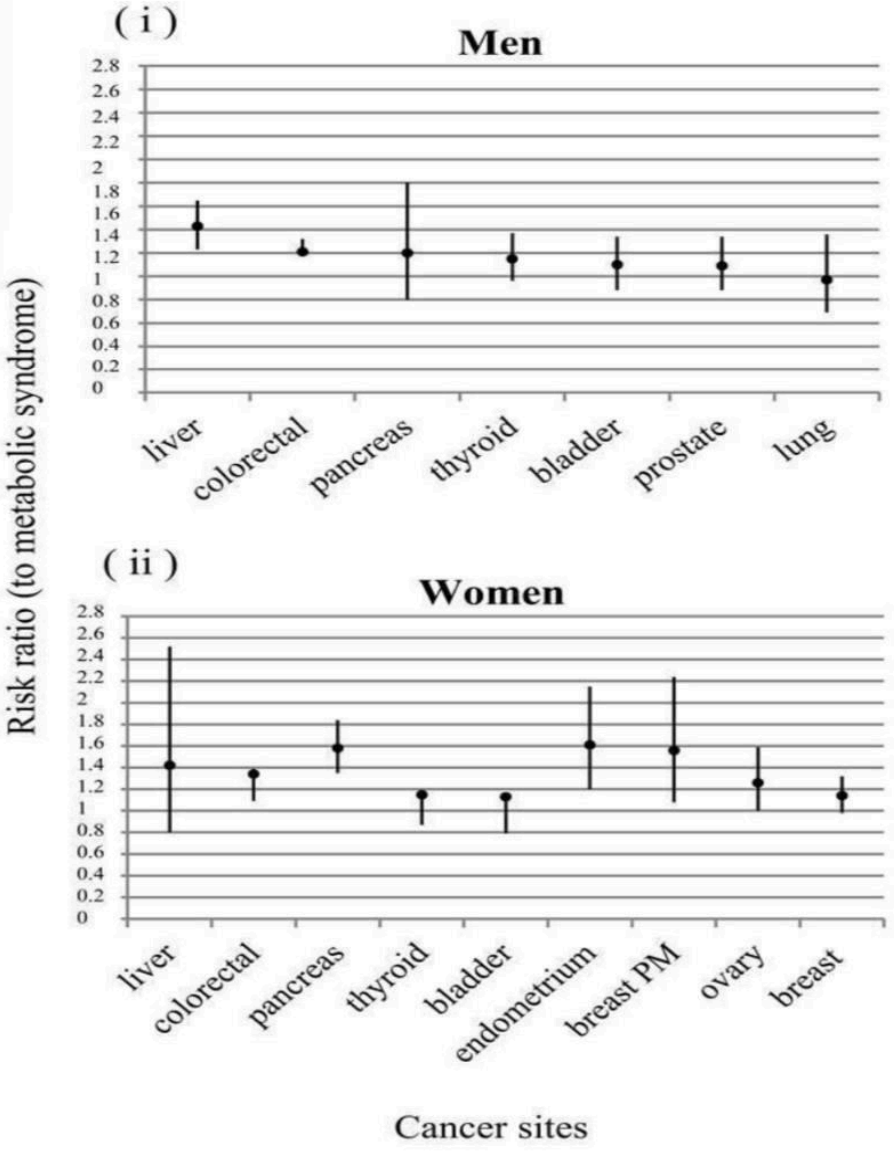
بعدد من مكونات المتلازمة الاستقلابية. ومن الجدير بالذكر أن مرضى المتلازمة الاستقلابية الذين لديهم مستوى مرتفع من GLP-1 كانوا أكثر عرضة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، بغض النظر عن مرض السكري[62].

الفصل الثالث: السرطان

1. المقدمة

في الآونة الأخيرة، تم تحليل بيانات 38940 مريضاً مصاباً بالسرطان والمتلازمة الاستقلابية وقد تبين ان المتلازمة الاستقلابية مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالعديد من أنواع السرطان بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم والبنكرياس والكبد. ومع ذلك، قد تختلف العديد من الارتباطات المبلغ عنها بين الجنسين. في الرجال، ارتبطت المتلازمة الاستقلابية بقوة بالكبد والقولون والمستقيم من أنواع السرطانات وترتبط بشكل ضعيف بسرطان المثانة. بينما في النساء، كان وجود المتلازمة الاستقلابية مرتبطا ببطانة الرحم والبنكرياس والثدي خاصة في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث بالإضافة الى القولون والمستقيم وسرطانات المبيض [63]. يشير الانتشار المتزايد للمتلازمة الاستقلابية في جميع أنحاء العالم والارتفاع في معدل الإصابة ببعض الأورام الخبيثة، إلى أن العديد من حالات السرطان كل عام يمكن إرجاعها إلى المتلازمة الاستقلابية [64] .

يمكن أن تمثل المتلازمة الاستقلابية أيضا مضاعفات طويلة الأمد شائعة بعد علاج السرطان والتي تؤثر على متوسط العمر المتوقع ونوعية الحياة. على سبيل المثال، في الناجين من ساركوما الأطفال الذين تلقوا العلاج الكيميائي، كان معدل انتشار المتلازمة الاستقلابية ٪33 مقارنة بالسكان الأصحاء[65] ؛ بالنسبة للناجين البالغين من سرطان الخصية، كان معدل انتشار المتلازمة الاستقلابية أعلى في هؤلاء المرضى الذين عولجوا بالعلاج الكيميائي 26% والجراحة فقط 36% مقارنة بالضوابط الصحية 9% [66] . أخيراً، كان لدى مرضى سرطان البروستات الذين يتلقون علاجا بالحرمان من الأندروجين انتشار أعلى للمتلازمة الاستقلابية 55% مقارنة بالمرضى الذين عولجوا باستئصال البروستات أو العلاج االشعاعي أو كليهما22% وضوابط صحية 20% [67] . يرتبط وجود المتلازمة الاستقلابية عند الناجين من السرطان بعلامات تصلب الشرايين المبكر وقد يمثل الارتباط بين علاج السرطان وآثاره المتأخرة الشديدة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية[68] .



الشكل:2 العالقة بين المتلازمة الاستقلابية وخطر الإصابة بالسرطان. ونسبة الخطر في مواقع السرطان المختلفة لدى الرجال والنساء[64] .

2. دور مكونات المتلازمة الاستقلابية في السرطان:

1.2 السرطان والسمنة:

ترتبط السمنة بارتفاع معدل الإصابة بالسرطان في مواقع متعددة وهي عامل خطر وعامل تشخيصي ضعيف للعديد من الأورام الخبيثة بما في ذلك سرطان الكلى والثدي والمبيض والبنكرياس وسرطان بطانة الرحم والمريء، تشكل زيادة الوزن والسمنة ما يقرب من ٪20 من جميع حالات السرطان. تم إثبات وجود ارتباط بين السمنة والسرطان، ولكن لم يتم توضيح آلية (آليات) هذا الارتباط. ومع ذلك فمن المعروف أن السمنة تساهم في مقاومة الأنسولين وهذا يؤدي الى زيادة مستويات الأنسولين التي ترتبط بدورها بزيادة مستويات عامل النمو المشابه للأنسولين-1 (IGF-1). وبالتالي، قد تكون مقاومة الأنسولين أو الإجهاد التأكسدي آلية مساهمة. وجدت دراسة أجريت في الولايات المتحدة من عام 1982 إلى عام 1998 شملت 900000 رجل وامرأة (404576 رجلا و495477 امرأة) كانوا خالين من السرطان في البداية أنه في وقت المتابعة لمدة 16 عاما حدثت 57145 حالة وفاة. أظهرت نتائج الدراسة أن الرجال الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم ≤ 40 كان لديهم معدل وفيات أعلى بنسبة ٪52 من جميع أنواع السرطان والنساء اللاتي لديهن مؤشر كتلة الجسم ≤ 40 كان لديهن معدل وفيات أعلى بنسبة٪62 من جميع أنواع السرطان مقارنة بالرجال والنساء ذوي الوزن الطبيعي على التوالي. من هذه البيانات استنتج أنه يمكن منع ٪14 من جميع وفيات السرطان لدى الرجال و ٪20 لدى النساء في الولايات المتحدة إذا تم الحفاظ على الوزن الطبيعي. [69] .

2.2 السرطان ومقاومة الانسولين:

هناك أدلة وبائية وإكلينيكية متزايدة تربط مقاومة الأنسولين بخطر الإصابة بالسرطان ولكن الآلية (الآليات) التي تزيد بها مقاومة الأنسولين من خطر الإصابة بالسرطان لم يتم توضيحها بالكامل بعد، على الرغم من اقتراح العديد من النظريات بما في ذلك العوامل الوراثية و/أو البيئية التي تؤدي إلى مقاومة الأنسولين، على سبيل المثال السمنة وفرط الانسولين، تؤدي السمنة إلى عدد من الأمراض الفسيولوجية بما في ذلك زيادة الاحماض الدهنية والدهون الثلاثية في الدم مما يؤدي إلى مقاومة الأنسولين. بمجرد حدوث مقاومة الانسولين، ينتج عن ذلك فرط الانسولين وفرط سكر الدم وزيادة تكوين الغلوكوز. في المرضى المقاومين الأنسولين، يؤدي فرط الانسولين إلى انقسام الخلايا؛ يتم الانقسام بواسطة أنواع الأكسجين التفاعلية ROS التي ينتجها فرط سكر الدم وكذلك زيادة الاحماض الدهنية. يؤدي الإفراط في إنتاج ROS لطفرة في الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين والسرطان. يؤدي تكوين الغلوكوز إلى ارتفاع سكر الدم وانخفاض الغلوبين المرتبط بالهرمونات الجنسية مما يؤدي إلى زيادة عامل النمو الشبيه بالانسولين-1 ومكافحة موت الخلايا المبرمج ويؤدي هذا كله إلى بدء الورم. يبدو أن فرط الانسولين وزيادة توافر عامل النمو الشبيه بالانسولين-1 لدى المرضى المقاومين للأنسولين يلعبان دوراً في بدء الورم وتطوره. على وجه التحديد، يحفزان تخليق المبايض للستيروئيدات الجنسية وفي الثدي وبطانة الرحم، يعززان تكاثر الخلايا ويمنعان موت الخلايا المبرمج[70]، على الرغم من عدم معرفة الآلية الدقيقة التي تربط السرطان ومقاومة الانسولين، يبدو أن فرط الانسولين وزيادة توافر عامل النمو الشبيه بالانسولين-1 يلعبان دوراً في بدء الورم وتطوره لدى المرضى المقاومين للأنسولين.

3.2 السرطان وخلل شحميات الدم:

يشمل خلل شحميات الدم ارتفاع مستويات الكوليسترول الضار وانخفاض مستويات الكوليسترول الحميد، كما ارتبطت بزيادة خطر الإصابة بالسرطان. خلال دراسة مخاطر تصلب الشرايين في المجتمعات الأمريكية (ARIC) من عام1987 إلى عام 2000، تم تشخيص إصابة 259 من 14547 فردا بسرطان الرئة. كان الأفراد الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان الرئة أكثر عرضة من الأشخاص السليمين لانخفاض مستويات الكوليسترول الحميد وزيادة انتشار أمراض القلب والأوعية الدموية في الأساس[71].

أجريت دراسة لمدة عام واحد في المركز الطبي إديث وولفسون، وشملت 204 مريضا تتراوح أعمارهم بين 66.6 ± 18.9 عاماً (107 من الذكور و97 من الإناث)، وتم تقسيمهم وفقاً لمستويات الكوليسترول الحميد المنخفضة والعالية. وشملت المجموعة الأولى 108 شخص20 ≤ HDL مجم ديسيلتر-1 في حين أن المجموعة الثانية شملت 96 شخص مع مستوى 65 ≤ HDL مجم / ديسيلتر-1. وجد أن مستويات HDLفي المجموعة 1 ترتبط عكسياً باحتمالات الوفاة لوحظ انخفاض مستويات HDL بشكل أكبر لدى الرجال (67.7%) مقارنة بالنساء (36.5 %). من بين 204 فردا، تم تشخيص 50 منهم سابقا بسرطان خبيث ارتبط بنسبة 37 و10.4% في المجموعة 1 والمجموعة 2 على التوالي. استنتج الباحثون أن زيادة 1 ملغ/مل من مستوى الكوليسترول الحميد في الدم ارتبط بانخفاض خطر الإصابة بالسرطان بنسبة 2.3%. ووفقاً لهذه الفكرة، فقد ثبت أن انخفاض مستوى الكوليسترول الحميد يرتبط بسرطان القولون والمستقيم والمعدة والثدي والبروستات، في حين يرتبط ارتفاع مستوى الكوليسترول الضار بزيادة خطر الاصابة بسرطان الدم بمقدار 15 مرة [72].

<u>عواقب أخرى:</u>

- ضعف وظائف الكلى
- مرض الكبد الدهني
- انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم
- متلازمة تكيس المبايض

- التهابات مزمنة
- امراض اللثة

الفصل الرابع: علاج المتلازمة الاستقلابية

1. العلاج الدوائي:

يعد العلاج الدوائي خطوة مهمة في إدارة المرضى المصابين بالمتلازمة الاستقلابية. يمكن تجربة الأدوية المضادة للسمنة مثل السيبوترامين والأورليستات لتقليل الوزن والسمنة المركزية والتحكم بشكل مشترك في مكونات المتلازمة الاستقلابية بخلاف فقدان الوزن، لا يوجد علاج واحد أفضل ويجب أن يتكون العلاج من علاج المكونات الفردية للمتلازمة الاستقلابية. تبدو الأدوية الأحدث مثل حاصرات مستقبلات القنب الداخلي) ريمونابانت(واعدة في هذا الصدد. يجب التحكم في خلل شحميات الدم المسبب لتصلب بالشرايين في البداية باستخدام الستاتينات إذا كان هناك زيادة في الكوليسترول الضار LDL Low Density Lipoprotein. إذا كانت هناك مشاكل أخرى، فيجب النظر في العلاج المركب، بما في ذلك الفايبريت أو حمض النيكوتينيك أو إيزيتيميب. بالنسبة لمقاومة الانسولين ،تتوفر أدوية مثل ليثازوليديندیونات وحاصرات نظام رينين أنجيوتنسين. تشير الأدلة المتاحة إلى أن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) قد تكون أكثر فائدة لعلاج ارتفاع ضغط المرضى المصابين بالمتلازمة الاستقلابية مقارنة بغيرهم حيث تمنع هذه الأدوية أيضا تطور مرض السكري. أظهرت الدراسات السريرية العشوائية الكبيرة لمثبطات الانزيم المحول للانجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيتونسين أن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تقلل من حدوث مرض السكري بنسبة 14% إلى34% وأن حاصرات مستقبلات الانجيوتنسن تقلل من حدوث مرض السكري بنسبة 19% إلى 25%.

الآليات التي يحدث بها هذا التأثير غير واضحة والآلية المفترضة هي التأثير التنافسي لتثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين على حساسية الانسولين وتحمل الغلوكوز. يعاني المرضى المصابون بـ المتلازمة الاستقلابية أيضا من ارتفاع في الفيبرينوجين وغيره من عوامل التخثر قد يكون من المفيد معرفة العوامل المؤدية إلى الحالة التخثرية واستخدام الأسبرين للوقاية الأولية لدى هؤلاء المرضى. إن التطورات الجديدة في علاج المتلازمة الاستقلابية بالأدوية، مثل مستقبلات البيروكسيسوم المنشطة PPAR ومضادات مستقبلات القنب-1، من شأنها أن توسع آفاق خيارات العلاج الحالية. إن تعدد الادوية المركبة بجرعات ثابتة باستخدام حبة واحدة هو مفهوم مثير للاهتمام يحتاج إلى تقييم في التجارب المستقبلية طويلة الأمد على مثل هؤلاء المرضى.

2. إدارة السمنة:

1.2 سيبوترامين وأورليستات:

تمتلك أدوية إنقاص الوزن المتوفرة حاليا فائدة محدودة في إدارة السمنة ولكنها قد تكون مفيدة لبعض المرضى. أفادت بعض الدراسات أن فقدان الوزن الناجم عن سيبوترامين والحفاظ على الوزن يؤدي إلى انخفاضات ذات صلة سريرية

في عوامل الخطر المرتبطة بـ المتلازمة الاستقلابية. يقلل العلاج بالعقار من الدهون الحشوية ويحسن مستويات الدهون ويقلل الهيموجلوبين السكري ويقلل تركيزات حمض البول. في دراسة ORACARDIA، تم تقييم 126 شخصاً لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية، 94 شخصاً على أورليستات 34 شخصاً على نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية.في نهاية ستة أشهر من التدخل، كان لدى ٪91 من المرضى في المجموعة ذات النظام الغذائي المضبوط بعض الأدلة على حدوث المتلازمة الاستقلابية مقارنة بـ ٪65 في مجموعة أورليستات.

أجريت تجربة عشوائية محكومة في تايوان: شملت الدراسة 51 مريضـــاً يتناولون أورليســـتات بجرعة 360 مجم/يوم و55 مريضاً اخر تحت المراقبة، كانت التغييرات التي طرأت على مجموعة أورليســـتات أكبر في مؤشر كتلة الجسم BMI، نسبة الدهون في الجسم، الخصـر محيط الجسم ومقاومة الأنسولين والبروتين التفاعلي ومســـتويات اللبتين والاديبونيكتين بعد مرور عام واحد مقارنة بالمرضى المراقبين. وخلص إلى أن أورليسـتات يمكن أن يعالج السـمنة بشـكل فعال وينقص خطر الأمراض المصاحبة لها، وخاصـة مقاومة الانسولين وخطر الاصـابة بتصلب الشرايين. كما أفادت شـركة XENDOS أيضـاً بفوائد أورليستات بالمشاركة مع تغيير نمط الحياة في الوقاية من السكري من النوع الثاني أما بالنسبة للجانب الاخر لهذه الأدوية فتكمن خطورتها بالمعدل المرتفع نسبيا من الآثار الجانبية الضارة.

3.إدارة خلل شحوم الدم:

1.3 الستاتينات:

إن فعالية الستاتينات في تقليل تركيز الكولسترول الضار LDL مثبتة جيداً. تشير الدراسات إلى ان الستاتينات تعمل على تحسين الجزء الفرعي من LDL، ربما عن طريق تقليل LDL الكثيف الصغير أو عن طريق تقليل جميع فئات LDL الفرعية مع تحول في توزيع جسيمات LDL. تم تحديد أهداف LDL من خلال مختلف الوكالات وفقاً لمستوى المخاطر القلبية الوعائية. في الاشخاص ذوي الخطورة المتوسطة يكون الهدف أقل من 100 ملغم/ديسيليتر بينما في الأشخاص ذوي الخطورة العالية يكون أقل من 70 ملغم/ديسيليتر. يصعب تحقيق مستويات LDL المستهدفة في المرضى الذين يعانون من المتلازمة الاستقلابية عن طريق النظام الغذائي أو العلاج بالتمارين الرياضية وحدها وعادة ما تحتاج الى دواء وعادة ما يكون الستاتين. تعمل هذه الفئة من الأدوية ايضاً على تقليل جميع البروتينات الدهنية المحتوية على البروتين الدهني B، كما تقلل ايضا تركيز CRP. تم اقتراح العلاج المركب لخلل شحوم الدم لتحقيق المستويات الهدف من LDL والدهون الاخرى. وهذا يشبه علاج ارتفاع ضغط الدم والسكري حيث عادة ما يتطلب الأمر استخدام دواءين أو ثلاثة على الأرجح لتحقيق مستويات السيطرة المستهدفة. إيزيتيميب هو عامل جديد لخفض الكولسيترول وتشير الدراسات إلى أن استخدامه مع أي ستاتين بجرعة 10 ملغ يومياً كان فعالاً مثل العلاج الأحادي للستاتين كأعلى جرعة، على سبيل المثال، كان إيزيتيميب بالإضافة إلى 10 ملغ من أتورفاستاتين فعالاً مثل

80 ملغ من أتورفاستاتين وحده. كان هذا المزيج أيضاً أكثر فعالية من الستاتين وحده في تقليل الدهون الثلاثية والبروتين الدهني (B (ApoB وفي زيادة نسبة الكولسترول الحميد. يمكن ايضاً دمج الستاتينات بأمان مع الفايبريت، خاصةً فينوفايبريت، والنياسين لتحقيق المستويات المستهدفة من الكولسترول غير الـ HDL، والدهون الثلاثية والكولسترول HDL.

2.3 الفايبريتات:

تخفف الفايبرينات من خلل شحميات الدم المسبب لتصلب الشرايين وهي مفيدة في خلل شحميات الدم الناتج عن المتلازمة الاستقلابية. وعند استخدامها مع الستاتينات فهي فعالة بشكل خاص في خفض نسبة الكوليسترول الضار في الدم وكذلك الدهون الثلاثية. ومع ذلك فإن العلاج المركب يحمل بعض المخاطر المتزايدة للإصابة بالاعتلال العضلي.

وقد لوحظ الاعتلال العضلي بشكل خاص عند استخدام مزيج الستاتين والجيمفيبروزيل بسبب التفاعل الدوائي لغلوكورونيد الستاتين وزيادة مستوى الستاتينات عند استخدامها معا. يكون خطر الاصابة بالاعتلال العضلي منخفضا جدا عند استخدام الفينوفايبرات مع الستاتين وقد أوصت ATPIII بهذا المزيج. وقد أثبت كل من الستاتينات و الفايبرات قدرتها على تقليل معدلات الأحداث القلبية الوعائية الأولية والثانوية في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والاوعية الدموية. إن بيانات التجارب السريرية التي أجريت باستخدام مزيج من الستاتين والفايبرات محدودة للغاية. وفي دراسة الفلوفاستاتين بمفرده وفي علاج مركب تم استخدام 20 أو 40 مجم من الفلوفاستاتين يوميا بالاشتراك مع 400 مج من البيزافيبرات في167 مريضا يعانون من خلل شحميات الدم المختلط على مدار فترة متابعة مدتها 6 أشهر, فكانت النتيجة تفوق العلاج المركب، وشملت التغيرات المتوسطة في البروتينات الدهنية من البداية إلى النهاية زيادة بنسبة 22% في مستويات الكوليسترول الحميد وانخفاض بنسبة 24% و38% في الكوليسترول الضار والدهون الثلاثية على التوالي ولم يرتبط العلاج المركب بزيادة خطر الاصابة بالاعتلال العضلي أو السمية الكبدية.

حمض الفيبريك هو ربيطة اصطناعية للمستقبل النووي α-PPAR ويعزز أكسدة الاحماض الدهنية للتوسط في عمل خافض للدهون. يمارس α-PPAR تأثيرا مضادا لتصلب الشرايين بشكل مباشر على جدار الاوعية الدموية و يحسن وظيفة بطانة الاوعية الدموية. يتميز الخلل الوظيفي في بطانة الاوعية الدموية في المتلازمة الاستقلابية بضعف إنتاج أكسيد النيتريك المحفز بالانسولين من بطانة الاوعية الدموية وانخفاض تدفق الدم إلى العضلات الهيكلية. وبالتالي، قد يكون للفايبرات تأثير يتجاوز تأثير خفض مستوى الدهون في الدم لتقليل حدوث مرض الشريان التاجي.

3.3 النياسين:

يرفع النياسرين من مستويات الكولسترول الحميد ويقلل من الكولسترول غير الحميد. من الضروري جداً مراقبة المرضى الضين يعانون من اختلال سكر الدم، ضعف تحمل الغلوكوز أو مرض السكري الذين يتم علاجهم بحمض النيكوتينيك دقيقة تفاديا لتفاقم ارتفاع سكر الدم. تقلل الجرعات المنخفضة من النياسن من هذا الخطر. يعد الجمع بين الستاتين وجرعة منخفضة من النياسن خياراً جذاباص للغاية في المرضى الذين يعانون من المتلازمة الاستقلابية. تم الابلاغ عن أن هذا المزيج يخفض الكوليسترول الضار، والدهون الثلاثية والبروتين الدهني (أ) ويزيد من الكوليسترول الحميد بشكل كبير في دراسة متعددة المراكز في الهند. في هذه الدراسة المفتوحة، تم علاج 142 مريضا يعانون من خلل شحميات الدم المختلط وكوليسترول الضار>130 مجم / ديسيلتر باستخدام لوفاستاتين (20 مجم) ونياسين ممتد الإطلاق (375 مجم) يوميًا. وفي الدراسة، كانت نسبة الانخفاض في الدهون المختلفة في الأسابيع 4 و12 و24 هي: الكوليسترول الكلي 11.8 و 18.8 و25.2%، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة 17.0 و28.8 و38.0%، والدهون الثلاثية 6.8 و12.8 و21.0%، والبروتين الدهني (17.5 (A و26.9 و44.5% على التوالي . عوامل خطر (p2) وقد تحقق ذلك في 92 (80.7%) مريضاً. وفقد 13 مريضاً (10%) متابعتهم وانسحب 4 (3%) بسبب الآثار الجانبية الجلدية - الاحمرار والحكة والطفح الجلدي. وأظهرت هذه الدراسة أن النياسين بجرعات منخفضة مفيد في علاج خلل شحميات الدم المختلط كما هو موجود في المتلازمة الاستقلابية. وقد تمت دراسة زيوت الأسماك(أحماض أوميجا 3 الدهنية)في التجارب بعد احتشاء عضلة القلب وقد ثبت أنها تقلل من الأحداث القلبية الوعائية والوفاة. إنها منشطات لنظام α-PPAR. وقد تم استخدام زيوت الأسماك في مرضى السكري و المتلازمة الاستقلابية الذين يحتاجون إلى خفض إضافي للدهون الثلاثية. في مرضى المتلازمة الاستقلابية، ثبت أن 3 جرام من زيوت الأسماك تقلل الدهون الثلاثية بنسبة ٪20، وتقلل من إنتاج ApoB، وتقلل من شحوم الدم بعد الوجبات، وتقلل بشكل ملحوظ من LDL. يجب تجنب الجرعات العالية للغاية لمنع زيادة مستويات الكوليسترول LDL.

4.3 أحماض أوميجا 3 الدهنية:

تمت دراسة زيوت الأسماك (أحماض أوميجا 3) في التجارب بعد احتشاء عضلة القلب وقد ثبت انها تقلل من الأحداث القلبية الوعائية والوفاة. وهي منشطات لنظام α-PPAR. تم استخدام زيوت الاسماك في المرضى المصابين بمرض السكري والمتلازمة الاستقلابية الذين يحتاجون إلى خفض إضافي للدهون الثلاثية. في مرضى المتلازمة الاستقلابية ثبت أن 3 غرام من اوميجا 3 تقلل من الدهون الثلاثية بنسبة 20%، وانخفاض ApoB، وانخفاض في شحوم الدم بعد الوجبات وانخفاض ملحوظ في LDL الكثيف الصغير. لكن يجب تجنب الجرعات العالية للغاية لمنع زيادة مستويات الكولسترول LDL.

4. تعديل الكوليسترول الحميد:

هناك عدد من الاستراتيجيات لزيادة نسبة الكوليسترول الحميد قيد التقييم. وتشمل هذه الاستراتيجيات تثبيط بروتين نقل إستر الكوليسترول CETP، وزيادة مستوياتApoA1 (ApoA1Milano)، ومثبطات أسيل أنزيم أكوليستيرول أسيل ترانسفيراز ACAT، وغيرها. لقد ثبت أن مثبطات CETP تزيد من نسبة الكوليسترول الحميد بشكل كبير، وأفادت دراسة أجريت باستخدام هذه الفئة الجديدة من الادوية باستخدام تورسيترابيب بزيادة في مستويات الكوليسترول في البروتين الدهني عالي الكثافة بنسبة 100% تقريبًا في دراسة خاضعة للرقابة. أجرى بروسو وآخرون دراسة لفحص تأثيرات عقار تورسيترابيب في 19 شخصاً يعانون من انخفاض نسبة الكوليسترول الحميد (أقل من 40 ملجم/ديسيلتر)، 9 منهم عولجوا أيضاً باستخدام أتورفاستاتين 20 ملجم يوميًا. أدى العلاج باستخدام عقار تورسيترابيب بجرعة 120 مجم يوميًا لمدة أربعة أسابيع إلى زيادة مستويات الكوليسترول الحميد بنسبة 61% و46% على التوالي في مجموعات أتورفاستاتين وغير أتورفاستاتين، ومع تناول 120 مجم مرتين يوميًا زاد الكوليسترول الحميد بنسبة 106% في كلتا المجموعتين (قيمة P<0.001). وخلصت الدراسة إلى أن عقار تورسيترابيب كان فعالاً في زيادة مستويات الكوليسترول الحميد بشكل كبير. ولابد من تقييم تأثير هذه المثبطات على تطور تصلب الشرايين وكذلك الأهمية السريرية في التجارب السريرية الأكبر.

5.إدارة ضغط الدم المرتفع:

إن علاجات الادوية الخافضة لضغط الدم عادة ما تكون ضرورية لمنع الآثار الضارة طويلة الأمد. وليس من الواضح ما إذا كانت نتائج الفسيولوجيا المرضية العصبية للسمنة وارتفاع ضغط الدم المرتبط بالسمنة المركزية لها أي آثار على تحديد العلاج الدوائي. ويبدو أن التنشيط الودي لدى مرضى السمنة وارتفاع ضغط الدم يساهم في ارتفاع ضغط الدم وكذلك العواقب القلبية الوعائية والايضية للمتلازمة الاستقلابية، ومن المعتقد أن الادوية المثبطة للجهاز العصبي الودي قد تكون مفيدة، ولكن الأدلة على فعالية عوامل ربط مستقبلات إيميدازولين المركزية وعوامل حجب بيتا الادرينالين الطرفية ليست مقنعة. لقد تم إثبات التأثير المسبب لمرض السكري بشكل لا لبس فيه لكل من مدرات البول الثيازيدية وحاصرات بيتا، وفي الوقت الحاضر قد لا تكون هذه الادوية العلاج الأول المناسب للأشخاص الذين يعانون من المتلازمة الاستقلابية .

1.5 مثبطات الإنزيم المحول للانجيوتنسن:

يدعم عدد متزايد من الخبراء مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين كخط أول للعلاج في المتلازمة الاستقلابية، وخاصة عندما يكون هناك مرض السكري من النوع الثاني أو مرض الكلى. قد يؤدي تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين بهذه الفئة من الادوية إلى خفض خطر الاصابة بمرض السكري نفسه كما ورد في الدراسات السريرية العشوائية الكبيرة لمثبطات الانزيم المحول للانجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الانجيوتنسن (ARBs). قللت مثبطات الإنزيم

المحول للأنجيوتنسين من حدوث مرض السكري بنسبة ٪34-14 وخفضت حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين حدوث مرض السكري بنسبة ٪25-19. آليات عمل مثبطات الإنزيمات المحولة للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين غير واضحة والآلية المحتملة هي تحسين حساسية الانسولين وتحمل الغلوكوز. يتداخل الأنجيوتنسينII مع إشارات الانسولين بعد المستقبلات وحجب هذا العمل يعزز حساسية الانسولين. تعمل هذه المجموعة من الادوية أيضا على تقليل الالتهاب. بالإضافة إلى ذلك، تعمل هذه الادوية على تقليل الإجهاد التأكسدي وتحسين وظيف بطانة الاوعية الدموية مما يعزز استخدام الغلوكوز بواسطة العضلات الهيكلية بسبب زيادة التوصيل الثانوي لتحسين التدفق. تشير الدراسات الميكانيكية الصغيرة إلى أنه في غضون 2-12 أسبوعاً من العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تتحسن حساسية الانسولين. يمكن استخدام حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين عندما لا يتم تحمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيتونسين ولها تأثيرات مفيدة مماثلة في الوقاية من مرض السكري. ومع ذلك، لا يمكن أن يكون تصميم العلاج الخافض لضغط الدم وفقا للفسيولوجيا المرضية هو المبدأ العلاجي الأساسي حاليا بسبب المعرفة غير الكاملة. إن وجود أمراض مصاحبة أمر مهم في اختيار الدواء. وبشكل عام، يتفق معظم الخبراء على أن الدواء الذي يعمل على حجب نظام الرينين -أنجيوتنسين يجب أن يكون أحد الخيارات العلاجية الأولية.

5.علاج ارتفاع سكر الدم وضعف تحمل الغلوكوز:

ترتبط مقاومة الانسولين وفرط الانسولين بالعديد من الاضطرابات الأيضية التي تظهر في المتلازمة الاستقلابية. وتشمل هذه الاضطرابات درجة معينة من عدم تحمل الغلوكوز، ارتفاع نسبة الدهون الثلاثية في الدم، وانخفاض نسبة الكوليسترول الحميد، وصغر قطر جزيئات البروتين الدهني منخفض الكثافة، وزيادة نسبة الدهون في الدم بعد تناول الوجبات, فرط نشاط الجهاز العصبي الودي واحتباس الصوديوم الكلوي وارتفاع ضغط الدم, اضطراب الاستقلاب الغذائي لحمض البوليك مع ارتفاع تركيزات حمض البوليك في البلازما وانخفاض تصفية حمض البوليك الكلوي، توقف النزيف غير الطبيعي وارتفاع مستويات مثبطات الفايبرينوجين والبالزمينوجين المنشط، وارتفاع البيئة الالتهابية مع ارتفاع عدد خلايا الدم البيضاء والبروتين المتفاعل-C، و خلل وظيفي في الخلايا البطانية. يمكن أن يؤدي خفض مستويات الانسولين المرتفعة من خلال تغييرات نمط الحياة والعلاج الدوائي إلى عكس العديد من هذه الاضطرابات.

1.5 ميتفورمين:

كان الميتفورمين جنبا إلى جنب مع نصائح نمط الحياة القياسية أحد العلاجات التي تم تقييمها في DPP. على الرغم من أن الميتفورمين كان فعالاً في تقليل حدوث مرض السكري مقارنة بالعلاج الوهمي (حقق انخفاض بنسبة٪31 ،

(p >0.10 الا أنه لم يكن بنفس فعالية نمط الحياة الصحي كان الميتفورمين أقل فعالية من التدخلات التي تعتمد على نمط الحياة.

2.5 أكاربوز:

يؤدي الأكاربوز، وهو مثبط إنزيم ألفا جلوكوزيداز، إلى إبطاء هضم الكربوهيدرات فيه الأمعاء وخفض مستويات الغلوكوز بعد الوجبات. في دراسة عن مرض السكري من النمط الثاني كانت عبارة عن تجربة عشوائية لتقييم ما إذا كان الأكاربوز سيمنع تطور مرض السكري من النوع الثاني لدى الأشخاص الذين يعانون من ضعف تحمل الغلوكوز. في مجموعة الأكاربوز مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي، كان تطور مرض السكري أقل بشكل ملحوظ (32% مقابل42%، p=0.0015) وكان احتمال العودة إلى تحمل الغلوكوز الطبيعي أكبر بشكل ملحوظ. كان هناك أيضا انخفاض في خطر الاصابة بالأحداث القلبية الوعائية.

3.5 منبهات PPAR-γ و PPAR-α :

تعمل أدوية الثيازوليدينديون مثل تروجليتازون وروزيجليتازون وبيوجليتازون على تعزيز حساسية الأنسولين. وفي دراسة عشوائية مبكرة أجريت على 662 امرأة من أصل إسباني مصابات بسكري ما بعد الحمل، وجد أن التروجليتازون يقلل من حدوث مرض السكري بنسبة 55% كما يغير المسار الطبيعي لمرض السكري. كما تمت دراسة التروجليتازون في مرضى السكري بعد الحمل والمرضى الذين يعانون من ضعف تحمل الغلوكوز، وقد ثبتت فعاليته في الوقاية من مرض السكري ولكن لم يثبت أنه يقلل من مخاطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية. وقد ثبت أن البيوجليتازون يقلل من مكونات متعددة من المتلازمة الاستقلابية مثل ارتفاع ضغط الدم وارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم والدهون الثلاثية بالإضافة إلى انخفاض نسبة الألبومين/الكرياتينين في البول. قامت دراسة PROACTIVE بتقييم الوقاية الثانوية من الأحداث الوعائية الكبرى لدى المرضى المصابين بداء السكري من النوع الثاني باستخدام تجربة بيوجليتازون في تجربة عشوائية، و قد قام الباحثون بتقييم 5238 مريضا مصابا بداء السكري من النوع الثاني والذين ظهرت عليهم أعراض امراض الاوعية الدموية الكبرى في بداية الدراسة وقاموا بتوزيع 2605 مريضا بشكل عشوائي على جرعات تتراوح بين51 و54 مجم من البيوجليتازون و2633 مريضا على دواء وهمي. وكانت النقطة النهائية للدواء الوهمي هي الوفيات بجميع الأسباب، واحتشاء عضلة القلب غير المميت، والسكتة الدماغية، ومتلازمة الشريان التاجي الحادة والتدخل الجراحي أو الداخلي في الشرايين التاجية أو الشرايين الساقية وبتر الجزء فوق الكاحل. ولم تكن النقطة النهائية مختلفة بشكل كبير في المجموعتين، ولكن البيوجليتازون قلل من الوفيات بجميع الأسباب، واحتشاء عضلة القلب غير المميت والسكتة الدماغية وقد خلصت الدراسة إلى أن عقار بيوجليتازون قد يكون مفيدا في الوقاية من الأحداث القلبية الوعائية لدى المرضى المعرضين لخطر الاصابة بمرض السكري من النوع الثاني، على الرغم من عدم وضوح فائدة هذا النهج في علاج المتلازمة الاستقلابية أو مرضى

ضعف تحمل الغلوكوز. ومع ذلك، لم يتم التوصية باستخدام هذه المجموعة من الادوية لعلاج المتلازمة الاستقلابية من قبل مجموعة متفق عليها.

6.إدارة الحالة التخثرية:

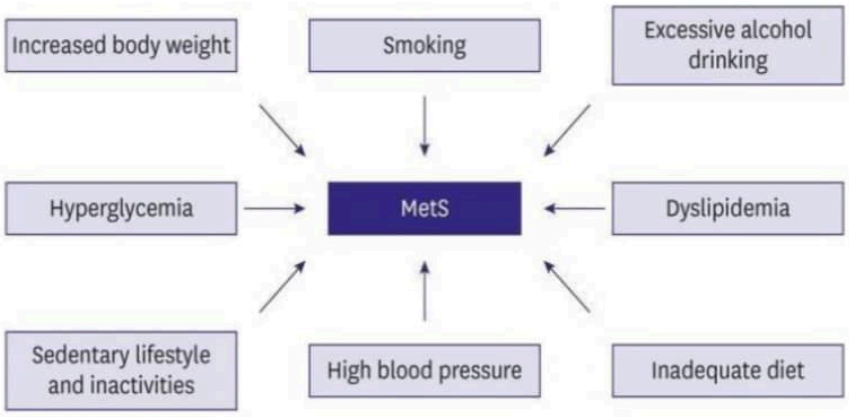
إن الأشخاص المصابين بـ المتلازمة الاستقلابية لديهم مستويات متزايدة من الفيبرينوجين، ومثبط منشط البالزمينوجين-1 (PAI- 1)، وعوامل تخثر أخرى كما أن لديهم حالة التهابية تتميز بارتفاع مستويات السيتوكينات-عامل نخر الورم والإنترلوكين-6 ،ومتفاعالت المرحلة الحادة مثل البروتين المتفاعل -C والفيبرينوجين. للوقاية الأولية، فإن النهج الوحيد طويل الأمد لمكافحة الحالة الخثارية هو جرعة منخفضة من الأسبرين أو غيره من العوامل المضادة للصفيحات. ينُّصح بالأسبرين على نطاق واسع في المرضى الذين يعانون من أمرا ض القلب والاوعية الدموية على الرغم من دوره في الوقاية منه. لم يتم تحديد تأثير الأحداث في مرض السكري بشكل جيد. في مرضى المتلازمة الاستقلابية الذين لديهم خطر كبير للإصابة بأحداث قلبية وعائية مستقبلية، يعد الأسبرين بجرعة 75-150 مجم / يوم خيارا علاجيا جذابا لتقليل الأحداث الوعائية. من المهم أيضا ملاحظة أن تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين يقلل أيضا من مستويات PAI-1 السيتوكينات االلتهابية وبالتالي يقلل بشكل محتمل من خطر زيادة الأحداث الخثارية في المرضى الذين يعانون من المتلازمة الاستقلابية.

7. النهج المتعدد الادوية:

وقد اقترح والد ولو مفهوم تعدد الادوية للوقاية من أمراض القلب والاوعية الدموية. وقد اقترح البعض تركيبة "حبوب متعددة" تحتوي على ثلاثة أدوية مضادة لارتفاع ضغط الدم (ثيازيد، وبيتابلوكر، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين) وستاتين، وأسبرين، وحمض الفوليك بجرعات منخفضة استنادا إلى الأدلة السريرية الحالية. وقد افترض البعض أن مثل هذه التركيبة إذا أعطيت لكل شخص يزيد عمره عن 55 عاما في بريطانيا فإنها ستمنع 88% من النوبات القلبية و80% من السكتات الدماغية. وتسلط هذه التركيبة الضوء على الحاجة إلى التدخلات متعددة العوامل في الوقاية من أمراض القلب والاوعية الدموية وتؤكد على الأهمية السريرية المتلازمة الاستقلابية. ولم يتم تقييم مثل هذا النهج المركب رسميا بعد على الرغم من أن التحليل الرجعي أفاد بفوائد كبيرة. وفي تقييم عالم بريطاني مفتوح لمجموعة من 1.18 مليون مريض وباستخدام تصميم حالة ضوابط متداخلة، تم مطابقة 2266 حالة وفاة ناجمة عن أمراض القلب التاجية. إن الجمع بين الأسبرين والستاتين وحاصرات بيتا يحسن من معدلات البقاء على قيد الحياة. وكانت التركيبات الدوائية المرتبطة بأكبر انخفاض في معدلات الوفيات الناجمة عن جميع الاسباب هي الستاتينات والأسبرين وحاصرات بيتا (83%-) بينما أدى الجمع بين الستاتين والأسبرين وحاصرات بيتا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيتونسين إلى خفض معدلات الوفيات بنسبة 75%. وينبغي حل القضايا الاقتصادية المتعلقة بمثل هذا العلاج المركب في البلدان النامية لأن الإفراط في تناول الادوية قد يؤدي إلى عبء هائل.[73]

8. تغيير نمط الحياة وتأثيره على المتلازمة الاستقلابية:

يعد تعديل نمط الحياة من أهم الاستراتيجيات وأكثرها فعالية لإدارة المتلازمة الاستقلابية، وتحسين تشخيص أمراض القلب والاوعية الدموية. يمكن لنمط الحياة الصحي أن يمنع أو يؤخر ظهور المتلازمة الاستقلابية في الأشخاص المعرضين للإصابة، كما يعمل تعديل نمط الحياة على تحسين ملفات كل مكون من مكونات المتلازمة الاستقلابية، ويقلل من خطر الاصابة بمرض السكري وأمراض القلب والاوعية الدموية. لذلك، يجب التأكيد على اتباع نمط حياة صحي من أجل صحة القلب، بغض النظر عن المتلازمة الاستقلابية. من أجل زيادة الفوائد من تعديل نمط الحياة، من المهم تغيير نمط الحياة بناء على نتائج العديد من الدراسات والأساليب العملية و البيانات المنشورة، والتي ستساعد الأطباء على إدارة المتلازمة الاستقلابية.



الشكل:3 عوامل الخطر للمتلازمة الاستقلابية[74]

9. التحكم في الوزن:

ترتبط السمنة البطنية بالالتهاب الجهازي، ومقاومة الانسولين، وزيادة خطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية؛ وهي المعيار التشخيصي الرئيسي للمتلازمة الاستقلابية. ترتبط زيادة وزن الجسم بانتشار المتلازمة الاستقلابية ومعدل حدوثها. ووفقا للدراسة الاستقصائية الوطنية للصحة والفحوصات الصحية، فإن المتلازمة الاستقلابية كانت موجودة لدى 5% من الأشخاص ذوي الوزن الطبيعي، و22% من الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن، و60% من الأشخاص الذين يعانون من السمنة. وفي دراسة فرامنغهام للقلب، ارتبطت زيادة الوزن بمقدار 2.25 كجم أو أكثر على مدار 16 عاما بزيادة تتراوح بين 21% و45% في خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية. ويتنبأ محيط الخصر الكبير وحده بإصابة ما يصل إلى 46% من الأفراد بـ المتلازمة الاستقلابية في غضون 5 سنوات.[75]

إن انتشار السمنة المتزايدة بسرعة بين البالغين سيؤدي إلى ارتفاع معدلات المتلازمة الاستقلابية في المستقبل القريب. لذلك، فإن أهمية الوقاية من المتلازمة الاستقلابية تكمن في: التركيز على السمنة وتحسين النشاط البدني. تتمثل استراتيجيات الإدارة الرئيسية للمتلازمة الاستقلابية في تعديل نمط الحياة القعيدة وزيادة النشاط البدني مع التركيز على إنقاص الوزن. أظهرت دراسة متابعة لمدة 15 عاماً أن الشباب البالغين الذين حافظوا على وزن الجسم ثابتاً كان لديهم تقدم ضئيل في عوامل الخطر وانخفاض في حدوث المتلازمة الاستقلابية. من ناحية أخرى كان لدى الأفراد الذين يعانون من زيادة مؤشر كتلة الجسم أثناء فترة المتابعة معدل أعلى من ضعف تحمل الغلوكوز ومرض السكري مقارنة بأولئك الذين لديهم مؤشر كتلة جسم مستقر أو منخفض. أدى الانخفاض المعتدل في الوزن الناجم عن اتباع نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية إلى انخفاض كبير في ضغط الدم الانقباضي / النبساطي والغلوكوز والدهون الثلاثية والكوليسترول الكلي في 4 أسابيع.[76]

كما ارتبط فقدان الوزن بشكل أكبر، كما تم تحقيقه خلال تعديل نمط الحياة، بانخفاض أكبر في انتشار المتلازمة الاستقلابية. ولأن فقدان الوزن المستمر يمكن أن يحسن جميع عناصر المتلازمة الاستقلابية، فإنه لا يقلل فقط من خطر الاصابة المتلازمة الاستقلابية، بل يقلل أيضا من المضاعفات الأيضية المرتبطة بها. وقد ثبت أن فقدان الوزن كان أكثر فعالية مع العلاج بأسلوب الحياة مقارنة بحبوب الحمية. لذلك، من المهم الحفاظ على وزن الجسم المناسب من خلال تعديل لنمط الحياة مثل ممارسة الرياضة والتحكم في النظام الغذائي بدل من تناول أدوية إنقاص الوزن. الهدف الواقعي لإنقاص الوزن هو تقليل لوزن الجسم بنسبة ~7% إلى 10% على مدى فترة تتراوح من 6 إلى12 شهراً [77].

10. التحكم في النظام الغذائي:

الهدف من الوقاية من المتلازمة الاستقلابية وعلاجها هو تقليل أمراض القلب والاوعية الدموية والوفاة. ومن بين استراتيجيات الوقاية المختلفة، يلعب النظام الغذائي المناسب دورا حاسما. كما أن نوع وكمية الدهون المتناولة مهمة فهناك علاقة جيدة بين تركيز الدهون في الدم وتطور تصلب الشرايين. ينخفض خطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية عندما يتم استبدال الاحماض الدهنية المشبعة بالاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة. توجد الدهون المتحولة بشكل أساسي في الخبز والحلويات والأطعمة المصنعة مثل الحليب واللحوم. تزيد الدهون المتحولة من الكوليسترول الكلي وتقلل من الكوليسترول الحميد. ومن المعروف أيضا أن تناول أكثر من ٪2 من إجمالي السعرات الحرارية من الدهون المتحولة يزيد من خطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية بنسبة ٪23 لذلك، يوصى بتناول الاحماض الدهنية غير المشبعة وتقليل تناول الدهون المتحولة.[78]

تتحول الكربوهيدرات إلى غلوكوز في الجسم وتستخدم كمصدر للطاقة، ولكن بعد الإفراط في تناولها، تتحول إلى دهون مما يزيد من الدهون الثلاثية ويقلل من الكوليسترول الحميد على وجه الخصوص يجب على المرضى الذين

يعانون من المتلازمة الاستقلابية تقليل تناول الكربوهيدرات. يستهلك العالم 2 إلى 3 أضعاف كمية الملح الموصي بها من قبل منظمة الصحة العالمية. يؤدي الإفراط في تناول الصوديوم إلى زيادة محتوى السوائل في الجسم جنبا إلى جنب مع ضغط الدم.[79]

قد يؤدي اتباع نظام غذائي منخفض الصوديوم إلى خفض ضغط الدم. ورغم المعتقد بأن تناول الفيتامينات يبطئ شيخوخة الاوعية الدموية من خلال تأثيرها المضاد للأكسدة، إلا أن هناك دراسات قليلة تؤكد التأثير الوقائي لأمراض القلب والاوعية الدموية من خلال تناول الفيتامينات. لا يتم هضم الألياف الغذائية وامتصاصها بواسطة الجسم. ومع ذلك، يمكنها امتصاص العديد من المواد المتناولة وبالتالي يمكنها تحسين فرط شحميات الدم ومنع الإمساك.[80]

ومع ذلك، فإن الإفراط في تناول الألياف يمكن أن يتداخل مع امتصاص العناصر الغذائية. النظام الغذائي المتبع في علاج ارتفاع ضغط الدم (DASH) هو نظام تم تطويره من قبل الأطباء مما قد يخفض ضغط الدم الانقباضي بشكل كبير.[81]

10.1 حمية DASH:

تم إنشاء نظام DASH الغذائي بعد أن لاحظ الباحثون أن ارتفاع ضغط الدم كان أقل شيوعا بكثير لدى الأشخاص الذين اتبعوا نظاما غذائيا قائما على النباتات. لهذا السبب يركز نظام DASH الغذائي على الفواكه والخضروات مع احتوائه على البروتين الخالي من الدهون من مصادر مثل الأسماك والفاصوليا. النظام الغذائي منخفض اللحوم الحمراء والملح والسكريات المضافة والدهون. يعتقد العلماء أن أحد الأسباب الرئيسية التي تجعل الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم يستفيدون من هذا النظام الغذائي هو أنه يقلل من تناول الملح إلى ما لا يزيد عن 3/4 ملعقة صغيرة من الصوديوم يومياً.

ماذا تأكل في نظام DASH الغذائي؟

لا يتضمن نظام DASH الغذائي أطعمة محددة لتناولها. بل يوصي بدل من ذلك بما يلي:

- تناول المزيد من الخضروات والفواكه.
- استبدل الحبوب المكررة بالحبوب الكاملة.
- اختر منتجات الألبان الخالية من الدهون أو قليلة الدسم.

- اختر مصادر البروتين الخالية من الدهون مثل سمكة والدواجن والفاصوليا.
- الطبخ بالزيوت النباتية.
- قلل من تناولك للاطعمة التي تحوي نسبة عالية من السكريات المضافة مثل الصودا والحلوى.
- قلل من تناولك للأطعمة عالية الدهون المشبعة مثل اللحوم الدهنية ومنتجات الألبان كاملة الدسم والزيوت مثل جوز الهند وزيت النخيل.
- يعتمد عدد الحصص التي يمكنك تناولها على عدد السعرات الحرارية التي تستهلكها.

2.10. التمارين والنشاط البدني:

إن ممارسة الرياضة ضرورية لفقدان الوزن إلى جانب التحكم في النظام الغذائي. بالإضافة إلى ذلك، فإن ممارسة الرياضة لها تأثير في خفض خطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية وزيادة متوسط العمر المتوقع. ومن الواضح أن هناك علاقة عكسية بين إجمالي كمية التمارين الرياضية متوسطة الشدة ومعدل الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية أو الوفيات الناجمة عنها، وتصبح هذه التأثيرات أكثر وضوحا مع زيادة كمية التمارين الرياضية. ومن المستحسن ممارسة ما لا يقل عن 150 دقيقة من التمارين متوسطة الشدة (المشي السريع، ركوب الدراجات بسرعة 8 كيلومترات في الساعة على الأقل، اليوجا النشطة، السباحة الخفيفة، إلخ) أو أكثر من 75 دقيقة من التمارين عالية الشدة (الركض، الجري، ركوب الدراجات بسرعة 15 كيلومتر في الساعة على الأقل، التنس، السباحة المكثفة إلخ) كل أسبوع للوقاية من أمرا ض القلب والاوعية الدموية.[82]

هناك أيضا علاقة سلبية بين الجرعة والاستجابة بين النشاط البدني وانتشار المتلازمة الاستقلابية. لا يؤدي التمرين وزيادة النشاط البدني إلى تقليل محيط الخصر وضغط الدم وكتلة الدهون في الجسم فحسب، بل يحسن أيضا مقاومة الانسولين ومستويات الدهون. للوقاية الأولية من السمنة يمكن أن يساعد حوالي 250-150 دقيقة من التمارين متوسطة الشدة أسبوعيا، جنبا إلى جنب مع ما يعادل 1200 إلى 2000 كيلو كالوري أسبوعيا في منع زيادة الوزن. الكميات الموصى بها من النشاط البدني لتعزيز فقدان الوزن ومنع زيادة الوزن بعد فقدان الوزن الناجح هي 420-225 دقيقة و300-200 دقيقة أسبوعياً، على التوالي.[83]

تعتبر التمارين الهوائية وتمارين القوة مهمة. من الواضح أن التمارين الهوائية تقلل من خطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية، كما أن تمارين المقاومة لا تعمل على تحسين الوظيفة البدنية فحسب، بل إنها تقلل أيضا من نسبة الغلوكوز في الدم وضغط الدم. وقد اقترح أن التمارين الهوائية والمقاومة مجتمعة أكثر فعالية في التحكم في نسبة السكر في الدم من التمارين الهوائية أو المقاومة وحدها.[84]

نظرا لأن ممارسة الرياضة وحدها أقل فعالية في إنقاص الوزن، فمن الضروري الجمع بينها وبين نظام غذائي مناسب مقيد بالسعرات الحرارية.

3.10. الإقلاع عن التدخين:

تتسبب العديد من المواد السامة، مثل النيكوتين وأول أكسيد الكربون والغاز المؤكسد من السجائر، في حدوث خلل في عملية الاستقلاب الغذائي للبروتين الدهني وخلل في الخلايا البطانية ومقاومة الانسولين، مما يزيد من خطر الاصابة بالمتلازمة الاستقلابية. يحفز النيكوتين إطلاق الأدرينالين، مما يزيد من ضغط الدم ومعدل ضربات القلب. وقد اقترح أن النيكوتين يحفز تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية، ويزيد من الدهون الثلاثية، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL، ويقلل من كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة في الدم.[86]

إن مقاومة الانسولين الناتجة عن التدخين تغير توزيع الدهون في الجسم وتؤدي إلى تفاقم السمنة المركزية. وعادة ما يشرب المدخنون الكثير من الكحول ولا يمارسون التمارين الرياضية بشكل جيد، وبالتالي فإن عادات نمط الحياة السيئة هذه تزيد من خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية. ووفقا لدراسة أجريت لـ56691 شخصاً زاد التدخين من خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية بمقدار 1.26 مرة. يزداد خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية بسبب التدخين بشكل متناسب مع كمية التدخين. يقلل الإقلاع عن التدخين من خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية وأمراض القلب والاوعية الدموية والوفاة.[87]

لذا يجب التأكيد على الإقلاع عن التدخين. ومع ذلك، قد يحدث زيادة في الوزن لبعض الوقت بعد الإقلاع عن التدخين، لذا يجب تنفيذ تعديلات نمط الحياة بشكل أكثر شمولا بعد التدخين. كما يطلب من الأفراد تجنب التدخين السلبي أو السجائر الإلكترونية لأنها تزيد أيضا من خطر الاصابة الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية وأمراض القلب والاوعية الدموية. إن استعداد المريض وتحفيزه للإقلاع عن التدخين مهمان للغاية للإقلاع الناجح عن التدخين. نظرا لأن النصائح القوية والواضحة من الأطباء معروفة بزيادة معدل نجاح الإقلاع عن التدخين، فيجب على الأطباء تحفيز المرضى على التوقف عن التدخين. يمكن أن يكون العلاج السلوكي المعرفي فعال في إيقاف الأفكار والسلوكيات المعتادة المرتبطة بالتدخين وقبول الأفكار الإيجابية حول وقف التدخين. تتضمن الطرق المحددة للعلاج السلوكي المعرفي ما يلي:

- تحديد وتجنب المواقف التي تثير التدخين (الأكل أو شرب القهوة أو الكحول إلخ).

- إخطار ألشخاص المحيطين بك عند بدء الإقلاع عن التدخين.

- اتخاذ إجراءات لتأخير التدخين (أخذ نفس عميق ،شرب الماء تنظيف ألسنان ،المشي ،إلخ).

- استخدام بدائل للتدخين (مثل مضغ العلكة أو الخضراوات).

بعد الإقلاع عن التدخين، تعمل التمارين الهوائية متوسطة الشدة (الركض، ركوب الدراجات، الرقص، السباحة، تسلق الجبال، إلخ) على تقليل التوتر وقمع الرغبة في التدخين وتقليل أعراض الانسحاب؛ وبالتالي، فهي فعالة في الحفاظ على الإقلاع عن التدخين. نظرا لأن زيادة الوزن بعد الإقلاع عن التدخين تحدث عادة، فمن المهم الحفاظ على الوزن المناسب من خلال ممارسة التمارين الرياضية بانتظام والعادات الغذائية الصحية. [88]

إن تجنب الأطعمة الدهنية والحلويات الغنية بالسعرات الحرارية، فضلا عن اكتساب عادة تناول الخضراوات والفواكه كل يوم، يساعد في الإقلاع عن التدخين.[89]

4.10. الإقلاع عن شرب الكحول:

وقد تم الإبلاغ عن وجود ارتباط بين كمية الكحول التي يتم تناولها وخطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية فمقارنة بعدم تناول الكحول، ارتبط تناول الكحول الخفيف أو المعتدل بانخفاض خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية في حين ارتبط الإفراط في تناول الكحول بزيادة خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية. بالإضافة إلى ذلك، من المعروف عموما أن ضغط الدم وتناول الكحول لهما علاقة خطية، ولكن من المعروف أن شرب أقل من 3 أكواب يوميا يخفض ضغط الدم. كما أن ملف الدهون وتناول الكحول غير خطيين.[90]

من المعروف أن الشرب المعتدل يحسن حساسية الانسولين ويقلل من خطر الاصابة بمرض السكري. من ناحية أخرى، لا تؤثر كمية كبيرة من الكحول على تطور مرض السكري، لذا فإن مرض السكري يرتبط أيضا بنوع استهلاك الكحول. وفقا لدراسة حللت 7962 شخصا باستخدام بيانات من KNHNES، فإن شرب أقل من 15 جراماً يومياً يقلل من خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية بنسبة ٪29 لدى الرجال وبنسبة ٪20 لدى النساء. ومع ذلك، فإن شرب 30 جرام أو أكثر يوميا يزيد من خطر ارتفاع ضغط الدم وفرط ثلاثي جليسريد الدم الدهون الثلاثية بنسبة20-30% [91] . وبحسب دراسة تحليلية حديثة ،فإن شرب أقل من 5 جرام يوميا يقلل من خطر الاصابة بـ

المتلازمة الاستقلابية ًبنسبة14%، في حين أن شرب أكثر من 35 جرام يوميا يزيد من خطر الاصابة بـ المتلازمة الاستقلابية بنسبة 1.8 مرة.[92]

بشكل عام، فإن تناول الكحول الخفيف إلى المعتدل تأثيره مفيد على مكونات المتلازمة الاستقلابية وكذلك المتلازمة الاستقلابية.

5.10. التحكم في ضغط الدم:

انتشار ارتفاع ضغط الدم < 20 سنة يصل إلى ٪29، و٪61.6 من مرضى ارتفاع ضغط الدم يعانون من مرض السكري أو خلل شحميات الدم أيضا من بين مكونات المتلازمة الاستقلابية، ارتفاع ضغط الدم هو العامل الأكثر أهمية والذي لوحظ في ٪39.9 من الرجال الذين يعانون من المتلازمة الاستقلابية، وفي ٪25.4 من النساء المصابات بالمتلازمة الاستقلابية يليه انخفاض الكوليسترول الحميد. ولمنع حدوث أمراض القلب والاوعية الدموية التصلبية في مرضى المتلازمة الاستقلابية، فإن إدارة ارتفاع ضغط الدم أمر ضروري. العلاج الأولي للسيطرة على ضغط الدم هو تعديلات نمط الحياة بما في ذلك تقييد الملح والنظام الغذائي وفقدان الوزن وممارسة الرياضة والإقلاع عن التدخين والحد من استهالك الكحول. إن تقليل تناول الملح إلى أقل من 5 جم / يوم فعال في خفض ضغط الدم. وفقا لتحليل حديث، فإن تقليل تناول الملح بمقدار 4.4 جم يوميا كان لها تأثير متوسط في خفض ً ضغط الدم قدره 4.5 / 2.8 مم زئبق في مرضى ارتفاع ضغط الدم.[93]

ينصح باتباع نظام DASH الغذائي للتحكم في ضغط الدم. فهو قادر على تقليل تناول الملح، ويعزز تناول الخضراوات والفواكه واللحوم الخالية من الدهون والحبوب الكاملة. وقد ثبت أن نظام DASH الغذائي له تأثيرا ت كبيرة في خفض ضغط الدم. وقد ورد أن المجموعة التي حافظت على نظام DASH الغذائي أظهرت تأثيراً خافض لضغط الدم بمقدار 4.11/ 5.5 ملم زئبقي خلال فترة الملاحظة التي استمرت 8 أسابيع. الوزن الزائد هو أيضاً عامل مسبب مهم لارتفاع ضغط الدم، ومن المعروف أن فقدان 1 كج من وزن الجسم له تأثير في خفض ضغط الدم بنحو 1 ملم زئبق. يوصى بالحفاظ على محيط الخصر أقل من 90 سم للرجال و85 سم للنساء جنباً إلى جنب مع انخفاض مؤشر كتلة الجسم. تعمل التمارين الرياضية على خفض ضغط الدم وكذلك تقليل وزن الجسم وسكر الدم / الكوليسترول وبالتالي تقليل حدوث أمراض القلب والاوعية الدموية والوفاة.83 وقد أظهرت إحدى الدراسات التحليلية أن فقدان الوزن بمعدل5.1 كجم في المتوسط له تأثير في خفض ضغط الدم بنحو 4.4/6.3 ملم زئبقي، وهو ما يمكن تفسيره بانخفاض ضغط الدم بمقدار 1 ملم زئبقي عند فقدان 1 كغ من وزن الجسم. وتوصي جمعية ارتفاع ضغط الدم

بممارسة التمارين الهوائية من 5 إلى 7 مرات في الاسبوع لمدة 30 دقيقة أو أكثر في كل مرة لخفض ضغط الدم، وتشمل التمارين الهوائية المشي السريع والركض وركوب الدراجات والسباحة والقفز بالحبل والجمباز الهوائي.[94]

يؤدي التدخين إلى رفع ضغط الدم من خلال فرط نشاط الجهاز العصبي لذا ينصح بالإقلاع عن التدخين. كما يرتبط الافراط في الشرب بارتفاع ضغط الدم أو أمراض القلب والاوعية الدموية، لذا ينصح بتقليل استهلاك الكحول.

6.10. السيطرة على اضطراب شحميات الدم:

لتحقيق نتائج علاجية مرضية في المرضى الذين يعانون من خلل شحميات الدم يجب العمل على التداخلات غير الدوائية، مثل النظام الغذائي، وممارسة الرياضة والاستهلاك المحدود للكحول، والإقلاع عن التدخين، التي تعد العلاج الأول. يرتبط تناول نظام غذائي عالي الكربوهيدرات بزيادة خطر الاصابة بفرط ثلاثي جليسريد الدم وانخفاض كوليسترول الدم الحميد. لذلك ،يجب الا يتجاوز إجمالي تناول الكربوهيدرات ٪65 من إجمالي الطاقة، ويجب تقليل تناول السكر إلى أقل من 10-20% . وتقليل إجمالي تناول الدهون إلى أقل من ٪30 من إجمالي الطاقة.95 الأحماض الدهنية المشبعة هي أحد العوامل الغذائية التي لها التأثير الأكبر على مستويات الكوليسترول LDL في المصل. وقد تم الإبلاغ عن أن زيادة بنسبة 1% في نسبة الأحماض الدهنية المشبعة في إجمالي تناول الطاقة تؤدي إلى زيادة مستويات الكوليسترول LDL بمقدار 1.6-0.8 مجم/ديسيلتر.[96]

لذلك، يوصى بالحفاظ على الأحماض الدهنية المشبعة >10% من إجمالي الطاقة. الأدلة ذات الصلة بتناول الأحماض الدهنية غير المشبعة في خلل شحميات الدم ليست كافية حتى الآن، ولكن مستويات الكوليسترولLDL تنخفض عندما يتم استبدال الاحماض الدهنية المشبعة بالاحماض الدهنية الأحادية غير المشبعة أو أحماض أوميغا 6 الدهنية المتعددة غير المشبعة.95 يرتبط تناول الدهون المتحولة بزيادة نسبة الكوليسترولHDL:LDL ومخاطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية. وبالتالي فمن المستحسن تجنب تناول الدهون المتحولة.[97]

7.10. التحكم في نسبة السكر في الدم:

إن مرضى المتلازمة الاستقلابية معرضون لخطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية بنسبة أعلى بمقدار الضعف وخطر الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني بنسبة 5 أضعاف.[98]

لذلك، من المهم اتباع نمط حياة صحيح واتباع نظام غذائي متوازن. وفقا لـ NHANES في الولايات المتحدة كانت هناك علاقة مهمة بين النشاط البدني وحساسية الأنسولين وتوصي جمعية القلب الأمريكية بممارسة التمارين الرياضية المعتدلة بانتظام 5 مرات على الأقل في الأسبوع لمدة 30 دقيقة أو أكثر في المرة الواحدة. [100]

إن زيادة النشاط البدني يمكن أن يمنع تطور مرض السكري وهو أكثر فعالية في الوقاية من مرض السكري من عوامل خفض سكر الدم عن طريق الفم، الميتفورمين، الذي يحسن حساسية الانسولين. كما أن الحفاظ على العادات الغذائية السليمة أمر بالغ الأهمية للوقاية من السكري.[101]

في الأساس، من المهم تقليل تناول السعرات الحرارية، كما أن خفض نسبة الكربوهيدرات بين العناصر الغذائية فعال في خفض الدهون الثلاثية في البلازما، وسكر الدم، والدهون الحشوية. كما أن اتباع نظام غذائي منخفض الدهون له تأثيرات تقليل تناول السعرات الحرارية، مما قد يخفض ضغط الدم، ومستويات الكوليسترول في الدم، ومؤشرات الالتهاب وحساسية الأنسولين. كما أن تناول كميات كبيرة من الأحماض الدهنية المشبعة والمتحولة يزيد من خطر مقاومة الأنسولين ومرض السكري تساعد الأحماض الدهنيه الأحادية غير المشبعة أو أحماض أوميجا 3 الدهنية المتعددة غير المشبعة في تحسين السمنة البطنية ومقاومة الأنسولين وخلل شحميات الدم. من المعروف أن النظام الغذائي المتوسطي فعال ليس فقط في خفض نسبة الغلوكوز في الدم، ولكن أيضا في السيطرة على ارتفاع ضغط الدم وخلل شحميات الدم .[102]

يتكون النظام الغذائي المتوسطي من الفواكه والخضروات والمكسرات والبقوليات والحبوب الكاملة والأسماك التي تحتوي على كمية أكبر من الأحماض الدهنية الأحادية غير المشبعة أو الاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة أوميجا 3. يتمتع النظام الغذائي المتوسطي بفائدة مماثلة في إنقاص الوزن ولكنه يخفض مستويات الغلوكوز والبروتين التفاعلي في الدم بشكل أكثر أهمية عند مقارنته بنظام غذائي منخفض الدهون. البقوليات فعالة في التحكم في نسبة الغلوكوز في الدم بعد تناول الوجبة عن طريق تقليل معدل امتصاص الكربوهيدرات. لا يوجد دليل على أن المكملات الغنية بمضادات الأكسدة (فيتامين سي وفيتامين ه ـ والكاروتين وما إلى ذلك) والمكملات العشبية والمغذيات الدقيقة(القرفة والكركم وفيتامين د والصبار وما إلى ذلك)تعمل على تحسين مستويات السكر في الدم. إن منتجات الألبان والبيض والألياف لها تأثيرات إيجابية في خفض نسبة السكر في الدم، لذا ينصح بتناولها بكميات مناسبة للأشخاص الذين يعانون من مرض السكري أو ارتفاع مستويات السكر في الدم.[103]

11. العلاج السلوكي المعرفي:

إن نمط السلوك الذي يستمر لفترة طويلة منذ الطفولة من المرجح أن يستمر حتى مرحلة البلوغ. تتفاعل هذه العوامل البيئية مع العوامل الوراثية لتشكيل نمط حياة. بالإضافة إلى ذلك، فإن التعرض للمعلومات الطبية الخاطئة من خلال نصيحة المهنيين غير الطبيين يمكن أن يؤدي إلى نمط حياة غير صحيح. لذلك، فإن دور مقدمي الرعاية الصحية الأولية يتم التأكيد عليه بشكل أكبر في العلاج السلوكي المعرفي لمنع المتلازمة الاستقلابية. يجب على المهنيين الطبيين بناء علاقات إيجابية مع المرضى. عندما يتم فهم الحالة الطبية للمرضى وبيئة حياتهم ومستوى معرفتهم وخبرتهم واهتماماتهم على مدى فترة طويلة من الزمن على نطاق واسع، يمكن تحقيق الدافع للاستشارة المناسبة

والسلوكيات المرغوبة المصممة لكل مريض بنجاح واستدامتها. وقد تبين أن المقابلات التحفيزية مع الأطباء فعالة للغاية في حث الإقلاع عن التدخين. بالإضافة إلى ذلك، إذا تمت مشاركة عملية اتخاذ القرار ليس فقط مع المريض ولكن أيضا مع اسرته فقد يؤدي هذا إلى تغييرات أكثر استمرارية وثبات. نظرا لأنه ليس من السهل تصحيح نمط حياة خاطئ حافظ عليه المريض لفترة طويلة، فيجب على الأطباء أن يسألوا عما إذا كانوا قادرين على متابعة عملية اتخاذ القرار.[104] علاوة على ذلك، إذا لوحظت تغييرات إيجابية، يشجع الأطباء المرضى على الحفاظ على هذه التغييرات السلوكية وتعزيزها.[105] ومن خلال هذه التفاعلات الإيجابية، يجب على المريض في نهاية المطاف أن يحدد أهدافا طويلة المدى لنفسه، ويجب أن يكون قادرا على تحديد أهداف جديدة محسنة.

الجدول:1 تلخيص أساليب تعديل نمط الحياة إدارة المتلازمة الاستقلابية[74]

تعديل نمط الحياة	توصية محددة
السيطرة على الوزن	تقليل وزن الجسم بنسبة -7% إلى 10% على مدى فترة تتراوح من 6 إلى 12 شهرًا من خلال ممارسة التمارين الرياضية والتحكم في النظام الغذائي.
الإقلاع عن التدخين	ينصح بشدة بالإقلاع عن التدخين
شرب الكحول باعتدال	وينبغي أيضًا تجنب التعرض للتدخين السلبي أو السجائر الإلكترونية.
السيطرة على النظام الغذائي	حدد استهلاك الكحول إلى أقل من 4 مشروبات يوميا للرجال وأقل من مشروبين للنساء.
ممارسة الرياضة والنشاط البدني	تناول الأحماض الدهنية غير
العلاج السلوكي المعرفي	المشبعة، وقلل من تناول الدهون المتحولة.

توصية محددة تعديل نمط الحياة تقليل وزن الجسم بنسبة 7% إلى 10% السيطرة على الوزن على مدى فترة تتراوح من 6 إلى 12 شهراً من خلال ممارسة التمارين الرياضية والتحكم في النظام الغذائي. ينصح بشدة بالإقلاع عن التدخين الإقلاع عن التدخين وينبغي أيضاً تجنب التعرض للتدخين السلبي أو السجائر الإلكترونية. حدد استهلاك الكحول إلى أقل من 4 شرب الكحول باعتدال مشروبات يوميا للرجال وأقل من مشروبين للنساء. السيطرة على النظام الغذائي تناول الاحماض الدهنية غير المشبعة، وقلل من تناول الدهون المتحولة. التقليل من تناول الكربوهيدرات والملح. ممارسة الرياضة والنشاط البدني ينصح بممارسة التمارين الهوائية بانتظام لمدة تتراوح بين 150 إلى 250 دقيقة من الشدة المتوسطة في الأسبوع.

تجنب نمط الحياة القعيد: قيام الأطباء ببناء علاقة جيدة بين العلاج السلوكي المعرفي الطبيب والمريض لكسب الثقة وتحفيز المرضى على اتباع تعديل نمط الحياة بشكل جيد.

القسم العملي

1 – استبيان تم نشره على مواقع التواصل الاجتماعي :

1-1 الهدف من الدراسة :

تقييم انتشار المتلازمة الاستقلابية:
تحديد نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية بين السكان في سوريا.

تحليل العوامل المرتبطة:
دراسة العوامل الاجتماعية والديموغرافية والاقتصادية المرتبطة بالمتلازمة الاستقلابية.

تحديد الفئات الأكثر عرضة:
تحديد الفئات العمرية والجنسية الأكثر عرضة للإصابة بالمتلازمة الاستقلابية.

تقديم توصيات:
تقديم توصيات للجهات الصحية للحد من انتشار المتلازمة الاستقلابية.

1-2 طريقة الدراسة :

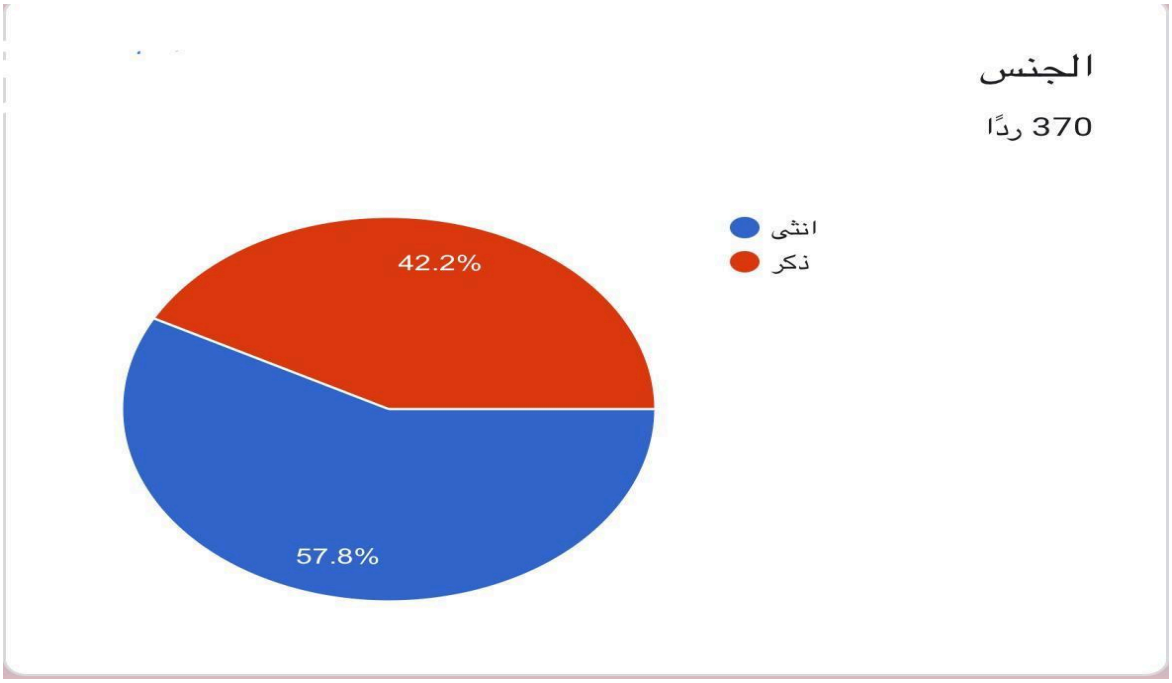
تصميم الاستبيان:
تم تصميم استبيان إلكتروني يشمل أسئلة حول العوامل الاجتماعية والديموغرافية ، بالإضافة إلى أسئلة حول العوامل الصحية مثل الوزن والطول ومستوى النشاط البدني والتاريخ المرضي.

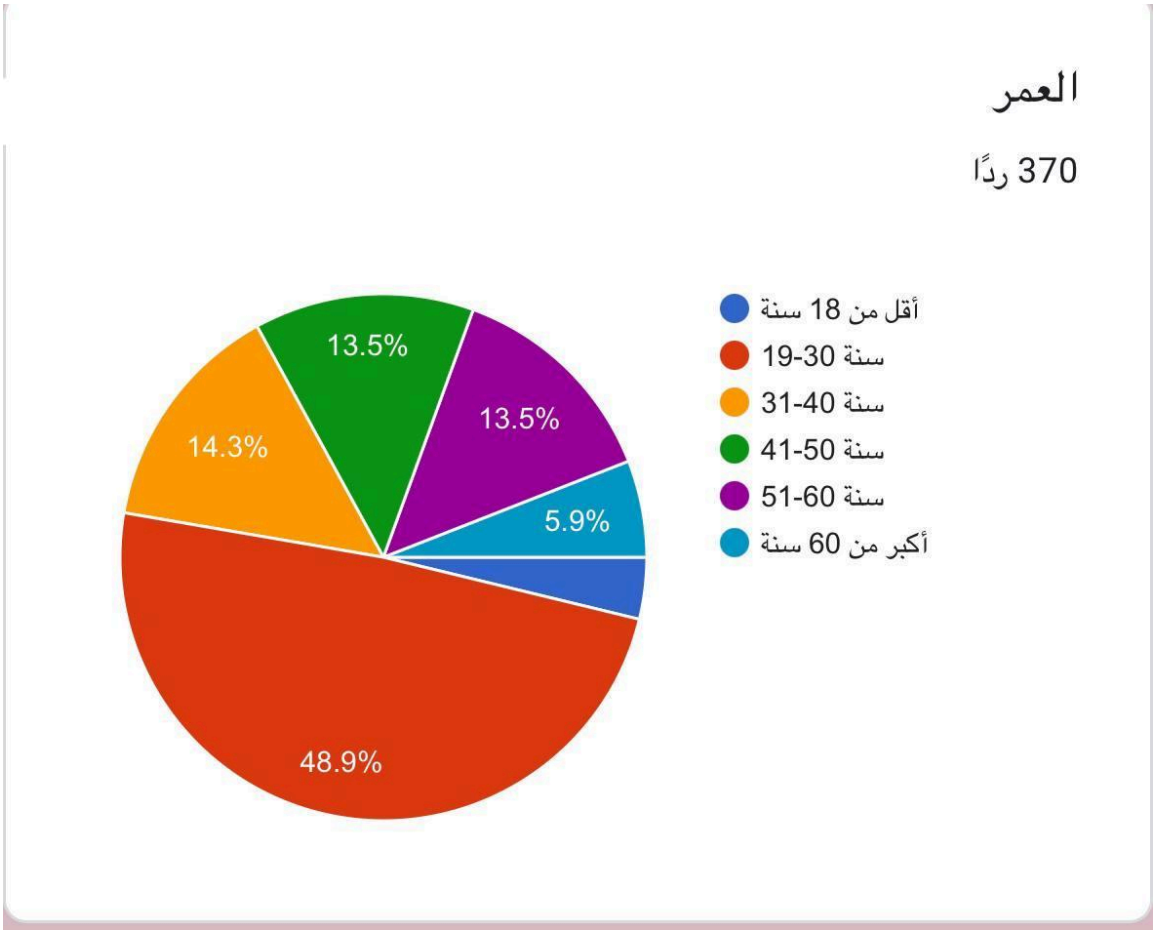
نشر الاستبيان:
تم نشر الاستبيان على مواقع التواصل الاجتماعي (فيسبوك، تويتر، إنستغرام, واتس اب) لجمع البيانات من المشاركين في مختلف مناطق سوريا.

تحليل البيانات:
تم تحليل البيانات باستخدام برامج إحصائية لتحديد نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية والعوامل المرتبطة بها .

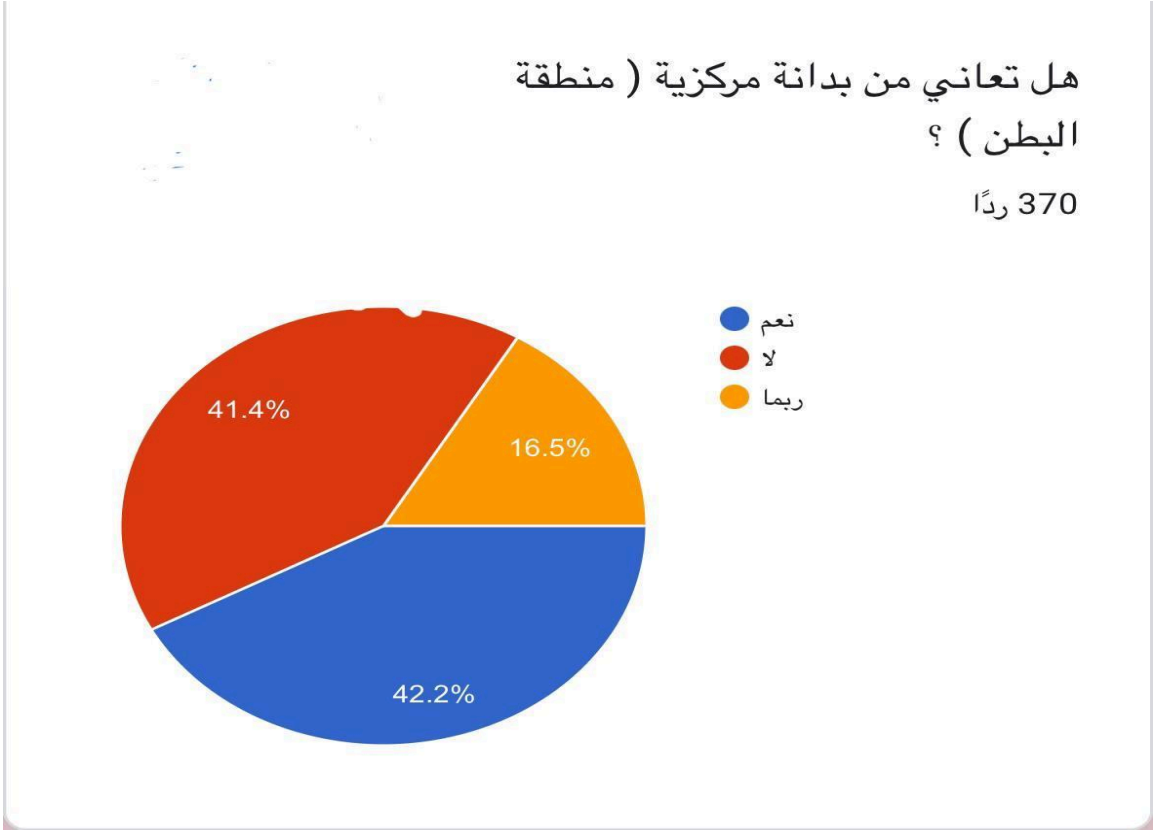
وكان الاستبيان بالشكل الاتي :

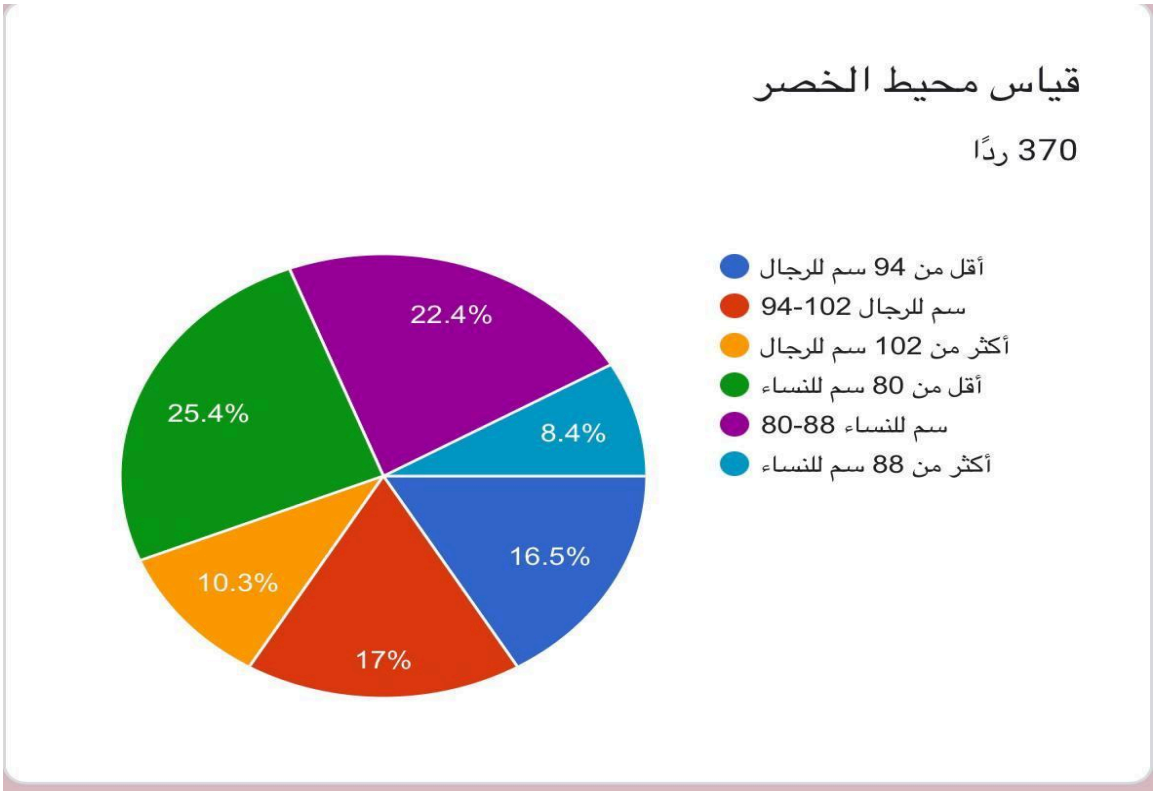
1 – المعلومات الديمغرافية للمشاركين:




العمر
370 ردًا
13.5%
13.5%
14.3%
5.9%
48.9%
أقل من 18 سنة
19-30 سنة
31-40 سنة
41-50 سنة
51-60 سنة
أكبر من 60 سنة

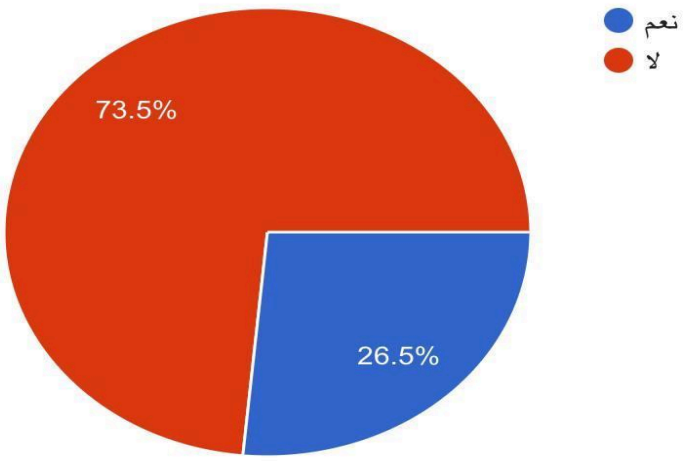
2-العوامل المسببة للمتلازمة الاستقلابية :





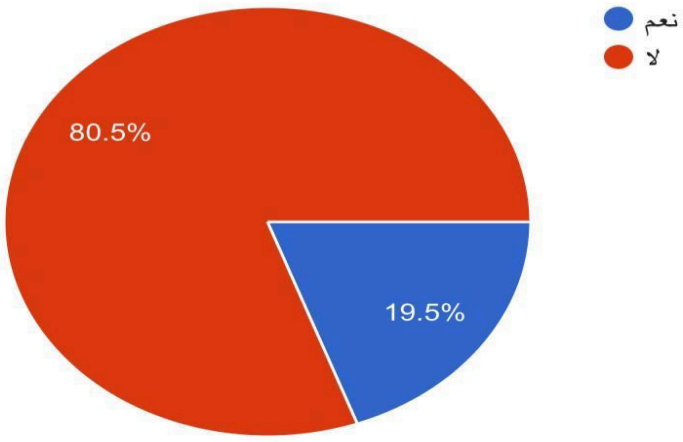
هل تم تشخيصك بارتفاع ضغط الدم ؟

370 ردًا



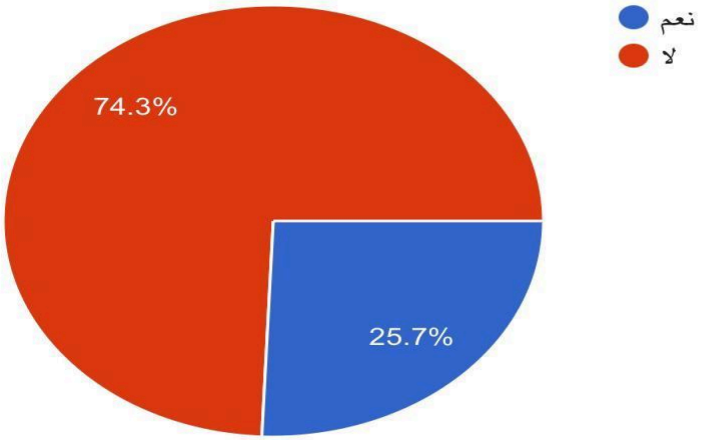
هل تم تشخيصك بارتفاع سكر الدم أو مرض السكري؟

370 ردًا



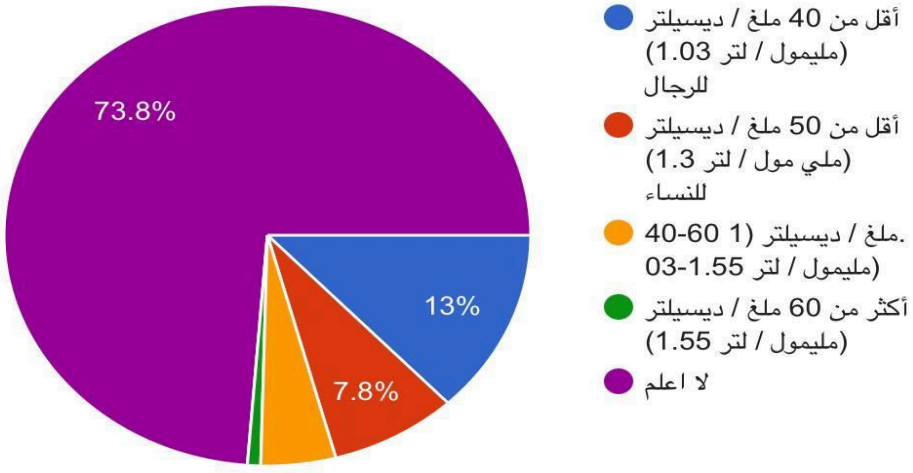
هل تم تشخيصك بارتفاع الكوليسترول أو الشحوم الثلاثية؟

370 ردًا



هل تعلم مستوى الكوليسترول الجيد HDL الخاص بك؟

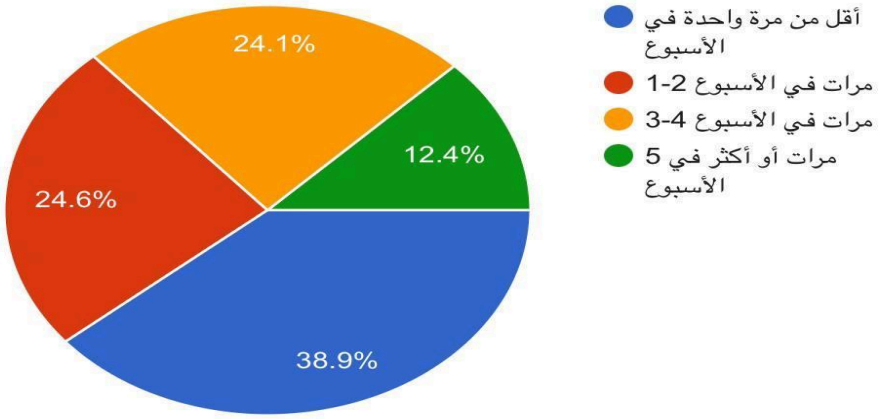
370 ردًا



3 – نمط الحياة :

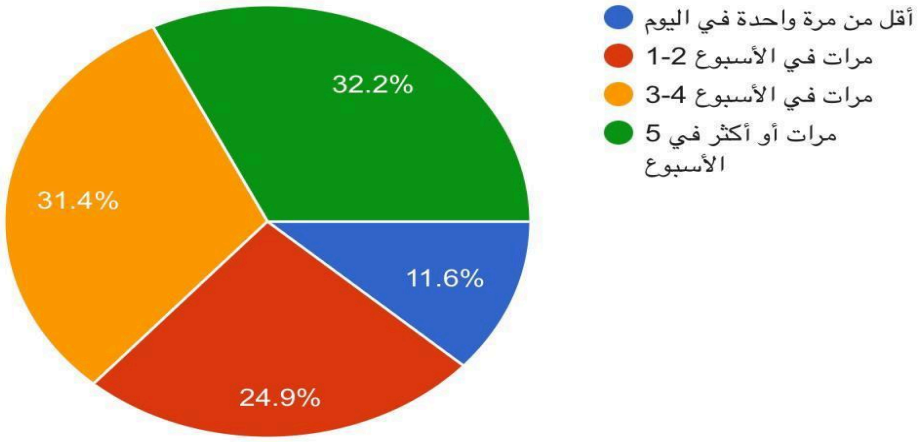
كم عدد المرات التي تمارس فيها الأنشطة الرياضية خلال الأسبوع) على سبيل المثال، المشي والجري وركوب الدراجات(؟

370 ردًا



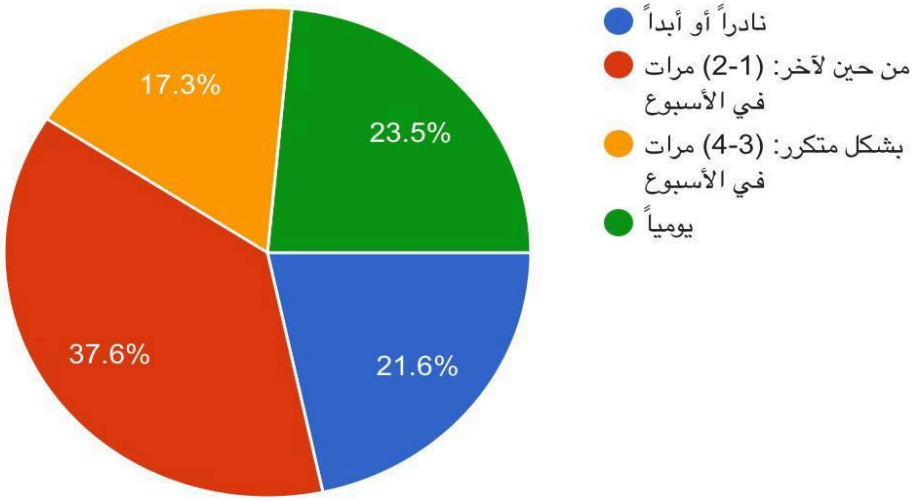
كم مرة تتناول الفواكه والخضروات؟

370 ردًا



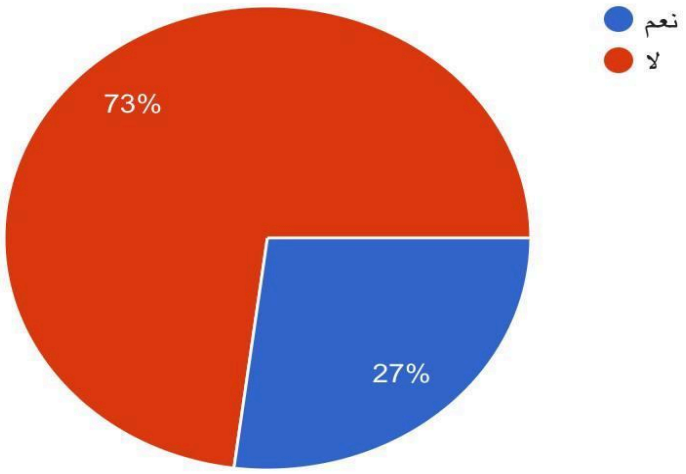
كم مرة تستهلك المشروبات السكرية أو الوجبات الخفيفة؟

370 ردًا



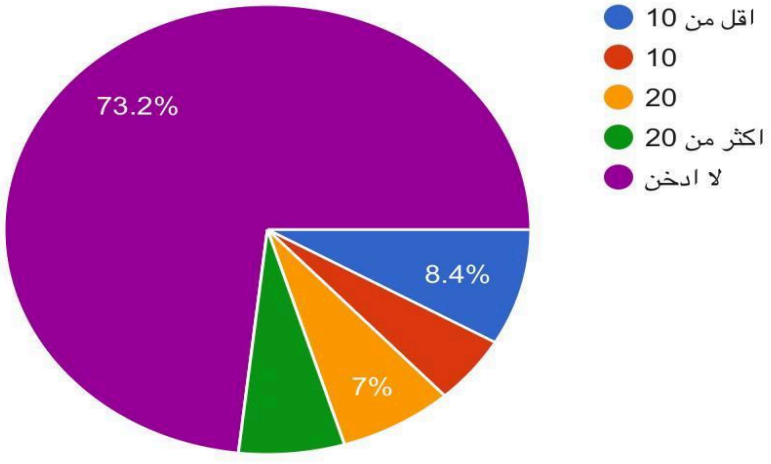
هل تدخن؟

370 ردًا

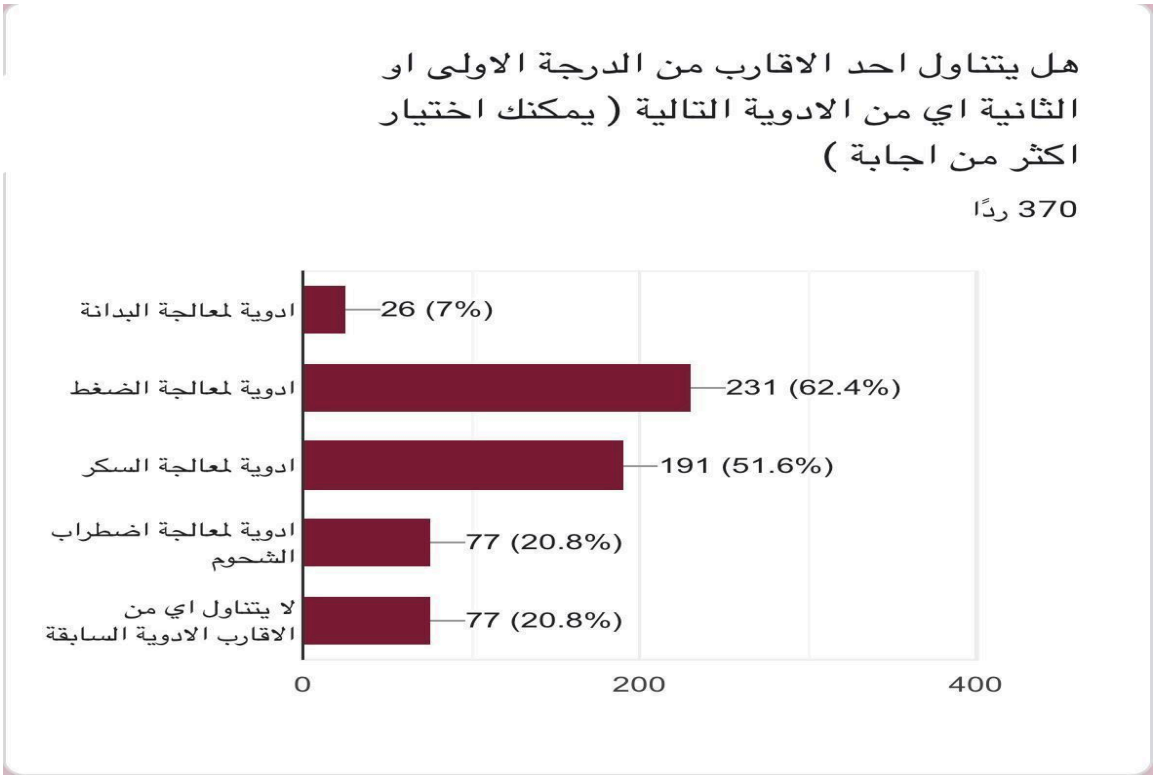


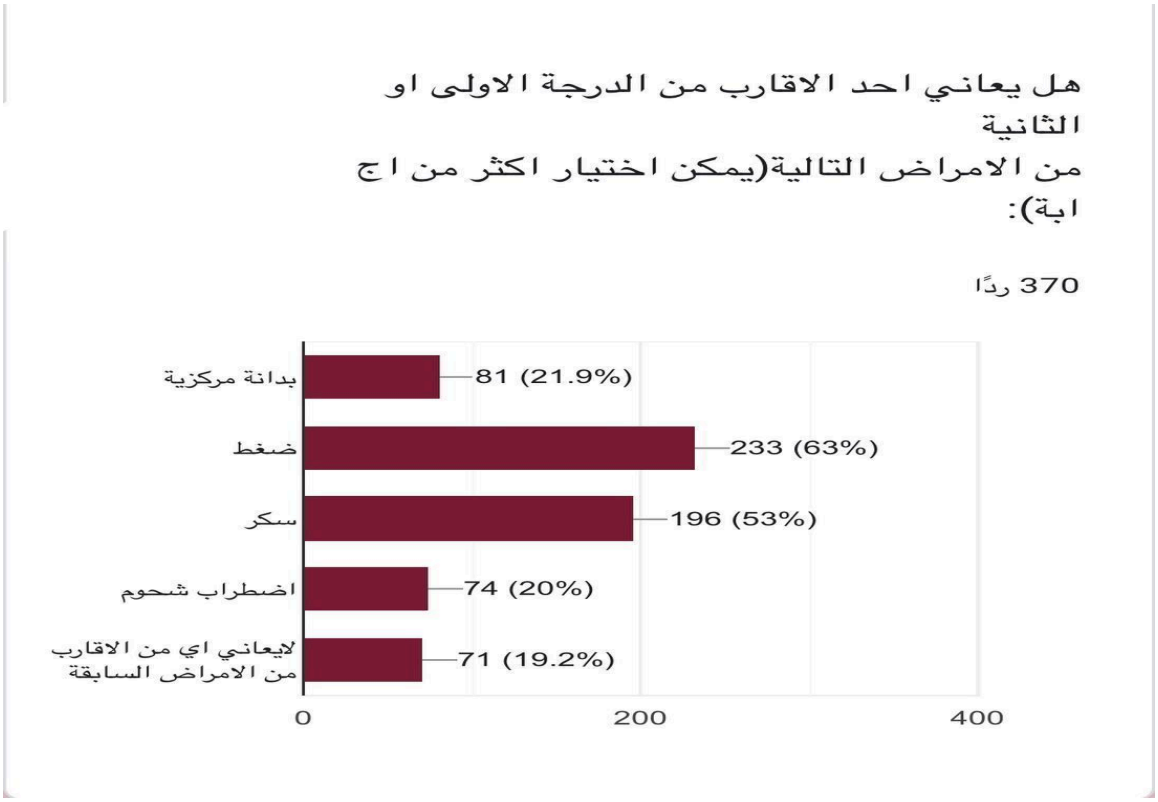
إذا كانت الإجابة بنعم ، فكم عدد السجائر التي تدخنهافي اليوم؟

370 ردًا



4 – العوامل الجينية :





النتيجة :

كنتيجة للاستبيان لاحظنا انتشار المتلازمة الاستقلابية حيث أظهرت النتائج أن نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية في سوريا مرتفعة، حيث بلغت حوالي ٢٥.١% من المشاركين وهي نتيجة مقاربة لنسب الانتشار بالشرق الاوسط حسب دراسة عرضت انتشار المتلازمة الاستقلابية بالعالم
/https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5866840

مع الاخذ بعين الاعتبار اختلاف الوضع الاقتصادي بسوريا واختلاف العينة من حيث العدد و المعلومات الديمغرافية والاجتماعية كما تم تحديد عدة عوامل مرتبطة بالمتلازمة الاستقلابية، بما في ذلك السمنة، قلة النشاط البدني، النظام الغذائي غير الصحي، والتاريخ العائلي للإصابة بأمراض القلب والسكري وكانت الفئات العمرية الأكبر من 40 عامًا والنساء أكثر عرضة للإصابة بالمتلازمة الاستقلابية مقارنة بالفئات الأخرى.

وبناءً على ذلك نقدم توصيات بزيادة الوعي الصحي حول المتلازمة الاستقلابية، وتشجيع النشاط البدني، وتحسين النظام الغذائي، وتوفير برامج صحية للكشف المبكر عن المتلازمة الاستقلابية

2 - دراسة سريرية لحالات مصابة بالمتلازمة الاستقلابية: تحليل الأعراض والتدخلات العلاجية

2 –1 هدف الدراسة:

تقييم الحالات السريرية:

تحليل الأعراض والمؤشرات الصحية لثلاث حالات مصابة بالمتلازمة الاستقلابية.

فهم العوامل المسببة:
تحديد العوامل المحتملة التي ساهمت في تطور المتلازمة الاستقلابية لدى الحالات المدروسة.

تقييم التدخلات العلاجية:
دراسة تأثير التدخلات العلاجية (مثل تغيير نمط الحياة، الأدوية) على تحسين المؤشرات الصحية.

تقديم توصيات:
استخلاص توصيات لإدارة المتلازمة الاستقلابية بناءً على النتائج السريرية.

2 – 2 منهجية الدراسة:

اختيار الحالات:
تم اختيار ثلاث حالات مصابة بالمتلازمة الاستقلابية بناءً على معايير التشخيص (مثل السمنة، ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع السكر في الدم، اضطراب الدهون).

جمع البيانات:
تم جمع البيانات السريرية من خلال:

- الفحوصات البدنية (ضغط الدم).

- الفحوصات المخبرية (مستوى السكر في الدم، الدهون الثلاثية، الكوليسترول).
- التاريخ الطبي (الأمراض المزمنة، التاريخ العائلي).

التدخلات العلاجية: تم تطبيق تدخلات علاجية تشمل:

- تغيير نمط الحياة (تحسين النظام الغذائي، زيادة النشاط البدني).
- الأدوية (مثل أدوية السكري، أدوية ضغط الدم، أدوية الدهون).

المتابعة: تمت متابعة الحالات عدة أشهر لتقييم التغيرات في المؤشرات الصحية.

2 – 3 النتائج:

الحالة الاولى :

لمريض بعمر ال ٦٠ سنة ويعتبر مدخن شره

سجل مستوى ضغط. ١٥٠/٨٠ ملم زئبقي

وشحوم ثلاثية ٣٥٠ ملغ /دل

وسكر صيامي ٢٠٠ ملغ /دل

تم اعطائه ادوية خافضة للضغط وخافضة للسكر وخافضة للشحوم بالاضافة لتغيير نمط الحياة ورياضة

وبعد ٤ اشهر :

حقق انخفاض بمستوى الضغط لمستوى ١١٠/٨٠ ملم زئبقي

وشحوم ثلاثية ١٢٣ ملغ /دل

وسكر صيامي ٩٥ ملغ /دل

الحالة الثانية :

مريض بعمر ٤٥ سنة مدخن ولديه سوابق مرضية

بعد الفحص تبين :

ضغطه طبيعي

HDL :23 ملغ /دل

شحوم ثلاثية ٥٠٠ ملغ /دل

وسكره ١٤٢ ملغ /دل

تم اعطائه ادوية خافضة للكوليسترول والشحوم بالاضافة لتغيير نمط الحياة وممارسة الرياضة

وبعد ٦ اشهر :

انخفضت مستويات ال HDL الى ٥٠ ملغ /دل

و الشحوم وصلت للحد الطبيعي وهو ١٥٠ ملغ /دل

وانخفض مستوى السكر الصيامي ل ١٠٣ ملغ /دل

الحالة الثالثة :

مريضة بعمر ٤٥ سنة مدخنة وليس لديها سوابق مرضية

ضغطها ١٤٠/٩٠ ملم زئبقي

سكرها ١٢٠ ملغ /دل

الشحوم الثلاثية ٢٥٠ ملغ /دل

لم يوصف لها اي علاج دوائي حيث اكتفى الطبيب بوضعها على حمية قليلة بالملح وقليلة بالدسم والسكريات مع توصيات بتغيير شامل لنمط الحياة وممارسة الرياضة

بعد ٦ اشهر :

انخفض الضغط ليصل الى ١٢٥/٨٠ ملم زئبقي

والسكر ١٠٠ ملغ /دل

والشحوم الثلاثية وصلت للحد الطبيعي ١٥٠ ملغ /دل

أظهرت النتائج أن التدخلات العلاجية (تغيير نمط الحياة والأدوية) كانت فعالة في تحسين المؤشرات الصحية للحالات المدروسة.

- الحالات التي التزمت بتغيير نمط الحياة والادوية معاً أظهرت تحسنًا أكبر مقارنة بالحالات التي اعتمدت على الأدوية فقط.

- العوامل النفسية والاجتماعية (مثل الدعم الأسري) لعبت دورًا مهمًا في نجاح التدخلات.

المراجع

1.Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* **20**, 12 (2018). https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z
2.Budreviciute, A., Damiati, S., Sabir, D. K., Onder, K., Schuller-Goetzburg, P., Plakys, G., Katileviciute, A., Khoja, S., & Kodzius, R. (2020). Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and their risk factors. *Frontiers in Public Health*, *8*. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111
3.Ansari-Moghaddam, A., Adineh, H., Zareban, I., & Farmanfarma, K. K. (2019). Prevalence of metabolic syndrome and population attributable risk for cardiovascular, stroke, and coronary heart diseases as well as myocardial infarction and all-cause mortality in middle-east: Systematic review & meta-analysis. *Obesity Medicine*, *14*, 100086. https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100086
4.Isomaa, B. (2003). A major health hazard: The metabolic syndrome. *Life Sciences*, *73*(19), 2395–2411. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00646-5
5.2.Ju, S., Lee, J., & Kim, D. (2017). Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly. *Medicine*, *96*(45), e8491. https://doi.org/10.1097/md.0000000000008491
6.Gorter, P. M., Olijhoek, J. K., Van Der Graaf, Y., Algra, A., Rabelink, T. J., & Visseren, F. L. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*, *173*(2), 361–367. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.033
7.Yadav D, Mahajan S, Subramanian SK, Bisen PS, Chung CH, Prasad GB. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATPIII, IDF and WHO definition and its agreement in Gwalior Chambal region of Central India. Glob J Health Sci. 2013 Sep 17;5(6):142-55. doi: 10.5539/gjhs.v5n6p142. PMID: 24171882; PMCID: PMC4776883.
8.Wang, H. H., Lee, D. K., Liu, M., Portincasa, P., & Wang, D. Q. (2020). Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*, *23*(3), 189. https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.189
9.Cornier, M., Dabelea, D., Hernandez, T. L., Lindstrom, R. C., Steig, A. J., Stob, N. R., Van Pelt, R. E., Wang, H., & Eckel, R. H. (2008). The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, *29*(7), 777–822. https://doi.org/10.1210/er.2008-0024
10.Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2012). Metabolic Syndrome

and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Comprehensive Physiology*, 1–58. https://doi.org/10.1002/cphy.c110062
11.Potenza, M. A., Addabbo, F., & Montagnani, M. (2009). Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *AJP Endocrinology and Metabolism*, *297*(3), E568–E577. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00297.2009
12.Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., Hannan, M. A., Uddin, M. J., & Pang, M. -G. (2021). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(12), 6403. https://doi.org/10.3390/ijms22126403
13.Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005 May;26(2):19-39. PMID: 16278749; PMCID: PMC1204764.
14.Mastrototaro, L., & Roden, M. (2021). Insulin resistance and insulin sensitizing agents. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 125). W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892
15.Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, *2*(5–6), 231–237. https://doi.org/10.1242/dmm.001180
16.Watada H, Tamura Y. Impaired insulin clearance as a cause rather than a consequence of insulin resistance. J Diabetes Investig. 2017 Nov;8(6):723-725. doi: 10.1111/jdi.12717. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28752566; PMCID: PMC5668474.
17.Najjar, S. M., Caprio, S., & Gastaldelli, A. (2022). Insulin clearance in health and disease. *Annual Review of Physiology*, *85*(1), 363–381. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031622-043133
18.Meshkani R, Adeli K. Mechanisms Linking the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: Role of Hepatic Insulin Resistance. J Tehran Heart Cent. 1;4(2):77-84.

19.Moller, D. E., & Flier, J. S. (1991). Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. *New England Journal of Medicine*, *325*(13), 938–948. https://doi.org/10.1056/nejm199109263251307

20.Szosland, K., & Lewinski, A. (2018). Insulin resistance - "the good or the bad and ugly". *PubMed*, *39*(5), 355–362. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664340

21.Rao, G. (2001). Insulin Resistance Syndrome. In *Am Fam Physician* (Vol. 15, Issue 6). www.aafp.org/afp

22.Hwu, C., Hsiao, C., Kuo, S., Wu, K., Ting, C., Quertermous, T., … Ho, Low‐Tone. (2004). Physical Inactivity is an Important Lifestyle Determinant of Insulin Resistance in Hypertensive Patients. *Blood Pressure*, *13*(6), 355–361. https://doi.org/10.1080/08037050410004828

23.Klöting, N., & Blüher, M. (2014). Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *15*(4), 277–287. https://doi.org/10.1007/s11154-014-9301-0

24.Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, *444*(7121), 860–867. https://doi.org/10.1038/nature05485

25.Ahmed, B., Sultana, R., & Greene, M. W. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *137*, 111315. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315

26.Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In: Engin, A., Engin, A. (eds) Obesity and Lipotoxicity. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 960. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1

27.Després, JP., Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444, 881–887 (2006). https://doi.org/10.1038/nature05488

28.Kopelman, P. Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635–643 (2000). https://doi.org/10.1038/35007508

29.Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, Zenteno E, Ruíz HM, Cruz RM, Jeronimo JH, Perez-Campos E. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. Indian J Med Res. 2020 Jan;151(1):11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17. PMID: 32134010; PMCID: PMC7055173.

30.Kahn, C. R., Wang, G., & Lee, K. Y. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, *129*(10), 3990–4000. https://doi.org/10.1172/jci129187

31.Després, J. (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine*, *38*(1), 52–63. https://doi.org/10.1080/07853890500383895

8.Kopelman, P. Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635–643 (2000). https://doi.org/10.1038/35007508

32.N Ruderman, D Chisholm, X Pi-Sunyer, S Schneider; The metabolically obese, normal-weight individual revisited.. *Diabetes* 1 May 1998; 47 (5): 699–713. https://doi.org/10.2337/diabetes.47.5.699

33.Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, *127*(1), 1–4. https://doi.org/10.1172/jci92035

34.Monteiro, R., & Azevedo, I. (2010b). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation*, *2010*, 1–10. https://doi.org/10.1155/2010/289645

35.Fahed, G., Aoun, L., Zerdan, M. B., Allam, S., Zerdan, M. B., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(2), 786. https://doi.org/10.3390/ijms23020786

36.Ferrante, A. W. (2007). Obesity‐induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *Journal of Internal Medicine*, *262*(4), 408–414.

https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01852.x
37.Aboonabi, A., Meyer, R. R., & Singh, I. (2019). The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. *Journal of human hypertension*, *33*(12), 844-855.
38.Wright, S.M., Aronne, L.J. Causes of obesity. *Abdom Radiol* **37**, 730–732 (2012). https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x
39.Matsuzawa, Y., Shimomura, I., Nakamura, T., Keno, Y., & Tokunaga, K. (1993). Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *676*(1), 270–278. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb38740.x
40.*Topic details*. (n.d.). https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors
41.Park, J. H., Moon, J. H., Kim, H. J., Kong, M. H., & Oh, Y. H. (2020). Sedentary Lifestyle: Overview of updated evidence of potential health risks. *Korean Journal of Family Medicine*, *41*(6), 365–373. https://doi.org/10.4082/kjfm.20.0165
42.Hamilton, M. T., Hamilton, D. G., & Zderic, T. W. (2014). Sedentary behavior as a mediator of type 2 diabetes. Medicine and Sport Science/Medicine and Sport, 11–26. https://doi.org/10.1159/000357332
43.Lurati, A. R. (2017). Health issues and injury risks associated with prolonged sitting and sedentary lifestyles. Workplace Health & Safety, 66(6), 285–290. https://doi.org/10.1177/2165079917737558
44.Edwardson, C. L., Gorely, T., Davies, M. J., Gray, L. J., Khunti, K., Wilmot, E. G., Yates, T., & Biddle, S. J. H. (2012). Association of Sedentary Behaviour with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *7*(4), e34916. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034916

45.Pinto, A., Bergouignan, A., Dempsey, P., Roschel, H., Owen, N., Gualano, B., & Dunstan, D. (2023). Physiology of sedentary behavior. Physiological Reviews, 103(4), 2561–2622. https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2022
46.Julve, J., Martín-Campos, J. M., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2016). Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clinica Chimica Acta*, *455*, 134–148. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.004
47.Mead, J., Irvine, S., & Ramji, D. (2002). Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *Journal of Molecular Medicine*, *80*(12), 753–769. https://doi.org/10.1007/s00109-002-0384-9
48.Kessler, T., & Schunkert, H. (2021). Coronary Artery Disease Genetics enlightened by Genome-Wide Association Studies. *JACC Basic to Translational Science*, *6*(7), 610–623. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.04.001
49.Hamilton, M. T., Hamilton, D. G., & Zderic, T. W. (2007). Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*, *56*(11), 2655–2667. https://doi.org/10.2337/db07-0882
50.Vishram, J. K. K., Hansen, T. W., Torp-Pedersen, C., Madsbad, S., Jørgensen, T., Fenger, M., Lyngbæk, S., & Jeppesen, J. (2016). Relationship between two common lipoprotein lipase variants and the metabolic syndrome and its individual components. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *14*(9), 442–448. https://doi.org/10.1089/met.2016.0030
51.J. Lee et al., “Should central obesity be an optional or essential component of the metabolic syndrome? Ischemic heart disease risk in the Singapore Cardiovascular Cohort Study,” Diabetes Care, vol. 30, no. 2, pp. 343–347, 2007.
52.G. Reaven, “Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease,” Circulation, vol. 106, no. 3, pp. 286–288,

2002.
53. J. Jeppesen, T. W. Hansen, S. Rasmussen, H. Ibsen, C. TorpPedersen, and S. Madsbad, “Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study.,” J. Am. Coll. Cardiol., vol. 49, no. 21, pp. 2112–2119, May 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.088.
54. V. G. Athyros et al., “Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population,” Curr. Med. Res. Opin., vol. 26, no. 3, pp. 713–719, 2010.
55. P. W. F. Wilson, R. B. D’Agostino, H. Parise, L. Sullivan, and J. B. Meigs, “Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus.,” Circulation, vol. 112, no. 20, pp. 3066–3072, Nov. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528.
56. Y. Lin and Z. Sun, “Current views on type 2 diabetes,” J. Endocrinol., vol. 204, no. 1, p. 1, 2010.
57. H. E. Lebovitz, “Type 2 diabetes: an overview,” Clin. Chem., vol. 45, no. 8, pp. 1339–1345, 1999.
58. M.-A. Cornier et al., “The metabolic syndrome,” Endocr. Rev., vol. 29, no. 7, pp. 777–822, 2008.
59. E. W. Gregg et al., “Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the US,” Diabetes Care, vol. 27, no. 12, pp. 2806– 2812, 2004.
60. W.-J. Song et al., “Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion,” Cell Metab., vol. 19, no. 4, pp. 667– 681, 2014.
61. D. D’alessio, “The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes,” Diabetes, Obes. Metab., vol. 13, pp. 126– 132, 2011.
62. M. Yamaoka-Tojo et al., “Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk

patients with cardiovascular disease," Cardiovasc. Diabetol., vol. 9, pp. 1–9, 2010.
63. K. Esposito, P. Chiodini, A. Colao, A. Lenzi, and D. Giugliano, "Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis," Diabetes Care, vol. 35, no. 11, pp. 2402– 2411, 2012.
64. K. E. Hoffman et al., "Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma," Pediatr. Blood Cancer, vol. 50, no. 2, pp. 341–346, 2008.
65. J. Nuver et al., "The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer," J. Clin. Oncol., vol. 23, no. 16, pp. 3718– 3725, 2005.
66. M. Braga-Basaria et al., "Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy," J. Clin. Oncol., vol. 24, no. 24, pp. 3979–3983, 2006.
67. E. C. De Haas, S. F. Oosting, J. D. Lefrandt, B. H. R. Wolffenbuttel, D. T. Sleijfer, and J. A. Gietema, "The metabolic syndrome in cancer survivors," Lancet Oncol., vol. 11, no. 2, pp. 193–203, 2010.
68. E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, and M. J. Thun, "Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults," N. Engl. J. Med., vol. 348, no. 17, pp. 1625–1638, 2003. 69. B. Arcidiacono et al., "Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms," J. Diabetes Res., vol. 2012, no. 1, p. 789174, 2012.
70. A. M. Kucharska-Newton, W. D. Rosamond, J. C. Schroeder, A. M. McNeill, J. Coresh, and A. R. Folsom, "HDL-cholesterol and the incidence of lung cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study," Lung cancer, vol. 61, no. 3, pp. 292–300, 2008.
71. R. Shor et al., "Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy," Clin. Res. Cardiol., vol. 97, pp. 227–233, 2008.
72. P. W. F. Wilson, W. B. Kannel, H. Silbershatz, and R. B. D'Agostino,

"Clustering of Metabolic Factors and Coronary Heart Disease," Arch. Intern. Med., vol. 159, no. 10, pp. 1104–1109, May 1999, doi: 10.1001/archinte.159.10.1104.
73. D. M. Lloyd-Jones et al., "Consistently Stable or Decreased Body Mass Index in Young Adulthood and Longitudinal Changes in Metabolic Syndrome Components," Circulation, vol. 115, no. 8, pp. 1004–1011, Feb. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648642.
74. S. Phelan et al., "Impact of weight loss on the metabolic syndrome," Int. J. Obes., vol. 31, no. 9, pp. 1442–1448, 2007, doi: 10.1038/sj.ijo.0803606.
75. M. U. Jakobsen et al., "Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies12," Am. J. Clin. Nutr., vol. 89, no. 5, pp. 1425–1432, 2009, doi: https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27124.
76. B. K. Kim, Y. H. Lim, S. G. Kim, Y.-M. Kim, and J. Shin, "Relationship between sodium intake and blood pressure according to metabolic syndrome status in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey," Blood Press. Monit., vol. 17, no. 3, 2012, [Online]. Available: https://journals.lww.com/bpmonitoring/fulltext/2012/06000/relationship_between_sodium_intake_and_blood.6.aspx
77. M. O. Weickert and A. F. H. Pfeiffer, "Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes1," J. Nutr., vol. 138, no. 3, pp. 439–442, 2008, doi: https://doi.org/10.1093/jn/138.3.439.
78. L. Azadbakht, P. Mirmiran, A. Esmaillzadeh, T. Azizi, and F. Azizi, "Beneficial Effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension Eating Plan on Features of the Metabolic Syndrome," Diabetes Care, vol. 28, no. 12, pp. 2823–2831, Dec. 2005, doi: 10.2337/diacare.28.12.2823.
79. S. Bertrais, J. P. Beyeme-Ondoua, S. Czernichow, P. Galan, S. Hercberg, and J. M. Oppert, "Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in

middle-aged French subjects," Obes. Res., vol. 13, no. 5, pp. 936–944, 2005, doi: 10.1038/oby.2005.108.
80. D. L. Swift, N. M. Johannsen, C. J. Lavie, C. P. Earnest, and T. S. Church, "The Role of Exercise and Physical Activity in Weight Loss and Maintenance," Prog. Cardiovasc. Dis., vol. 56, no. 4, pp. 441–447, 2014, doi: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.012.
81. T. S. Church et al., "Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes : A Randomized Controlled Trial," JAMA, vol. 304, no. 20, pp. 2253–2262, Nov. 2010, doi: 10.1001/jama.2010.1710.
82. C. J. Lavie, C. Ozemek, S. Carbone, P. T. Katzmarzyk, and S. N. Blair, "Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health," Circ. Res., vol. 124, no. 5, pp. 799–815, 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312669.
83. C. Kong et al., "Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes," Atherosclerosis, vol. 156, no. 2, pp. 373–378, Jun. 2001, doi: 10.1016/S0021-9150(00)00664-X.
84. N. A. Rigotti and C. Clair, "Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor," Eur. Heart J., vol. 34, no. 42, pp. 3259–3267, Nov. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eht352.
85. "citation-export."
86. R. S. Barua et al., "2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents," J. Am. Coll. Cardiol., vol. 72, no. 25, pp. 3332–3365, 2018, doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027.
87.E. R. De Oliveira e Silva et al., "Alcohol Consumption Raises HDL Cholesterol Levels by Increasing the Transport Rate of Apolipoproteins A-I and A-II," Circulation, vol. 102, no. 19, pp. 2347–2352, Nov. 2000, doi:

10.1161/01.CIR.102.19.2347.
88. Y. S. Yoon, S. W. Oh, H. W. Baik, H. S. Park, and W. Y. Kim, “Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults: the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey,” Am. J. Clin. Nutr., vol. 80, no. 1, pp. 217–224, 2004, doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.217.
89. K. Sun, M. Ren, D. Liu, C. Wang, C. Yang, and L. Yan, “Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: A metaanalysis of prospective studies,” Clin. Nutr., vol. 33, no. 4, pp. 596–602, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.003.
90. F. J. He, J. Li, and G. A. MacGregor, “Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure,” Cochrane Database Syst. Rev., no. 4, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD004937.pub2.
91. H. C. Kim et al., “2018 Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: Part Iepidemiology of hypertension,” Clin. Hypertens., vol. 25, no. 1, pp. 4–9, 2019, doi: 10.1186/s40885-019-0121-0. 92. E. Rhee et al., “2018 Guidelines for the management of dyslipidemia Cardiovascular disease in Koreans,” Korean J. Intern. Med., vol. 34, no. 4, pp. 723–771, 2019.
93. R. P. Mensink, P. L. Zock, A. D. M. Kester, and M. B. Katan, “Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials12,” Am. J. Clin. Nutr., vol. 77, no. 5, pp. 1146–1155, 2003, doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146.
94. L. Brown, B. Rosner, W. W. Willett, and F. M. Sacks, “Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a metaanalysis*,” Am. J. Clin. Nutr., vol. 69, no. 1, pp. 30–42, 1999, doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/69.1.30.
95. M. K. Hellerstein et al., “Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers.,” J. Clin. Invest., vol. 93, no. 1, pp. 265–272, Jan. 1994, doi: 10.1172/JCI116955.

96. K. Maeda, Y. Noguchi, and T. Fukui, “The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis,” Prev. Med. (Baltim)., vol. 37, no. 4, pp. 283– 290, 2003, doi: https://doi.org/10.1016/S0091-7435(03)00110-5.
97. D. R. Young et al., “Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association,” Circulation, vol. 134, no. 13, pp. e262–e279, Sep. 2016, doi: 10.1161/CIR.0000000000000440.
98. X.-R. Pan et al., “Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study,” Diabetes Care, vol. 20, no. 4, pp. 537–544, Apr. 1997, doi: 10.2337/diacare.20.4.537.
99. M. A. Martínez-González, J. Salas-Salvadó, R. Estruch, D. Corella, M. Fitó, and E. Ros, “Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study,” Prog. Cardiovasc. Dis., vol. 58, no. 1, pp. 50–60, 2015, doi: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.003.
100. S. Akter et al., “Dairy consumption is associated with decreased insulin resistance among the Japanese,” Nutr. Res., vol. 33, no. 4, pp. 286–292, 2013, doi: https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.01.009.
101. R. Rodriguez-Gutierrez et al., “Shared decision making in endocrinology: present and future directions,” Lancet Diabetes Endocrinol., vol. 4, no. 8, pp. 706–716, Aug. 2016, doi: 10.1016/S2213-8587(15)00468-4. 102. I. S. Ockene et al., “Effect of Physician-Delivered Nutrition Counseling Training and an Office-Support Program on Saturated Fat Intake, Weight, and Serum Lipid Measurements in a Hyperlipidemic Population: Worcester Area Trial for Counseling in Hyperlipidemia (WATCH),” Arch. Intern. Med., vol. 159, no. 7, pp. 725–731, Apr. 1999, doi: 10.1001/archinte.159.7.725