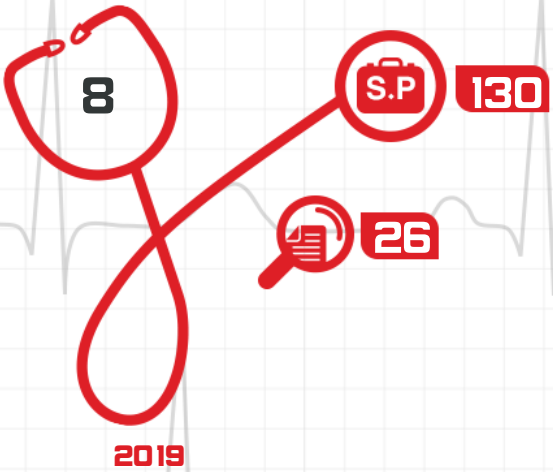


معالجة السكّري

04 د. جهاد الخطيب

الباطنة الغدية | Endocinology

RBCs Medicine

السلام عليكم ورحمة اللّه وبركاته

عدنا معكم من جديد في موضوعنا السكّري لنتعرّف على الأدوية المستخدمة في علاجه، كن مستعداً للاستمتاع ^_^

مخطط المحاضرة

الفقرة	رقم الصفحة
الوقاية وضبط داء السكري	2
معالجة الداء السكري	6
العناية بالمريض السكري	12
المعالجة الدوائية	13
خافضات السكر الفموية	14
محرّضات الإفراز	21
أدوية تنقص امتصاص السكر من الأمعاء	24

RBCs FRIENDS

الوقاية وضبط الداء السكري

- للسيطرة على الداء السكري والوقاية من اختلاطاته يجب السيطرة على سكر الدم، والحفاظ على قيمه بمجال قريب من الطبيعي ما أمكن لتقليل نسبة الاختلاطات وإيقاف تطورها بأشكالها المختلفة.
- تذكّر: تبدأ الاختلاطات الوعائية الكبرى عند مريض السكري نمط 2 في مرحلة ما قبل التشخيص،
- فالسكري هو مرض وعائي ويصيب كل أشكال الأوعية، لهذا يعتبر بعض أطباء القلبية أنّ كل مريض سكري لديه احتشاء سابق، ويجب ضبط السكر والكوليسترول الصارم لديه أي تخفيض مستوى LDL إلى أقل من 70.[1]
- وقد تبيّن حديثاً أن ضبط سكر الدم المحكم والمعالجة المكثّفة لمرضى الداء السّكري نمط 2 المشخّصين حديثاً قد يؤدي إلى تراجع الأمراض القلبية الوعائية.
- إنّ ضبط سكر الدم المحكم يقلل أيضاً (وبشكل مثبت) من حدوث الاختلاطات الوعائية الصغرى.

المعطيات العالمية لضبط الداء السكري:

أولاً: قيم سكر الدم:

يجب أن تكون قيمة سكر الدم المضبوط بين 80-110 ملغ/دل على الريق، وأقل من 180 ملغ/دل بعد الطعام.

المعطيات العالمية:

- حسب جميعة الداء السكري: السكري المضبوط يكون فيه السكر على الريق أقل من 130 وأقل من 180 بعد ساعتين من الأكل.
- حسب جمعية أطباء الغدد الأمريكان: يكون السكري مضبوطاً عندما يكون أقل من 110 على الريق وأقل من 140 بعد ساعتين من الأكل.
- الاتحاد العالمي للسكري IDF: أقل من 140-130 على الريق، وأقل من 180 بعد ساعتين.
- ونحن نميل إلى قيم ال IDF لأن تطبيق قيم جمعية أطباء الغدد يعرض المرضى لنوب نقص سكر متكررة.

"there's no great chef without a great team."

[1] وفي حالة مرضى السكري الذين لديهم المتلازمة الاكليلية الحادة يجب أن تخفيض LDL إلى أقل من 50 ملغ/دل.

ثانياً: الخضاب السكري:

- يعبر عن ضبط الداء السكري خلال ال 3 أشهر السابقة لمعايرته، ولا يفيد إجراؤه بفترات متقاربة.

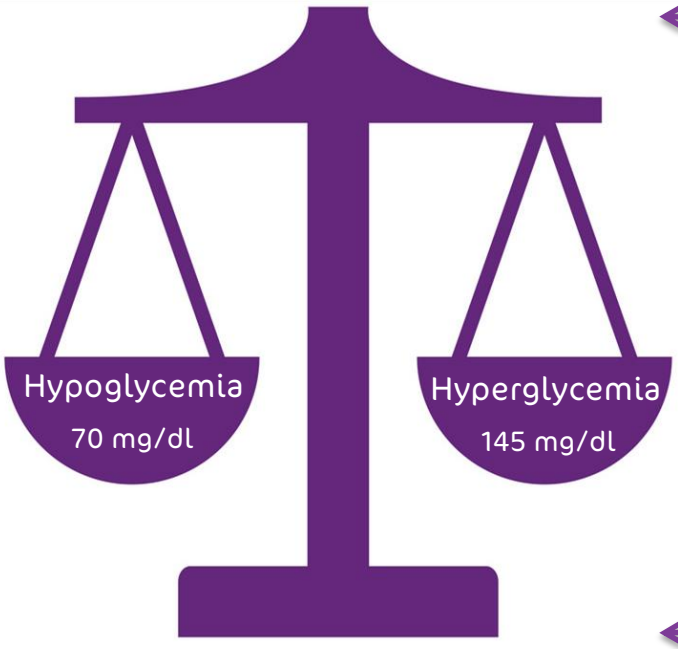
يجب أن يكون الخضاب السكري دون ال 7٪.

- فمثلاً أتاك مريض لديه الخضاب السكري 12٪، هذا يعني أن سكر الدم لديه خلال ال 3 أشهر الماضية لم يكن مضبوطاً بشكل جيد، لذا يجب أن تخبره بالالتزام بالتعليمات كي يتحسن وضعه بعد 3 أشهر دون أن تقلقه على وضعه.
- تتم مراقبة السكر لدى المريض ويكرر التحليل **بعد 3-4 أشهر**.
- وعندما يكون الداء السكري مضبوطاً ونصل إلى خضاب سكري 7٪، فلا داعي لتكراره بشكل دائم ويجرى **مرتين في السنة** على الأكثر.

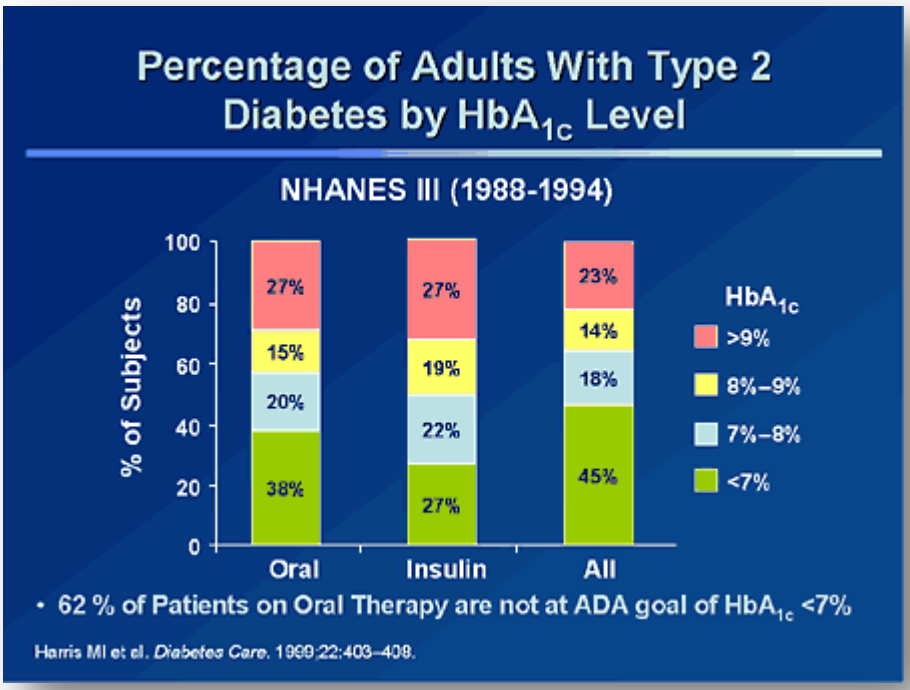
يوجد بعض الاستثناءات:

- عند الأطفال نقبل أن يكون الخضاب السكري 8-8.5 % قبل البلوغ.
- عند بعض الشرائح العمرية ذات الخطورة لنقص السكر أو من لديهم سوابق نقص سكر خطير نقبل بخضاب سكري 8%.
- عند شخص يتعالج بالميتفورمين يُقبل الخضاب الغلوكوزي عند 6.5%.
- عند المسنين، لا يجوز ضبط الخضاب أقل من 7% إذا كان الشخص مهدد بنقص سكر دم.
- فمثلاً، مريض سكري عمره 80 سنة نخشى عليه من نوبة نقص سكر قد يتعرض على إثرها لسقوط وكسر، فنقبل ب 8 % خضاب سكري.

إذا كان الخضاب السكري 8٪، فإنه يعادل سكر دم حوالي 180 ملغ/دل.



Diabetes – A balancing act.



معظم المرضى لديهم خضاب غلوكوزي فوق 7%

- حتّى نصل إلى القيم السابقة نحن بحاجة إلى مراقبة المرضى والتوعية ببرامج تثقيف بالإضافة لوسائل جيّدة للعلاج.
- وحتى في الدول المتقدمة في التثقيف والتأمين الصحي وغيرها من وسائل رعاية ودعم المرضى نجد أنه **فقط ثلث المرضى عالمياً لديهم خضاب سكري دون ال 7٪.**

10 – 15 % فقط من المرضى لديهم سكر دم مضبوط وقيم مثالية، بحيث يكون:

- الضغط أقل من 140/80 ملم ز.
- الخضاب السكري أقل من 7%.
- HDL أكثر من 40.
- LDL أقل من 70.

- من أهم المشاكل التي تعترض العلاج هي تعرض المريض لنوب نقص السكر، لذلك لا يوجد قاعدة واحدة مطلقة لدى كل المرضى، بل يجب أن يعمل الطبيب بما يناسب كل مريض.
- تذكّر: عند تشخيص الداء السكري نمط 2 فإن 50٪ من خلايا بيتا تكون قد تخرّبت، مما يعيق ضبط سكر الدم المحكم.

الوقاية من الاختلاطات المزمنة ABCDEFG

Advice	ننصحه بأن يغير نمط حياته (المشي، إيقاف التدخين، خفض الوزن)
Blood pressure	الضغط يجب أن يكون دون 80/140 ملم ز.
Cholesterol	✦ الكوليسترول الكلي < 150 ✦ HDL > 40 ✦ LDL > 70 ✦ الشحوم الثلاثية < 150 وإن ارتفاع الشحوم الثلاثية فوق 150 يغيّر من نوعية LDL (تجعله صغير الحجم وقابل للتأكسد على جدر الأوعية مما يؤهب للتصلب العصيدي).
Diabetes control	✦ ضبط سكر الدم: 130 على الريق و180 بعد ساعتين من الوجبة. ✦ الخضاب الغلوكوزي: Hbc1 < 7%
Eyes	فحص سنوي على الأقل للأوساط الشفافة للعين وللشبكية.
Feet	مراجعة أخصائي القدم مرة سنوياً، والفحص الذاتي 2 – 3 مرات أسبوعياً.
Guardian Drugs	الأدوية اليومية: الأسبرين، حاصرات الخميرة أوالحاصرة لمستقبلات الخميرة، بالإضافة طبعاً لأدوية السكري

ملاحظات:

- تبيّن حديثاً أن الأسبرين لا يفيد كوقاية أولية عند مرضى السكري نمط 2 تحت سن الخمسين[2].
- عند مرضى السكري نمط 2 يُعطى الأسبرين كوقاية أولية فقط عند:
  - **مريض فوق سن 50.**
  - **تحت سن 50، إذا كان لديه أحد عوامل الخطورة القلبية الوعائية التالية:**
    1. LDL فوق ال 100.
    2. ارتفاع توتر شرياني.
    3. التدخين.
    4. قصة عائلية.
    5. بيلة بروتينية.
- بالنسبة لأدوية ACE-I و ARBs تُعطى في حال وجود بيلة بروتينية (مجهرية أو صريحة).

معالجة الداء السكري

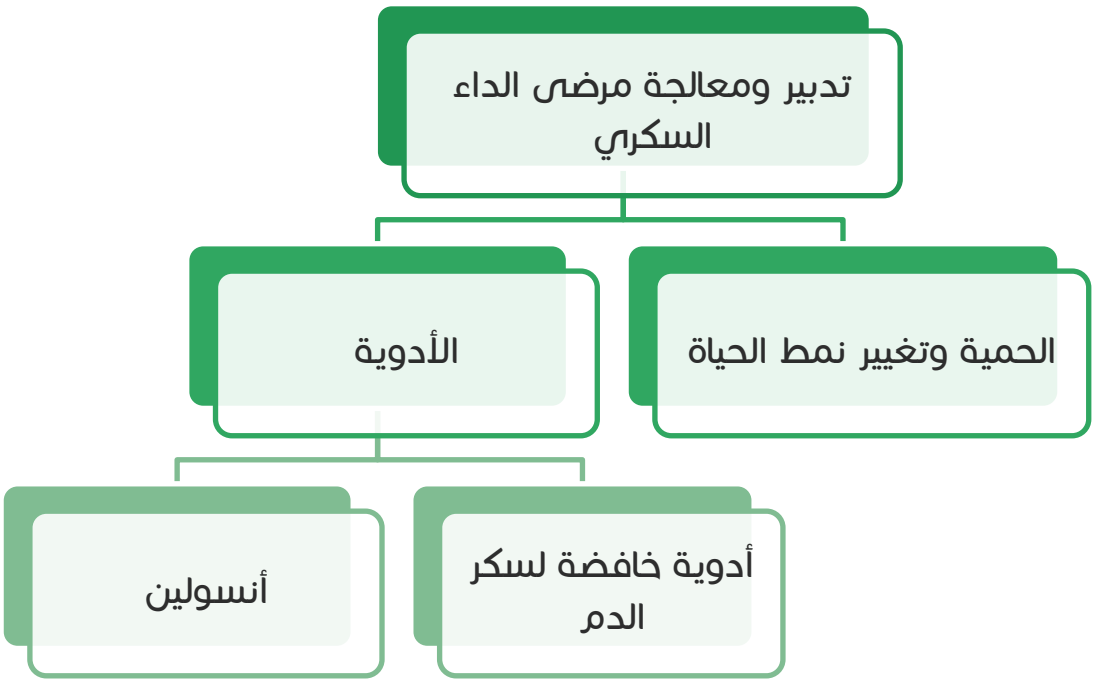
أهداف المعالجة

هي منع حدوث الاختلاطات الحادة والمزمنة ومعالجتها:

- **تصحيح الاضطرابات الاستقلابية (ضبط السكر وتدبير فرط الشحوم)، ومنع حدوث أعراض فرط سكر الدم.**
- **المحافظة على سكر الدم قريب من الطبيعي ما أمكن:**
  - خضاب غلوكوزي: أقل أو يساوي 7%.
  - سكر المصل الصيامي (FPG): 80-130 ملغ/دل.
  - سكر المصل بعد الطعام: أقل من 180 ملغ/دل.
- **السيطرة على الضغط الشرياني.**
- **منع حدوث الاختلاطات الحادة والمزمنة ومعالجتها.**
- **منع أو تقليل تطور الاختلاطات الوعائية بنوعيها.**
- **المتابعة الدورية للمريض وإجراء الفحوصات السريرية والمخبرية.**

[2] لأنه في هذه الحالة يصبح خطر النزف الهضمي العلوي يفوق الوقاية من الإصابة الوعائية القلبية.

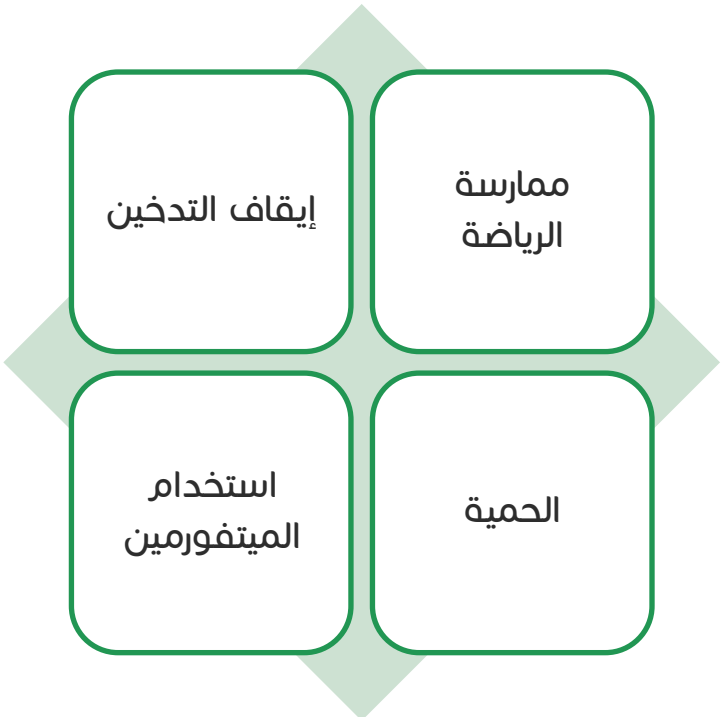
وسائل المعالجة



إعداد برامج التوعية والتثقيف

- التثقيف حول السكّري وتأثيره على الصحة وأهمية المعالجة والمتابعة في تحسين نوعية حياة السكريين. (حيث 50 ٪ من المرضى غير عرضيين)
- حياة المرضى السكريين أقصر بـ 10 -15 سنة من حياة الشخص السليم.

تغيير نمط الحياة



أولاً: ممارسة الرياضة:

- إنّ الرياضة المُوصى بها هي **المشي بمعدل 30 دقيقة يومياً**، أو 150 دقيقة بالأسبوع. (حوالي 5000 خطوة).
- بالإضافة لممارسة **تمارين رياضية بالنادي (ايروبيك) مرتين أسبوعياً.**
- ويجب **إنقاص الوزن 7٪** على الأقل.

حسب الدراسات إنقاص 10% خلال 6 شهور إنجاز مهم.

- مفيدة في كلا النمطين.
- تساعد في الوقاية من النمط الثاني، وتحسين المقاومة للأنسولين مما يسهل السيطرة عليه.
- إنّ الرياضة ترفع HDL وخاصة المشي.
- يجب تعديل خافضات السكر خاصة الأنسولين قبل الرياضة.
- أو تناول وجبات صغيرة منعاً لحدوث نوب خطيرة من نقص سكر الدم.
- تزداد سرعة دخول الغلوكوز للعضلات 20 ضعف عند ممارسة الرياضة.

ثانياً: إيقاف التدخين:

- يجب إيقاف التدخين.
- إنّ تدخين سيجارة واحدة يُنقص الأكسجة المحيطية بنسبة 30٪ لمدة 45 دقيقة!

ثالثاً: استخدام الميتفورمين:

يُعطى الميتفورمين كدواء وقائي في الحالات التالية:

- في الداء السكري نمط 2 عند الأشخاص في مرحلة ما قبل السكري، وخاصة إذا كان BMI > 35.
- الأشخاص بعمر أقل من 60 عام.
- سيدة بسوابق سكر حملي.
- ارتفاع الخضاب الغلوكوزي رغم تغيير نمط الحياة.

رابعاً: الحمية وتعديل العادات الغذائية:

- متنوعة متوازية، تهدف إلى الوصول للوزن المثالي.
- تجنب الوجبات السريعة.
- تناول 3 وجبات يومياً بانتظام وبأوقات محددة، وبين الوجبات يصوم المريض إلا عن الماء.
- ينصح المريض بتناول عدة وجبات صغيرة (4-6) لتجنب حدوث التبدلات الشديدة بسكر الدم من ارتفاع وانخفاض، ويجب أن يعلم أن الفائض من الطعام سيخزن على شكل شحوم وغلوكوجين.

الحريرات المطلوبة لمريض السكري النمط الأول:

يجب أن تكون الحريرات كافية لتؤمن النمو للطفل، ويتم حساب الحريرات اللازمة كما يلي:

نمط حياة مريح

- (وزن الجسم المثالي x 25) حريرة باليوم

نمط حياة بنشاط متوسط

- (وزن الجسم المثالي x 30) حريرة باليوم

نمط حياة بنشاط شديد

- (وزن الجسم المثالي x 35) حريرة باليوم

توزع الحريرات كما يلي:

50-55% سكاكر (ماءات كربون) مع:

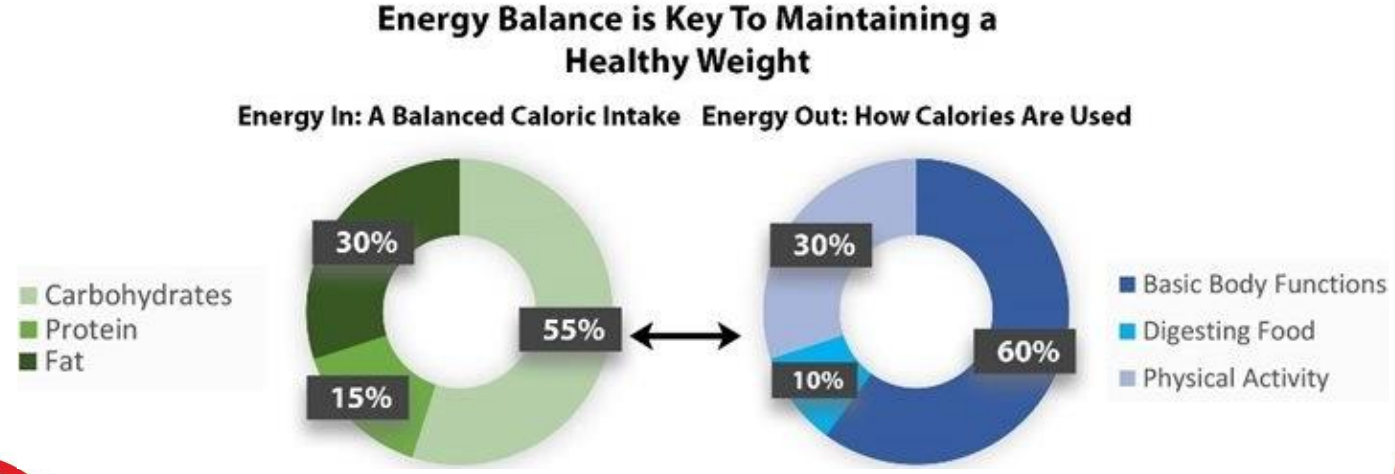
- تجنب السكريات ذات الامتصاص السريع (عسل، شوكولا).
- تناول السكريات متوسطة الامتصاص (خبز، معكرونة، بطاطا) وبطيئة الامتصاص (خضار، حليب) والألياف لأنها تبطئ من امتصاص السكر.

25 – 30% دسم:

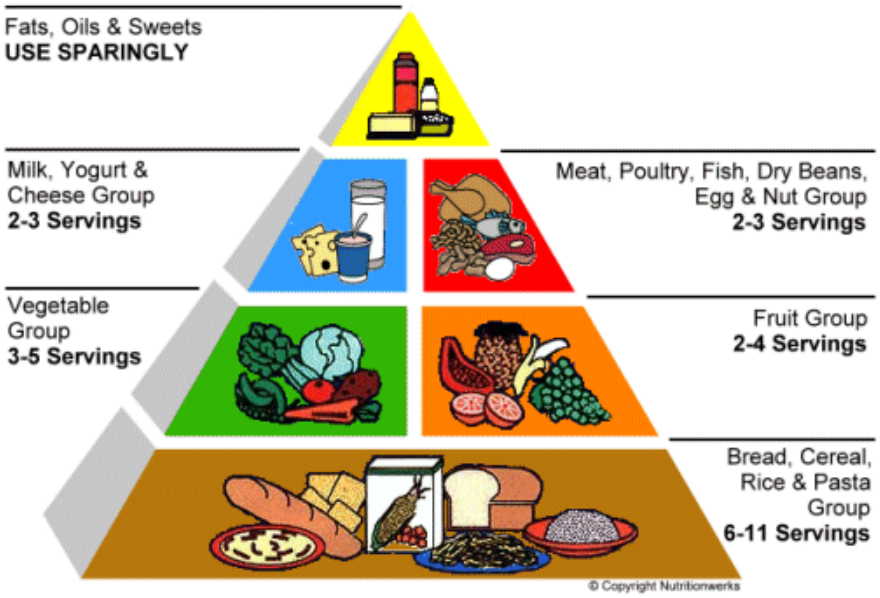
- في معظمها ذات حموض دسمة غير المشبعة (8-10 ٪ فقط مشبعة).
- يجب التقليل منها بكل أنواعها ما أمكن. -الكوليسترول < 300 ملغ/يوم.
- يُفضّل أن تكون الزيوت أحادية وغير مهدرجة، واستعمال زيت الزيتون بدل الزيوت المهدرجة.
- سمن الغنم أقل ضرراً من السمن البقري والنباتي المهدرج.

10 – 15% بروتين (20% كحد أقصى):

- يجب أن يكون قليل لتخفيف العبء على الكلية.



الهرم الغذائي 1992



- نجد قاعدة الهرم هي الكربوهيدرات.
- ثم تأتي الخضار والفواكه.
- ثم مشتقات الحليب والبروتين.
- وقمة الهرم هي الحلويات والدسم.
- لا يمكن للطبيب أن يحرم مريضه من طعامه المفضل وإنما يجب تنظيم مواعيد تناولها وكمياتها.

في المريض السكري النمط الثاني: حمية ناقصة الحريرات.

توصيات AACE [3]

نصائح عامة	▪ التقيد بوجبات منتظمة. ▪ تجنب الصيام لتخفيض الوزن (أي الاكتفاء بوجبة واحدة فقط وشرب الماء) مما يسبب انحلال الغلوكوجين ونفاده ثم لجوء الجسم إلى تشكيل الأسيتون الذي هو سيء في توليد الطاقة وخطير على القلب والأوعية. ▪ وجبات نباتية (غنية بالألياف - ناقصة الحريرات - منخفضة GI - غنية بمضادات الأكسدة). ▪ دراسة الملصق الغذائي (مواد حافظة، شوارد، طاقة...). ▪ طهي متوسط للطعام (الطهي الشديد قد يخرب الفيتامينات).
ماءات الكربون	▪ ماءات الكربون ضرورية بأقسامها الثلاثة (بسيطة - معقدة - ألياف). ▪ 10-7 معادلات (فواكه وخضار طازجة - بقول وحبوب). ▪ اختيار ماءات الكربون منخفضة المشعر السكري GI (التمر مرتفع المشعر السكري، البرغل منخفض المشعر السكري).

[3] American Association of Clinical Endocrinologists.

الدسم	▪ تخفيض كمية الدسم المشبعة. ▪ تناول مشتقات الحليب منخفضة الدسم. ▪ تجنب الدسم المهدرجة.
البروتين	▪ تناول البروتين الفقير بالدسم المشبعة (سمك - بياض البيض - فاصولياء). ▪ تجنب اللحوم المصنعة (تحوي كميات كبيرة من الملح والدهون المشبعة).
العناصر الزهيدة	▪ الإضافة الروتينية ليست مستطبّة. Chromium; vanadium; magnesium; vitamins A, C, and E; and CoQ10

ماهو المشعر السكّري glycemic index؟

هو المقارنة بين منحنى الغلوكوز التالي لتناول السكريات، مع منحنى الغلوكوز التالي لتناول نفس الكمية من الغلوكوز.

فمثلاً المشعر السكري للبطاطا عالي يعادل تقريباً الغلوكوز، ويكون المشعر السكري للبرغل منخفضاً.

استخدام المحليات كبديل عن السكر:

الفروكتوز	◗ المشعر السكري له أقل من السكروز والنشاء (امتصاصه أكبر). ◗ لا يتخرّب بالحرارة. ◗ يمكن أن يسبب ارتفاع خفيف في سكر الدم، والكميات الكبيرة منه تسبب زيادة LDL والشحوم الثلاثية. ◗ الكمية المسموح بها باليوم 60غ (ما يعادل 6 ملاعق صغيرة).
السكاكر الكحولية (سوربيتول، مانيتول، كسيتلول)	◗ المشعر السكري منخفض. ◗ تولد كمية أقل من الطاقة. ◗ لها أعراض هضمية مزعجة، السوربيتول يمكن أن يسبب إسهال.
المحلّيات غير الحرورية	◗ **السكارين:** ما زال يستخدم رغم التحذيرات عن تأثيره المستوطن طويل الأمد في المثانة، لا يستخدم عند الحوامل والأطفال. ◗ **الأسبارتام المحلي:** أفضل وأسلم، المشكلة بالطعم عموماً وتغيّره مع الحرارة.

العناية بالمريض السكري

ضبط السكري

- العناية بالمريض السكري تتطلب سجلاً لمراقبات السكر المنزلية (السكر الصيامي - سكر بعد الطعام بساعتين).
- الخضاب السكري HBA1c كل 3-6 أشهر.

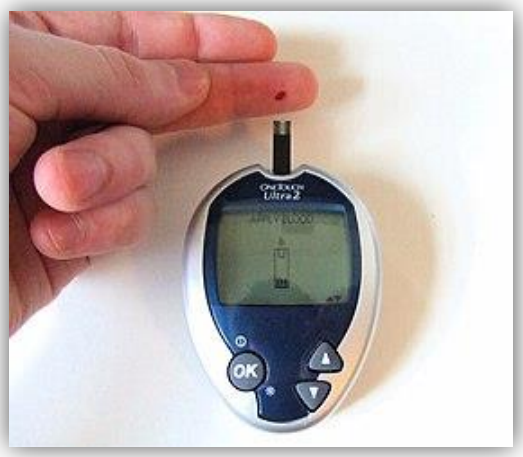
أجهزة مراقبة السكر المنزلية Blood Glucose Monitors

- مفيدة للأطفال.
- هذه الأجهزة لا تفيد في مراقبة المرضى السكريين في بعض الحالات الخاصة ولا يجب الاعتماد عليها كالمريض الموضوع على الرحض البريتواني، أو في العناية المشددة وغرف العمليات.

مريض أظهر تحليل السكر بالجهاز 200، أما بالمخبر 150، ما تفسير ذلك؟

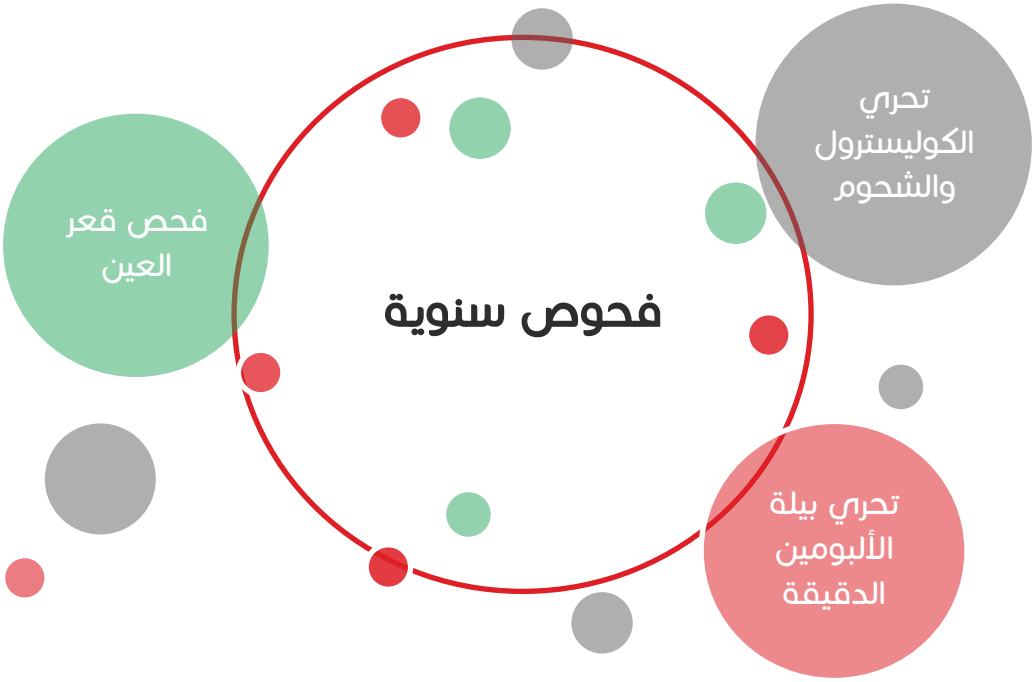
ما الفرق بين الجهاز المنزلي وتحليل المخبر؟

- الدم المأخوذ بالجهاز المنزلي شعري (وريدي -شرياني)، أما الدم المأخوذ بالمخبر وريدي.
- بالجهاز يتم تحليل دم كامل، بالمخبر يعاير السكري في المصل.
- هذه الفروقات تؤدي إلى فرق 10-20 % بين قيم المخبر وقيم الجهاز المنزلي، لذلك نقول أن الفرق مقبول.



- كل الجمعيات العالمية توصي باستعمال الجهاز المنزلي لقياس السكر إذ لا يمكن الاستغناء عنه.
- تتطور هذه الأجهزة في سبيل راحة المريض والحصول على قيم أدق:
  - فسابقاً يجب أن يضع المريض دماً بحيث يغطي الساحة، ثم تطورت بحيث أنه يكفي لقطرة دم واحدة، وحديثاً توجد أجهزة فائقة الحساسية لمقادير قليلة جداً من الدم.
  - الشرائط في الجهاز لها مدة صلاحية بسبب تعرضها للرطوبة وعند تجاوز هذه المدة تعطي قيماً غير صحيحة على الجهاز، وبعض الأجهزة الأحدث إذا وضع شريط منهي الصلاحية فالجهاز لا يعطي نتيجة أبداً.
  - وكل هذه الطرق هي وسائل لتحسين حياة المريض السكري وحتى الآن لا يوجد علاج شافٍ للسكري بنمطيه.

في كل زيارة للطبيب يجب قياس: الضغط الشرياني، الوزن، فحص القدم.



تجرى هذه الفحوص بالسنة مرة بشرط أن تكون طبيعية في المرة السابقة، فمريض وجدنا لديه ارتفاعاً بالكوليسترول طبعاً لا ننتظر سنة كي نعيد التحليل بل نستمر بمراقبته وتعديل الحمية.

ننتقل للقسم الثاني والأهم من المحاضرة وهو المعالجة الدوائية.

المعالجة الدوائية

النمط الأول type 1:

- العلاج الأساسي هو **الأنسولين** فقط..
- يمكن استخدام بعض الأدوية المساعدة إضافة للأنسولين (مثال: يمكن إعطاء الميتفورمين[4] لمرضى النمط الأول البدينين[5] مع الأنسولين حسب guidline 2015).

النمط الثاني type 2:

- **الأنسولين** و **خافضات السكر الفموية**.

[4] لا يعطى الميتفورمين وحده بدون الأنسولين فهو لا يحرض البنكرياس، وإنما يحسن عمل الأنسولين أياً كان منشؤه.

[5] قلنا "إنَّ مريض النمط الأول إن لم يكن نحيلاً فهو غير بدين غالباً"، لكن البدانة لا تنفي الإصابة بالنمط الأول ويمكن أن نصادف أشخاصاً بدينين ومصابين بالسكري 1

أولاً: خافضات السكر الفموية

تستخدم في علاج **النمط الثاني** للداء السكري، وتُقسم إلى **5 مجموعات** والتي تعمل بعدة آليات وهي:

- محسّسات الأنسولين: أدوية تحسّن عمل الأنسولين
  - البيغوانيد (أهمها الميتفورمين)
  - الثيازوليدندديون (أو الغليتازونات)
- محرّضات الإفراز: أدوية تزيد إفراز الأنسولين من البنكرياس
  - مركبات السلفونيل يوريا
  - Meglitinides
- مثبطات SGLT2 (sodium glucose transport protein 2)
  - أدوية تنقص امتصاص السكر من الأمعاء
    - مثبطات ألفا غلوكوزيداز
    - مثبطات الليباز
  - المعالجة المرتبطة بالأنكرتين
    - توجد بشكل فموي أو تحت الجلد

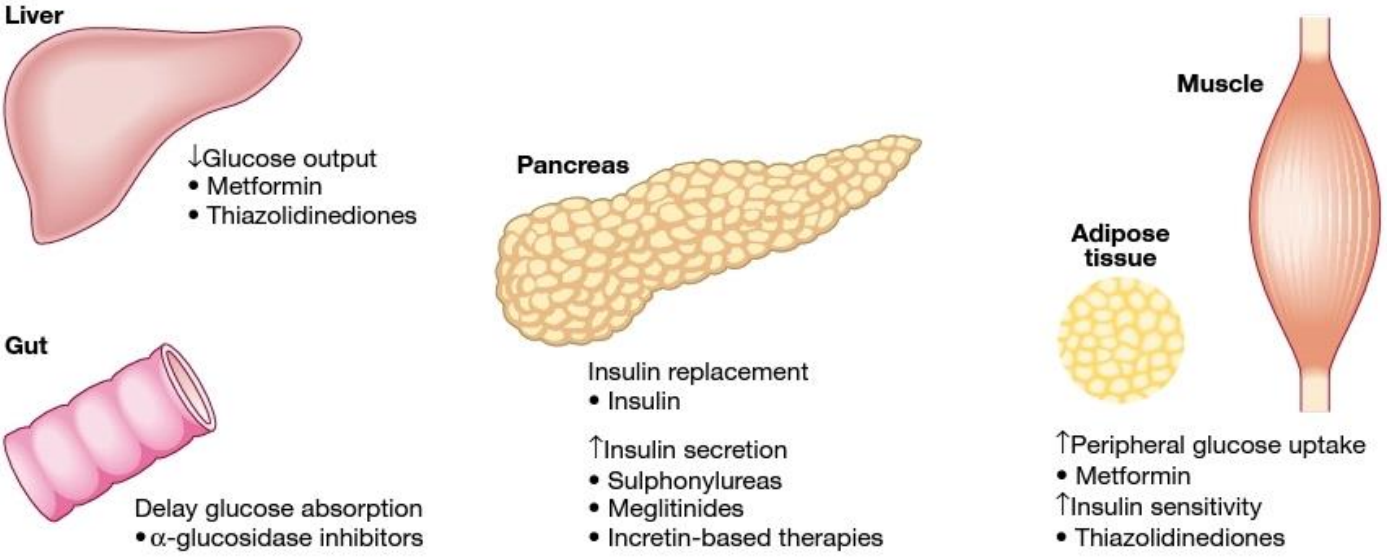


Fig. 21.12 Principal modes and sites of action of pharmacological treatments for type 2 diabetes.

أولاً: محسسات الأنسولين

1. البيغوانيدات (وأشهرها الميتفورمين *metformin*):

- اكتشفت البينغوانيدات عام 1957، وتضم : Phenformin, Buformin, Metformin[6] .
- **الخيار الأول** لضبط السكري نمط II وخاصةً المترافق بالبدانة.
- يمكن مشاركته مع باقي خافضات السكر الفموية أو مع الأنسولين.
- يؤثر بشكل رئيسي على الكبد، كما يؤثر أيضاً على العضلات والنسيج الشحمي، ويحتاج في عمله إلى الأنسولين.

آلية عمله:

- يمتص من **أنبوب الهضم** لينتقل للدوران.
- يطرح بشكل فعال في **البول** (لا يرتبط مع بروتينات المصل).
- يخفض السكر بتحسين عمل الأنسولين، **لا يؤثر إلا بوجود الأنسولين.**
- **ينقص من إنتاج السكر في الكبد.**
- إنّ آلية التأثير غير معروفة بدقّة حتى الآن، ولكن يُقترح أن الميتفورمين يقوم بتفعيل أنزيم AMPK أدينوزين مونوفوسفات بروتين كيناز داخل الخلية مما يؤدي إلى:
  1. تثبيط استحداث السكر في الكبد.
  2. زيادة قبط العضلات للغلوكوز.
- **لا يصل تأثيره للبنكرياس** (البنكرياس الذي لا يوجد لديه أنسولين لن يستفيد صاحبه من الميتفورمين ☹ إلا إذا أمّنا له أنسولين، يعني في أنسولين منعطي ميتفورمين).
- **يقلل امتصاص السكر في الأمعاء.**
- **يقلل من مقاومة الأنسولين بالنسج**[7] فهو يحسن استخدام السكر بالمحيط ويحرّض فعالية التيروزين كيناز.

[6] Phenformin و Buformin سُحبت من الأسواق لأنها سببت العديد من الوفيات بسبب الحماض اللبني.

[7] يزيد حساسية ارتباط الأنسولين لمستقبلاته.

ملاحظة: إنّ المشكلة الأساسية بإعطاء الميتفورمين أنه يسبب أعراض هضمية (غثيان، إقياء، إسهال) عند 30% من المرضى في بداية العلاج. لذلك يُفضّل إعطاؤه بجرعات تدريجية (نرفع الجرعات بالتدريج).

الجرعة:

- نبدأ بالجرعة 500 ملغ مرة بعد العشاء، نرفعها تدريجياً حتى تبلغ 850 ملغ/3 مرات يومياً بعد الطعام حتى نصل للجرعة العلاجية وهي 2000ملغ/اليوم. (وهي الجرعة القصوى)
- (إذاً: بعد الطعام بجرعة وسطى حوالي 1500ملغ/يوم).

مزاياه:

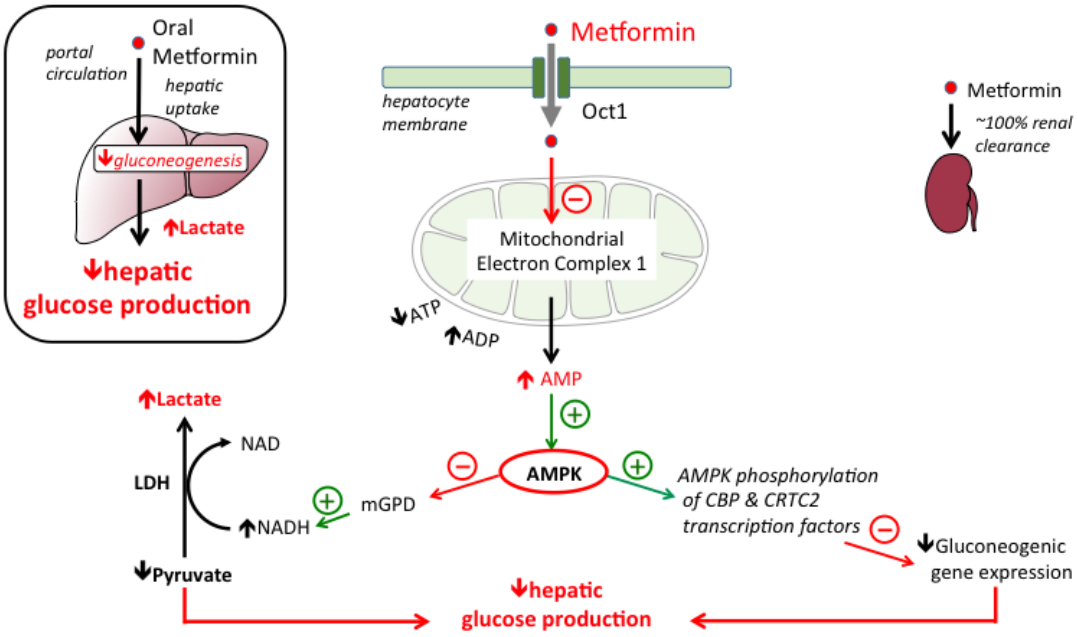
- **عدم كسب الوزن**[8] (لذلك هو الخيار المفضل عند البدينين).
- **صرّحت الشركة المصنّعة للمتفورمين بأنّ تناول الميتفورمين لمدة عام ينقص الوزن 4 كيلوغرام**، لكنه مع هذا لا نعتبره دواء للإنقاص الوزن.
- لا يعطى للأطفال، يمكن إعطاءه بعد سن 12 في حالة السكري نمط 2 عند الأطفال البدينين.
- عدم زيادة الأنسولين التالي للطعام فهو يحسن بذلك المقاومة دون نقص سكر الدم[9].
- يخفّض الخضاب الغلوكوزي 2%.
- تأثير جيد على الشحوم والضغط (يخفض FFA,TG,LDL ويرفع HDL)، حماية العضلة القلبية [10]
  (⬇ الشحوم الثلاثية، ⬇ LDL، ⬆ HDL، ⬇ عوامل التخثر ويمنع حدوث التجلّط).
- إنقاص جرعة الأنسولين بحدود 25%.
- يحسن من وظيفة المبيض عند المصابات بـ PCO.
- قد يتداخل بوظيفة اللبتين الرشيق والـ GLP1 يقوي من عملها ويؤثر على الوزن.
- الدواء الأول لتشحم الكبد.
- ينقص الامتصاص المعوي للحموض الصفراوية والكوليسترول.
- يتدخل بعمل المتقدرة ويزيد من استقلابها الهوائي فيقوي عمل الأنسولين بينما السلفونيل يوريا يقوي إفراز الانسولين.

[8] عدم كسب وزن وليس إنقاص الوزن، تفسير عدم زيادة الوزن هو أن الميتفورمين لا يؤثر على البنكرياس بالتالي عدم تحريض إفراز الأنسولين وعدم الشعور بالجوع، لهذا المريض لا يجوع ولا يأكل فينقص وزنه.

[9] لوحده لا يسبب نقص سكر الدم ولكن عند مشاركته مع السلفونيل يوريا يؤدي لهبوط سكر الدم.

[10] يوجد مقالة بالمجلة البريطانية تصف الميتفورمين كدواء قلبي بالدرجة الأولى وبالصدفة ينقص سكر الدم.

- لتحسين الاستجابة عند سكري نمط 1 مع زيادة الوزن نعطي ميتفورمين **مع أنسولين**.
- لا يؤثر لا من قريب ولا من بعيد على خلايا بيتا.
- إحدى مزايا الميتفورمين أنه في حال المشاركة بإعطاء الميتفورمين مع الأنسولين بالعلاج فإن نسبة التسرطن تصبح أقل مقارنة مع الأنسولين لوحده (حيث يُتّهم الأنسولين بأنه مسرطن[11]).



التأثيرات الجانبية:

أعراض هضمية مزعجة: (ألم شرسوفي، قمه، غثيان وإقياء، طعم معدني، إسهال) وهي **عابرة** ولتفاديها نبدأ بجرعة **صغيرة** أثناء أو بعد الأكل نزيدها **تدريجياً**.

5% من المرضى يُبدون عدم تحمّل للدواء بسبب أعراضه الهضمية فنضطر لإيقافه.

1. **حماض لبني:** (نادر خاصة إذا راعينا مضادات استطبابه ولكنه قد يكون مميتاً)، يشك به عندما يشكو المريض من معص عضلي وتعب.

يُفضّل عدم إعطاؤه عند مريض لديه قصور كبدي، قصور كلوي، أو قصور قلب متقدم.

2. بشكل عام يعطى الميتفورمين لمريض بحالة عامة جيدة.
3. عوز Vit B12 بالاستعمال المديد لكن **دون إحداث فقر دم.**
4. يحدث عوز فيتامين B12 لأن الميتفورمين يتداخل على مستوى الأمعاء ويمنع ارتباط العامل الداخلي بالكلس وبالتالي يمنع ارتباط العامل الداخلي بفيتامين B12، يمكن الوقاية بأخذ الكلس.
5. يجب إيقاف إعطاء الميتفورمين صباح العمل الجراحي، وبعد 72 ساعة من التصوير الظليل للكلية لأن إطراحه كلوي.

[11] وهذا موضوع جدلي ولم يتم إثبات ذلك.

مضادات الاستطباب:

1. مرضى مسنون > 75-80 سنة، ذوي الوزن المنخفض BMI < 18.5.
2. قصور كلوي أو قلبي أو كبدي.

يمكن إعطاء الميتفورمين عند مريض قصور كلوي إذا كان معدل الرشح الكبي بين 30-50 مل/1.73 م^2 وذلك بجرعة 1000ملغ/يوم، بشرط سلامة عضلة القلب.

3. إنتانات شديدة، وحالات نقص الأكسجة.
4. سوابق إصابة باحمضاض لبني.
5. لا يعتبر الميتفورمين مضاد استطباب عند الحامل (يمكن أن يعطى في السكري الحملي).

ملاحظات:

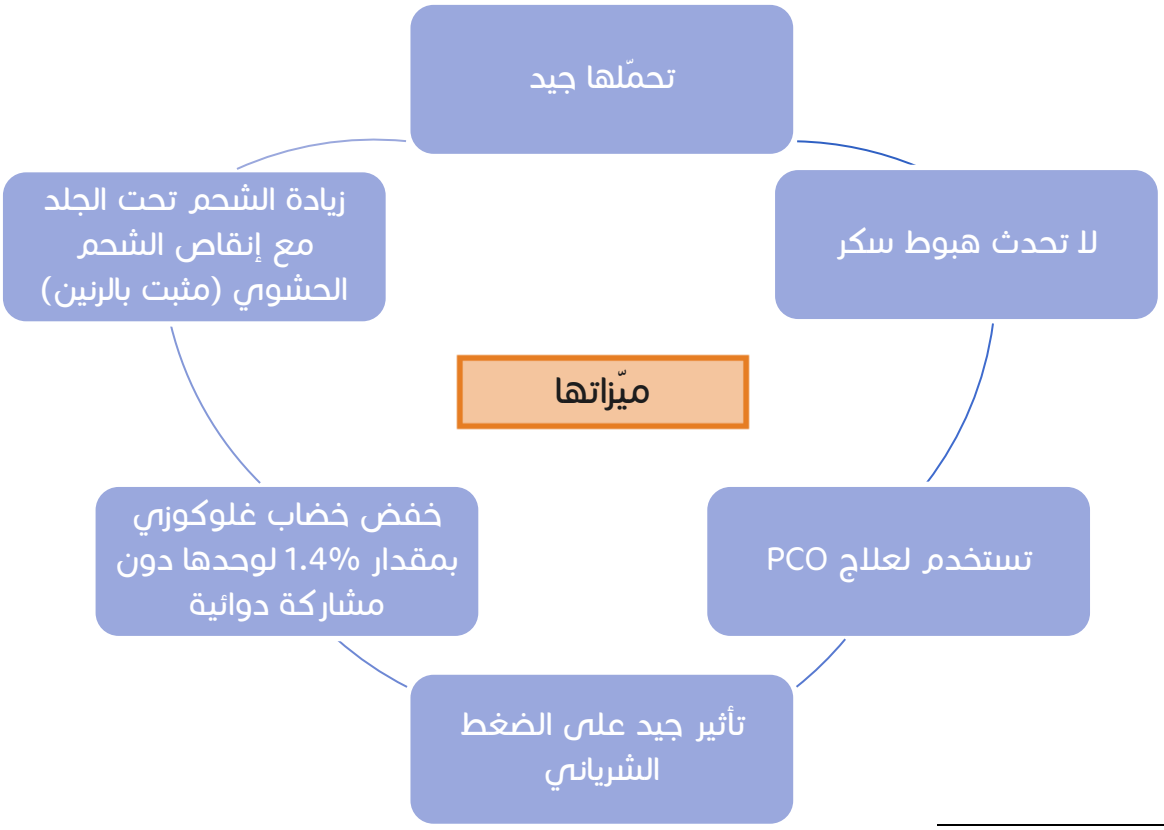
- يمكن مشاركة الميتفورمين مع الثيازوليدينديون، أو السيلفونيل يوريا، أو الأنسولين.
- يتواجد الميتفورمين بأشكال مديدة التحرر وبشكل سائل، وحتى بشكل علكة! *_*
- يؤدي لتناقص هام في الخضاب الغلوكوزي (1.5-2%).
- يعطى للسكريين مع ارتفاع كولسترول.
- لا يرتبط ببروتينات المصل، ويطرح كما هو عن طريق الكلية.
- العمر النصفي من 1.3 -4.3 ساعة.

2. الثيازوليدينيون Thiasolidineons:

- ولدت مع بدايات الـ 2000م
- أول ما أستعمل في اليابان.
- تدعى أيضاً الغليتازونات أو شادات PPARγ.
- التأثير الأساسي على مستوى الأنسجة الشحمية.

آلية عمله: تحسن عمل الأنسولين وبالتالي تخفض سكر الدم حيث:

- يقوم بربط وتفعيل PPARγ[12] وهو مستقبل نووي ينظم عملية التعبير عن عدة جينات مسؤولة عن الاستقلاب، مما يؤدي لزيادة إنتاج البروتينات الناقلة للسكر.
- **زيادة حساسية النسج للأنسولين، لا تسبب زيادة الأنسولين.**
- الغليتازونات تنظم إطلاق Resistin – adiponctin من الخلايا الشحمية حيث:
- تزيد افراز adiponectin والذي يزيد حساسية النسج للأنسولين، كما تنقص إفراز Resistin الذي ينقص من حساسية الأنسولين.
- نقص إنتاج السكر بالكبد.
- إنقاص الطلب على إفراز الأنسولين **وبالتالي رفع محتوى خلايا بيتا من الأنسولين**. كما يبطّئ ويقلل من تخرّب وتدهور خلايا بيتا في السكري نمط 2.



[12] PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor γ

تأثيراته الجانبية:

- وذمة محيطية بنسبة 3-4٪، تزيد الوذمات في حال إعطائها بقصور القلب والكلية (زيادة حجم البلازما وفقر دم تمددي)

عند مشاركتها مع الأنسولين تزداد الوذمة بنسبة 15-30% (لذلك لا يعطى مع الأنسولين).

- قد تسبب تسمم كبدي
- قد تزيد سرطان المثانة.
- تسبب هشاشة عظام وتزيد كسور العظام البعيدة.
- لها تأثير سلبي على الوزن في النمط II للسكري حيث تسبب زيادة الوزن لأنها تحبس السوائل.

مضادات الاستطباب:

- قصور القلب (عند إيقاف استخدامه تختفي الوذمات لكن مريض القصور انكسرت لديه المعاوضة)
- قصور الكلية.
- أمراض الكبد الفعالة.

تضم زمرة الثيازوليدينيون مشتقين مرخّصين هما:

البيوغليتازون Pioglitazon

- يعطى بجرعة 15-45 ملغ مرة واحدة يومياً، وحده أو بالمشاركة مع الميتفورمين أو السيلفونيل يوريا.
- يتهم في إحداث سرطان المثانة بالاستخدام المديد، وخاصة بوجود السوابق أو التدخين.
- يخفّض البيوغليتازون نسبة وفيات الاختلاطات القلبية الوعائية لأنه يرفع HDL.
- يفيد في الحماية الثانوية عند مرضى الحوادث الوعائية الدماغية.

الروسيغليتازون Rosiglitazone

- سُحب من الأسواق في بريطانيا عام 2011، لأنه يزيد خطر الاختلاطات الوعائية القلبية.
- وذلك لأنه يرفع LDL ويخفّض HDL.

ملاحظات:

- بشكل عام إن مشتقات الغليتازون لم تعد من أدوية الخط الأول ولا الثاني فهو رقم 3، لا نستخدمها كخط أول في العلاج إلا في حال عدم تواجد غيرها.
- كأطباء لم نعد نستخدم روسيغليتازون ولكننا نستخدم البيوغليتازون.
- يوجد مركب آخر اسمه تروغليتازون، تم سحبه بعد 11 شهر لأنه سبب نخر كبدي قاتل.

ثانياً: محرضات الإفراز

السلفونيل يوريا Sulfonyl Urea:

تعد من أكثر أدوية السكري II انتشاراً ولكنها ليست الخط الأول بالعلاج (الثاني أو الثالث).

آلية العمل:

- آلية بنكرياسية (تأثير مركزي): تحريض إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس، حيث ترتبط بمستقبلات خاصة على سطح خلايا بيتا فتثبط قنوات البوتاسيوم الحساسة للطاقة مما يؤدي لنزع استقطاب الخلية وبالتالي دخول شوارد الكالسيوم لداخل الخلايا بيتا وإطلاق حبيبات الأنسولين محرضاً بذلك إفرازه.
- تأثير محيطي: تنقص تصفية الأنسولين.
- زيادة حساسية النسج للأنسولين.

الجرعة:

- قبل الطعام بنصف ساعة، جرعة أو جرعتين يومياً.
- يحرّض الطعام عمل هذه المركبات.

الخصائص:

- فعالة فموياً، ترتبط ببروتينات المصل (90.99٪).
- الاستقلاب كبدي والإطراح كلوي
- تتميز بسرعة التأثير ورخص ثمنها.

التأثيرات الجانبية:

- نقص سكر الدم وهو الأهم والأخطر.

يزداد حدوثه في الحالات التالية

- ممارسة الرياضة غير المنتظمة
- ترك إحدى الوجبات
- استعمال مركبات طويلة التأثير
- أدوية (سايسيلات، سلفوناميدات، وارفارين)
- القصور الكلوي
- الكحول

لذلك يجب التأكيد على أخذ الوجبات الطعامية.

- متلازمة SIADH بـالكلوربروباميد.
- نادراً: غثيان وتحسس جلدي[13].
- التداخلات الدوائية ونقص الفعالية بعد عدة سنوات.
- يسبب زيادة الوزن (لأن المريض يجوع فيأكل)، لذلك هي ليست الخط الأول للعلاج عند البدينين.

مضاد الاستطباب:

1) الحمل، القصور الكلوي الشديد أو الكبدي أو تشمع الكبد.

- لأنها تدخل المريض بنوب عميقة من نقص السكر، فلا نعلم كيف ستطرح فقد يكون نصف عمرها ساعات أو أيام وقد تتراكم بشكل كبير مؤديةً لحدوث تلك النوب وليس لأنها ستزيد الخطورة الكبدية أو الكلوية.

2) عمليات جراحية كبرى.
3) نقص الوزن[14] رغم تناول الجرعة العظمى.
4) أي مريض يتحسس بالسلفا أو الباكتريم.

تضم زمرة السلفونيل يوريا العديد من المشتقات التي تتشابه بآلية عملها وقدرتها على خفض سكر الدم وتختلف عن بعضها بمدة تأثيرها حيث يمكن أن تقسم إلى (مديدة التأثير، متوسطة التأثير، قصيرة التأثير) ونعتمد عند اختيار أحدها إلى الأرخص سعراً وعلى مدى تأثيرها. كما تقسم إلى:

أدوية الجيل الأول[15]	Acetohexamide, chloropropamide, Tulbotamide
أدوية الجيل الثاني	↙ Glebeclamide: يحرّض نقص سكر الدم، ويؤثر على القلب حيث يفاقم نقص التروية القلبية. لا يُعطى لمريض فوق سن 70، أو لديه قصور كلوي أو قصور قلبي. ↙ Glipizide: نصف عمره قصير، يُفضّل عند المسنين. ↙ Gliclazide: تشير الدراسات الحديثة بأهميته في الحماية القلبية، نصف عمره قصير. ↙ Glimepride.
أطولها مدة تأثير	كلوربروباميد (24-72سا) يليه Glimepride و Glebeclamide (24سا).
أقصرها مدة تأثير	Tulbotamide وGlipizide (14-16 سا).

- **السلفا:** نعطيه للسكري نمط 2، ولا يُعطى في النمط 1.
- **الميتفورمين:** يعطى للنمط 2، والنمط 1 شرط وجود أنسولين(علاج) وبدانة.

[13] كل مركبات السلفا قد تؤدي لحدوث تحسس جلدي.
[14] نقص الوزن دليل على تردّي وظيفة البنكرياس وإفلاسه من الأنسولين، لذلك لا يُعطى هنا السلفونيل يوريا للعلاج وإنما الأنسولين.
[15] لم تعد تستعمل.

Meglitinide

- يوجد مركبان: Repaglainide -Nateglinide
- تحرّض إفراز الأنسولين من البنكرياس.
- تأثير on-off للبنكرياس.

آلية عمله:

- دواء خافض لسكر الدم **النمط الثاني.**
- **قصير التأثير**، يرتبط بمستقبلات خاصة على خلايا بيتا مثل السلفونيل يوريا (لكنه أقل فعالية).
- يختلف عن السلفا بأن **نصف عمره قصير** فهو أقل إحداثاً لنقص السكر وزيادة الوزن.
- يستقلب في الكبد ويعطى في القصور الكلوي.

الجرعة:

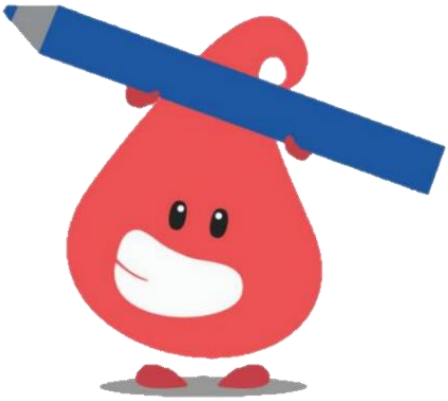
- 3 جرعات باليوم قبل كل وجبة.

ميزاته:

- غالي الثمن.
- يحرّض إفراز الأنسولين بسرعة ولفترة قصيرة بوجود الغلوكوز.
- ينقص ذروة السكر من 60 – 70 ملغ ويخفّض الـ HBA1C (1 – 1.5%).
- **قلة حدوث نوب نقص السكر.**
- **لا يخفض السكر على الريق وإنما بعد الوجبات.**
- **المرونة:** يؤخذ قبل وجبات الطعام مباشرة، أو تؤخذ بعدها مباشرة وهذا يحسّن نوعية الحياة ولا يحسن العلاج. (فالمريض سيأخذها ويأكل مباشرةً لن يعاني طول الانتظار)

مضاد استطباب

القصور الكبدي



ثالثاً: أدوية تنقص امتصاص السكر من الأمعاء

مثبطات ألفا غلوكوزيداز: مثبط امتصاص الغلوكوز

- تعطى في كلا نوعي السكري (في النمط الأول تعطى مع الأنسولين حصراً)، استعمالها قليل.
- تثبط أنزيم ألفا غلوكوزيداز وهو عبارة عن أنزيم يوجد في الجهاز الهضمي مسؤول عن تحطيم السكريات. وتثبيطه يسبب تثبيط امتصاص الغلوكوز.
- أشهر مركباتها:

A. الأكارابوز Acarbose

- ↓ سكر الدم التالية للطعام من 40 – 50 ملغ
- ↓ سكر الدم الصيامي من 20 -30 ملغ.
- ↓ الـ HBA1C من 0,5- 1 ٪
- 2٪ منه يمتص ويطرح عن طريق الكلية.

☒ مساوئها:

- **تأثيرات هضمية مزعجة.**
- يجب تناولها في بداية كل وجبة.
- عندما تؤدي لنقص سكر يجب استعمال الغلكوز للعلاج.
- لها تداخلات دوائية كثيرة.

☑ الجرعة:

- 25 – 100ملغ/يوم (القصوى 300 ملغ/يوم) تعطى 3 مرات **بعد الوجبة الطعامية مباشرة**، منها Acarbose, Miglitol.

التأثيرات الجانبية:

- الأعراض الهضمية (تطبل بطن، نفخة، ألم بطني، إسهال) بسبب التأثير الحلولي للسكاكر غير المهضومة، **ولا يجوز أن يتناول أي محسن هضمي معها** لأنها تعاكس عملها والفائدة منها لذا نزيد جرعتها بالتدريج حتى يتعود المريض عليها، إذا حدث لدى المريض نقص سكر نعوض له السكر بطرق أخرى غير الفم.
- **60% من المرضى يضطرون لإيقافه بسبب تأثيراته الهضمية المزعجة.**

B. MIGLITOL

- الجيل الثاني من المثبطات.

C. VOGLIBOSE

- مثبط اقوى للخميرة – جرعات أصغر (0.2 ملغ 2X) آلية عمله: تثبط أنزيم ألفا غلوكوزيداز الذي يحول السكاكر العديدة إلى وحيدة وبالتالي تمنع امتصاصها من الأمعاء، وبالتالي تقي من فرط سكر الدم بعد الطعام. تأثيرها على الوزن حيادي نستخدمها لنوفر استخدام الأنسولين ونجنب المريض من نوب نقص السكر العنيفة.

نتابع بقية المجموعات في المحاضرة القادمة، إلى اللقاء. 👋☺

دوّن ملاحظاتك: