

أدوية الداء السكري 1

د. محمود الجوبي
محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

المداواة السريرية | Clinical Pharmacology

24/3/2022

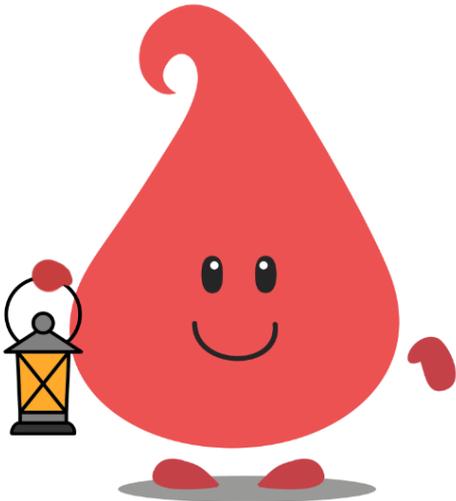
RB Medicine

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نعود إليكم أصدقاءنا بمحاضرة جديدة نبدأ فيها بتعريف الداء السكري وتديره باستعمال زمر دوائية مختلفة.. نأمل أن تنال إعجابكم *_
فلنبداً..

الفهرس

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
2	مقدمة عن الداء السكري
10	سير الداء السكري
13	أنواع الداء السكري
17	تدبير الداء السكري
19	الأنسولين
26	الأدوية اللا أنسولينية القابلة للحقن



ما أكثر الأشياء التي كان من السهل الإقدام عليها، لولا تلك الاعتراضات التي يتفنن الإنسان في ابتكارها لنفسه، وكثيراً ما حيل بيننا وبين هذا العمل أو ذلك لأننا قد سمعنا صوتاً من داخلنا أو من المحيطين بنا يقول لنا: إننا لن نقدر عليه. ولو لم نسمع هذا الصوت ونستجيب له لكشفت لنا التجربة عن نيته والفوز به.

مقدمة عن الداء السكري

مقدمة

- ❖ اضطراب استقلابي متعدد الأسباب، يتميز بارتفاع **مزمّن** في سكر الدم على الريق (الصيامي) إلى 126 ملغ/دل أو أكثر.
- ❖ ينجم عن اضطراب في تنظيم سكر الدم، حيث يلاحظ وجود:
 - i. **خلل في إفراز** (نقص أو غياب) الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس.
 - ii. **خلل في عمل** (مقاومة أو نقص حساسية المستقبلات) الأنسولين.
 - iii. المشاركة بين العاملين السابقين.
- ❖ وهو مرض مزمن يؤدي لاضطراب وقصور في وظائف الأجهزة والأعضاء المختلفة في العضوية لذا سمي بالداء السكري وأشيع ما يصيب السكري: الكلية، الدماغ، القلب، ويسبب الخشكريشات والقراحات.



سُمي الداء السكري Diabetes mellitus و هو مصطلح لاتيني، diabetes تعني الماء الجاري إشارة إلى كثرة التبول بكميات كبيرة و معنى كلمة mellitus العسل إشارة إلى مرور السكر مع البول

تصنيف الداء السكري

- ❖ يصنف الداء السكري حسب الجمعية الأمريكية للسكري ADA إلى 4 أشكال سريرية¹:
 - i. **الداء السكري من النمط I**: كان يدعى سابقاً الداء السكري **المعتمد على الأنسولين IDDM**، ويشكل 10٪ من المصابين بالداء السكري.
 - ii. **الداء السكري من النمط II**: وكان يدعى سابقاً الداء السكري **غير المعتمد على الأنسولين NIDDM**، ويشكل 90٪ من المصابين بالداء السكري.
 - iii. **الداء السكري الحاملي** Gestational diabetes (السكري من النمط الثالث).
 - iv. **الداء السكري الناجم عن أسباب أخرى**: وراثية، جينية، غدية، دوائية، إنتانية، مناعية².

¹ يهمننا منها أول نمطين.

² إضافة: السكري الباديء عند النضج (سكري الشباب الناضجين) MODY: وهو سكري من النمط الثالث يتميز اضطراب بالتحسس للغلوكوز أو إفراز الأنسولين وسببه طفرة جينية قاهرة ومسؤول عن 1 – 5٪ من حالات السكري ولا يترافق بارتفاع الغلوسيريدات الثلاثية ولا بمقاومة لعمل الانسولين.

I. Type 1 diabetes**II. Type 2 diabetes****III. Gestational diabetes mellitus****IV. Other specific types:**

- A. Genetic defects of β -cell function; MODY (maturity onset diabetes of the young; six genetic loci on different chromosomes)
- B. Genetic defects in insulin action (Type A insulin resistance, Lipotrophic diabetes, others)
- C. Diseases of the exocrine pancreas (Pancreatitis, Trauma/pancreatectomy, Neoplasia, Cystic fibrosis, Hemochromatosis)
- D. Endocrinopathies (Acromegaly, Cushing's syndrome, Glucagonoma, Pheochromocytoma, Hyperthyroidism, Somatostatinoma, Others)
- E. Drug or chemical induced (Glucocorticoids, Thyroid hormone, adrenergic agonists, Thiazides, Interferon)
- F. Infections (Congenital rubella, Cytomegalovirus, Others)
- G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes (Stiff-man" syndrome, Anti-insulin receptor antibodies, Others)
- H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes (Down syndrome, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Friedreich ataxia, Huntington chorea, Myotonic dystrophy, Porphyria, Prader- Willi syndrome, Others)

[Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. DIABETES CARE. volume 33. january 2010](#)

صورة عرضها الدكتور توضح تصنيف الداء السكري
(للاطلاع لم يقم الدكتور بقراءة السلايد)

مقارنة بين النمط الأول والنمط الثاني من الداء السكري

النمط الثاني	النمط الأول	
غالباً فوق الـ35	في الطفولة أو البلوغ	سن البدء
غالباً تظهر السمنة	غالباً يعاني من نقص التغذية	الحالة التغذوية وقت البدء
90-95% من مرضى السكري	5-10% من مرضى السكري	الانتشار
قوي	متوسط	الاستعداد الوراثي
<ul style="list-style-type: none"> عدم قدرة الخلايا بيتا على إنتاج كميات مناسبة من الأنسولين وجود مقاومة للأنسولين عيوب أخرى 	الخلايا بيتا تكون مدمرة، مزيلة إنتاج الأنسولين	الخلل الموجود

سكر الدم (الغلوكوز)

- ❖ الغلوكوز جزيئة قطبية تدخل للخلايا من خلال تراكيب بروتينية تدعى النواقل، وتكون:
 - ↳ معتمدة على الأنسولين (العضلات والنسيج الشحمي).
 - ↳ غير معتمدة على الأنسولين (الكبد، البنكرياس، الكلية، الأمعاء، RBCs...).
- ❖ من مركبات الكربوهيدرات (السكريات) لدينا النشاء الذي يتألف من عديدات السكاريد (أي جزيئات عديدة من الغلوكوز).
- ❖ سكر (غلوكوز) الدم الطبيعي لدى الإنسان من عمر 5 حتى الـ60 يتراوح بين 70-125 ملغ/دل.



الهرمونات التي تنقص سكر الدم Hypoglycemia	الهرمونات التي تزيد سكر الدم Hyperglycemia
الإنسولين الأميلين	الغلوكاغون الكورتيزول الأدرينالين السوماتوتروبين GH

البنكرياس

- ❖ يتميز البنكرياس أنه غدة خارجية الإفراز (الأنزيمات الهضمية) وداخلية الإفراز (هرمونات بيتيدية).
- ❖ تنتج الهرمونات البنكرياسية من خلايا تتوضع في جزر لانغرهانس، وهي:
 - ↳ **الخلايا β**: تنتج الأنسولين.
 - ↳ **الخلايا α**: تنتج الغلوكاغون.
 - ↳ **الخلايا δ**: تنتج السوماتوستاتين.
- ❖ تلعب هذه الهرمونات دوراً هاماً في ضبط العمليات الاستقلابية في الجسم خاصة تنظيم سكر الدم.
- ❖ ومن الهرمونات البنكرياسية:
 - ↳ الأنسولين.
 - ↳ الأميلين.
 - ↳ الغلوكاغون.
 - ↳ المتعدد الببتيد البنكرياس (ينقص الشهية).
 - ↳ السوماتوستاتين (ينقص معدل امتصاص الطعام في الأمعاء).



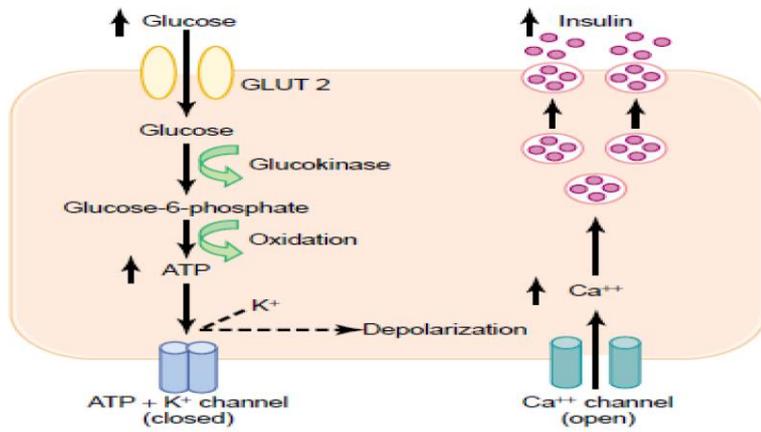
أضف قيمة عاطفية لكل ما هو محيط بك،
لجعله أكثر إيجابية.

العلاقة بين مستوى السكر في الدم وإفراز الأنسولين (سلايدات)

- ❖ الارتفاع في مستوى سكر الدم يزيد من إفراز الأنسولين إلى حد معين وذلك من خلايا بيتا.
- ❖ الأنسولين بدوره يزيد إدخال السكر للكبد والعضلات وخلايا أخرى، منقصاً مستوى السكر في الدم للحدود الطبيعية.

جزء الأنسولين البشري:

- الـ Preproinsulin عبارة عن طليعة غير فعالة يتحول إلى الـ Proinsulin بواسطة Signal Peptidases.
- وبدوره يتحول الـ Proinsulin إلى Insulin بإزالة الببتيد سي Peptide C.



صورة توضح كيف أن
زيادة الغلوكوز تؤدي
إلى زيادة إفراز
الأنسولين

مستقبلات الأنسولين

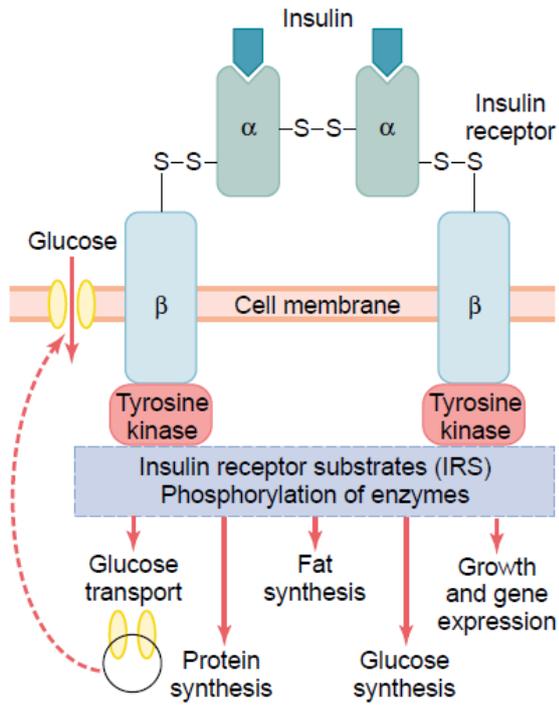
❖ يقوم الأنسولين عبر مستقبلاته بكل مما يلي:

1. نقل الغلوكوز إلى داخل العضلات والنسج الشحمية.
2. زيادة اصطناع الغليكوجين.
3. تثبيط استحداث الغلوكوز.
4. تثبيط انحلال الدسم وزيادة في تشكيل ثلاثيات الغليسريد.
5. تنبيه نواقل الشوارد الغشائية المعتمدة على الطاقة Na^+/K^+ ATPase.
6. حث الخلايا على النمو.

❖ يرتبط الأنسولين إلى تحت الوحدة a من المستقبل، مما يسبب فسفرة ذاتية للوحدة b من المستقبل، التي بدورها تقوم بتفعيل التيروسين كيناز.

❖ يبدأ مستقبل التيروسين كيناز المفعّل خلال داخل خلوي من عملية الفسفرة يمكنه أن يسبب زيادة أو نقصان في وظائف الأنزيمات المختلفة.

❖ ومن ضمن هذه الأنزيمات لدينا ركائز مستقبل الأنسولين، التي تقوم بتواسط تأثيرات الأنسولين على كل من الغلوكوز والدهون والبروتينات التي تتدخل في العمليات الاستقلابية.

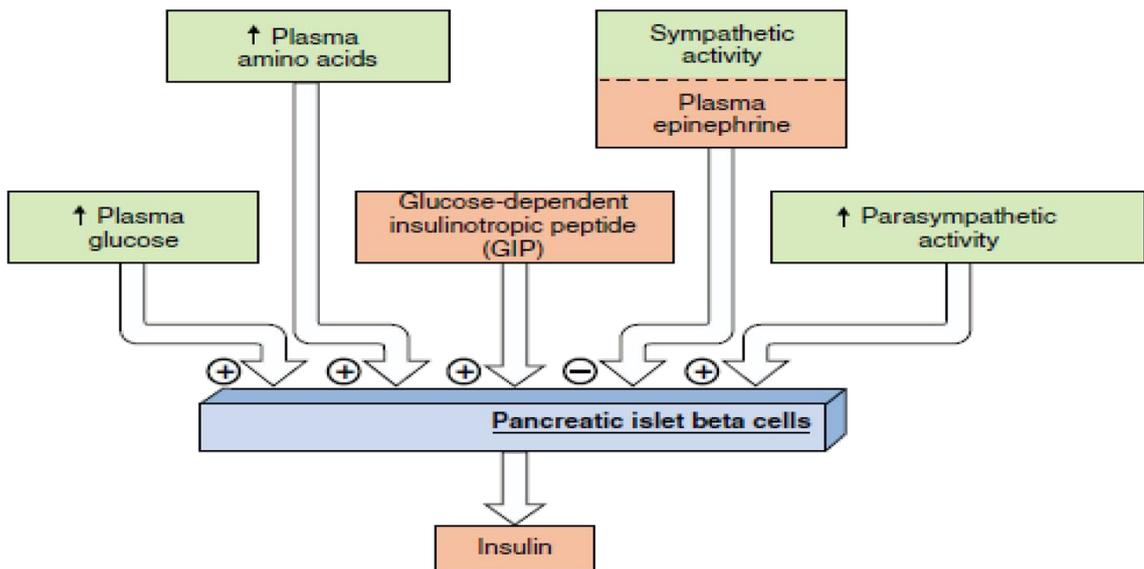


صورة عرضها الدكتور توضح ما سبق



التحكم بإفراز الأنسولين

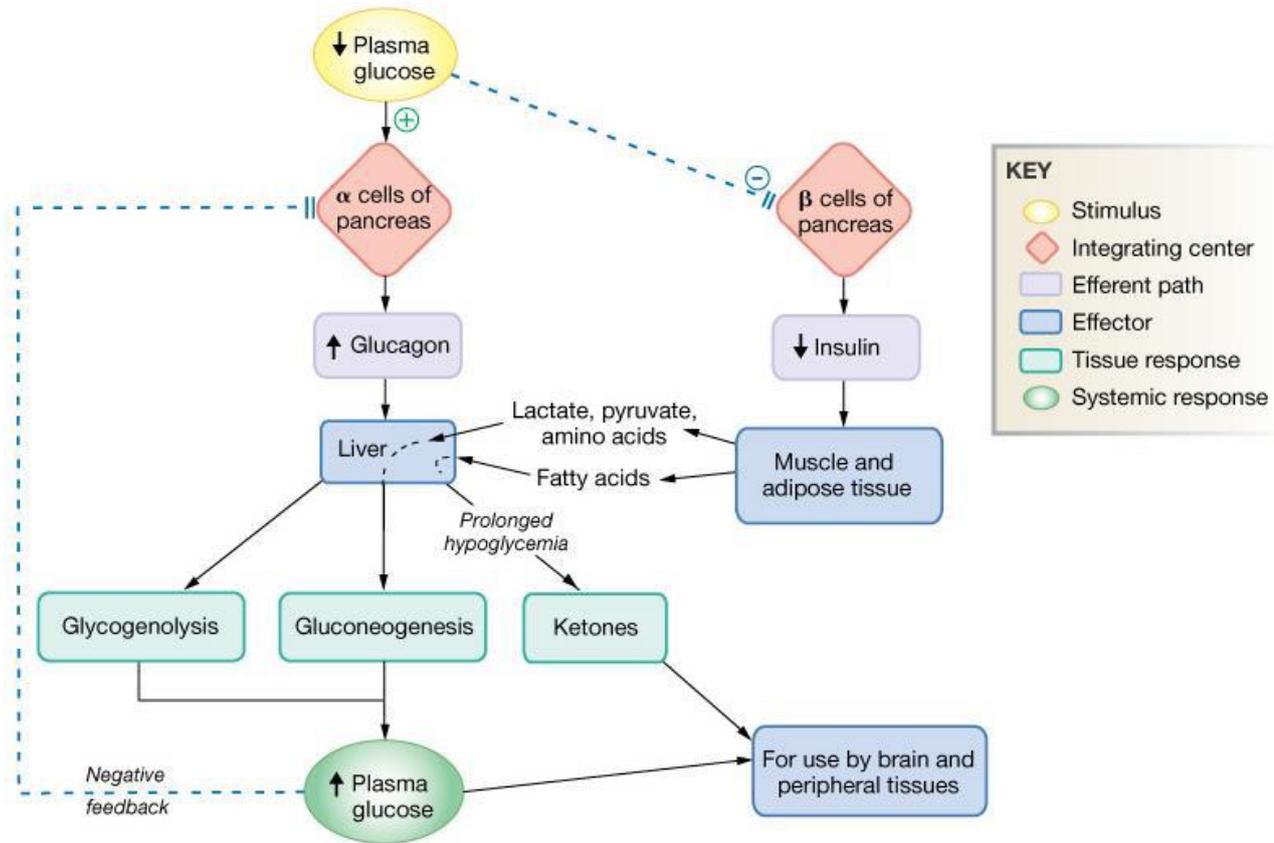
- ❖ في المستويات الطبيعية لسكر الدم (أي حوالي 80-90 ملغ/100 مل) يكون معدل إفراز الأنسولين أصغرياً (أي حوالي 25 نانو غرام في الدقيقة لكل كيلوغرام من وزن الجسم).
- ❖ أي بسمتوى يكون التأثير النشط الفيزيولوجي أصغرياً.
- ❖ يوجد الكثير من العوامل التي تلعب دوراً إيجابياً أو سلبياً في تنظيم إفراز الأنسولين:
 1. غلوكوز الدم (+).
 2. الحموض الأمينية في البلازما (+).
 3. هرمون الـ GIP^3 (+).
 4. النشاط النظير الودي (+).
 5. النشاط الودي (مستوى الإبينفرين في الدم) (-).



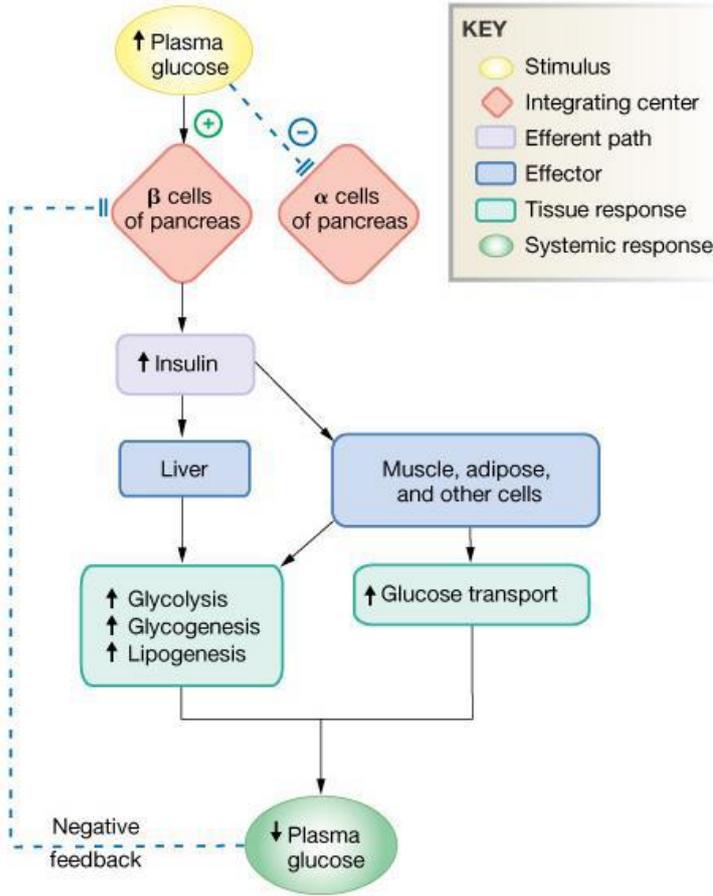
³ Gastric Inhibitory Peptide or Glucose Insulintropic Peptide

استجابة الخلايا الهدف لزيادة أو نقصان مستوى الأنسولين

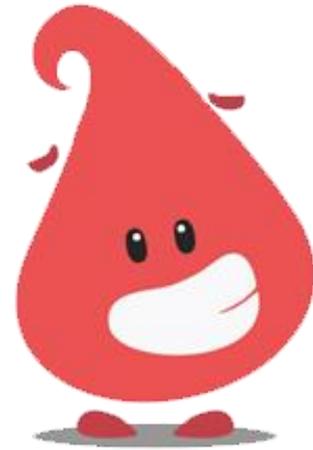
نقصان الأنسولين	زيادة الأنسولين	الخلية
1. تحرير الغلوكوز للخارج بسبب زيادة هدم الغليكوجين وتفعيل عمليات استحداث السكر 2. اصطناع وتحرير الكيتون	1. قبط الغلوكوز 2. توقف اصطناع الكيتون 3. زيادة اصطناع الغليكوجين والشحوم الثلاثية	الكبد
1. نقص قبط واستخدام الغلوكو. 2. زيادة هدم الشحوم الثلاثية وتحرير الغلوكوز والحموض الدسمة	1. زيادة قبط واستخدام الغلوكوز 2. زيادة اصطناع الشحوم الثلاثية	النسيج الشحمي
1. نقص قبط واستخدام الغلوكوز 2. زيادة هدم الغليكوجين والبروتين 3. تحرير الحموض الأمينية 4. قبط واستخدام الحموض الدسمة	1. زيادة قبط واستخدام الغلوكوز والحموض الأمينية 2. زيادة اصطناع الغليكوجين والبروتين	العضلات



صورة توضح تأثير الغلوكاغون المعاكس للأنسولين حيث يرفع سكر الدم عبر إفرازه من خلايا α نتيجة التنبيه بانخفاض سكر الدم. ويؤدي الغلوكاغون على مستوى الكبد لزيادة استحداث السكر وزيادة انحلال الغليكوجين وزيادة إنتاج الكيتون.

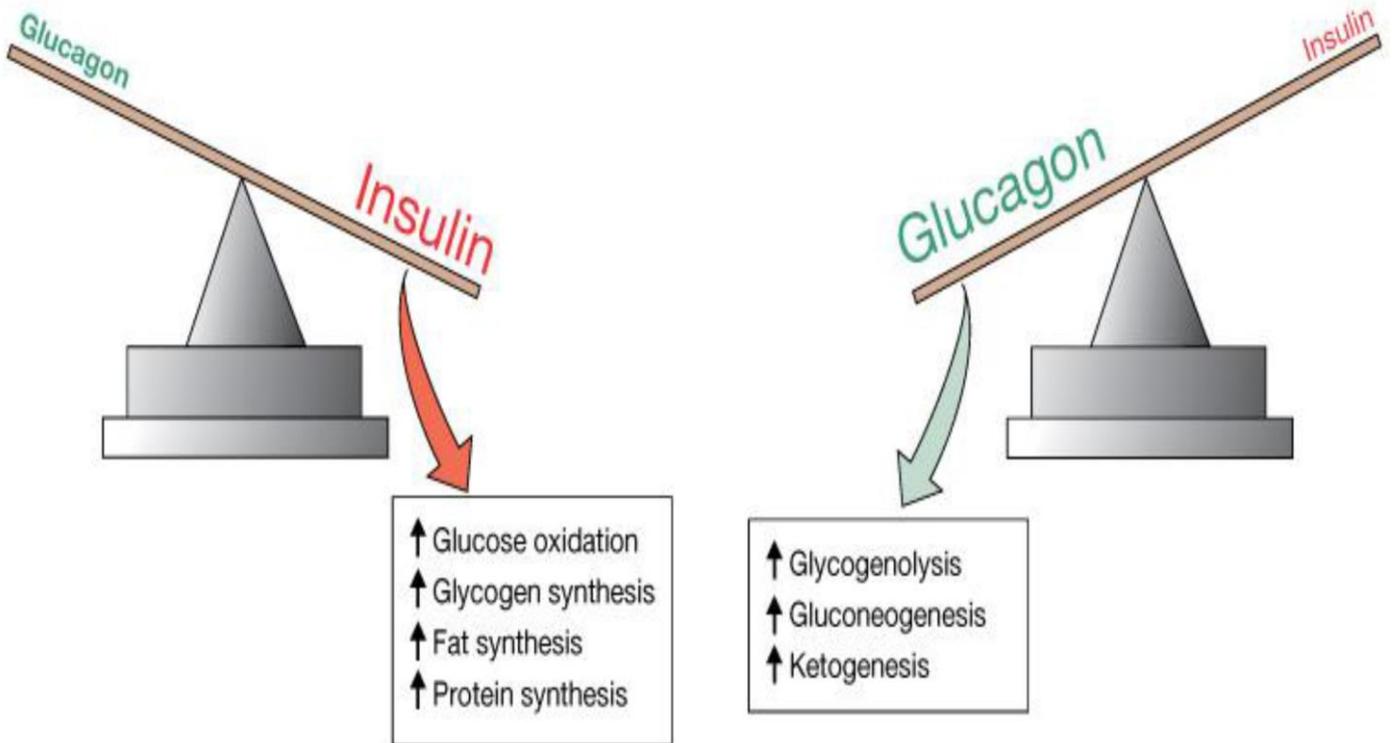


صورة من سلايدات توضح آلية تأثير الأنسولين والتلقيم الراجع الخاص به (لم يتطرق لها الدكتور)



(a) Fed state: insulin dominates

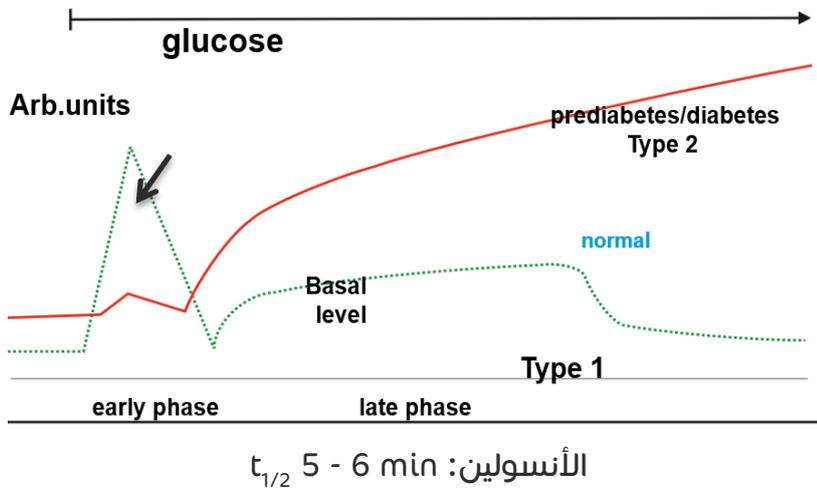
(b) Fasted state: glucagon dominates



التوازن الاستقلابي بين الهرمونات البنكرياسية (الأنسولين والغلوكاغون)

تحرر الإنسولين عند إعطاء مقدار ثابت من الجلوكوز

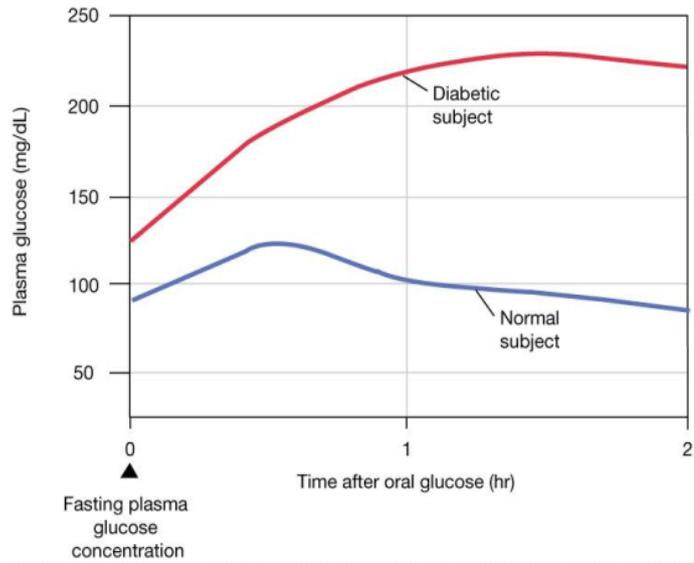
- ❖ يمر إفراز الإنسولين عند الأضحاء بمرحتين Early Phase + Late Phase (الرسم المنقط هو الطبيعي المشار بسهم له):
 - ✎ في الطور الباكر: يوجد قمة لإفراز الأنسولين (بعد الوجبة الطعامية).
 - ✎ في الطور المتأخر: نلاحظ عودة الأنسولين للمستوى القاعدي على مدار اليوم.
- ❖ أما عند السكريين:
 - ✎ في النمط I: لا يوجد نهائياً إفراز للإنسولين (نتيجة التخرب بجزر لانغرهانس).
 - ✎ النمط II: يوجد إفراز لكنّه أقل من الطبيعي، نلاحظ في المرحلة الباكرة أنّ القمة أقل من الطبيعي، ثم يليها ارتفاع مستمر في المرحلة المتأخرة.
- ❖ إن الإفراز القاعدي هو تقريباً (2-1) وحدة/الساعة، مستمر على مدى 24 ساعة، يضاف له حوالي 4-6 وحدات لكل وجبة طعامية.
- ❖ والإفراز الإجمالي = الإفراز القاعدي + الإضافي عند الوجبات (4-6 وحدات لكل وجبة)
- ❖ يعادل تقريباً 36 وحدة باليوم ($3 \times 4 + 24 \times 1 = 36$ وحدة)، ويزداد الإفراز بشكل ملحوظ عند إعطاء السكر.



اختبار تحمل الجلوكوز

- ❖ تذكرة: يتم الاختبار في الصباح بعد امتناع المريض عن تناول الطعام لمدة (8 ساعات)، وأول ما يتم فعله هو سحب عينة دم لقياس سكر الدم الصيامي (القاعدي) ومن ثم يتم إعطاء 75 غ من الجلوكوز المحلول ضمن ماء.
- ❖ يعتبر مشخّص للسكري عند تجاوز السكر (بعد ساعتين من إعطاء المحلول) لـ 200 مغ/دل، وطبيعي عندما يكون أقل من 140 مغ/دل، ويدل على اضطراب تحمل السكر (ما قبل السكري) عند القيمة ما بين 140-200 مغ/دل.
- ❖ عند الأضحاء: يرتفع سكر الدم لذروته بعد نصف ساعة، ويعود لمستواه المصلي الطبيعي في نهاية الساعتين.
- ❖ عند السكريين: يرتفع تدريجياً ليصل للذروة بحدود الساعة تقريباً و تستمر المستويات العالية للجلوكوز.

مخطط يوضح نتائج اختبار تحمل
الغلوكوز عند الأصحاء والسكريين

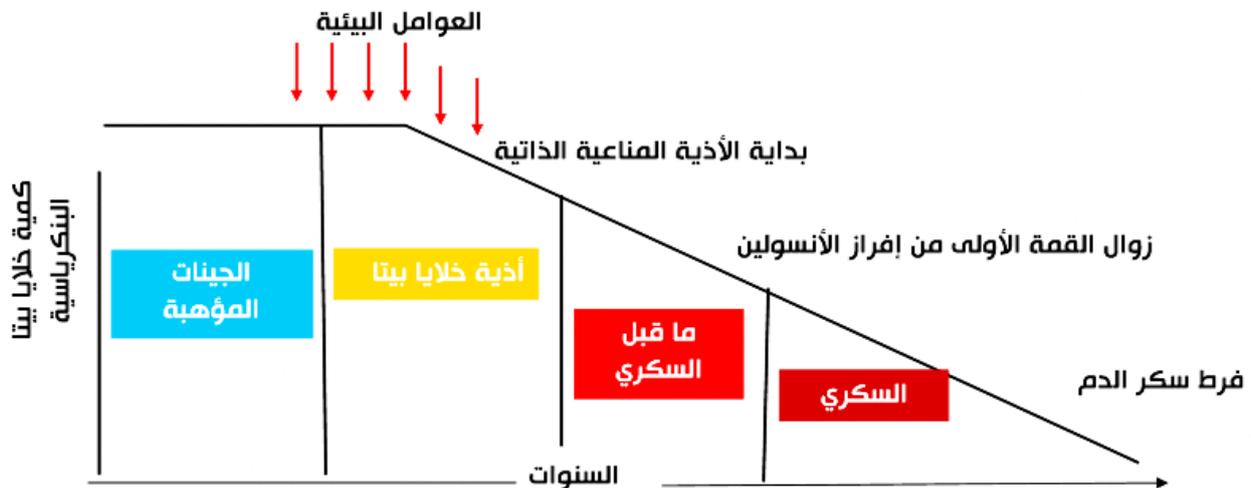


سير الداء السكري

الداء السكري من النمط الأول

تابع مع المخطط:

- ❖ تتطور الفيزيولوجيا المرضية عادةً خلال **5-10 سنوات** وسطيًا على عدة مراحل قبل الوصول لمرحلة السكري النهائي وظهور أعراضه السريرية (غالباً بمرحلة الطفولة childhood).
- ❖ وتلعب **الآلية المناعية الذاتية** الدور الأساسي في تطور هذا النمط:
- i. في البداية، يبدأ **تخريب خلايا بيتا** في جزر لانغرهانس، إذ يكون لدى هؤلاء المرضى استعداد **وراثي** للإصابة بالداء السكري، وقد تفاقم الإصابات الفيروسية أو ارتكاسات مناعية ذاتية متواسطة بالخلايا التائية هذا الاستعداد (حيث تشكل أجسام ضدية تخرب خلايا بيتا في البنكرياس)، وتمتد هذه الفترة لسنوات.
- ii. وعندما تزول لديه القمة الأولى لإفراز الأنسولين، يصل لمرحلة **ما قبل الداء السكري**.
- iii. ثم يحدث **فرط سكر الدم** ويصل المريض للداء السكري الفعلي.



محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري لسير الداء السكري من النمط

أسبابه:

- ✘ وراثية، بيئية، مناعية، تسممات أو فيروسات.
- ✘ وتأزر أكثر من عامل يزيد من إمكانية حدوث وتطور الإصابة بالداء السكري.

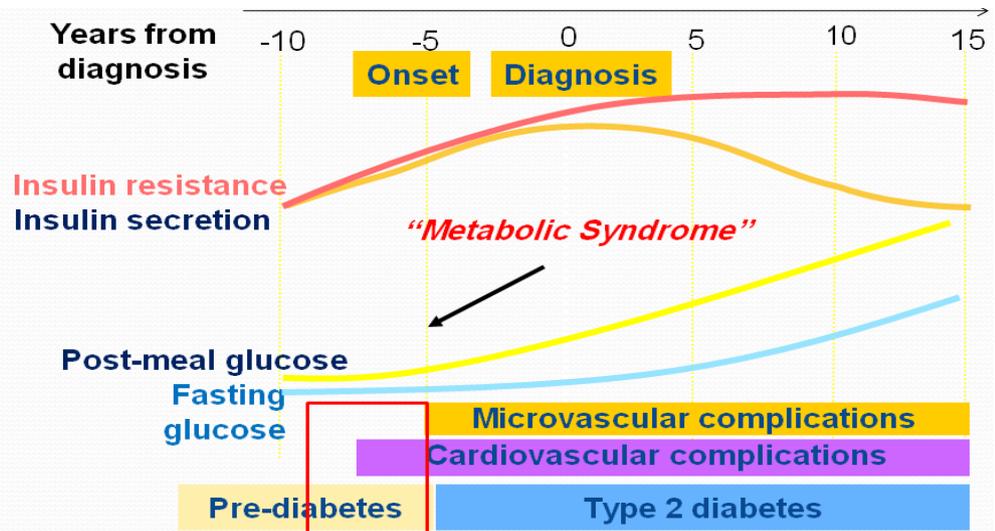
الداء السكري من النمط الثاني

✦ تُكتشف معظم الحالات **صدفةً** أثناء إجراء أحد اختبارات السكر لسبب ما. ويبدأ المرض على شكل زيادة في المقاومة للإنسولين (أي خلل بمستقبلاته) وذلك لأكثر من 10 سنوات **قبل التشخيص**، وتلعب **الوراثة** الدور الأساسي في هذا النمط:

- بدايةً، يرتفع الأنسولين استجابة لارتفاع السكر، ولكن فيما بعد كلما ازدادت المقاومة للأنسولين يتناقص إفرازه (يُرسل تلقيم سلبي إلى خلايا بيتا لإيقاف إفرازه، فلا جدوى منه).
- مرحلة ما قبل السكري Pre-Diabetes، أو المرحلة الممهدة له: حيث يزداد الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية post-meal glucose ويتأخر بعودته لمستوياته الطبيعية (هذه المرحلة تسبق الزيادة في مستويات السكر الصيامي)، وتمتد من 5 سنوات إلى 10 سنوات.
- تبدأ الاختلالات القلبية الوعائية **قبل أكثر من 5 سنوات في مرحلة ما قبل السكري** (لاحظ المخطط).
- مرحلة قبل 5 سنوات: تعتبر بدء الداء السكري نمط 2، حيث تبدأ المتلازمة الاستقلابية والاختلالات الوعائية الدقيقة (البدانة، ارتفاع سكر الدم للحد الأعلى الطبيعي، ارتفاع الشحوم LDL، ارتفاع الضغط الشرياني).

✦ يتم التشخيص عادة عند المرحلة (0)، حيث يرتفع سكر الدم الصيامي عن الحد الطبيعي.

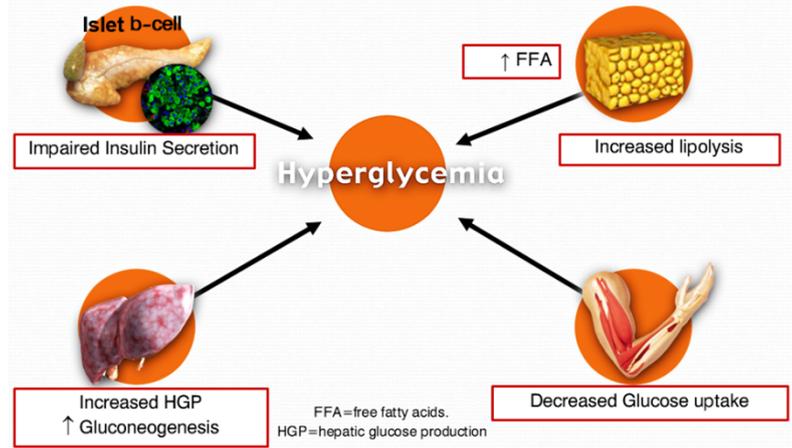
نلاحظ على المخطط بدء الاختلالات القلبية الوعائية من مرحلة ما قبل السكري، وأنه مع تقدم الوقت تزداد المقاومة للأنسولين وينقص إفرازه كما يتم التشخيص عادة عند ارتفاع السكر الصيامي عن الحد الطبيعي (يرجى العودة للـ PDF لوضوح الصورة)



أسباب ارتفاع سكر الدم في النمط الثاني من الداء السكري

- ✍ **خلل بإفراز الأنسولين:** نقص بإفراز الأنسولين أو مقاومة للأنسولين (آليات السكري).
- ✍ زيادة استحداث الجلوكوز في الكبد.
- ✍ زيادة انحلال الدسم، وبالتالي زيادة الحموض الدسمة الحرة.
- ✍ نقص قبض الجلوكوز من العضلات.

أسباب ارتفاع السكر



توضيح من كلام الدكتور يخص النمط الثاني:

- في البداية يكون مستوى الأنسولين طبيعياً و تكمن المشكلة في نقص حساسية مستقبلاته.
- يؤدي تطور الحالة المرضية دون علاج إلى تنبيه خلايا بيتا لإفراز المزيد من الأنسولين فندخل في حلقة معيبة (لأن المشكلة على مستوى المستقبلات) ونلاحظ حينها ارتفاع سكر الدم وارتفاع تركيز الأنسولين.
- يؤدي ذلك على المدى الطويل إلى نقص قدرة خلايا بيتا على إفراز الأنسولين.
- مما يفسر تحول القسم الأكبر من حالات النمط الثاني إلى حالات تحتاج للأنسولين.

عوامل الخطورة في الداء السكري⁴

- عوامل وراثية:** خاصة في النمط الثاني، وهي عوامل **غير قابلة للتعديل** بعكس العوامل الأخرى.
- عوامل غذائية:** البدانة⁵ (BMI > 35) في النمط الثاني أيضاً (قابل للتعديل).

4 مقولة " أكل ربة صار معو سكري" خاطئة لأن نقص الأنسولين أو ارتفاع مقاومة الأنسولين يكون تدريجياً.
5 يوجد اشخاص بدينين وليس لديهم سكري (ذكر الدكتور شخص وزنه ٢٠٠ كيلو غرام وليس له سكري) والسبب أن استجابة هؤلاء الأشخاص للأنسولين تكون جيدة.

- C. **عامل مناعي:** إذ تؤدي العدوى الفيروسية (كوكساكي، روبيلا .. إلخ) إلى تشكل أجسام ضدية تهاجم خلايا بيتا في جزر لانغرهانس في البنكرياس.
- D. **الشدة:** يرفع التعرض للشدة سكر الدم حتى عند غير السكريين بسبب التنبيه الودي المرافق، لكنه قد يعود طبيعياً بزوال الشدة (تدخل العمليات الجراحية تحت مفهوم الشدة أيضاً)، ولا نعتبر الشخص سكرياً إلا بعد زوال الشدة خوفاً من الآثار غير المرغوبة لأدوية السكري.

أنواع الداء السكري

الداء السكري نمط 1 (المعتمد على الإنسولين)

العلامات والأعراض:

⚡ ناجمة عن الاضطراب في استقلاب الكربوهيدرات، وتشمل:

- × العطش الشديد (السهاف) Polydipsia.
- × تعدد البيلات Polyuria.
- × السكر في البول Glycosuria، عند تجاوز العتبة الكلوية 180 ملغ/دل.
- × الجوع الشديد Polyphagia مع نقص وزن في معظم الحالات.

مميزاته:

- ❖ **بدء فجائي > 30 سنة،** أي يصيب الشباب والأطفال غالباً (سكر شبابي).
- ❖ يحدث إثر **عدوى فيروسية** أو شدة أو خلل في (chrom. 11، chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8) insulin gene - (خلل وراثي).
- ❖ ممكن أن يُشاهد ارتشاح جزر لانغرهانس بوحيدات النوى.
- ❖ قد تتواجد أجسام ضدية لخلايا جزر لانغرهانس.
- ❖ تتطور العلامات **عندما يتخرب 80% من خلايا بيتا** في جزر لانغرهانس، وبالتالي تظهر الأعراض بشكل واضح (تلف في الجزر ولا يوجد إنسولين أبداً).

إمراضيته (بالـ 100,000 من السكان/سنة):

- ❖ في الولايات المتحدة 18 مريضاً.
- ❖ في المملكة المتحدة 17 مريضاً.
- ❖ في فرنسا 8 مرضى.
- ❖ في اليابان مريض واحد.

الداء السكري نمط 2 NIDDM (غير المعتمد على الإنسولين)

- ❖ ارتفاع مزمن غير طبيعي للغلوكوز في الدم.
- ❖ **90%** من مرضى السكري نمط 2 **يدينيين** وذلك غالباً بسبب مقاومة العضوية لتأثيرات الأنسولين.
- ❖ **10% غير يدينيين** وغالباً السبب نقص إنتاج الأنسولين من البنكرياس.
- ❖ سن البدء **< 40 سنة**، مع وجود حالات مشخصة حالياً بعمر أبكر بكثير.

ميزاته:

- ❖ نقص في كتلة جزر لانغرهانس حتى 50%.
- ❖ نقص إفراز الأنسولين (الآلية الأغلب لدى المرضى **النحليين** المصابين بهذا النمط).
- ❖ نقص عدد مستقبلات الأنسولين بالعضلات والخلايا الشحمية.
- ❖ عوز نسبي في الأنسولين.
- ❖ **مقاومة نسبية للأنسولين** وخاصة عند **اليدينيين** المصابين بهذا النمط.
- ❖ زيادة إنتاج الكبد للغلوكوز، وزيادة انحلال الدسم، ونقص قبط العضلات للغلوكوز.

أعراضه:

- ❖ ارتفاع سكر الدم.
- ❖ تعدد بيلات.
- ❖ عطاش وجفاف فم.
- ❖ تشوش رؤية.
- ❖ إنتانات جلدية.
- ❖ تعب ووهن.
- ❖ مذل Paresthesia.

المقاومة للأنسولين:

❖ الأسباب:

- الوراثة.
- البدانة ونقص النشاط الفيزيائي.
- التقدم بالعمر.
- الأدوية.
- اضطرابات نادرة.

❖ النتائج:

- الداء السكري نمط 2.
- اضطراب شحوم الدم.
- ارتفاع الضغط الشرياني.
- تصلب الشرايين.

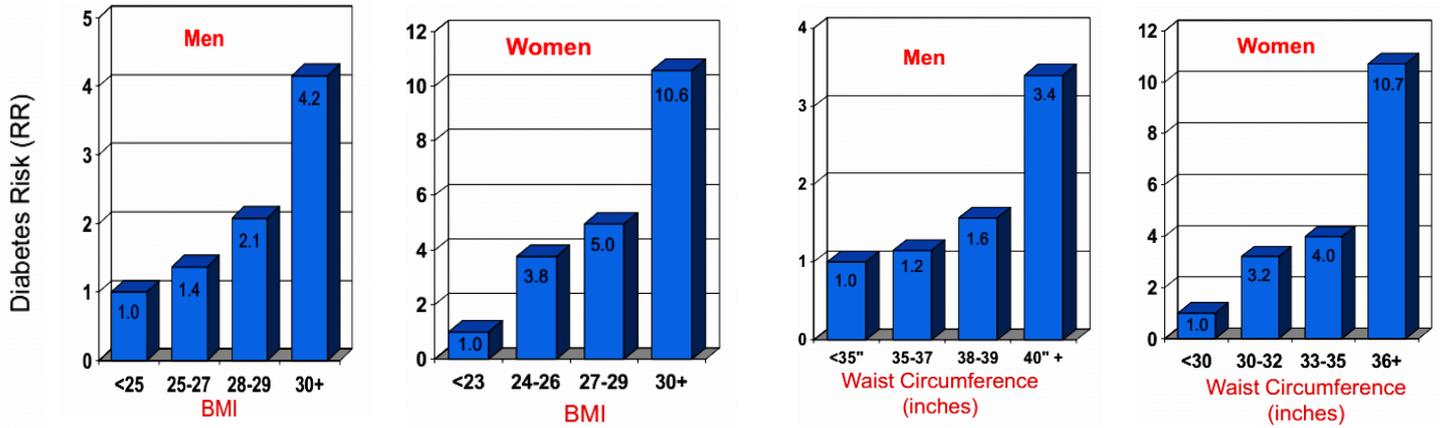
- ❖ إذاً: السكري نمط 2 هو نتيجة لمقاومة الأنسولين، وقد تتطور المقاومة للأنسولين عند مرضى النمط الأول بعد فترة من العلاج بالأنسولين.

علاقة البدانة بالداء السكري نمط II:

❖ من خلال الدراسات الإحصائية وجدت علاقة بين BMI والسكري نمط II، وتمت المقارنة بين الذكور والإناث وكانت النتيجة ممثلة بالتالي (تابع مع الصور في الصفحة التالية):

❖ إذا أخذنا BMI (وهي كتلة النسيج الشحمي تحت الجلد المتوزعة بكل أنحاء الجسم) نلاحظ **أنه بزيادة BMI يزداد خطر الإصابة بالسكري نمط II**، تكون أوضح عند الإناث من الذكور، فإذا كان BMI عند الذكور أكثر من 30 يكون الخطر النسبي 4.2، أما عند النساء فاعتباراً من BMI 24-26 يكون الخطر النسبي 3.8، ويصبح عشر أضعاف عند BMI 30 أو أكبر.

❖ تكمن الخطورة الأكبر في **البدانة المركزية** (الحشوية) **وتقاس بمحيط الخصر**، وهو المعيار الأفضل، حيث أنه نلاحظ بزيادة محيط الخصر يزداد خطر الإصابة بالداء السكري نمط II، فإذا كان محيط الخصر عند الرجال أكبر من 40 إنش (100 سم) فإن الخطر النسبي يكون 3.4، أما بالنسبة للنساء فإذا كان محيط الخصر 30-32 إنش يكون الخطر النسبي 3.2، وعند محيط الخصر الأعلى يزيد الخطر النسبي ليصبح 10.7.

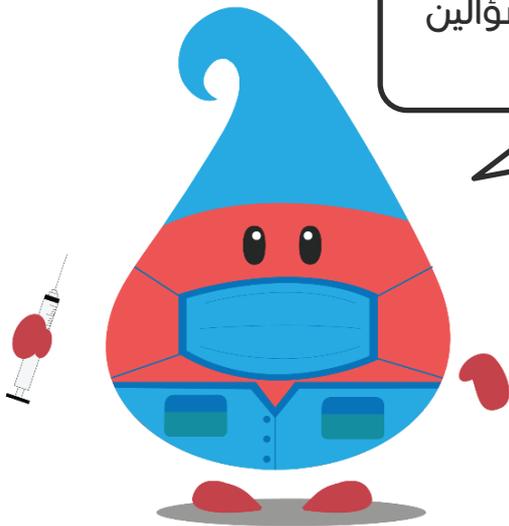


تشخيص الداء السكري

عندما تشك بوجود السكري لدى مريض أتك للعيادة تسأله سؤاليين

هل تشعر بالتعب والإرهاق بجسدك؟

ما عدد مرات التبول خاصة في الليل؟ والسؤال عن السهاف.



- ❖ عيار **سكر الدم الصيامي** (على الريق)⁶ حيث يجب أن يكون أكثر من 126 ملغ/دل، في قياسات متعددة، إذ نحتاج لارتفاع مزمن وليس ارتفاعاً لمرة واحدة.
- ❖ سكر الدم العشوائي (في أي ساعة بعد الطعام).
- ❖ اختبار تحمّل الجلوكوز الفموي OGTT (يتم إعطاء المريض 75 غرام من الجلوكوز ومن ثم نقيس سكر الدم بعد مرور 2 ساعة).
- ❖ قيمة الهيموغلوبين السكري HbA1c حيث يعطينا معلومات عن سكر الدم في الأشهر **الثلاثة** الأخيرة، فإذا كانت النتائج:

- أقل من 6% ← المريض غير سكري.
- بين 6 - 7% ← مريض سكري مضبوط بشكل جيد Diabetic with good control.
- أكثر من 8% ← مريض سكري غير مضبوط Diabetic out of control.

الخضاب الجلوكوزي:

- يتشكل من تفاعل الجلوكوز مع النهاية الامينية للحموض الامينية لكثا سلسلتي بيتا في جزئيء الخضاب (تفاعل الجلوكزة)
- يعتبر ارتباط الجلوكوز مع الخضاب غير عكوس، لذا فان عمر Hba1c المتشكل يوازي عمر الكرية الحمراء (3 شهور أي حوالي 90-120 يوم)
- يستخدم لتقييم ضبط السكر عند مرضى السكري فهو يعكس حالة ضبط السكر خلال 6-8 أسابيع (3 أشهر السابقة)
- يعد من معايير تشخيص الداء السكري عند البالغين وليس الأطفال
- يتأثر عياره بالامراض الدموية المختلفة زيادة او نقصان
- الارتفاع بقيمته بمعدل 1% يقابله ارتفاع الجلوكوز بمعدل 36 ملغ/دل

القيم المخبرية لتشخيص مرحلة ما قبل السكري ومرحلة الداء السكري

اختبار تحمل الجلوكوز بعد ساعتين 2-Hour Glucose Challenge Test	اختبار سكر الدم الصيامي Glucose Fasting Plasma test (FPG)	
تحت 140 ملغ/دل	تحت 100 ملغ/دل	المقبول
140-199 ملغ/دل (IGT)	100-125 ملغ/دل (IFG)	ما قبل الداء السكري
200 ملغ/دل أو أعلى	126 ملغ/دل أو أعلى	الداء السكري

⁶ السكر والشحوم نعايرهم بحالة الصيام لتأكيد تشخيصهم.

ملاحظات:

- ❖ إذا كانت نتيجة اختبار السكر الصيامي فوق ال ١٢٦
- ↳ نعيد الاختبار لأنه قد يكون خاطئ.
- ↳ نجري اختبار تحمل الجلوكوز
- ❖ أفضل مشعر لمراقبة السكر عند مريض السكري هو الخضاب الجلوكوزي.

اختلالات الداء السكري

7. تصلب الأوعية الدموية الكبيرة:

- ❖ أمراض الشرايين الإكليلية، السكتة الدماغية، قصور التروية في القدم (قدم سكرية)⁷.

2. تصلب الأوعية الدموية الصغيرة:

- ❖ أمراض شبكية، كلوية، عصبية محيطية، تقرح جلدي، إنتانات (المخاطيات بشكل خاص).
- ❖ يوجد 5 مراحل تمر بها الكلية نتيجة السكري بالتدرج لتصل القصور النهائي وهي:
 - A. الطور البدئي وفيه يزداد الرشح الكبي
 - B. البيلة الألبومينية الزهيدة
 - C. البيلة الألبومينية الصريحة
 - D. نفروز (تناذر كميل ستيل ويلسون)
 - E. القصور الكلوي يتطور بعد 5 سنوات من البيلة البروتينية العيانية
- ❖ دائماً الإصابة الكلوية حتمية بعد ١٠ - ١٥ سنة، لكن قد يموت المريض قبل ذلك ولا نلاحظ هذه التغيرات

تذكر: الرقم السحري للسكري بالكلية 180 وهي العتبة الكلوية للسكر بعد هذا الرقم يبدأ السكر بتخريب الكبد.

نتائج زيادة الجلوكوز الضارة (سلايد)

1. إدرار أوزمولي:

- ❖ تجاوز جلوكوز الدم 1.8 g/l يؤدي إلى إدرار أوزمولي وفقدان الماء والحموض الأمينية والشوارد.

2. تسكر مفرط:

- ❖ عند زيادة الجلوكوز الدموي فإنه يؤثر بوظيفته الأدهيدية مع وظيفة الأمين للحموض الأمينية فيشكل أساس شيف (Schiff)، والهيموغلوبين السكري هو مثال على ذلك.

⁷ قد تكون القرحة السكرية قاتلة عند حدوث إنتان ثم إنتان دم.

3. تراكم السوربيتول:

❖ يتحول الغلوكوز بتأثير Aldolase Reductase إلى Sorbitol وتحوله إلى فركتوز يتم بصعوبة. يتراكم السوربيتول والفركتوز في النسيج وهذا يؤدي إلى عوز بالـ inositol وبالتالي تبدل في القدرة التأكسدية الإرجاعية في الخلية باتجاه الإرجاع.

تدبير الداء السكري

أهداف معالجة الداء السكري

- ☒ إن الهدف الرئيسي لأي مرض دوماً هو الشفاء التام، ولكن هذا الأمر غير ممكن في الداء السكري لأن الأذية غير قابلة للتراجع، وبالتالي فإن أهداف معالجة الداء السكري هي:
 - ✓ تحقيق حياة أفضل للمريض.
 - ✓ السيطرة على الأعراض.
 - ✓ إبعاد (تأخير) الاختلالات وتحاشيها.
- ☒ إعادة توازن السكر الدموي إلى وضعه الطبيعي.
- ☒ مراقبة الغلوكوز في الدم، والغلوكوز والكيتون في البول.

يتم تدبير الداء السكري عن طريق:

7. المحافظة على التوازن الطبيعي للسكر الدموي مع الانتباه إلى ضبط الضغط الشرياني ومنع التدخين، ويتم المحافظة على هذا التوازن من خلال:

- ✓ ضبط الوارد الغذائي (الحمية).
- ✓ النصائح الصحية: رياضة، نمط الحياة .. إلخ.
- ✓ استعمال الأدوية.

2. الحمية: 8

- ✓ ضبط الوزن بحيث يكون الـ BMI بين 18.5 – 24.9.
- ✓ إنقاص وارد الدسم.

⁸ دائماً ببداية علاج مريض السكري نضع يالنا تعديل نمط الحياة وخاصة مريض ما قبل السكري، و الحمية هامة جدا في ضبط السكري و بعدها تأتي الادوية المساعدة

✓ وارد **طبيعي** من البروتينات: في النمط 1 يكون المريض في طور النمو وبالتالي هو بحاجة للبروتين، بينما في النمط 2 يحدث لدى المريض إدرار أوسمولي (يخسر البروتينات في البول) وبالتالي هو بحاجة لتعويض ما يخسر من بروتينات.

✓ وارد **كربوهيدرات يغطي 50%** من الطاقة الكلية، حيث أن الحمية **لا تتضمن إيقاف السكر**، فهو خطأ كبير لأن الخلايا تحتاجه وخصوصاً الخلايا الدماغية.

عملياً أكثر شيء يؤذي مريض السكري هو السكر الأبيض الصرف مثل سكر الشاي، الحلويات، الخبز، الرز، تأتي الشحوم في الدرجة الثانية (تذكر يوجد سبيل مشترك بين استقلاب الشحوم والداء السكري) لذلك عند علاج السكري نضبط الشحوم مع السكر

3. زيادة النشاط (فيزيائي) (فعالية حركية).

✓ إن الهدف في علاج الداء السكري هو أن نصل إلى المعايير التالية:

mg / dl 130 - 90	سكر الدم الصيامي FPG
% 7 >	الهيموغلوبين السكري HbA1c
mg / dl 180 >	السكر بعد الوجبة Peak PPG
mmHg 80/130 >	الضغط الشرياني BP
mg / dl 100 >	الكوليسترول LDL-C
أو > 70 mg / dl في حال وجود عوامل خطورة أخرى	
mg / dl 150 >	الشحوم الثلاثية TG
mg / dl 40 < عند الرجال	الكوليسترول HDL-C
mg / dl 50 < عند النساء	

ذكر الدكتور أننا قد نصادف اضطرابات تخثر لذلك ننصح المريض بتناول جرعة يومية من الأسبرين مقدارها 81 مغ مرة واحدة يومياً.

نبدأ بالحديث عن زمر الأدوية المستخدمة في معالجة الداء السكري:

الأنسولين Insulin⁹

✓ يستخدم الأنسولين التجاري **كمعالجة معيضة** (بديل عن الأنسولين الطبيعي)، ولذلك فهو العلاج الوحيد لمرضى الداء السكري من **النمط الأول**، ويملك نفس تأثيرات الأنسولين الداخلي.



✓ المرضى الذين تتطلب حالتهم استعمال الأنسولين الخارجي:

✍ **جميع** مرضى الداء السكري **نمط 1** المعتمد على الأنسولين (وندعوها بالمعالجة المعيضة).

⁹ مرحلة اكتشاف الأنسولين والبدء بالعلاج به كانت مرحلة فاصلة لعلاج السكري (الهرمون الباني للجسم إضافة لكونه خافض لسكر الدم).

✍ بعض المرضى من الداء السكري **نمط 2**.

✍ المرضى الذين أصبحت لديهم خلايا بيتا في جزر لانغرهانس:

▪ **تألفة:** مرضياً.

▪ **واهنة:** نتيجة الشدة والأدوية.

▪ **مخزية:** نتيجة للفيروسات أو السرطان.

✓ تختلف مستحضرات الأنسولين فيما بينها ب: (1 بدء التأثير، 2 ومدة التأثير، 3 ودرجة النقاوة، 4 والمصدر.

✓ يوجد من حيث المصدر أنسولينات **بشرية** وأخرى حيوانية (تستخلص من بنكرياس البقر أو الخنزير):

▪ أنسولين البقر يختلف عن الأنسولين البشري بـ **ثلاثة حموض أمينية**.

▪ أنسولين الخنزير يتشابه كثيراً مع الأنسولين البشري مختلفاً عنه **بحمض أميني واحد**.

▪ بعد ذلك استخدموا أيضاً الهندسة الوراثية على جينوم بعض الجراثيم (عملية التأسيس)؛ حيث أن

تقانة حضان الـ DNA في الزجاج سمحت بتصنيع أنسولين له تركيب شبيه جداً لأنسولين الإنسان

فأطلقوا عليه اسم الأنسولين البشري (H)، وهو الأفضل ونقاوته تقريباً 100%.

✓ الأشكال الصيدلانية للأنسولين: أقلام، سرنجات، مضخات، زجاجات، إنشاق.



قلم Lilly



زجاجة Vial



كيفية حقن
الأنسولين تحت
الجلد



جهاز قياس
سكر الدم

تتصف جميع مستحضرات الأنسولين المتوافرة حالياً بنقاوة كبيرة.

▪ ملاحظات

▪ انتبه: مريض لديه إنتانات أو وذمات يكون الامتصاص تحت الجلد سيء لتقبض الأوعية المحيطة لذلك نبتعد عن إعطاء الأنسولين تحت الجلد. ومن الممكن أن نشارك بين الوريدي وتحت الجلد.

▪ مريض إسعافي نبتعد عن الطريق تحت الجلد ونعطيه أنسولين وريدي مع تسريب سيروم سكري أو مالح ولكن الأفضل سكري.

- يجب أن يخزن الانسولين بدرجة حرارة (٢-٨) لذلك معظم المرضى بالبيوت الذين يأخذون أنسولين لا يفيدهم (بفصل الصيف لا يوجد برادات بسبب الكهرباء)، أيضاً تعرض الأنسولين لأشعة الشمس والضوء يؤدي لتخريبه.
- الأنسولين له علاقة مباشرة بالتصفية الكلوية، لذلك نخفف جرعة الأنسولين عند مرضى القصور الكلوي.
- كل ١ مل يحوي ١٠٠ وحدة أنسولين (معيار عالمي)، شحنة تساوي ١٠ وحدات.

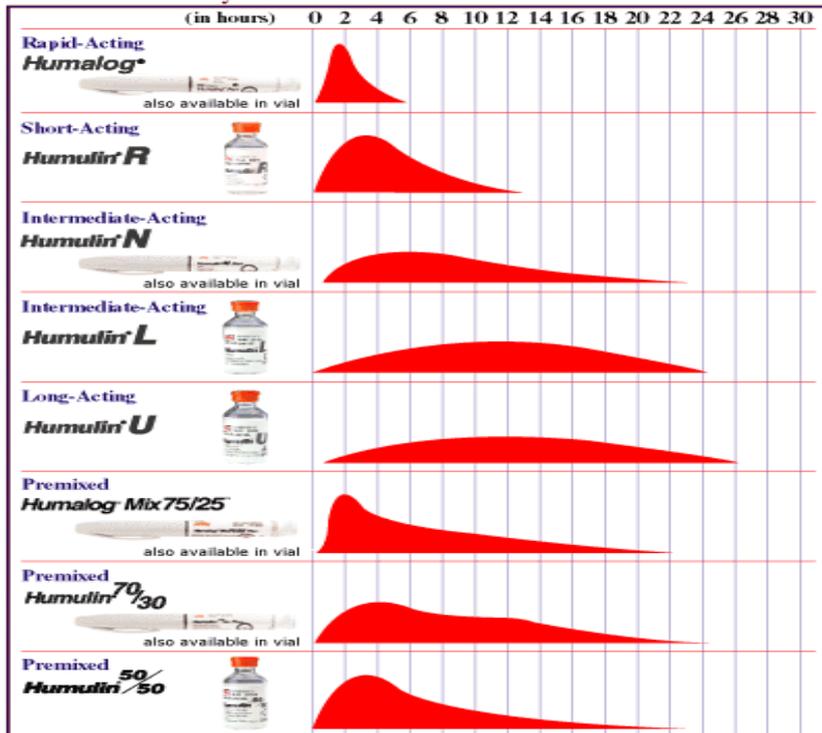
النماذج الرئيسية لمستحضرات الأنسولين

1. قصيرة أمد التأثير.
2. متوسطة أمد التأثير (تحتوي الزنك أو Protamin).
3. مديدة التأثير (تحتوي الزنك Protamin).
4. محاقن (مع خراطيش): Penfill - Optiset - Optipen .. إلخ.

جدول يظهر مقارنة بين الأنسولينات:

النمط	بدء التأثير	ذروة التأثير	مدة التأثير
قصيرة التأثير	0.5h	3- 1h	7h
متوسطة التأثير	1h	6 - 2h	20h
مديدة التأثير	4h	24 - 12h	30h

Time of Activity of Human Insulins*



صورة تُظهر مدة تأثير الأنسولين البشري



أنماط الأنسولين

1. الأنسولينات قصيرة (سريعة) التأثير¹⁰:

Insuman Rapide ®	Actrapid HM ®11
Insulin Lispro®	Humulin R ®

2. الأنسولينات مديدة التأثير:

✗ يستخدم عند سائقي الشاحنات، طلاب المدارس، كبار السن، المرضى الذين لديهم هبوطات سكر عديدة.

↳ Glargine (Lantus*):

✗ أنسولين بشري صناعي مديد التأثير (< 24 ساعة).

✗ لا يمزج مع أي أنسولين آخر في نفس المحقنة.

✗ لا يملك قمة تأثير.

✗ يؤخذ قبل النوم، (مديد يغطي الليل كله) مرة واحدة يومياً.

ملاحظة من أرشيف دفعة 2019 وكلام الدكتور:

- يستخدم في الحمية للسيطرة القاعدية وذلك بالمشاركة مع insulin lispro, glulisine للسيطرة على غلوكوز الوجبات.
- يستخدم حقناً تحت الجلد فقط ولا يمكن إعطائه وريدياً في حال الطوارئ.
- نستعمل في معظم الحالات الأشكال المختلطة التي فيها أنسولين سريع وأنسولين مديد التأثير بنسب مختلفة، فالأنسولين السريع يضمن لنا خفض مستوى السكر بعد الوجبة الطعامية أما المديد يضمن لنا خفض سكر الدم على مدار الساعة.

3. الأنسولين المستنشق Inhaled Insulin:

✗ تم الترخيص لأول مستحضر أنسولين يعطى بطريق الإستنشاق (Exuber) من قبل الـ FDA في أيلول 2006.

✗ كانت فعالية الدواء مشابهة لفعالية المستحضرات قصيرة التأثير لكن **التكلفة** أكبر بكثير.

✗ تم سحب هذا الدواء من قبل الشركة المصنعة (Pfizer) في أيلول 2007 لأسباب تجارية.

↳ أفريزا Afrezza :

✗ وهو **أنسولين مستنشق** بشري سريع التأثير يعطى بالاستنشاق في بداية الوجبات، ويبدأ تأثيره **خلال 12 دقيقة**،

ويصل إلى ذروة تأثيره خلال 35-45 دقيقة، وتعود التراكيز البلاسمية للغلوكوز إلى مستوياتها قبل الوجبة خلال **3-1.5 ساعات**.

1.5 ساعات.

10 يعطى لنوبات ارتفاع سكر الدم الإسعافية.

11 بدء التأثير: 10 دقائق، ذروة: 30 دقيقة، نهاية: 90 دقيقة. يستخدم هذا الدواء لحالات الحماضات الكيتونية ومرض السكر العالي جداً.

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري



- ✗ حصل هذا الدواء على ترخيص ال FDA في حزيران **2014**.
- ✗ امتصاصه **أسرع** من الأنسولين قصير التأثير (قد يستعمل كبديل له).
- ✗ **لا** يستعمل كبديل للأنسولين **مديد التأثير** (يستعمل بالمشاركة).
- ✗ **لا** يستعمل في حالات الحمض الخلوني السكري.
- ✗ لا توجد معلومات حول فعاليته أو سلامته **لدى الأطفال** (الأصغر من 18 سنة).
- ✗ لا توجد معلومات حول فعاليته أو سلامته لدى المدخنين **ولا** يستعمل عند المدخنين أو الذين أقلعوا حديثاً عن التدخين (أقل من 6 أشهر).

✗ **التأثيرات غير المرغوبة:**

- هبوط سكر الدم (فهو أنسولين بنهاية المطاف).
- مشاكل رئوية مفاجئة (تشنجات قصبية): يجب إجراء الـ spirometry قبل البدء باستعمال الدواء وبعد 6 أشهر من بدء العلاج.
- ارتكاسات تحسسية شديدة.
- نقص بوتاسيوم الدم.
- قصور قلب عند المشاركة مع الـ Thiazolidinediones (TZDs).

✗ **مضادات الاستطباب:**

- أمراض رئوية مزمنة (الربو، التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD).
- هبوط سكر الدم.
- الحساسية تجاه الأنسولين البشري النظامي أو أي من مكونات الـ Afrezza.

كما لا يعطى لدى الأطفال والمدخنين والذين أقلعوا عن التدخين حديثاً.



لأنسولين المختلط (أنسولين متوسط الفعالية NPH+أنسولين نظامي (سريع)) والجرعة الأكثر استعمالاً هي 70% متوسط الفعالية و 30% نظامي

الاستعمالات السريرية للأنسولين

1. يُستعمل بشكل رئيسي في معالجة IDDM (السكري المعتمد على الإنسولين- النمط الأول).
2. كذلك يستعمل عند مرضى NIDDM (السكري غير المعتمد على الإنسولين) في الحالات التالية¹²:
 - i. الإنتانات الحادة.
 - ii. الحمض الكيتوني.
 - iii. الحمل.
 - iv. احتشاء العضلة القلبية.
 - v. العمليات الجراحية.
 - vi. الحروق.

¹² قاعدة: مريض دخل المشفى نعطيه أنسولين لأن حالة الشدة لوحدها ترفع السكر. وبنفس الوقت لا تشخص سكري في المشفى. مريض خضابه الغلوكوزي فوق الـ 10 (أي السكر مرتفع بشكل كبير) هنا لا نبدأ بالأدوية الفموية الخافضة للسكر بل يجب البدء بالأنسولين.

الحمض الكيتوني:

☒ هو **حالة إسعافية** تتطلب إعطاء **الأنسولين** قصير الأمد **حَقناً** وريدياً أو **تسريباً** وريدياً مع السيروم الملحي الفيزيولوجي **وتعويض** كلور **البوتاسيوم**، لأن الأنسولين يُدخل البوتاسيوم إلى الخلايا وبالتالي يمكن أن يحدث نقص بوتاسيوم بالمصل.

☒ **الآلية الامراضية:** في الحمض السكري لدينا **عوز بالأنسولين** فيؤدي إلى:

☞ **أولاً:** نقص قبط الجلوكوز في الخلايا وزيادة انحلال الغليكوجين وزيادة استحداث السكر، وكل ذلك يؤدي لارتفاع

مستويات السكر بالدم وبالتالي **ارتشاح السكر والكيتونات في البول**.

☞ **ثانياً:** يزداد **انحلال الدسم**، ترتفع مستويات الحموض الدسمة الحرة في الدم، ويزداد معدل اصطناع الكيتونات وبالتالي يرتفع سكر الدم، ومن ثم يرتفع كيتون الدم.

☒ تؤدي الآليتين السابقتين إلى:

i. زيادة الرشح الكبي للسكر والكيتون في الكلية.

ii. مما يؤدي لإدرار أوسمولي.

iii. فيرتفع مستوى الصوديوم والماء في البول.

iv. وينقص حجم البلازما.

v. مما يسبب انخفاضاً في الضغط الشرياني وانخفاض

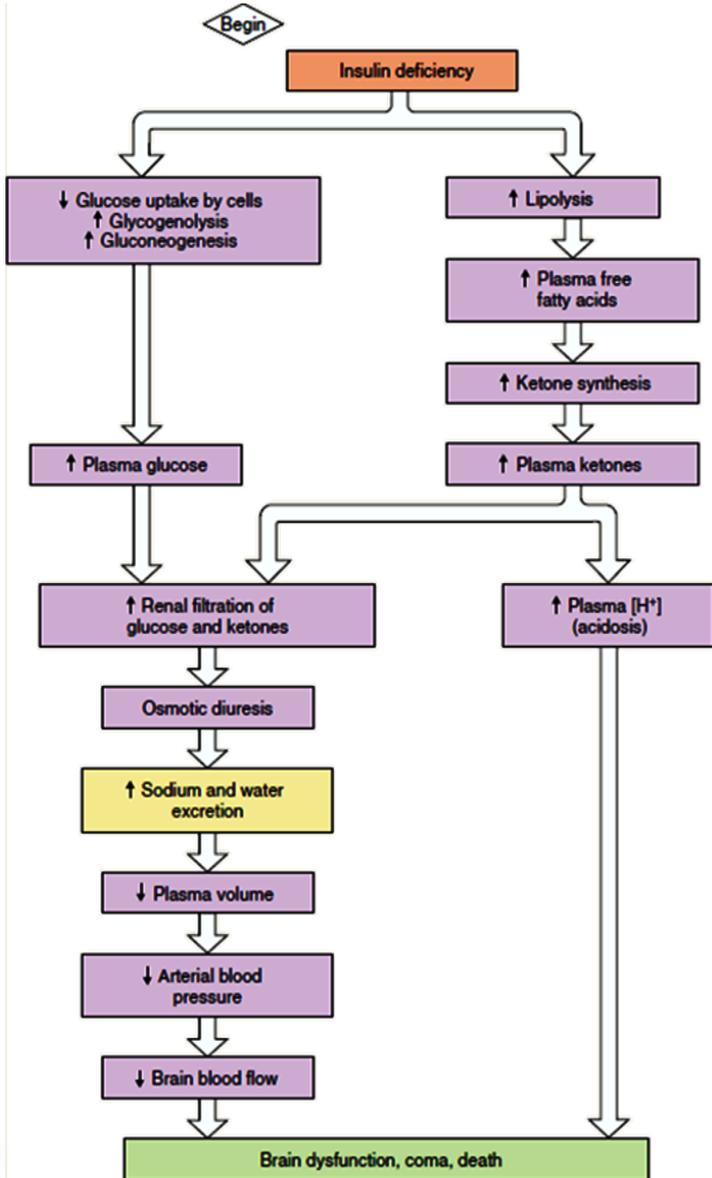
الضخ الدموي إلى الدماغ.

vi. كما تزداد حموضة البلازما.

vii. ما يسبب أذية وسوء وظيفة الدماغ، وقد يدخل



المريض في سبات أو ينتهي بالموت.



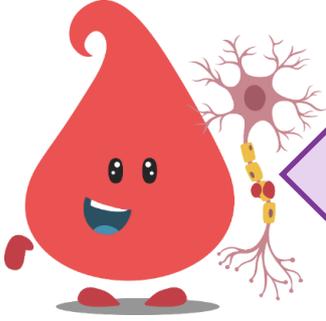
صورة توضح كيفية حدوث الحمض الكيتوني وما يترتب عليه من نتائج



محتوى مجاني غير محصن للبيع التجاري

التأثيرات غير المرغوبة للأنسولين

☒ **هبوط سكر الدم** /سبات.



☒ الخلايا الدماغية تعتمد في الغذاء فقط على السكر ولذلك عند مرضى نقص السكر أكثر الأعراض المشاهدة هي الأعراض الدماغية وقد تصل لمرحلة صارخة وهذا ما يميز نقص السكر عن ارتفاع السكر.
☒ أول ما يأتي إليك مريض غائب عن الوعي: تسرب له سيروم سكري ثم O2 ثم نالوكسون ثم فيتامينات B.

☒ ارتكاسات **أليرجيائية**.

☒ **المقاومة للأنسولين** (سنفصل بها).

☒ **حثل شحمي** للدسم تحت الجلد أو قرب مكان الحقن (لذلك ينصح المريض بتنوع أماكن الحقن).

☒ تليف موضعي.

☒ **زيادة وزن**: وهو **قد** يكون تأثير مرغوب لأن معظم مرضى **النمط الأول** نحيلين.

المقاومة للأنسولين:

☒ تتطور عادة **لأسباب** عدة منها:

العمر	المعالجة بالأنسولين لفترة معينة	البداية وعدم الفعالية الفيزيائية
الوراثة	اضطرابات نادرة	

☒ من أهم **نتائجها**:

تصلب الشرايين	الداء السكري من النمط 2
ارتفاع الضغط الشرياني Hypertension	اضطراب شحوم الدم (ارتفاع) Hyperlipidemia
ارتفاع القابلية التخثر (حالة التهابية) Hypercoagulable: يتم تدبيرها بالأسبرين (81 عادةً) يومياً وبجرعات صغيرة	

الفائدة العلمية: ذكر الدكتور أن بريطانيا تسعى لإيجاد حل وعلاج نهائي للسكري عن طريق زرع خلايا بيتا جينياً بألية الخلايا الجذعية.

الأدوية اللا أنسولينية القابلة للحقن

Injectable Non-insulin Agents

- ✳ أدوية حديثة العهد لمعالجة الداء السكري النمط (غير المعتمد على الأنسولين).
- ✳ يمكن أن تحسن من وظيفة خلايا بيتا، وندرس منها:
- مشابهاة الأميلين: Pramlintide (Symlin*).
- مشابهاة الإنكريتينات أو مشابهاة GLP-1: إكسنازايد (Byetta*).

الأميلين Amylin

- ✳ وصف لأول مرة عام 1987، وهو منظم هام لتدفق الجلوكوز إلى الدم.
- ✳ هرمون عصبي غدي يتألف من 37 حمض أميني.
- ✳ يتوضع ويفرز مع الإنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية، ويتناقص في النمط 1 و 2 من الداء السكري بشكل يتشابه مع الأنسولين.
- ✳ يثبط إفراز الجلوكاغون.
- ✳ يبطئ من إفراغ المعدة، فيؤخر امتصاص السكر بعد الوجبة، ويرسل إشارات الشبع إلى الدماغ.

إن جميع تأثيراته السابقة متممة للأنسولين، فهو ينقص من مستويات الجلوكوز الدموي.

براملينتايد (Symlin*) Pramlintide :

- ✳ مشابه صناعي لهرمون الأميلين Amylin، يستعمل بالولايات المتحدة كمعالجة مساعدة مع الأنسولين.
- ✳ آلية التأثير:



- يستعمل في النمط 1 و 2 من الداء السكري.
- يستعمل حقناً تحت الجلد قبل الوجبة الطعامية فيبطئ من إفراغ المعدة.
- يمنع ارتفاع جلوكاغون المصل بعد الوجبة الطعامية (ينقص جلوكوز المصل).
- يزيد الشعور بالشبع وبالتالي يحدث تناقصاً في الوزن (1-1.5 كغ خلال 6 أشهر).
- ينقص A1c (خضاب الدم السكري) بمعدل 0.5-0.7%.
- لا يمزج مع الأنسولين في المحقنة نفسها، وهو غالي الثمن جداً.
- ✳ أهم تأثيراته غير المرغوبة:

- ✳ يعاني 30% من المرضى من أعراض هضمية (غثيان)، وهبوط في سكر الدم، والقمة.
- ✳ الجرعة: 60 مكغ حقناً تحت الجلد قبل الوجبات الطعامية الرئيسية (مدة تأثيره قصيرة فنحقنه قبل ساعة من الوجبات الثلاث الرئيسية).

* أماكن التأثير:

- خلايا **بيتا**: لا تأثير (لأنه مشابه).
- خلايا **ألفا**: يثبط إفراز الغلوكاغون.
- **الكبد**: ينقص خروج الغلوكوز من الكبد نتيجة تثبيط الغلوكاغون.
- **CNS**: ينقص الشهية ويؤدي للشبع.
- **المعدة**: يبطئ إفراغها.

Liver:

Reduces hepatic glucose output by inhibiting glucagon release

CNS:

Promotes satiety and reduction of appetite

Stomach:

Slows gastric emptying

Alpha cell:

Inhibits glucagon secretion

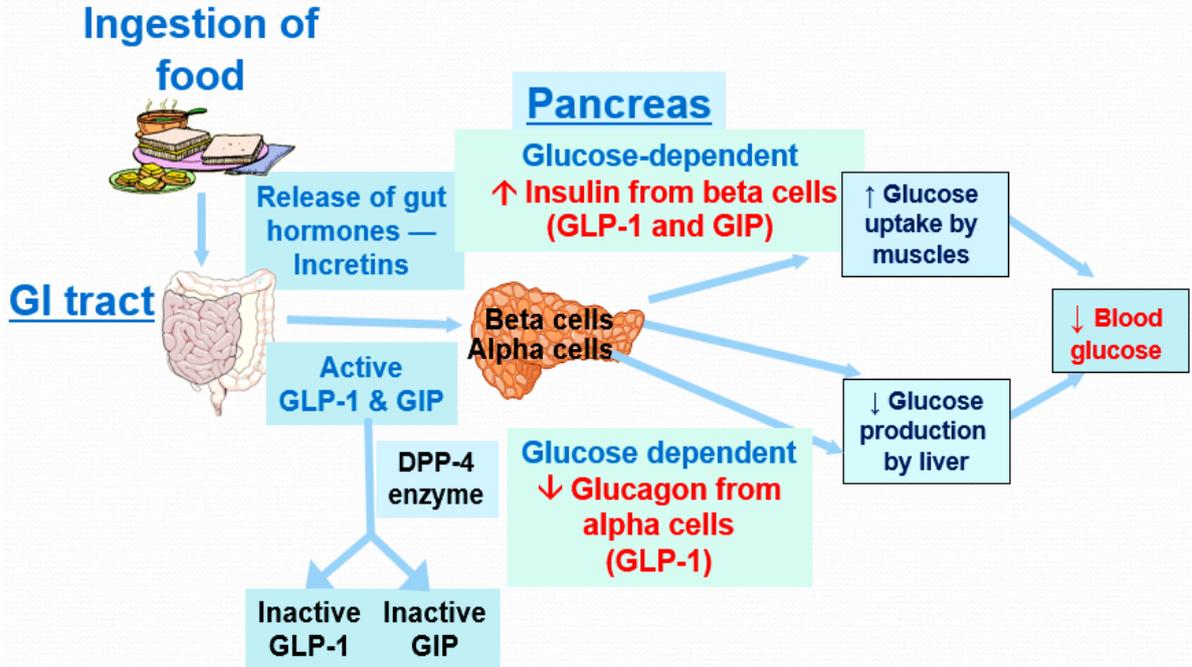
Beta cell:

None

أماكن تأثير Pramlintide في الجسم

الإنكريتينات Incretins

- * وهي مجموعة من الهرمونات الاستقلابية، تعمل على تخفيض مستوى غلوكوز الدم بعد تناول الطعام.
- * من أفراد هذه العائلة **مشابهات Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)** وهو الأهم، كما يوجد Gastric Inhibitory Peptide (GIP).



عند وصول الطعام الى جهاز الهضم فإنه يقوم بإفراز هرمونات الانكريتينات (GLP-1 و GIP) اللذان يقومان بعملهما على خلايا بيتا وألفا البنكرياسية ويتم تدريكهما بواسطة أنزيم DPP-4 إلى الشكل غير الفعال

:Glucagon-Like Peptide 1 GLP-1

✳ هو **هرمون** يفرز من الخلايا α في الأمعاء الدقيقة كجواب لتناول الطعام، وهو ضروري لاستتباب الغلوكوز الدموي، حيث **يؤثر** على:

- ✳ خلايا **بيتا**: يزيد إفراز الإنسولين β المعتمد على الغلوكوز.
- ✳ خلايا **ألفا**: ينقص إفراز الغلوكاغون بعد الوجبة الطعامية.
- ✳ **المعدة**: يبطئ سرعة إفراغ المعدة.
- ✳ **CNS**: ينقص الشهية والوزن (حالة شبع).
- ✳ **الكبد**: عندما ينقص الغلوكاغون ينقص خروج الغلوكوز من الكبد.

يتحول GLP-1 و GIP الفعالان (بواسطة أنزيم DPP-4¹³) إلى الشكل غير الفعال.

إكسنتايد (Byetta*) Exenatide:

✳ هي مجموعة من العوامل تُستخدم في **تدبير الداء السكري من النمط 2**.
✳ تقلد الـ Incretin الطبيعي في **زيادة إفراز الإنسولين المعتمد على الغلوكوز**، وفي التأثيرات المنظمة للغلوكوز الأخرى.

✳ **آلية التأثير:**

- ✳ تنبه مستقبل GLP-1 في خلايا بيتا من جزر لانغرهانس.
- ✳ تنبه إفراز الأنسولين كجواب للغلوكوز الفموي.
- ✳ تثبط تحرر الغلوكاغون إثر الوجبة الطعامية فتثبط استحداث الغلوكوز في الكبد.
- ✳ تبطئ معدل إفراغ المعدة، تنقص الشهية مما يسبب نقصاً في الوزن.

✳ **تأثيراته:**

- ✳ هو دواء **مساعد لعلاج الداء السكري من النمط 2**، أي لا يمكن الاعتماد عليه لوحده.
- ✳ ينقص من الهيموغلوبين السكري HbA1c بمعدل 0.5-1% نتيجة إنقاص مستويات الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية.
- ✳ **ينقص الوزن** 2-3 كغ خلال 6 أشهر¹⁴.
- ✳ يخفض سكر الدم.

✳ **التأثيرات غير المرغوبة:** غثيان، إقياء، إسهال (30-45% من المرضى المعالجين).

¹³ وهنالك صنف من الأدوية يعتمد على تثبيط هذا الأنزيم وبالتالي يطول عمر الانكريتينات (لعدم تدركهم).

¹⁴ انقاص الوزن يزيد من حساسية المستقبلات للانسولين

* الإعطاء:

- يعطى بمقدار 5 مكغ، حقناً تحت الجلد مرتين يومياً قبل وجبة الصباح والمساء بـ60 دقيقة.
- لا يعطى لوحده أبداً (يمكن إضافته إذا لم يكن ضبط السكر كافياً عند المرضى المعالجين بـ Metformin / Sulfonylureas أو المشاركة بينهما).
- يتابع بالمعالجة إذا كان تناقص $HbA1c > 1\%$ ، وتناقص الوزن $< 3\%$ من الوزن البدئي خلال 6 أشهر.

مزاياه	مساوئه
يمكن أن يتشارك مع $15^{TZD} / SFU / MET$	حقنيتين / اليوم
على شكل أقلام (5 mcg, 10 mcg)	نصف عمر حيوي <u>قصير</u>
انخفاض HBA1c بمعدل 0.5-1%	غالي الثمن
إنقاص الوزن	تأثيرات هضمية غير مرغوبة
	لا يعطى عند مرضى السكري نمط 1

* ليراغلوتايد Liraglutide (Victoza*):

* هو مشابه حديث، مديد التأثير، حصل عليه بـ أستلة GLP-1 بسلسلة حمض شحمي.

* طريقة الإعطاء:

- يعطى حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً في أي وقت (بغض النظر عن توقيت الوجبات) بمقدار 0.6 أو 1.2 ملغ. (عمره الحيوي أطول من سابقه)
- لا يعطى لوحده أبداً (يمكن إضافته إذا لم يكن ضبط السكر كافياً عند المرضى المعالجين بالـ Metformin أو السلفاميدات الخافضة للسكر أو المشاركة بينهما).
- لا تعطى مشابهاً الـ Incretins أثناء الحمل أو الإرضاع.
- يجب بدء العلاج بشكل تدريجي لتجنب التأثيرات الهضمية غير المرغوبة.

مشابهاً الأميلين Pramlinatide	مشابهاً الإنكريتين Exenatide
يشابه تأثير الأنسولين تماماً	يشابه تأثير الـ GLP-1
تستخدم في علاج النمط 1 و 2	تستخدم في علاج النمط 2
تنقص الوزن والشهية ولها تأثيرات هضمية وهبوط سكر الدم	
الإعطاء حقن تحت الجلد	

¹⁵ Sulfonyleureas, metformin, thiazolidinediones.

جدول يلخص الأدوية غير الفموية

العامل	طريقة الإعطاء	التأثير الخافض للغلوكوز		مشابه للفيديو الطبيعية؟
		بحال الصيام	بعد الوجبة	
الأنسولينات				
16NPH	مرة أو مرتين باليوم	✓		؟
Detemir	مرة أو مرتين باليوم	✓		نعم
Glargine	مرة باليوم	✓		نعم
Premixed	مرتين باليوم	✓	✓	لا؟
Regular	مع الوجبات		✓	؟
Aspart, lulisine, Lispro	مع الوجبات		✓	نعم
العوامل غير الأنسولينية القابلة للحقن				
Exenatide	مرتين باليوم		✓	نعم
Pramlintide	مرة باليوم		✓	نعم

Neutral protamine hegedorn¹⁶

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري