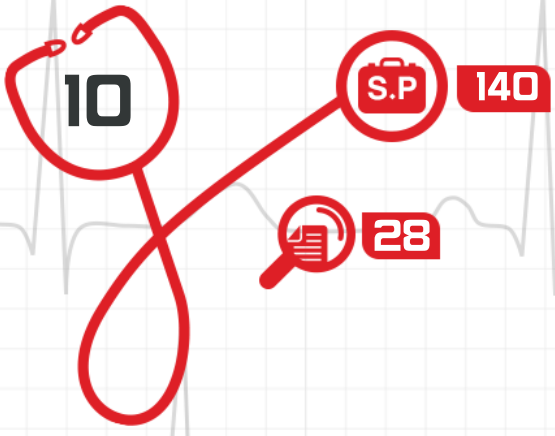


معالجة السكّري 2

5 د. جهاد الخطيب

باطنة غدية | Endocrinology

RBCs Medicine

السّلام عليكم

تحدّثنا في المحاضرة السابقة عن الأدوية الخافضة للسكر والتي تتألف من خمس مجموعات، نتابع في هذه المحاضرة المجموعة الرابعة والخامسة من هذه الأدوية، بالإضافة للحديث بشكل مفصّل عن العلاج الأساسي للسكري نمط1 ألا وهو الأنسولين.

المحتويات

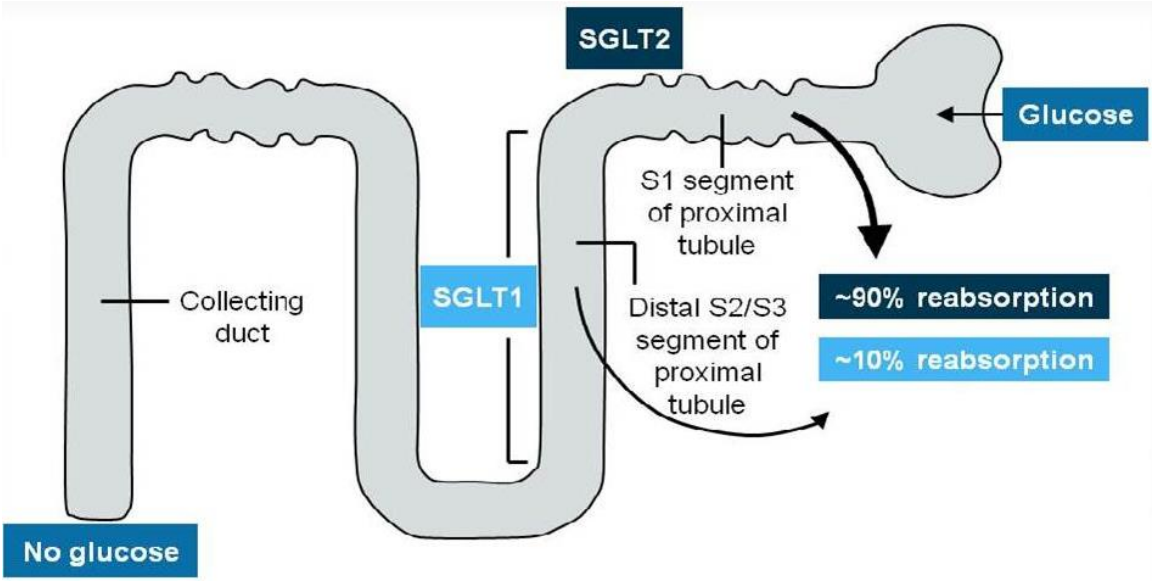
العنوان	الصفحة
مثبطات SGLT2	2
المعالجة المتعلقة بالإنكريتين	3
الأدوية المتعلقة بالإنكريتين	6
الانسولين	13

RBCs FRIENDS

رابعاً: مثبطات SGLT2

The sodium and glucose transporter 2 inhibitors

- يُعاد امتصاص الغلوكوز من الأنابيب القريبة **proximal tubules** في الكلية بواسطة SGLT2.[1]
- وبالتالي فإنّ تثبيط SGLT2 يقلل من عودة امتصاص الغلوكوز ويزيد طرحه في البول، وهذا هو مبدأ عمل هذه الأدوية.
- تعتبر من الأدوية الحديثة، وتُستخدم عند مرضى السكري نمط 2.
- تكون العتبة الكلوية عند مرضى السكري نمط 2 مرتفعة، فتقوم هذه الأدوية بإعادة العتبة الكلوية إلى وضعها الطبيعي وتزيد إطراح الغلوكوز في البول.



- من مثبطات SGTL2:

Dapagliflozin - Canagliflozin - Empagliflozin

- تبيّن أن *Empagliflozin* يقلل من الاختلاطات القلبية الوعائية (خاصة الاحتشاء ونقص التروية القلبية)، ويقلل الاستشفاء بقصور القلب الاحتقاني ويقلل نسبة الوفيات عند مرضى السكري نمط2، لذلك يُنصح به.
- أما بقية الأدوية (أي كل الأدوية الخافضة للسكر الأخرى) ليس لها أي فائدة في الحماية القلبية الوعائية.
- من التأثيرات الجانبية لمثبطات SGLT2 أنها تؤهب للإنتانات البولية بسبب زيادة السكر بالبول، كما أنها تُحدث تعدد بيلات ونقص وزن.

[1] EXTRA: إن 90٪ من الغلوكوز يُعاد امتصاصه بواسطة SGLT2 المتواجد في القطعة الأولى من الأنبوب القريب.
و10٪ من الغلوكوز يُعاد امتصاصه بواسطة SGLT1 المتواجد في القطعة الثانية والثالثة من الأنبوب القريب.

خامساً: المعالجة المتعلقة بالإنكريتين
Incretin-based therapies

وهذه الأدوية هي:
- GLP-1 receptor agonists (أدوية جهازية تعطى حقناً)
- DPP-4 inhibitors (تُعطى فموياً)

ما هو الإنكريتين؟

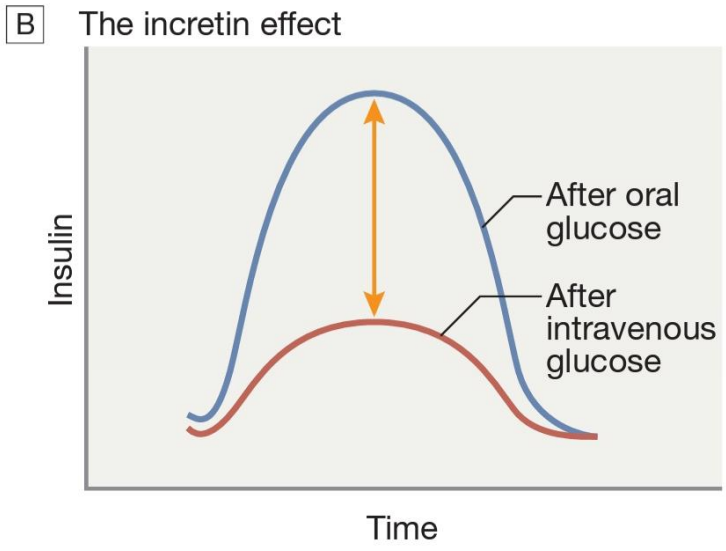
إن كلمة الإنكريتين Incretin هي اختصار لكلمات (intestinal - secretion - insulin)
وهي عبارة عن مركّبات تُفرز من الأمعاء وتحرّض إفراز الأنسولين.

هذه المركبات هي: GLP-1 (glucose-like peptide 1)
GIP (gastric inhibitory polypeptide)

إن مرضى السكري نمط 2 لديهم خلل بآلية إفراز مركبات GLP-1 و GIP من الأمعاء، من هنا يأتي دور المعالجة المتعلقة بالإنكريتين.

ملاحظة فيزيولوجية:

تبيّن أن الغلوكوز الفموي يحرّض الاستجابة لإفراز الأنسولين بمقدار 3-4 أضعاف مقارنة مع الغلوكوز الوريدي.
إن سبب هذا التحريض الإضافي لإفراز الأنسولين عند إعطاء الغلوكوز فموياً هو وجود مركبات الإنكريتين في الأمعاء.

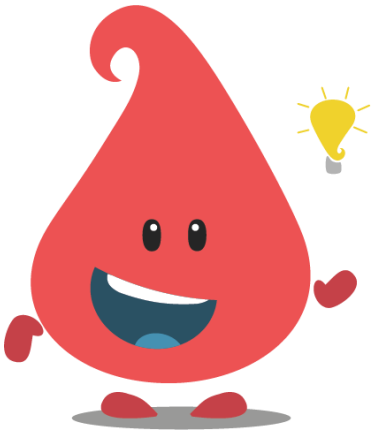


(مخطط يوضح الفرق بمستويات إفراز الأنسولين استجابةً لكل من الغلوكوز الفموي والغلوكوز الوريدي)

خصائص مركبات الإنكريتين:

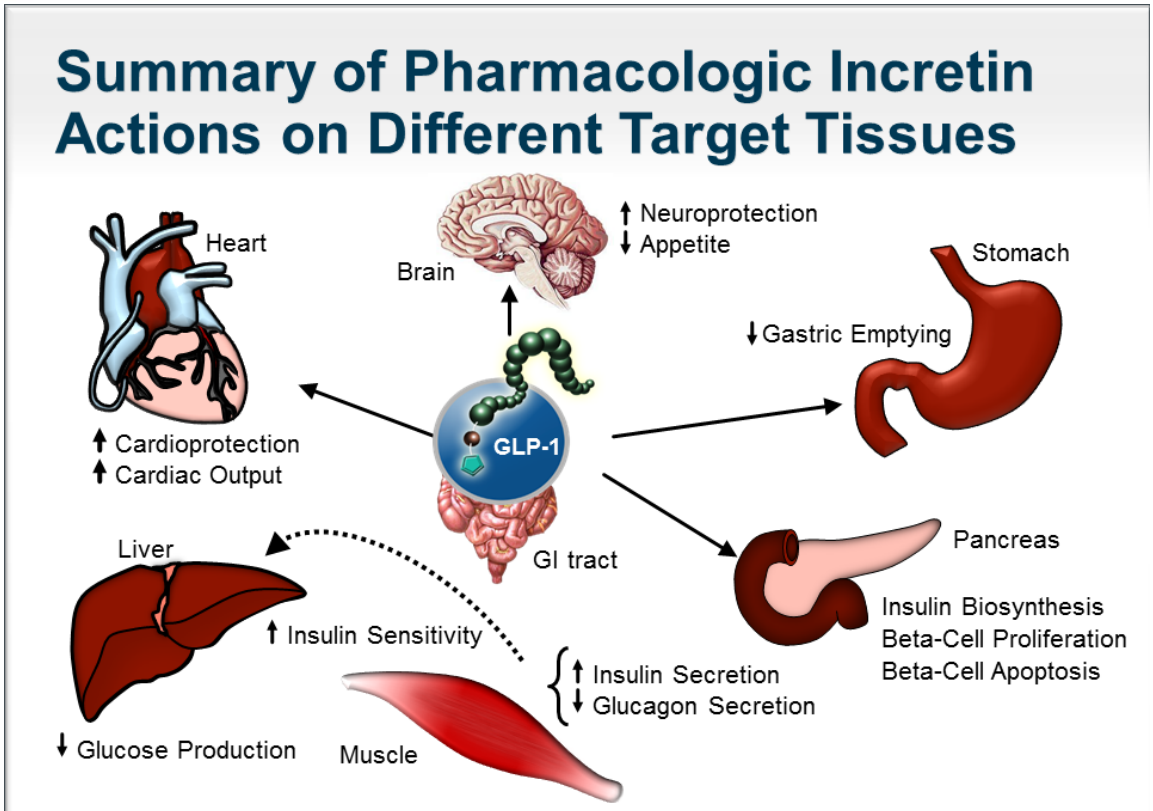
- تُفرز هذه المركبات من خلايا L في الأمعاء الدقيقة والكولون.
- يتحرّض إفرازها بالغذيات الموجودة في لمعة الأمعاء.
- تُستقلب سريعاً (نصف عمرها قصير)، حيث تتخرّب بواسطة *dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)*.
- الطرق العصبية متورطة في تحريض *GLP-1*، حيث يرتفع بعد 5-10 دقائق من تناول الطعام أي قبل وصول الطعام إلى القسم البعيد من الأمعاء الدقيقة حيث تتوضّع الخلايا L.
- يرتبط GLP-1 بمستقبلات نوعيّة موجودة في خلايا ألفا وبيتا في البنكرياس ومناطق معينة في الدماغ بما فيها تحت المهاد.
- تحرّض إفراز الأنسولين المحرّض بالغلوكوز، كما تزيد تركيبه في خلايا بيتا.
- تبطّئ الإفراغ المعدي.
- يُنقص GLP-1 إفراز الغلوكاغون:
  1. بشكل مباشر بتأثيره على خلايا ألفا بالبنكرياس.
  2. بشكل غير مباشر عن طريق تحريض إفراز الأنسولين[2]، وتحريض إفراز السوماتوستاتين.
- يُنقص GLP-1 الشهية ويعزز من الشبع، وبالتالي يؤدي إلى نقص الوزن.
- هذه المركبات لها علاقة بالسكر في الجهاز الهضمي ولا علاقة لها بالسكر في الوريد (أي يتحرّض بإعطاء السكر فموياً وليس وريدياً).

خلاصة تأثيرات GLP-1



- **الدماغ:** ينقص من الشهية ويزيد الإحساس بالشبع.
- **القلب:** يزيد نتاج القلب و يزيد من الحماية القلبية.
- **المعدة:** يبطئ إفراغها ويعطي إحساس بالشبع
- **البنكرياس:**
  1. يزيد من تركيب و إفراز الأنسولين.
  2. ينقص إفراز الغلوكاغون.
  3. يزيد تكاثر خلايا بيتا و ينقص موتها الخلوي المبرمج.
- ينقص استحداث الغلوكوز في **الكبد**.
- يزيد قبط الغلوكوز في **العضلات و النسيج الشحمي**.

[2] تذكّر أن الأنسولين هو أهم عامل مثبط لإفراز الغلوكاغون.



Reproduced from Drucker DJ.[10] ©2006, with permission from Elsevier.

★ المرضى المرشحون للمعالجة بالانكريتين Incretin:

1. الذين حصل لديهم نوب نقص سكر خطيرة.
2. المرضى الذين يجب ألا يزيد وزنهم (المرضى البدينون).
3. عدم تحمل أدوية السكري الأخرى.
4. الخضاب الغلوكوزي لم يصل للمستويات المطلوبة بالأدوية الأخرى.

من أهم تأثيراته أنه يؤدي إلى نقص وزن لذلك يستخدم بشكل رئيسي عند المرضى زائدي الوزن[3].

★ مضادات الاستطباب:

- التهاب البنكرياس الحاد (نعاير الأميلاز) أو سوابق التهاب بنكرياس.
- القصور الكلوي. (تستعمل بحذر)
- إن Liraglutide لا يعطى في سرطان الدرق اللبي MTC (قد يحرض ظهور السرطان أو نقائله)، أو في متلازمة الأورام الصماوية المتعددة MEN II.

[3] حيث لا يحبّذ استخدام الأنسولين للمعالجة عند هؤلاء المرضى كونه هرمون بنّاء يزيد الوزن.

الأدوية المتعلقة بالإنكريتين

وهي كما ذكرنا نوعان:

- GLP-1 receptor agonists
- DPP-4 inhibitors

أولاً: GLP-1 receptor agonists

- مقلّد GLP-1، يُعطى حقناً تحت الجلد.
- نصف عمره طويل.
- يشبه الإنكريتين لكنّه مقاوم وفترة حياته أطول.
- أهم مقلّدات GLP-1 هي: Exenatide و Liraglutide.

1. Exenatide:

- اسمه التجاري Byetta.
- يُعطى مرتين باليوم لأن نصف عمره قصير.
- حالياً طُوّر منه مركبات تعطى مرة أسبوعياً، مثل مركب Trulicity.
- يأتي بشكل معبّأ جاهز بجرعة (5 mcg، 10 mcg).
- يُعطى عند مرضى السكري نمط 2، ويمكن مشاركته مع السلفونيل يوريا، الميتفورمين، والثيازوليندیون.
- هو مماثل لـ GLP-1 بنسبة 53٪، ومقاوم لـ PPD-4.
- وهو مماثل طبيعي لـ Exenatide الذي يُنتج من لعاب الضب الأمريكي (Gila monoster).
- يُنقص الخضاب الغلوكوزي بمقدار 0.5-1٪ بعد 6 أشهر من العلاج.
- يُنقص الوزن بمعدل 5٪ خلال سنة.
- الاستطبابات:
  - مرضى BMI> 35.
  - مشاكل نفسية واجتماعية ناجمة عن البدانة.
  - الخضاب الغلوكوزي >7,5 بعد استخدام MET, SU.
- تأثيراته الجانبية:
  - تأثيرات هضمية (غثيان، إقياء، اسهال، آلام بطنية)، عند 50٪ من المرضى.
  - صداع يتناقص مع الوقت، عند 5٪.

- تشكل أضداد (تحسّس).

- مضادات الاستطباب:
  - الحمل.
  - القصور الكلوي.
  - الخزل المعدي المعوي.

2. Liraglutide:

- نصف عمره طويل، يُعطى مرة واحدة في اليوم.
- يستخدم عند مرضى السكري نمط 2.
- الاسم التجاري له Victoza.[4]
- لا يعطى في سرطان الدرق اللّبي.

ثانياً: مثبطات أنزيم (DPP-4) dipeptidyl peptidase 4 inhibitors

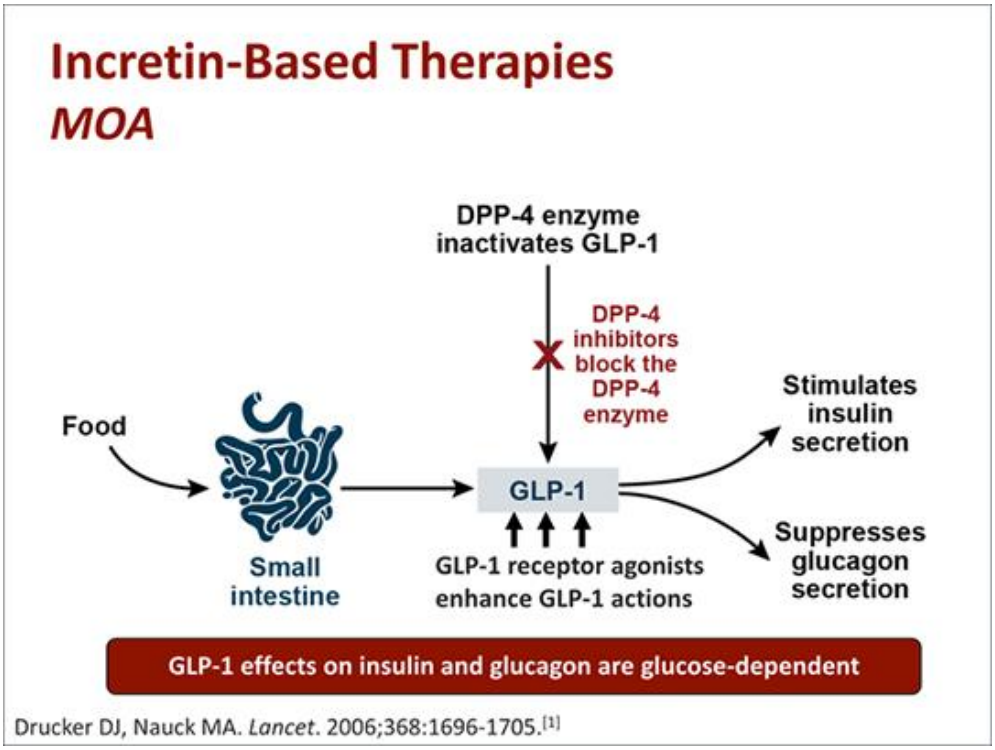
- كما ذكرنا سابقاً، إن الإنكريتينات داخلية المنشأ ذات عمر قصير جداً بسبب تقوّضها بسرعة بأنزيم DPP-4 ، لذلك فإنّ مثبطات هذا الأنزيم تطيل عمر النصف الحيوي للإنكريتين.
- تُعطى فموياً بجرعة وحيدة باليوم (50 ملغ أو 100ملغ).
- يثبّط DPP-4 لمدة 16 ساعة، كما تعزّز تراكيز GLP-1 داخلي المنشأ و GIP.
- يعتمد تأثيرها على GLP-1 داخلي المنشأ، وتزيد تراكيزه ضمن الحدود الطبيعية وبالتالي لا تحدث تأثيرات جانبية مقارنة بتأثيرات مماثلات GLP-1.
- لا تُعطى أثناء الحمل.
- يجب تخفيف الجرعة في القصور الكلوي (50 - 25 ملغ).
- أشهرها: Sitagliptin و vildagliptin.

التأثيرات الجانبية لمثبطات الخميرة DPP4 عند 5٪ من المرضى

- **قلبية وعائية:** وذمة محيطية.
- **استقلابية:** نقص سكر دم.
- **تأثيرات هضمية:** غثيان، إمساك أو إسهال.
- **هيكلية:** التهاب عظم والتهاب مفصل تنكسي وآلام مفصلية.
- **تنفسية:** التهاب طرق تنفسية علوية (فيروسي خصوصاً)، التهاب حنجرة، التهاب البلعوم الأنفي.

[4] يوجد نوع آخر فيه جرعة أكبر من liraglutide تم ترخيصه كدواء لإنقاص الوزن عند المرضى البدينين غير السكريين.

- صداع.
- تفاعلات تحسّسية.
- متلازمة ستيفن جونسون.
- **لا تعطى في التهاب البنكرياس الحاد.**



فيما يلي مقارنة بين مقلد GLP1 ومثبطات الخميرة التي تحسن عمل الأنسولين

DPP-4 Inhibitors	GLP-1 Agonists	
Orally available فموياً	Injection حقناً	**Administration الاستخدام**
Once-daily	Once-daily (liraglutide)	**Frequency عدد مرات التناول**
مرة يومياً		
Physiological فيزيولوجية	Pharmacological دوائية	**GLP-1 concentrations مضادات الاستطباب**
GLP-1 + GIP تزيدهما	GLP-1 تشابه GLP1	**Mechanisms of action آلية العمل**
+	+++	**↑ Insulin secretion**
++	++	**↓ Glucagon secretion**

Gastric emptying التأثير على إفراغ المعدة	تثبطه Inhibited	+/-
↓ A1C انخفاض الخضاب السكري	0.8-1.6٪	0.5-0.8٪
Weight loss نقص الوزن	Yes	No
Blood Pressure ↓	Yes (liraglutide)	No
Expansion of β-cell mass in preclinical studies نسبة ازدياد كتلة خلايا بيتا	Yes	Yes
	كلاهما زاد من تكاثر خلايا بيتا في التجارب قبل السريرية	
Nausea and vomiting	Yes	Yes

وبهذا نكون انتهينا من المجموعات الخمسة الأساسية في الأدوية الخافضة للسكر عند مرضى السكري نمط 2

يوجد أدوية أخرى سنتعرف عليها بشكل مختصر

أدوية أخرى

1) **البروموكريتين Bromocriptine:**
- يعطى في البرولاكتينوما، ويُذكر في أمريكا ضمن أدوية علاج السكري.
- سريع التحرر.
- آلية تأثيره: آلية عصبية مركزية؛ حيث يغيّر التنظيم تحت المهادي للاستقلاب مما يؤدي لخفض سكر الدم.

2) **Orlistat:**
- يستخدم لعلاج البدانة عن طريق تثبيط الليباز البنكرياسية والمعوية، بالتالي إنقاص امتصاص الدسم بنسبة 30٪.
- يستخدم عند مرضى النمط II لوحده أو بالمشاركة مع أدوية السكري، ينقص الوزن.

3) **Pramlitide:**
- من مقلدات الأميلين، يقوم بإبطاء إفراغ المعدة فيقي من فرط سكر الدم بعد الطعام.
- يعطى تحت الجلد، يثبط إفراز الغلوكاغون، وينقص الخضاب الغلوكوزي 0.5٪.

4) مشظيات الأملاح الصفراوية (الكوليسترامين Bile – acid sequestrant):

- زمرة جديدة وغير موجودة بسورية وليس لدينا خبرة باستخدامها، يذكر أنها تفيد عند مرضى السكري نمط 2.
- مثل مركب Colesevelam الذي يثبط امتصاص الأملاح الصفراوية،
- آلية عمله بمعالجة السكري غير معروفة حالياً (الآلية المُفترضة: ينقص استحداث السكر بالكبد، ويزيد إفراز GLP-1).

قواعد استخدام خافضات السكر الفموي

خلاصة الأدوية المستخدمة في علاج السكري نمط 2:

الخط الأول: هو الميتفورمين.

الخط الثاني: مثبطات DPP-4 أو مثبطات SGLT2 .

الخط الثالث: السلفونيل يوريا.

الخط الرابع: غليتازونات.

- إنّ كل أدوية السكر تخفّض الخضاب السكري بحدود ال1-2٪.
- المشاركة بين الأدوية تحسّن من قدرتها، ولا يوجد دواء يحل مكان الآخر أو أفضل من الآخر، وإنّما يوجد دواء يناسب المريض أو لا يناسبه.
- نبدأ بدواء واحد مع الحمية.
- **لا يجب مشاركة دوائين من نفس الزمرة الدوائية معاً، وإنما تكون المشاركة بين أدوية من زمر مختلفة.**
- توقف الأدوية الخافضة للسكر صباح العمل الجراحي.
- توقف أثناء الحمل ماعدا: الميتفورمين، وطبعاً الأنسولين لا يوقف خلال الحمل.
- تستخدم المركبات قصيرة العمر عند المسنين.
- عند عدم حصول ضبط جيد للسكر يستخدم الأنسولين.
- مريض جاءك بسكر أعلى من 300 ملغ، أسعفه بالأنسولين ثم ابحث عن السبب والعلاج المستقبلي.
- الميتفورمين هو الخيار الأول في علاج السكري ولكن باختيار الدواء الثاني نأخذ بعين الاعتبار ما يلي: مخاطر نقص السكر، التأثير على الوزن، وثمن الدواء.
- لا يوجد ما يسمّى "الدواء الأفضل" ولكن يوجد "الدواء الأنسب".

وهذا يتبع لحالة المريض، فمثلاً:

- مريض مسن ونقص السكر يشكل خطورة كبيرة عنده لذلك لا نعطيه سلفونيل يوريا.
- مريض يعاني من التهابات تنفسية نتجنب لديه مثبطات DPP-4 والغليتازون.
- مريض لديه زيادة وزن لا نعطيه سلفونيل.
- لا يعطى الغليتازون عند مرضى قصور القلب.
- لا يُعطى الميتفورمين عند مرضى القصور الكلوي، القصور الكبدي، وقصور القلب المتقدّم.

- يعتمد اختيار خافض السكر على:
  - عمر الداء السكري.
  - عمر المريض.
  - الاختلاطات والأمراض المرافقة.
  - مستوى الخضاب السكري.
  - الوزن (BMI،البدانة الحشوية).
  - كلفة العلاج.

مواصفات الدواء المثالي لعلاج الداء السكري نمط2:

- ليس له أعراض جانبية.
- يقي من الاختلاطات الوعائية.
- تأثيره جيد على الوزن.
- استخدامه سهل ورخيص الثمن.
- ومن المستحيل أن نجد دواء بهذه المواصفات ☺

استطبابات الأنسولين في النمط الثاني:

فشل الحمية والأدوية في ضبط السكري، نقص الوزن المتسارع، أثناء الحمل، أثناء الجراحة، الإنتانات الشديدة، الحماض الخلوني، سبات فرط الحلولية.

يوضّح هذا المخطط توصيات إعطاء أدوية السكر في سياق معالجة الداء السكري نمط 2

(للاطلاع فقط)

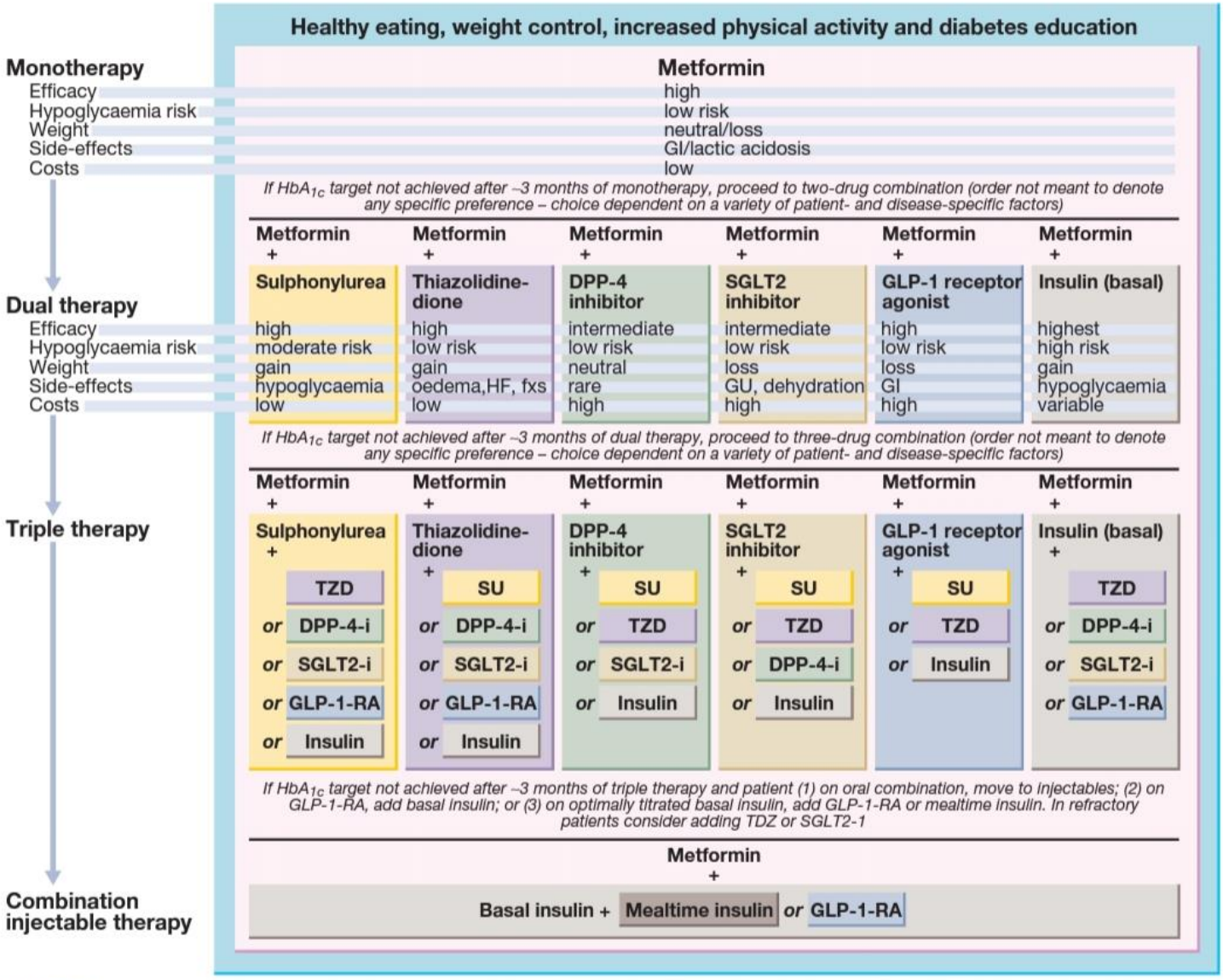


Fig. 20.10 The recommended approach for the management of type 2 diabetes. First-line drug treatment should be metformin. Second- and third-line treatment should be chosen based on the efficacy, hypoglycaemia risk, weight effects and other side-effects, and costs of the therapy in discussion with the patient. (DPP-4-i = dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; fxs = fractures; GI = gastrointestinal; GLP-1-RA = glucagon-like peptide 1 receptor agonist; GU = genitourinary; HF, heart failure; SGLT2-i = sodium and glucose transporter 2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD = thiazolidinedione) *Adapted from the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes joint position statement, 2015. Diabetes Care 2015; 38:140–149.*

الأنسولين Insulin

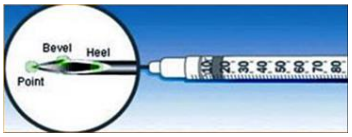
مراحل تطوّر الأنسولين

- كانت ولادة الأنسولين في عام 1921، وأدّى اكتشافه لانقلاب جذري في تدبير ومعالجة الداء السكري نمط 1 الذي كان حتى ذلك الوقت مرضاً مميتاً.
- 1922/1/11 كان الطفل ليونارد تومسون أول إنسان يتلقى العلاج بالأنسولين.

جوائز نوبل للأنسولين:

- ★ على اكتشافه: 1923 (بانتغ وبست)
- ★ على كشف تتالي الحموض الأمينية فيه: 1958 (سنجر)
- ★ على المقايسة المناعية :1977 (يالو).

- مرّ الأنسولين بعدة مراحل من التطور، فاكتشاف الأنسولين لم يتوقف على ولادته منذ حوالي 88 سنة بل هو جهدٌ وعمل دؤوب لتطوير هذا المنتج، كل ذلك يهدف للتخفيف من معاناة المرض اليومية ولتحسين السيطرة على الداء السكري للحد من الأذيات التي يخلّفها هذا الوباء لاسيما على الأوعية الدموية.
- والتطوير لم يقتصر على الأنسولين بل شمل أيضاً وسائل تقديمه للمريض، فمحاقن الأنسولين اليوم تحمل رؤوس إبر دقيقة جداً (قياس G30وطولها حوالي 13 مم) هذا بالإضافة إلى أقلام ومضخات الأنسولين.
- كان في البدء: أنسولين سريع يعطى كل ساعة (الإبرة G20 والتحاليل تقليدية)، ثم أنسولين مضاف له الزنك مما أتاح إطالة فترات الحقن، ثم أضيف الغلوتاميك, ثم وحيد الذروة ثم وحيد المكونة, ثم إنساني ثم أنالوغ "مقلد الأنسولين" (التسعينات).



تطور من جرة الانسولين إلى المحاقن المدرّجة والإبر الرفيعة إلى مضخة الأنسولين المزودة بجهاز مراقبة مستمر (يجري 30 ألف تحليل) ويعدل إفراز المضخة حسب الحاجة.

- إنّ الأنسولين يعتبر حجر الأساس في علاج الداء السكري حيث حوّله من مرض قاتل لمرض يمكن التعايش معه، "وقبل اكتشاف الأنسولين كان الطفل يعاني من الحماض وتسوء حالته إلى أن يموت".

- مراقبة السكر عبر أجهزة التحليل الفورية في المنزل (يستغرق 10 ثوان):
- وهذه الأجهزة تطورت أيضاً فأصبح منها أشكال لا تحتاج إلى الوخز أصلاً بل يعمل على الأشعة تحت الحمراء.

استطبابات إعطاء الأنسولين

- يستعمل الأنسولين بشكل أساسي عند مرضى النمط الأول جميعاً، وبعض مرضى النمط الثاني.
- تفشل المعالجة الفموية بعد 5 سنوات عند 50٪ من مرضى النمط الثاني، لذلك تصبح المعالجة الأساسية هي الأنسولين.

الاستطبابات المطلقة:	الاستطبابات المؤقتة: في بعض حالات النمط الثاني
السكري نمط أول. القصور الكلوي الشديد. فشل خافضات السكر الفموية في ضبط السكر بالنمط الثاني.	الجراحة، الحمل، والإرضاع[5] الإنتانات الشديدة، نقص الوزن المتسارع الحماض الخلوني، وسبات فرط التناضحية فشل الحمية والأدوية في ضبط السكر

تصنيف الأنسولين

- حسب **مصدره**: حيواني، انساني، مماثلات الأنسولين.
- حسب **مدة التأثير**: سريع جداً، سريع، متوسط، مديد.
- حسب **المصنع**: NOVO (دينماركي وهو أشهر المصانع)[6].

[5] يمكن في الإرضاع استخدام الأنسولين، أو Glebeclamide.

[6] تعود ملكية هذا المصنع إلى تاجر كندي توفيت زوجته بمرض السكري فقرر تكريس كامل ثروته لمعالجة هؤلاء المرضى. ♥

أنواعه حسب سرعة تأثيره

نوع الأنسولين	المظهر العياني	مكان الحقن	بداية التأثير	ذروة التأثير	مدة التأثير
سريع جداً (مقلدات الأنسولين) Lispro	رائق	SC	15د	ساعة	4-3 / سا
السريع التأثير/النظامي	رائق	SC-IM-IV	30/ د	2 - 4/سا	6 - 8 / سا
المتوسط التأثير (NPH) INTERMEDITE-ACTING	عكر	SC	1 - 3/سا	6 - 8 / سا	16-12/ سا
المديد التأثير Glargine,detemir	رائق	SC	ساعة	لا يوجد	11 - 24 / سا
الممزوج MIXTARES	عكر	SC	30 / د	7 - 12 / سا	16-24 / سا

ضع في ذهنك:

إن هذه الاختلافات بالسرعة بين أنواع الأنسولين (سريع، سريع جداً، متوسط، مديد) تكون قبل وصوله إلى الدم، أي أنّ الاختلاف يكون بسرعة الامتصاص عبر الجلد، لكن حالما يصل الأنسولين إلى الدم فإن مدة التأثير تصبح ذاتها في كل الأنواع.

تعليق على الجدول:

1) لاحظ من الجدول أن كل من مقلدات الأنسولين والأنسولين السريع رائق أما المتوسط والمديد فهما عكرين، وهذا كان قبل ظهور الأنسولين الصناعي، أي كان المعروف أن الأنسولين الرائق هو أنسولين سريع، والأنسولين العكر هو أنسولين بطيء أو مختلط ولكن منذ التسعينات وعهد صناعة مقلدات الأنسولين صار الأنسولين كله رائقاً.

2) كلها تعطى تحت الجلد فقط، ما عدا السريع النظامي وفائق السرعة يمكن إعطاؤها عضلي ووريدي وتحت الجلد.

3) يستعمل الأنسولين السريع (النظامي) عند الحاجة لضبط سريع (الحماض الخلوني، الوهط الدوراني، الحالات الجراحية الإسعافية) وعندها يُعطى وريدياً، لأن الأوعية تكون متقبضة والإعطاء تحت الجلد لن ينفع بل سيحدث تراكم للأنسولين لاتظهر آثاره السلبية (نقص سكر حاد) إلا بعد عودة الأوعية لطبيعتها.

4) الأنسولين السريع جداً (فائق السرعة) **Lispro** أو ما يسمّى **insulin analogues** مماثلات الأنسولين: هي مركبات يتم فيها عبر طريقة كيميائية تغيير تركيب الأنسولين أو إضافة مركبات أخرى له، تؤدي لزيادة سرعة الامتصاص عبر الجلد.

5) وبنفس الآلية تمّ اصطناع مركبات أخرى تجعل الأنسولين بطيء أو فائق البطء.

6) الأنسولين المتوسط التأثير (البطيء): هو أنسولين مع بروتامين ويدعى (NPH).

7) الأنسولين مديد التأثير (فائق البطء): هو أنسولين مضاف إليه الزنك ليؤخر امتصاصه.

8) **glargine insulin**: هو نوع من الأنسولين مديد التأثير، تم فيه تعديل الأنسولين ليصبح مديد التأثير وذلك عبر إضافة الحمض الأميني (غلايسين) وحمضين أمينيين من (الأرجينين)، ومن هنا جاءت تسميته غلارجين.

9) وجود عدة أنواع من الأنسولين (فائق السرعة ومديد التأثير) أعطى مرونة أكثر لمريض السكري ليختار الأنسولين المناسب حسب ظروفه.

10) حيث الأنسولين فائق السرعة يُعطى قبل كل وجبة، أما الأنسولين مديد التأثير يُعطى مرة واحدة في اليوم ويؤمن أنسولين قاعدي على مدار 24 ساعة.

إنّ معرفة الأرقام السابقة في الجدول (بداية التأثير وذروة التأثير ومدة التأثير) لكل نوع من الأنسولين ضروري جداً لمريض السكري في الناحية السريرية والحياتية، ويجب أن يأخذها المريض بعين الاعتبار حتى يتم ضبط سكر الدم بشكل جيّد ولتجنّب حالات نقص سكر الدم الخطيرة.

خصائص الأنسولين المستخدم للمعالجة:

1. ثابت في درجة حرارة الغرفة (24) لشهر واحد على الأقل.
2. يُبطل ضوء الشمس مفعول الهرمون.
3. يتخرّب بدرجة حرارة فوق 30 درجة مئوية.
4. تنقص فعالية الأنسولين في الوسط القلوي PH >7.4. لذا يجب عدم استعماله في المحاليل القلوية (سيروم يحوي بيكربونات).
5. يجب تجنّب وضع المواد التالية في كيس السيروم الذي يحوي أنسولين (مثل: حموض أمينية - باربيتيورات – فينتوئين – أمينوفيلين – دوبوتامين)

طرق الإعطاء

A. حقن **تحت الجلد** (جميع الأشكال، سيرنغ، مضخة): تكون بداية وذروة ومدة التأثير حسب نوع الأنسولين.

B. حقن في **العضل أو بالوريد** (الأنسولين السريع في الحالات الإسعافية):

- **العضلي:** يبدأ تأثيره بعد 10د، ذروته بعد 30 د، ينتهي بعد ساعتين.
- **الوريدي:** يبدأ تأثيره مباشرة، ذروته بعد 10 د، ينتهي بعد 20 د.

C. **فموي**، **بخاخ** (قيد التجربة).

جرعة البدء بالأنسولين

- مرضى النمط الثاني: بين 0.1 – 0.5 وحدة/كغ، وسطياً 0.3 وحدة لكل 1 كغ في اليوم (من الأنسولين المختلط).
- مرضى النمط الأول: بين 0.5 – 1 وحدة/ كغ.
- عادةً تُقسم الجرعة على مرحلتين: ثلثي الجرعة صباحاً، وثلث الجرعة مساءً.

البروتوكولات العلاجية وبرامج إعطاء الأنسولين

هناك عدة بروتوكولات و أنظمة وكلها صحيحة، المهم أن يتدرب الطبيب على طريقة يتقنها:

عند مرضى النمط الأول:

- جرعة أنسولين مختلط مرتين يومياً على الأقل.
- المعالجة المكثفة: أنسولين متوسط قبل النوم + أنسولين سريع قبل الوجبات.

عند مرضى النمط الثاني:

- نظام الحقنة الواحدة: أنسولين مديد (قاعدي) + حبوب صباحاً.
- أنسولين مختلط قبل العشاء + حبوب صباحاً.
- أنسولين مختلط مرتين يومياً.

الفكرة من منظور آخر

- نظام الحقنة الواحدة: عند مرضى النمط الثاني، ويكون متشارك مع خافضات السكر الفموية.
- نظام الحقنتين: ثلثي الجرعة صباحاً، الثلث الباقي مساءً، بحيث يكون تركيز الأنسولين متواقت مع فرط سكر الدم التالي للطعام.
- نظام الحقن المتكررة: أنسولين سريع 3 مرات قبل الوجبة بـ10 دقائق، وجرعة من الأنسولين المتوسط قبل العشاء. وهذه الطريقة تتطلب فحص سكر دم لعدة مرات يومياً حيث إن جرعة الأنسولين السريع تعدل حسب رقم السكر قبيل الطعام.
- المعالجة المستمرة: بواسطة المضخة على مدار اليوم، ويزداد التسريب قبل الوجبات الطعامية.

معظم البروتوكولات العلاجية تنصح بإعطاء جرعتي أنسولين مختلط باليوم.

حسب المراجع فإن برامج الإعطاء هي كالتالي:

- **قديماً:** صباحاً نظامي مع NPH، ثم مساءً نظامي مع NPH، مرتين باليوم.
- **حديثاً:** المعالجة المكثفة هي جرعة من الأنسولين البطيء مرة باليوم "قبل النوم"،وقبل الوجبات ليسبرو أو نظامي، وبالتالي المريض يحتاج 4 إبر باليوم وهكذا نكون تقريباً قد قلدنا إفراز البنكرياس للأنسولين: إفراز دائم ثابت(البطيء) وإفراز محرض بالوجبات الطعامية

ملاحظة:
★ في برامج الإعطاء الحديثة عادةً نعطي الأنسولين السريع جداً قبل الطعام مباشرة، أما الأنسولين السريع فيعطى قبل الطعام ب 10 دقائق وذلك كي تتوافق ذروة عمل الأنسولين مع ذروة امتصاص الطعام.
★ أما المستويات التالية من السكر بعد الذروة فيقوم الأنسولين القاعدي المأخوذ في الليلة السابقة بخفضها.

يتدخل في تحديد نظام الجرعات لدى كل مريض عدة عوامل:

- طبيعة وثقافة المريض: المرضى الصينيين لا يجدون موضوع تعدد الجرعات أمراً مزعجاً، أما في سوريا فوخز الإبر أمر غير مستحب، في فرنسا يفضلون التحاميل والشراب الفموي.
- حياته الاجتماعية وطبيعة عمله، ورغبته الشخصية.
- عمره ورغبة الشخص المشرف على علاجه كأهل الطفل.

أي كل الطرق صحيحة ما دامت تودي إلى ضبط السكر

مبادئ الإعطاء

الأنسولين القاعدي

- تؤخذ جرعة الأنسولين الساعة 10 مساء ويعاير سكر دم الساعة 7- 8 صباحاً.
- نوع الأنسولين: NPH، detemir، glargine
- جرعة البداية: 10 وحدات (0,2 وحدةاكغ).
- قياس سكر دم يومي: رفع 2-4 وحدات / 3 يوم.

إنّ سكر الدم الصباحي هو مرآة الأنسولين المسائي
وسكر الدم المسائي هو مرآة الأنسولين الصباحي

Bolus

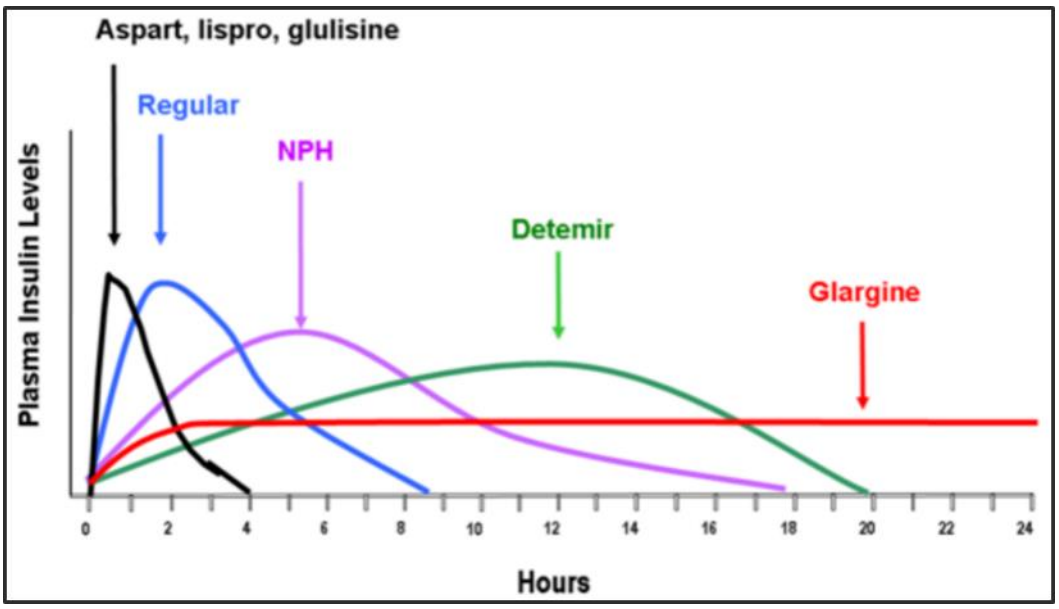
★ جرعة أنسولين 4 – 6 وحدة قبل كل وجبة حسب مراقبات السكر.

★ يعتمد تحديد الجرعة على:

- رقم السكر الحالي والرقم المطلوب الوصول إليه.
- محتوى الوجبة من ماءات الكربون.
- الفعالية الفيزيائية.
- نزيد الجرعة 2- 3 وحدات كل 3/يوم حتى الوصول للهدف.

مستويات الأنسولين في البلازما ومفهوم الأنسولين القاعدي:

لاحظ الشكل وقارن بين أنواع الأنسولين من حيث مدة الوصول إلى ذروة التركيز في البلازما ومن ثم انعدام التركيز:



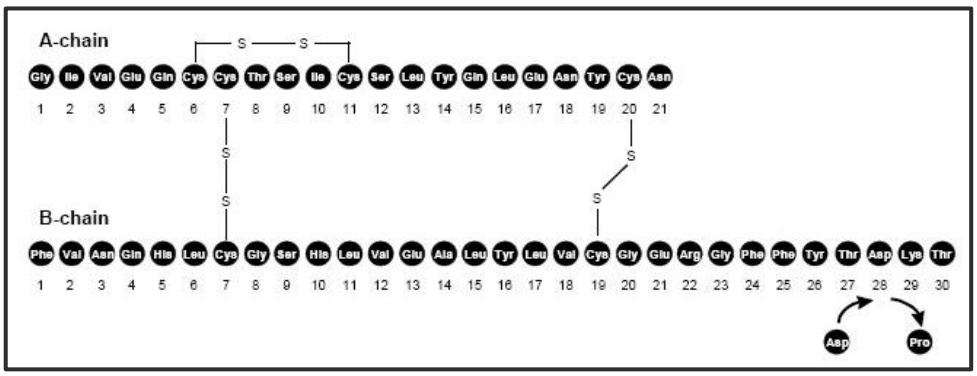
لاحظ: يوجد ذروة واحدة في الأنسولين السريع (النظامي).

لا يوجد ذروة في glargine.

- **Lispro**: هو الأنسولين السريع جداً.
- **Regular**: هو الأنسولين النظامي أو السريع.
- **NPH**: هو أنسولين مع بروتامين وهو متوسط التأثير وكان هو الأنسولين البطيء قبل عصر الأنالوغ.
- **Detemir**: هو أحد (Insulin analogues) مقلدات الأنسولين،أنسولين مع إضافة بعض المواد، وبالتالي أصبح مديد التأثير، ويُعطى مرتين باليوم.
- **Glargine**: أيضاً هو من مقلدات الأنسولين مع إضافة بعض الحموض الأمينية إليها. ليس له ذروة.[7]

إضافة الحموض الأمينية إلى الأنسولين: قراءة سريعة

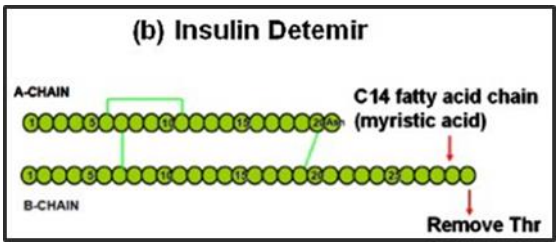
- الأنسولين الذي يفرز في الجسم يتألف من سلسلتين من الحموض الأمينية:
  - السلسلةA: تتألف من تتالي 21 حمض أميني.
  - السلسلةB: هي تتالي 30 حمض أميني.
- تم تركيب أنسولين الغلوليزين في التسعينات: وذلك عبر استبدال الحمض الأميني الثالث على السلسلة B وهو الأسباراجين ووضع مكانه الحمض الأميني الليزين، واستبدال الحمض الأميني التاسع والعشرين على السلسة B وهو الليزين ووضع مكانه حمض الغلوتاميك.
- شركة أخرى قامت بتصنيع أنسولين الليسبرو: تم تبديل موقعي الحمضين الأمينيين 28 و29 على السلسة B أي تبديل بين موقعي الليزين والبرولين. فنتج لدينا أنسولين يملك خواص الأنسولين الطبيعي وإضافة لها هو أكثر رشاقة وأسرع تأثيراً.

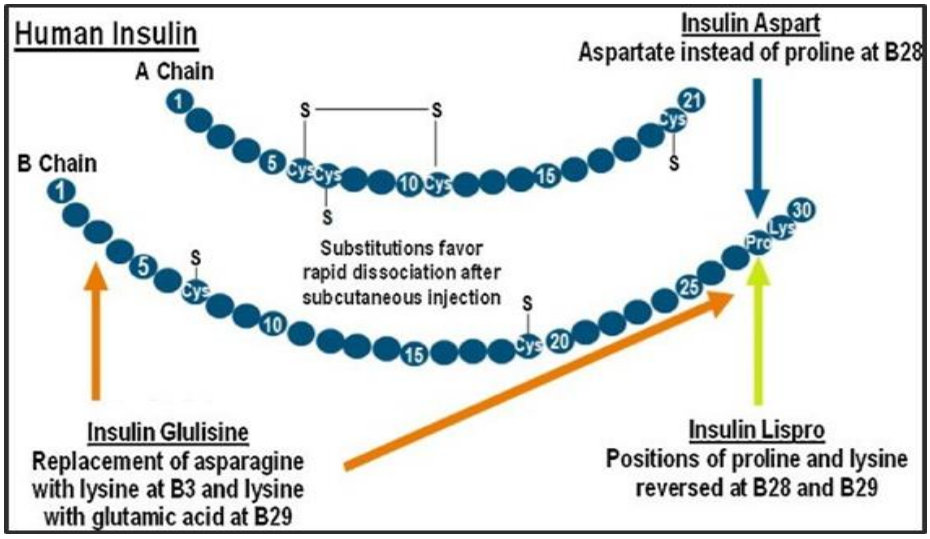


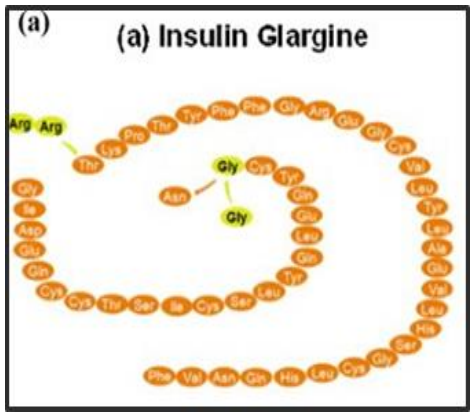
- أنسولين الأسبارت: تم فيه وضع الأسبارتات بدلاً من البرولين (رقمه 28 على السلسةB).
- أنسولين الغلارجين: إضافة جزيئين من الحمض الأميني الأرجينين إلى السلسلة Bوحمض الغلايسين إلى السلسلة A، فحصلنا على الغلارجين وهو حمض أميني يعمل لمدة 22 ساعة على الأقل، فهو مناسب للاستخدام ليلاً.

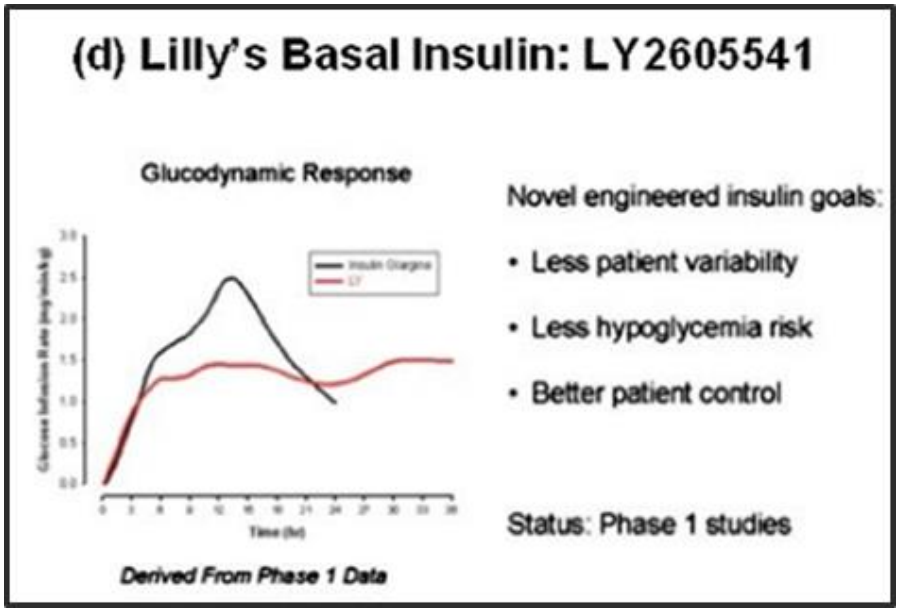
[7] Glargine ليس له ذروة، لكن عند بعض المرضى قد تحدث ذروة بعد 6 ساعات، ويمكن أن يستمر تأثيره حوالي 12 ساعة فقط فنضطر لإعطاءه مرتين باليوم.

- أنسولين الديتامير: إضافة حمض دسم (يحوي 14 ذرة كربون) إلى السلسة **A** من الأنسولين عند الحمض الأميني رقم 21 فحصلنا على أنسولين ذو تأثير مديد (مشابه للغلارجين).
- أنسولين ليلي: حديثاً بال2014 تمّ تركيب أنسولين مديد جداً جداً بإضافة الحمض الدسم إلى طرف السلسة بيتا، وهذا الأنسولين يمكن أن يعطى بجرعات أسبوعية وليس يومية.
- الأنسولين السريع مكوثر سداسي، الأنسولين فائق السرعة مكوثر ثنائي أو أحادي.









توضيح لطيف حول الفرق بالعمل بين الأنسولين السريع والمديد:

عند حقن الأنسولين السريع والبطيء التأثير تحت الجلد:

-الأنسولين السريع يمتص ويتحرر بشكل سريع إلى الدوران ويمارس تأثيره بخفض السكر خلال مدة قصيرة.

-الأنسولين البطيء: يمتص ويتحرر إلى الدوران ببطء وعلى دفعات وبالتالي يكون تأثيره أطول أمداً.

وسائط الحقن

1. محاقن

(1 مل، مقسمة لـ 100 تدريجة كل منها وحدة أنسولين).

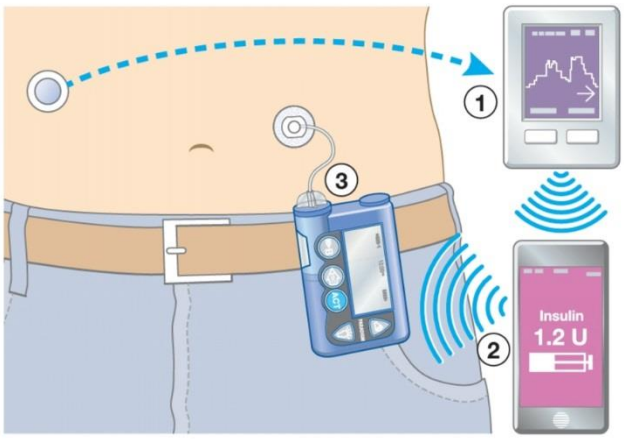
- ✓ اذا كان عدد تدريجات المحقنة 10 ← كل تدريجة تعادل وحدة.
- ✓ اذا كان عدد التدريجات 5 ← كل تدريجة تعادل وحدتين.

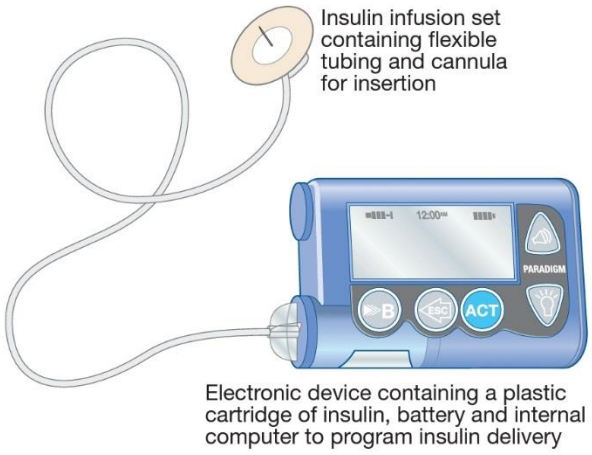
2. أقلام:

هي شكل خاص من المحاقن أسهل استخداماً، ويجب الانتباه لأعطال القلم والقيام بتجريبه قبل الحقن للتأكد من أنه يعمل.

3. مضخات الأنسولين:

- هي طريقة حديثة لضبط سكر الدم وخصوصاً عند مرضى السكري نمط 1.
- وهي عبارة عن محاقن تعمل على البطارية، توضع على خصر المريض، وتعطي الأنسولين بشكل منتظم على مدار الساعة، ومن ميزاتها تقليل عدد الوخزات لأن مكان الإبرة يبدل كل 3 – 4 أيام.
- يوضع فيها أنسولين فائق السرعة فقط..
- يوجد بداخل المضخّة منظّم، يُعطي إفراز أنسولين قاعدي على مدار اليوم، وتعطي **bolus** عند كل وجبة (يقوم المريض بتحديد الكمية والساعة).
- يوجد مضخّات حديثة تقوم بمعايرة سكر الدم، وعلى أساسه تزيد أو توقف إفراز الأنسولين.
- ويوجد مضخات أحدث تحوي على غلوكاغون بالإضافة للأنسولين (عند نقص سكر الدم تقوم بإيقاف إفراز الأنسولين، ثم تفرز الغلوكاغون)، وهذا ما يسمّى بالبنكرياس الصنعي!.
- لا توضع للأطفال دون سن العاشرة، أي يجب أن يكون الطفل أو الشخص واعي ليستخدمها.
- تكلفتها غالية.
- يجب الانتباه لمخزن الأنسولين في المضخّة عند نفاده، فعندما يكون المخزن فارغ لن تعمل المضخة ويمكن أن يؤدي ذلك لدخول المريض بنوبة حماض سكري.





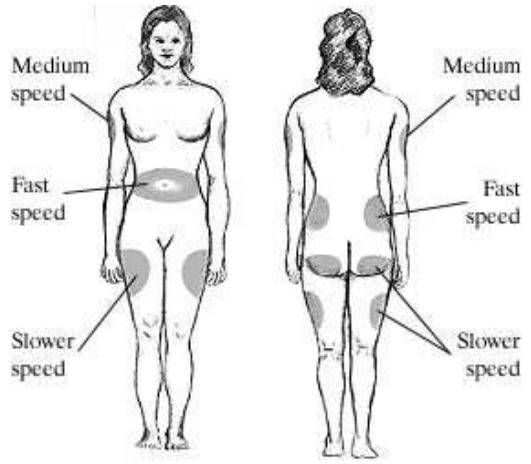
تثقيف المريض حول الأنسولين:

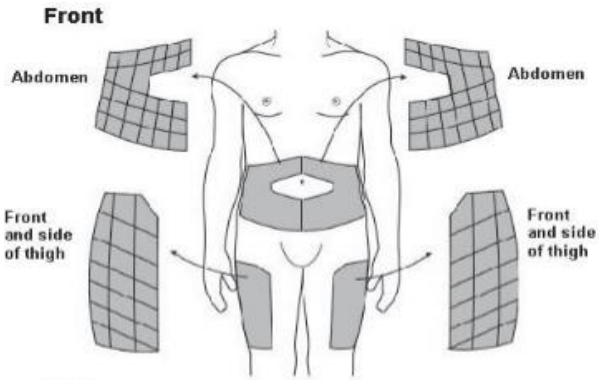
- يجب إجراء استشارة تغذية.
- تعليم المريض أماكن وكيفية حقن الأنسولين.
- تثقيف المريض عن أنواع الأنسولين وكيفية حفظها.
- تثقيف المريض عن وسائل حقن الأنسولين.
- توضيح فكرة أن الأنسولين ليس العلاج الشافي للسكري وإنما واسطة مساعدة، والعلاج هو تنظيم الغذاء.
- لا يمكن ضبط المعالجة بغياب المراقبة المنزلية للسكر:
  - سكري نمط 2 مستقر (1 – 2 مرة) يومياً.
  - سكري نمط1 أو 2 غير مستقر (3- 8 مرات) يومياً.

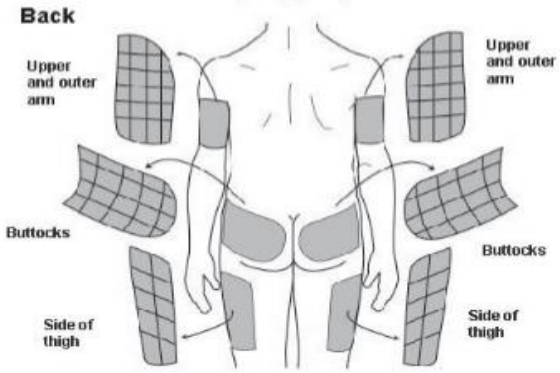
حفظ الأنسولين

- يحفظ في زجاجات تحوي الواحدة 10 مل، وتقدر قوة الأنسولين بعدد الوحدات /مل، وهي غالباً 100 وحدة/مل.
- يجب حفظ الأنسولين بعيداً عن الضوء وعدم خضّه بقوة، ولابد من إرجاعها لعلبة الكرتون الخاصة بها "هناك خطأ شائع لدى المرضى أن يضعوا إبرة الأنسولين في كأس ماء بقصد حفظه أبرد ولكن هذا لا يحفظ البرودة ويعرضه للضوء".
- الأنسولين الاحتياطي يحفظ في باب البراد بدرجة 4 "**حذار من التجمد**".
- الزجاجة قيد الاستخدام: تحفظ بالبراد بين الحقن وتبقى صالحة لمدة شهر بعد البدء بها.
- قلم الأنسولين يمكن الاحتفاظ بالقلم بغرفة المعيشة (27) ° في جيب السترة لمدة 14يوم.

مواضع حقن الأنسولين:







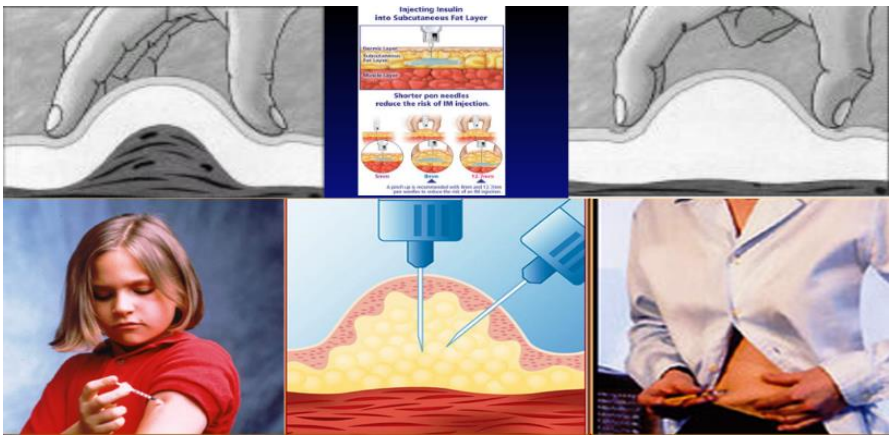
- ✓ أي جزء من الجسم مغطى **بجلد رخو**: البطن جانب السرة، الذراعين، الفخذين، الخاصرتين، أعلى الإليتين.
- ✓ يجب **تغيير مواضع الحقن** باستمرار لتجنب تأخر الامتصاص الناتج عن التليف[8] أو الضخامة الشحمية.
- ✓ أسرع مكان يمتص منه الأنسولين: الذراع، ثم البطن، ثم الساق، وتتناسب طرداً مع غزارة التروية الدموية وعكساً مع سماكة النسيج الشحمي.
- ✓ يكون الامتصاص أفضل في الجزء العلوي من الجسم.
- ✓ يُفضّل الحقن في البطن عند طلاب المدارس.
- ✓ موضع الحقن بالبطن يكون بعيد عن السرة بحوالي 5 سم.

نصائح لكيفية الحقن:

1 ـ لا ترج العلبة كي لا تكسر البلورات، دحرجة بسيطة باليد.

2 ـ التدفئة باليد، يكون الامتصاص أفضل في حرارة الغرفة.

3-إجراء ثنية جلدية دون أخذ النسيج العضلي معها، وحقن الأنسولين بزاوية 45 أو قائمة.



[8] يؤدي إلى بطء امتصاص الأنسولين

اختلاطات المعالجة بالأنسولين

أعراض موضعية:

1) التحسس مكان الحقن.
2) الضمور الشحمي والتليف عند تكرر الحقن بنفس المنطقة لذلك ينصح بتغيير مكان الحقن باستمرار.

أعراض عامة: وتتضمن:

1) **<u>نقص السكر (< 50 ملغ/دل):</u>**

أعراض نقص السكر:
صداع، خفقان، تعرق غزير، رجفان بالأطراف، قلق وعصبية، إحساس شديد بالجوع.

- يحدث نقص السكر بسبب زيادة الجرعة أو ممارسة جهد كبير أو إهمال الأكل، ويقسم إلى:

- **<u>درجة معتدلة:</u>**
  - يمكن للشخص تدبر أمر نفسه.
- **<u>درجة متوسطة:</u>**

- يحتاج المريض للمساعدة من الغير.

●درجة شديدة:

- المريض فاقد الوعي: لا يمكن معالجته عن طريق الفم إذا لم يعالج قد يتطور لسبات نقص سكر، **يجب أن يعالج فوراً لتجنب حدوث أذية دماغية ثابتة.**
- في الحالات الخفيفة أو المتوسطة إعطاء محلول سكري مركز بالفم سريع الامتصاص.
- في الحالات الشديدة بالوريد، أو بإعطاء جرعة غلوكاكون تحت الجلد في حال توفرها.

2) **ارتكاس تأقي:**

- بسبب التحسس للأنسولين.

3) **مقاومة الأنسولين:**

- وهنا يحتاج المريض لأكثر من 200 وحدة يومياً (يعالج داخل المشفى).

4) **الوذمة الأنسولينية، ومد البصر المؤقت:**

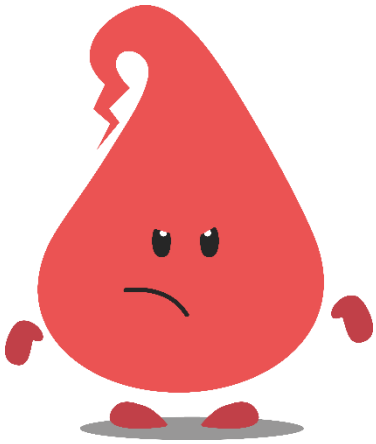
- بسبب حبس الصوديوم.

5) **زيادة الوزن:**

- اختلاط مهم لا سيما عند مرضى النمط الثاني.

العوامل المؤثرة على عمل الأنسولين

- مقدار الجرعة المحقونة تحت الجلد، كلما قلت الجرعة يتحسن الامتصاص وكلما زادت يزداد التخرب الموضعي.
- مكان الحقن.
- تتغير فعالية الأنسولين من شخص لآخر.
- تتغير فعاليته عند نفس الشخص مع الزمن.
- قد تختلف سرعة الامتصاص من يوم لآخر حسب جريان الدم:
  - ✓ عوامل تبطئ الجريان: التدخين.
  - ✓ عوامل تسرع الجريان: هبات ساخنة – رياضة – ساونا – مساج.



المريض السكري والجراحة: للاطلاع

أثناء الجراحة تتحرر هرمونات الشدة وبالتالي **يزيد سكر الدم**، وبالتالي يصبح المريض أكثر عرضة للإصابة بالحماض الخلوني.

الهدف: تقليل أثر هذه العوامل، يتعلق ذلك بنمط السكري، درجة ضبطه، ووجود اختلاطات.

الإجراءات ما قبل الجراحة:

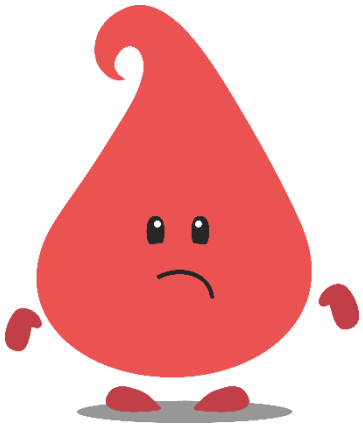
- القبول في المشفى قبل 48 ساعة.
- إيقاف خافضات السكر الفموية قبل 48 ساعة للبيغوانيد وقبل 12 ساعة للسلفونيل يوريا.
- ضبط السكر بين 120 – 200 ملغ/دل.
- تهيئة المريض لإجراء الجراحة في الصباح الباكر.

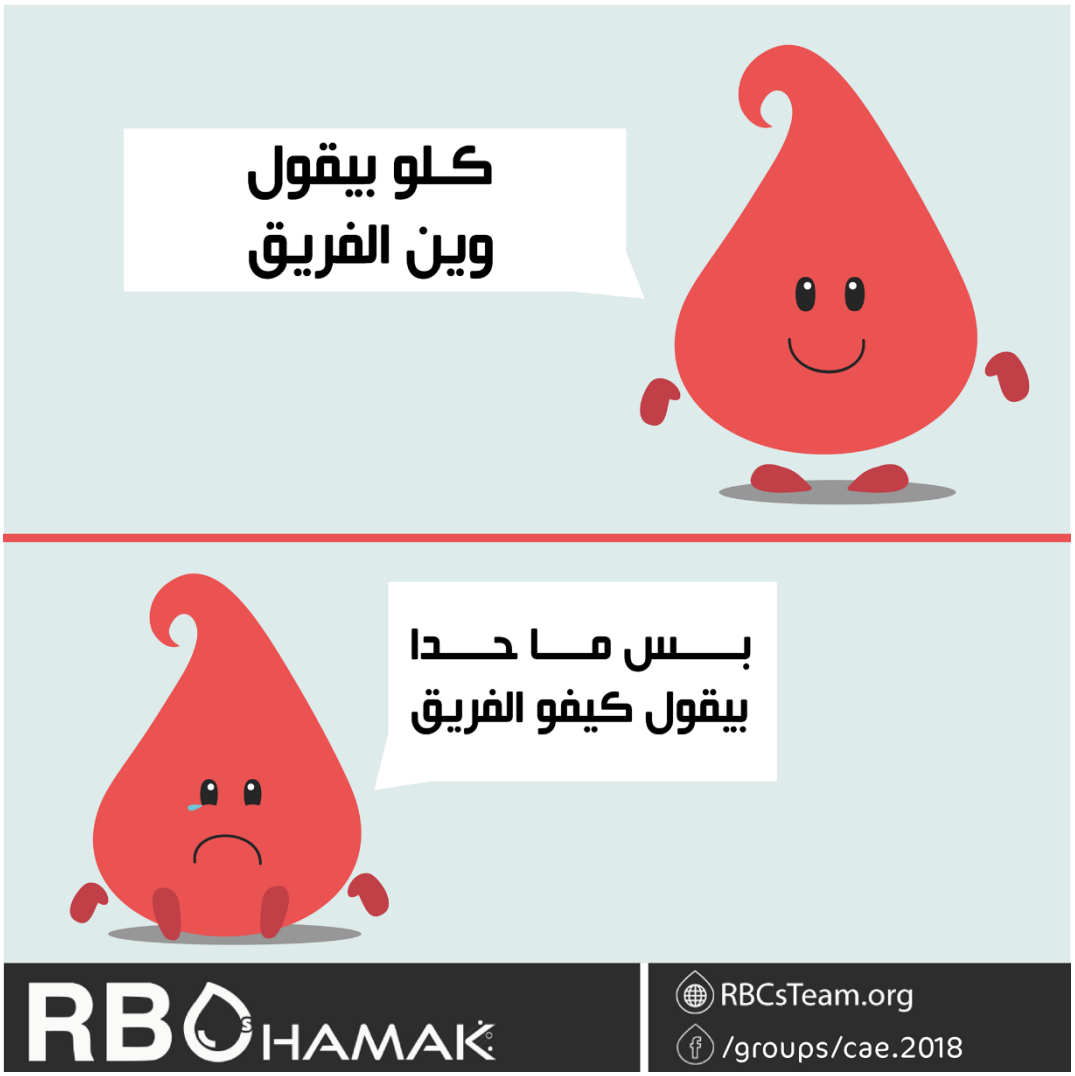
الاجراءات أثناء الجراحة:

- كل ساعة: نعطي 1 – 2 وحدة أنسولين 5 – 10غ غلوكوز، 20 مك بوتاسيوم، ونعاير السكر.
- إضافة لذلك نسرب الأنسولين بالوريد (محلول سكري 5٪، 20 مك بوتاسيوم، 50 وحدة أنسولين تحل بـ 50 مل محلول ملحي نظامي، جرعة الأنسولين = السكر ÷ 100).
- طريقة GIK (Glucose, Insulin, Potassium).
- 16 وحدة أنسولين سريع + كيس محلول سكري.
- سرعة التسريب حسب رقم السكر.

الإجراءات بعد الجراحة:

- نستمر بتسريب الأنسولين لعدة أيام.
- نعطي أنسولين سريع تحت الجلد حسب المعايرة كل 6 ساعات.
- عند استئناف الوارد الغذائي الفموي، يعود المريض لمعالجته السابقة.




كلو بيقول
وين الفريق
بس ما حدا
بيقول كيفو الفريق
RBC HAMAK
RBCsTeam.org
/groups/cae.2018