

مرحباً!

عدنا في الحلقة الثانية من رحلتنا في كوكب بون بون

حلقة اليوم هي المحاضرة الثانية من مقرر الدكتور

وتدور أحداثها الرئيسية حول مضاعفات مرض السكري وعلاجه

الصفحة	الفقرة
2	مضاعفات السكري الحادة
2	الحمّاض الكيتوني السكري
5	حالة فرط السكر وفرط التناضح غير الكيتوني (HHS)
6	هبوط سكر الدم
7	مضاعفات السكري المزمنة
7	اعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة
7	اعتلال الشبكية السكري
10	اعتلال الكلية السكري
14	اعتلال الأعصاب السكري
18	اعتلالات الأوعية الدموية الكبيرة
19	متفرقات
20	الأدوية المستخدمة في علاج السكري



مضاعفات السكري

مضاعفات السكري الحادة

تتشكل خلال فترة قصيرة ساعات أو أيام

الحماض الكيتوني السكري (DKA) Diabetic ketoacidosis

EXTRA

سبب التجفاف واضطراب الكهارل هو أن ارتفاع سكر الدم يؤدي إلى طرح السكر عبر الكلية (عندما يتجاوز العتبة الكلوية) فيسحب معه الماء والشوارد.

إضافة الدكتور

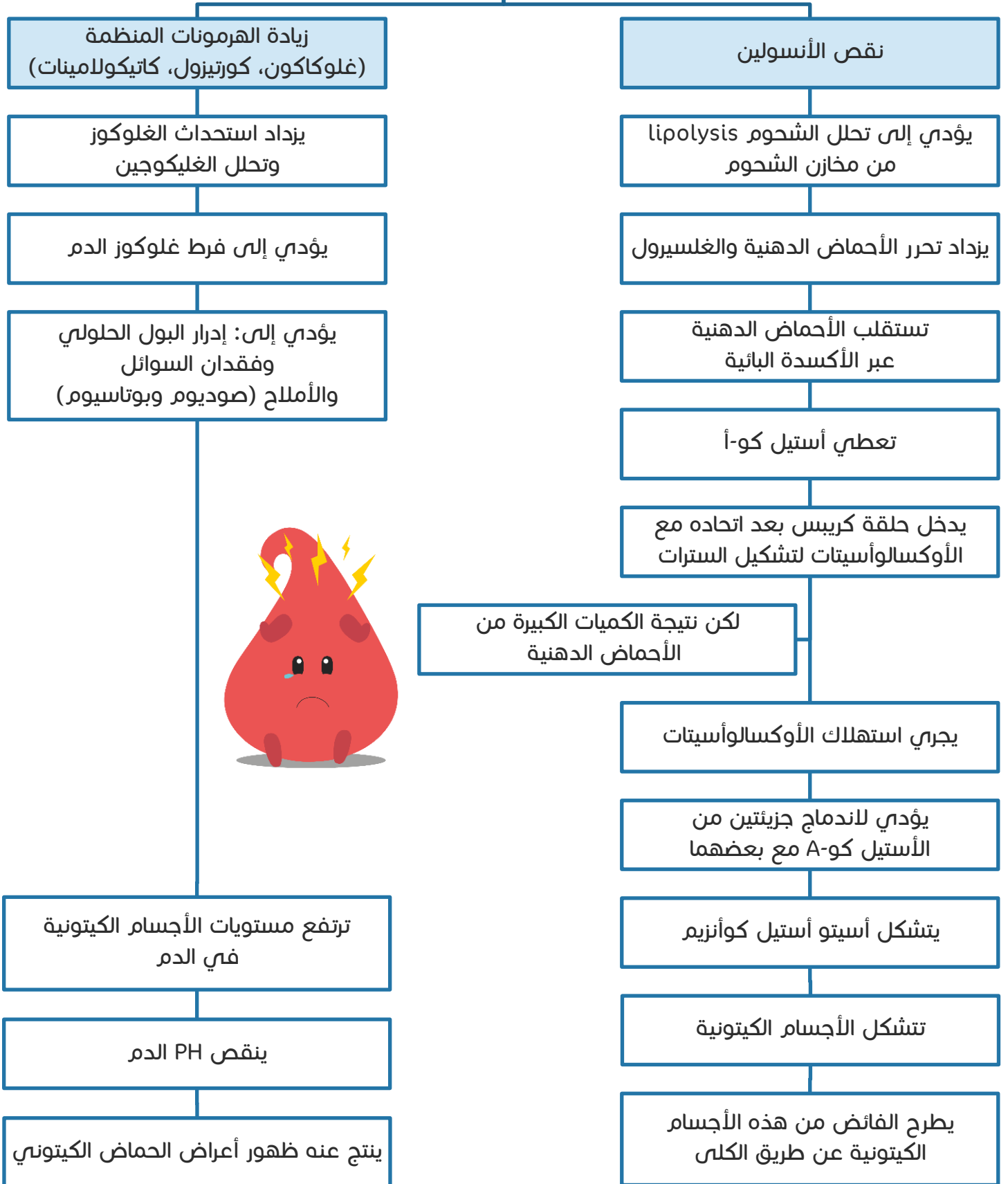
- الحماض الكيتوني السكري هو اختلاط مهدد للحياة.
- يمكن أن يحدث لدى مرضى السكري جميعهم؛ لكنه أكثر شيوعاً لدى مرضى السكري النمط الأول، كما أنه أكثر شيوعاً تحت عمر 65 عاماً.
- يتميز بـ: ارتفاع سكر الدم، الحماض، التجفاف، واضطرابات في الكهارل.

- ينتج الحماض الكيتوني السكري بسبب نقص الأنسولين وزيادة الهرمونات المنظمة (غلوكاكون، كورتيزول، كاتيكولامينات).
- حيث يزداد استحداث الجلوكوز، وتحلل الغليكوجين مؤدياً إلى فرط جلوكوز الدم.
- الذي يؤدي إلى إدرار البول الحلولي وفقدان السوائل والأملاح (صوديوم وبوتاسيوم).
- فقدان الأنسولين يؤدي إلى تحلل الشحوم lipolysis من مخازن الشحوم ويزداد تحرر الأحماض الدهنية والجلسيرول.
- تستقلب الأحماض الدهنية عبر الأكسدة البائية لتعطي أستيل كو-أ الذي يدخل حلقة كريبس بعد اتحاده مع الأوكسالوأسيتات لتشكيل السترات.
- لكن نتيجة الكميات الكبيرة من الأحماض الدهنية يجري استهلاك الأوكسالوأسيتات، مما يؤدي لاندماج جزيئين من الأستيل كو-A مع بعضهما فيتشكل أسيتو أستيل كوأنزيم.
- وتشكل بالنهاية الأجسام الكيتونية [أسيتو أسيتات (أول حمض كيتوني يتشكل)، بيتا هيدروكسي بوتيرات (ناتج عن عملية إرجاع مركب أسيتو أسيتات، وهو ثاني حمض كيتوني)، أسيتون (إذا نزعنا كربوكسيل من بيتا هيدروكسي بوتيرات يتشكل أسيتون غاز فتكون رائحة فم المريض أسيتون)] التي تستخدم كوقود من قبل العضلات الهيكلية والقلب والدماغ بشكل خاص.
- يطرح الفائض من هذه الأجسام الكيتونية عن طريق الكلى، لكن نتيجة تناقص حجم السوائل وإدرار البول التناضحي ترتفع مستويات الأجسام الكيتونية في الدم وينقص PH الدم وينتج عنه ظهور أعراض الحماض الكيتوني.





ينتج الحمّاض الكيتوني السكري بسبب:





أسيتون

نزع كربوكسيل

بيتا هيدروكسي بوتيرات

إرجاع

أسيو أسيات

يتطور الحمض الكيتوني سريعاً خلال 24 ساعة، وتتضمن أعراضه تبولاً متكرراً وعطاشاً وفرط تهوية وتغير رائحة الهواء الذي يخرج مع التنفس ليصبح مشابهاً لرائحة الأسيتون وألماً بطنياً وغثياناً وإقياء (أعراض هضمية) وميلاً للنوم.

ميل
للنوم

إقياء

غثيان

ألم
بطنينفس
برائحة
الأسيتونفرط
تهوية

عطاش

تبول
متكرر

ملاحظة

سبب فرط التهوية: إن درجة حموضة الدم تكون مضبوطة والجسم لديه توازن حمضي/قلوي حيث:

- CO_2 هو مشعر الحموضة وي طرح من الرئتين.
- HCO_3 هو مشعر القلوية وي طرح من الكلية.
- وعند انخفاض PH الدم يعمل الجسم على زيادة طرح CO_2 عن طريق الرئتين (فرط تهوية) لمعاكسة أعراض الحمض.

■ س: هل الأجسام الكيتونية تتشكل بالحالة الطبيعية؟

■ ج: نعم، في حالة الصيام لفترة طويلة.

في حالة الصيام كما نعلم تتم عملية تصنيع السكر من مصادر غير سكرية وهي عملية بطيئة **وحتى نغذي الدماغ بسرعة** يقوم الكبد بتحويل الحموض الدسمة الفائضة لأستيل كو أنزيم A ويدمجهم مع بعض فيتشكل لدينا أجسام كيتونية تذهب للدماغ وتتحلل إلى أسياتيل كو أنزيم A ← تدخل حلقة كريبس ← طاقة. الخلاصة: الحموض الكيتونية تعتبر **مصدر الطاقة المؤقت** للدماغ أثناء الجوع ريثما يتم تصنيع السكر من مصادر غير سكرية.

توضيح

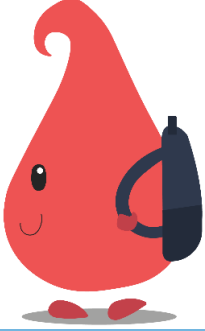
هنا الكمية المصنعة من الأجسام الكيتونية تكون معتدلة وليست هائلة كما في الحمض الكيتوني السكري.





حالة فرط السكر وفرط التناضح غير الكيتوني

Hyperosmotic hyperglycemic nonketotic state (HHS)



- إن فرط التناضح غير الكيتوني السكري هو من مضاعفات السكري النمط الثاني.
- أكثر شيوعاً لدى المسنين الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً.
- ينطوي على مستويات سكر دم مرتفعة جداً (أعلى من 600 ملغ/دل).
- وفرط أوسمولية نتيجة ارتفاع قيم السكر بشكل كبير (أعلى من 320 ميلي أوسمول/كغ).
- مع غياب للأجسام الكيتونية.

فاصل منشط للتعرف على الأوسمولية:

- الأوسمولية: هي مشعر يعبر عن مجموع الذرات (الصوديوم - كلور - بوتاسيوم - بروتينات - غلوكوز) المنحلة ضمن محلول ما.
- كل الأسمولية في الجسم (داخل الخلايا - خارج الخلايا - الدم) متساوية ← المجموع النهائي لعدد شوارد كل حيز يكون متساوي.
- ارتفاع الأسمولية يؤدي إلى الوفاة.
- عندما يكون مستوى السكري ضمن 400 ملغ/دل لا ترتفع الأسمولية كثيراً ولكن عندما يتجاوز 600 ملغ/دل ترتفع الأسمولية حتى 320 ميلي أوسمول/كغ.
- القيم الطبيعية للأوسمولية هي قريبة من 285 ميلي اسمول/كغ وهي مقياس لمكونات البلازما المحلولة فيها وتقاس كالتالي:

$$\text{Calculated osmolarity} = 2 (\text{Na}^+) + \text{Glucose} + \text{Urea (all in mmol/L)}$$

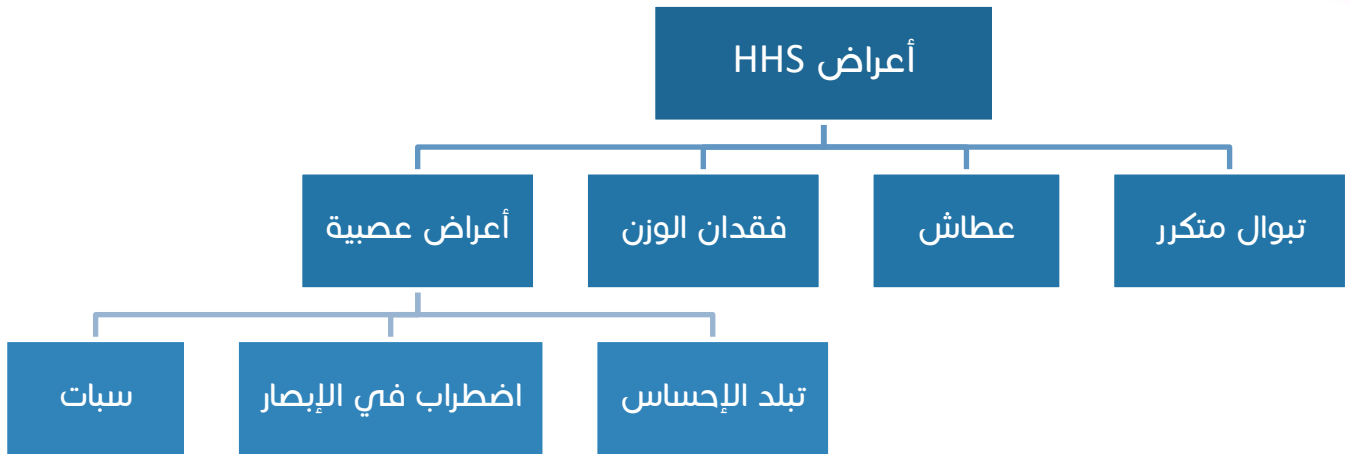
- والذي يتحكم بهذه النسبة هي الكلية عن طريق إطراح الشوارد وإبقاء الأوسمولية ضمن القيم الطبيعية.

عدنا

- يعتقد أن الاضطرابات الاستقلابية التي تؤدي للإصابة بهذه المتلازمة مشابهة لتلك التي تحدث في الحمض الكيتوني السكري لكن مع عدم وجود الأجسام الكيتونية، وقد يعود ذلك إلى:
- ١. توافر الأنسولين بكميات كافية تمنع تحلل الشحوم، ولكن هذه الكميات ليست كافية لمنع فرط سكر الدم، حيث وجدت الدراسات أن كميات الأنسولين اللازمة لمنع حل الشحوم هي عشر الكمية اللازمة للانتفاع من الغلوكوز.
- ٢. مستويات أخفض من الهرمونات التنظيمية (غلوكاكون، كورتيزول، كاتيكولامينات).
- ٣. PH الدم يبقى طبيعي.

تتطور الأعراض على مدار عدة أيام حتى دخول المستشفى، وتشمل تبول متكرر وعطاش وفقدان الوزن وأعراض عصبية مثل تبلد الإحساس واضطراب في الإبصار وسبات.





■ سبب تسمية هذا العرض بفرط التناضح:

الدم يكون مرتفع الأسمولية لأنه يحوي نسبة عالية جداً من الغلوكوز وحتى **تتعادل الأسمولية** سوف **يخرج الماء** من الخلايا (من التركيز المنخفض "الخلايا" إلى التركيز المرتفع "الدم")، حركة الماء تدعى **تناضح** لذلك سميت بفرط تناضح. (وأيضاً فرط التناضح يكون على مستوى جميع سوائل الجسم وذكر الدم كمثال لتسهيل الفهم).

■ سبب تسميته بفرط سكر غير كيتوني:

بما أنه لدينا القليل من الأنسولين هذه الكمية تمنع تحلل النسيج الشحمي ولكنها لن تمنع ارتفاع السكر لذلك **لا تتشكل أجسام كيتونية**.

هبوط سكر الدم Hypoglycemia

■ يعد هبوط سكر الدم من مضاعفات معالجة السكري (المعالجة بالأنسولين وبعض خافضات السكر الفموية **زمرة سلفونيل يوريا فقط**).

- حيث يتطور عند استخدام جرعات زائدة.
- أو عند نقص الغذاء المتناول.
- أو ممارسة رياضة مجهدة (بدون تناول وجبة خفيفة قبلها أو تخفيف جرعة الدواء).
- أو أن الزمن الفاصل بين الوجبات طويلاً.

يحدث هبوط سكر الدم عندما تنخفض قيم الغلوكوز في الدم إلى ما دون 60 مغ/دل، وتشمل الأعراض:

- التعرق.
- الرعاش.
- صداع ودوار.
- وعند عدم المعالجة تتطور الأعراض إلى صعوبة في المشي والرؤية، قلة الاستيعاب والتخليط وفقدان الوعي.

تعالج نوبات هبوط السكر:

- في معظم الحالات بتناول الأطعمة والمشروبات الغنية بالسكر.
- أما في الحالات الشديدة يتم حقن الغلوكاكون أو تسريب الدكستروز وريدياً في المستشفى.





مضاعفات السكري المزمنة

تحتاج إلى سنوات لتظهر

يؤدي ارتفاع سكر الدم المزمن إلى زيادة اختطار حدوث المضاعفات طويلة الأمد، والتي تظهر عادة في العقد الثاني من بدء المرض (**بعد 10 أعوام**)، لكن نتيجة أن السكري النمط **الثاني** قد يبقى **غير مصحوب بأعراض** لفترة طويلة، فإن العديد من المرضى تبدأ لديهم المضاعفات بالظهور **في وقت تشخيص** المرض.

اعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة Microvascular disease

١. اعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy

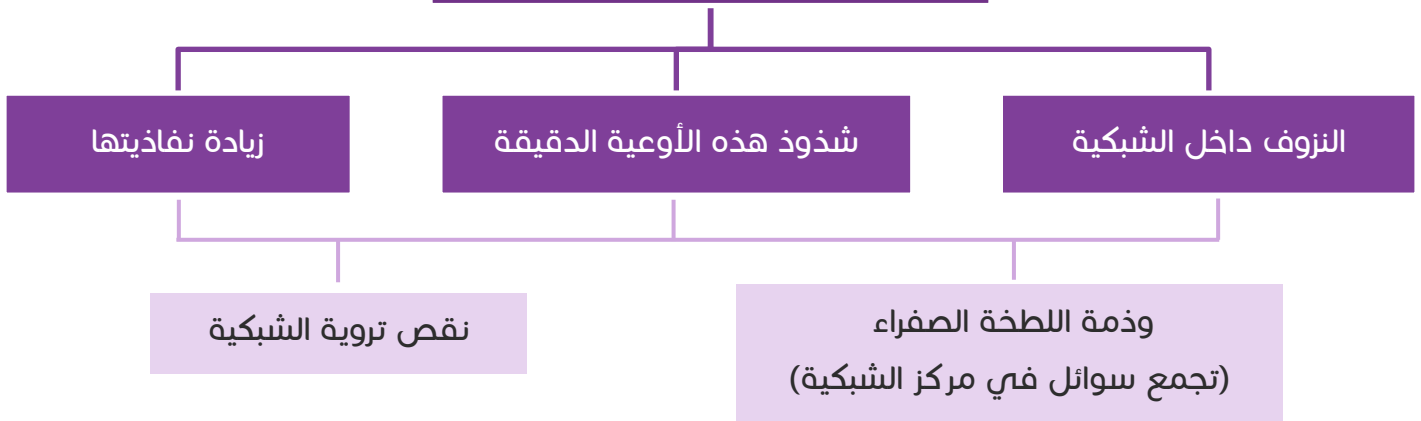
إن **السكري هو السبب الرئيسي للعمى** blindness بين سن 20 و 74 في الولايات المتحدة، وإن احتمال الإصابة بالعمى هو **أعلى بـ 25 مرة** لدى مرضى السكري مقارنة بأشخاص أسوياء. يتم تصنيف اعتلال الشبكية السكري إلى مرحلتين:

١. غير التكاثري nonproliferative.

٢. التكاثري proliferative.

يظهر اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري عادة في أوائل العقد الثاني من المرض، حيث تصاب الأوعية الدقيقة بتبدلات تتضمن النزوف داخل الشبكية، وشذوذ هذه الأوعية الدقيقة وزيادة نفاذيتها، يؤدي كل ذلك إلى وذمة اللطخة الصفراء (تجمع سوائل في مركز الشبكية) ونقص تروية الشبكية retinal ischemia.

تصاب الأوعية الدقيقة بتبدلات:



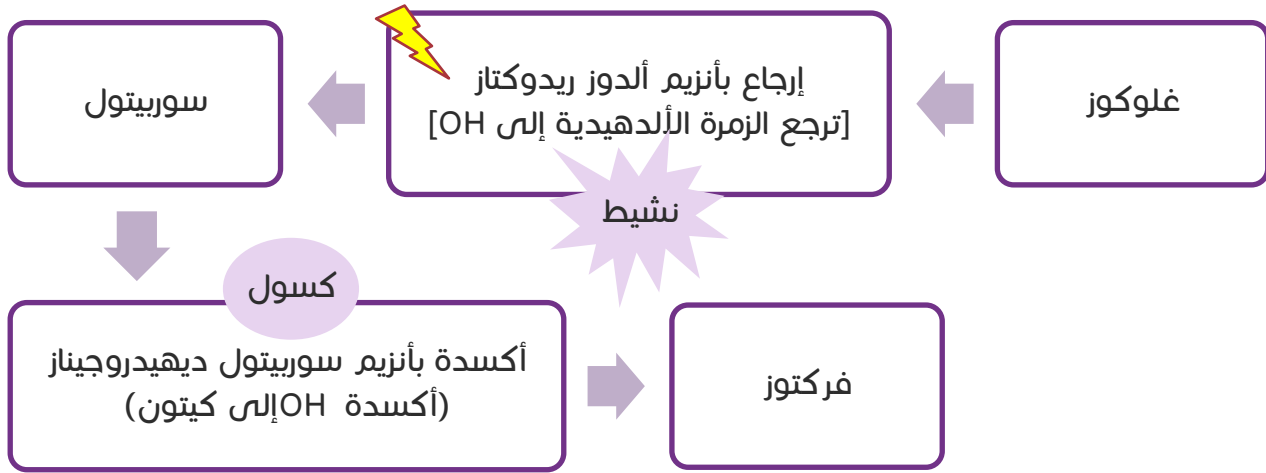
كما أن تراكم السوربيتول في خلايا الشبكية، ينتج عنه زيادة الأوسمولية داخل الخلوية، والذي يؤدي إلى دخول الماء لداخل الخلايا والانتفاخ، مما قد يؤثر على الاستقلاب الخلوي (شدة تناضحية).





١. شرح اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري:

- نتيجة ارتفاع سكر الدم تتأذى الأوعية الدموية الدقيقة، تتضمن نزوف داخل الشبكية وأيضاً تزداد نفوذية الأوعية الدموية وهذا سيؤدي إلى ارتشاح السوائل وتجمعها بين خلايا الشبكية ← نقص تروية الشبكية ووذمات.
- تراكم السوربيتول: الجسم في الحالة الطبيعية يصنع الفركتوز بدءاً من الغلوكوز (لأن لدينا بعض الخلايا تعتمد على الفركتوز كمصدر للطاقة مثل الحيوانات المنوية)، وتحويل الغلوكوز يكون بالآلية التالية:



■ 10% من كمية الغلوكوز تتحول إلى فركتوز في الخلية الطبيعية.

- في حال ارتفاع كمية السكر داخل خلايا الشبكية سيتم تحويل 10% من الغلوكوز إلى فركتوز (وستكون كمية كبيرة)، لكن لدينا أنزيم الإرجاع (ألدوز ريدوكتاز) هو أنزيم نشيط بينما أنزيم الأكسدة (سوربيتول ديهيدروجيناز) أنزيم كسول.
- وبالتالي سيكون تحول الغلوكوز إلى السوربيتول بكمية كبيرة وتحول السوربيتول إلى الفركتوز بكمية صغيرة جداً وبالتالي:



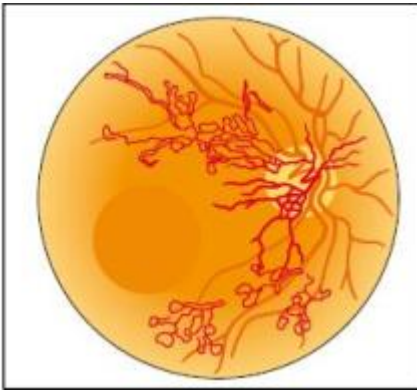
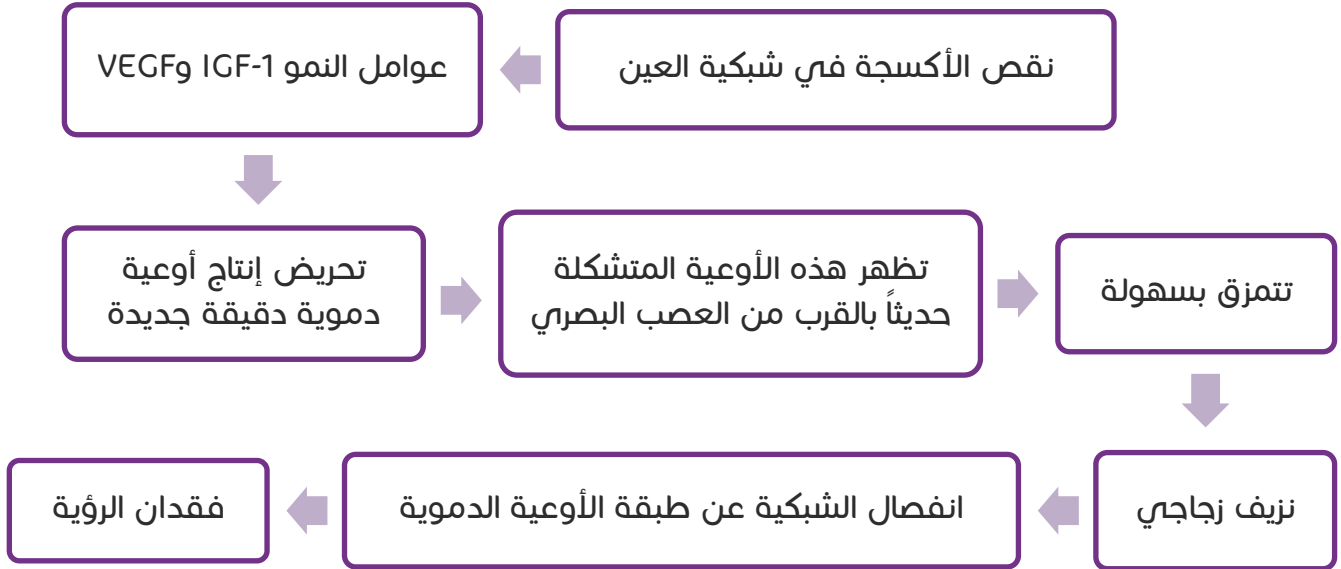
“For in the dew of little things the heart finds its morning and is refreshed.”





٢. اعتلال الشبكية السكري التكاثري:

يتميز اعتلال الشبكية السكري التكاثري بظهور توعّ حديث (neovascularization) (إنتاج أوعية دموية دقيقة جديدة) رداً على نقص الأكسجة في شبكية العين (retinal hypoxia، وذلك بتحريض عوامل النمو - IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) و VEGF (Vascular endothelial growth factor)، وتظهر هذه الأوعية المتشكلة حديثاً بالقرب من العصب البصري، وتتمزق بسهولة، مما يؤدي إلى نزيف زجاجي vitreous hemorrhage، وفي نهاية المطاف إلى انفصال الشبكية عن طبقة الأوعية الدموية وفقدان الرؤية (الشكل 12).



الشكل (12): تكاثر الأوعية الدموية الحديث في اعتلال الشبكية السكري.

ليس كل الأفراد ذوي اعتلال الشبكية غير التكاثري يطورون اعتلال شبكية تكاثري في حال ضبط سكر الدم لديهم، ولكن الأفراد ذوي الأعراض الأكثر شدة لديهم احتمال أكبر لتطوير اعتلال شبكية تكاثري، ويبين هذا أهمية الكشف المبكر عن اعتلال الشبكية السكري وعلاجه.

تتضمن العوامل المنبئة لتطوير اعتلال الشبكية:

١. مدة الإصابة بالسكري؛ حيث يلاحظ اعتلال الشبكية غير التكاثري لدى أغلب الأشخاص المصابين بالسكري لأكثر من 20 عاماً.
٢. درجة التحكم بمستويات سكر الدم.
٣. بالإضافة إلى ضغط الدم.

■ أوضح مركز السكري في بريطانياً United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) "أن تخفيض الهيموغلوبين السكري بمقدار 1% لدى مرضى سكري النمط الثاني يقلل من نسبة الإصابة باعتلال الشبكية السكري بنسبة 37%.



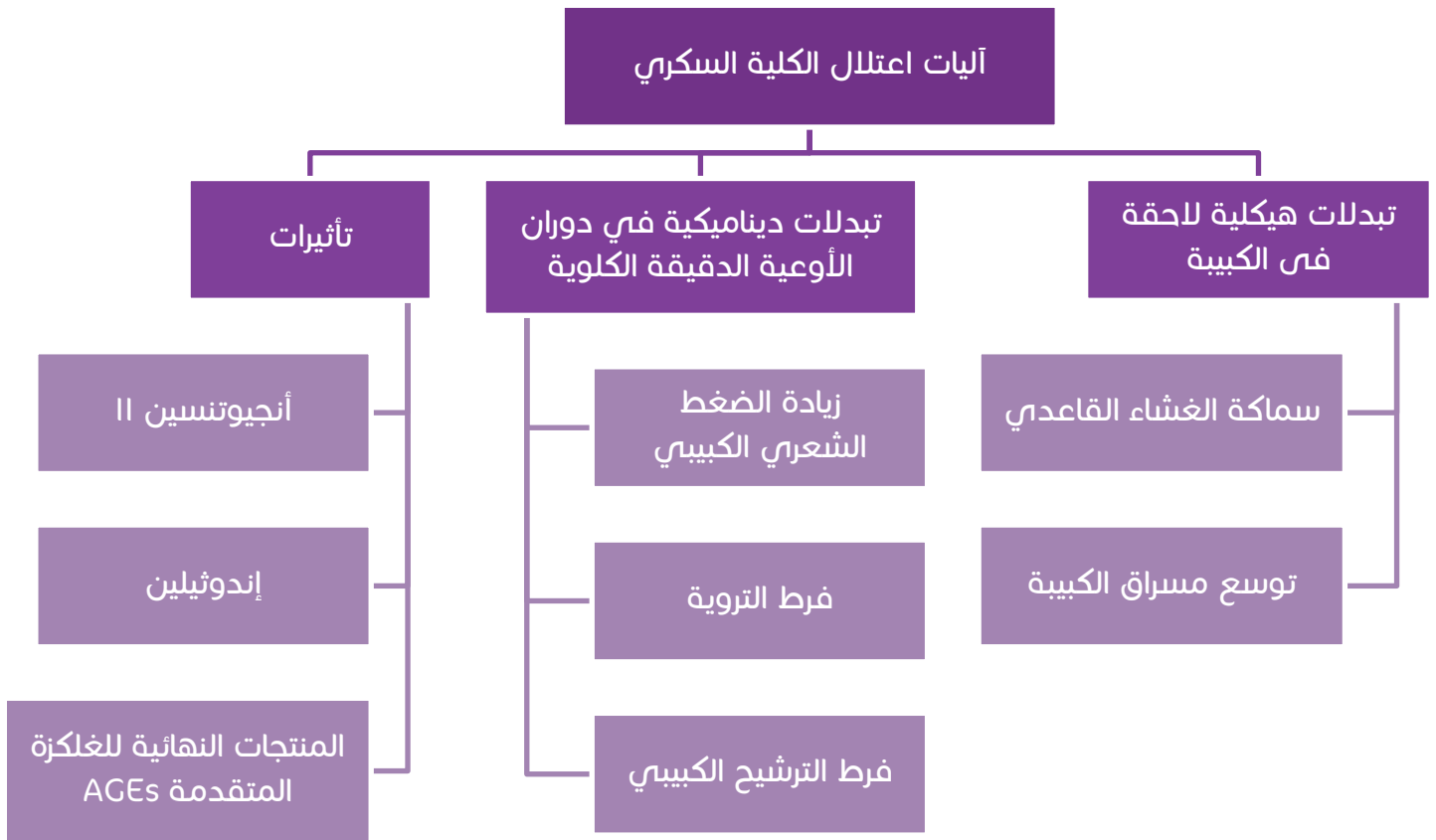


٢. اعتلال الكلية السكري Diabetic Nephropathy

- اعتلال الكلية السكري هو السبب الرئيسي للداء الكلوي بمراحله الأخيرة End-stage renal disease ESRD.
- تترافق البيلة الألبومينية لدى مرضى السكري مع زيادة اختطار الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.
- كما أن الأفراد المصابين باعتلال الكلية السكري عادة ما يكونوا مصابين باعتلال الشبكية السكري.

يؤدي فرط سكر الدم المزمن إلى اعتلال الكلية السكري بعدة آليات تتضمن:

١. تأثيرات (أنجيوتنسين II، إندوثيلين، المنتجات النهائية للغلوكزة المتقدمة AGEs).
٢. تبدلات ديناميكية في دوران الأوعية الدقيقة الكلوية (زيادة الضغط الشعري الكبيبي glomerular capillary pressure، فرط التروية hyperperfusion وفرط الترشيح الكبيبي glomerular hyperfiltration).
٣. تبدلات هيكلية لاحقة في الكبيبة (سماكة الغشاء القاعدي membrane basement، توسع مسراق الكبيبة mesangial) كما يبين الشكل في الأسفل.



“And what is it to work with love?

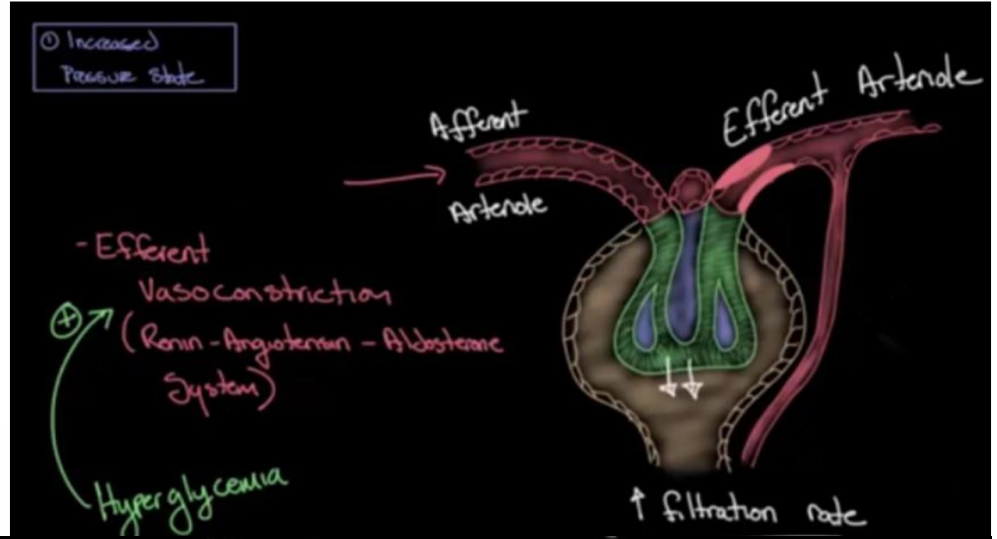
It is to weave the cloth with threads drawn from your heart,
even as if your beloved were to wear that cloth.”



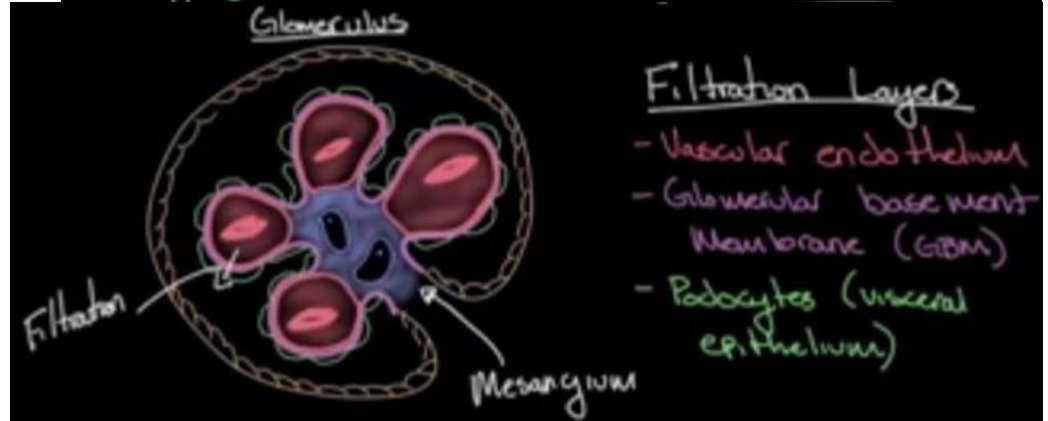
يمر معدل الترشيح الكبيبي تبعاً لهذه التغيرات بثلاث مراحل:

١. حيث تظهر فرط التروية الكبيبية في أول خمس أعوام من بدء السكري وترتبط مع زيادة في معدل الترشيح الكبيبي (GFR (Filtration Rate Glomerular).
٢. أما بالنسبة لتطور سماكة الغشاء القاعدي الكبيبي، والتوسع في حجم المسراق الكبيبي فتظهر حينما يعود معدل الترشيح الكبيبي إلى قيمه السوية وهي المرحلة الصامتة.
٣. عندها يبدأ عدد من الأشخاص بإفراز كميات قليلة من الألبومين في البول.

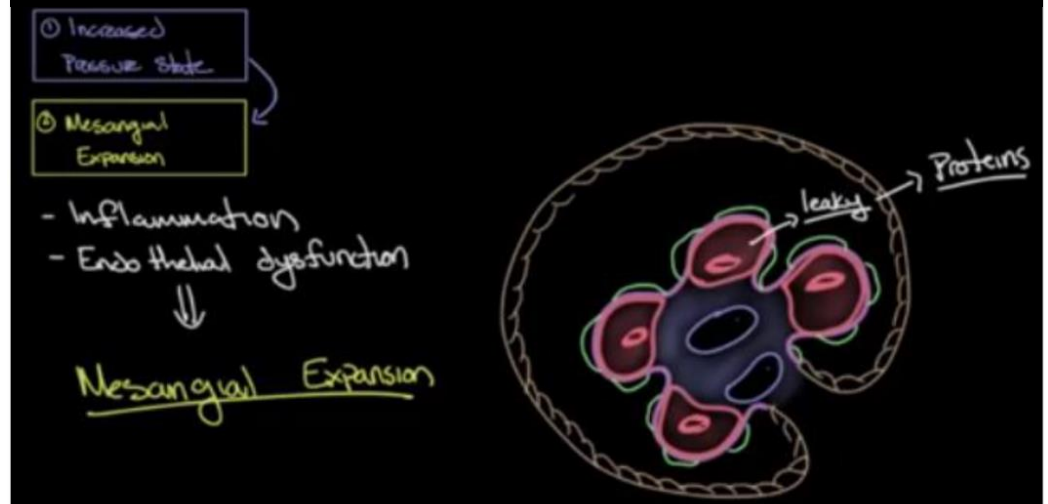
يوضح الشكل الأول آلية
زيادة الترشيح الكبيبي في
المرحلة البدئية لدى مرضى
السكري



يبين الشكل الأول
مقطع عرضي في
الكبيبة الطبيعية



في حين يبين الشكل
الثاني التبدلات
الهيكلية ضمن الكبيبة
نتيجة الإصابة بالسكري





تصنف بيلة البروتين من قبل الجمعية الأمريكية للسكري تبعاً لكمية الألبومين المفرز إلى نوعين:

- بيلة ألبومينية زهيدة Microalbuminuria بقيم 30-299 ملغ / اليوم.
- بيلة ألبومينية كبيرة Macroalbuminuria بقيم أكثر من 300 ملغ / اليوم.

- عند الوصول إلى البيلة الألبومينية الكبيرة يتناقص معدل الترشيح الكبيبي بشكل مستمر و 50% من الأشخاص يصلون للداء الكلوي بمراحله الأخيرة ESRD خلال 7-10 أعوام.
- في كثير من الأحيان قد يترافق وجود البيلة الألبومينية سواء الزهيدة أو الكبيرة مع تشخيص السكري النمط الثاني وهذا يعكس **طول فترة المرض غير المصحوبة بالأعراض**.

شرح اعتلال الكلية السكري:

النفرون في الكلية يتألف من:

- كبيبة (المرشحة).
- أنبوب كلوي قريب.
- عروة هانلي.
- أنبوب كلوي بعيد.
- قناة جامعة.

“And in the sweetness of friendship let there be laughter, and sharing of pleasures.”

الكبيبة تحتوي على شرين كلوي داخل Afferent يقوم بتشكيل شبكة تروية داخل الكبيبة، وشرين كلوي صادر Efferent باتجاه الأنابيب الكلوية لتتم إعادة الامتصاص ثم إلى الوريد الكلوي.

في الحالة الطبيعية:

يمر الدم عبر الشرين الكلوي الداخل ويصل إلى شبكة التروية داخل الكبيبة ويترشح ليعطي البول والباقي يعود عبر الشرين الصادر.

الدم حتى يترشح يجب أن يعبر 3 طبقات في الكبيبة، في حال كان قادراً على العبور يخرج على شكل بول. إذا أخذنا مقطع عرضي لهذه الطبقات الثلاثة نجدها تتألف من:

- بطانة.
- غشاء قاعدي له **شحنة سالبة**.
- ظهارة أو **خلايا رجلاء**.

■ ويوجد لدينا ما بين الشعيرات الدموية في الظهارة مسراق له بنية هلامية وظيفته دعم هذه الأوعية الدموية الدقيقة المشكلة لشبكة التروية داخل الكبيبة.

بما أن الغشاء القاعدي له شحنة سالبة **فسيتنافر مع البروتين ويمنع مروره** وأيضاً الخلايا الرجلاء تعمل **كنقطة مراقبة ثانية في حال تم تسريب البروتين** تلتقطه وتمنعه من الارتشاح مع البول.

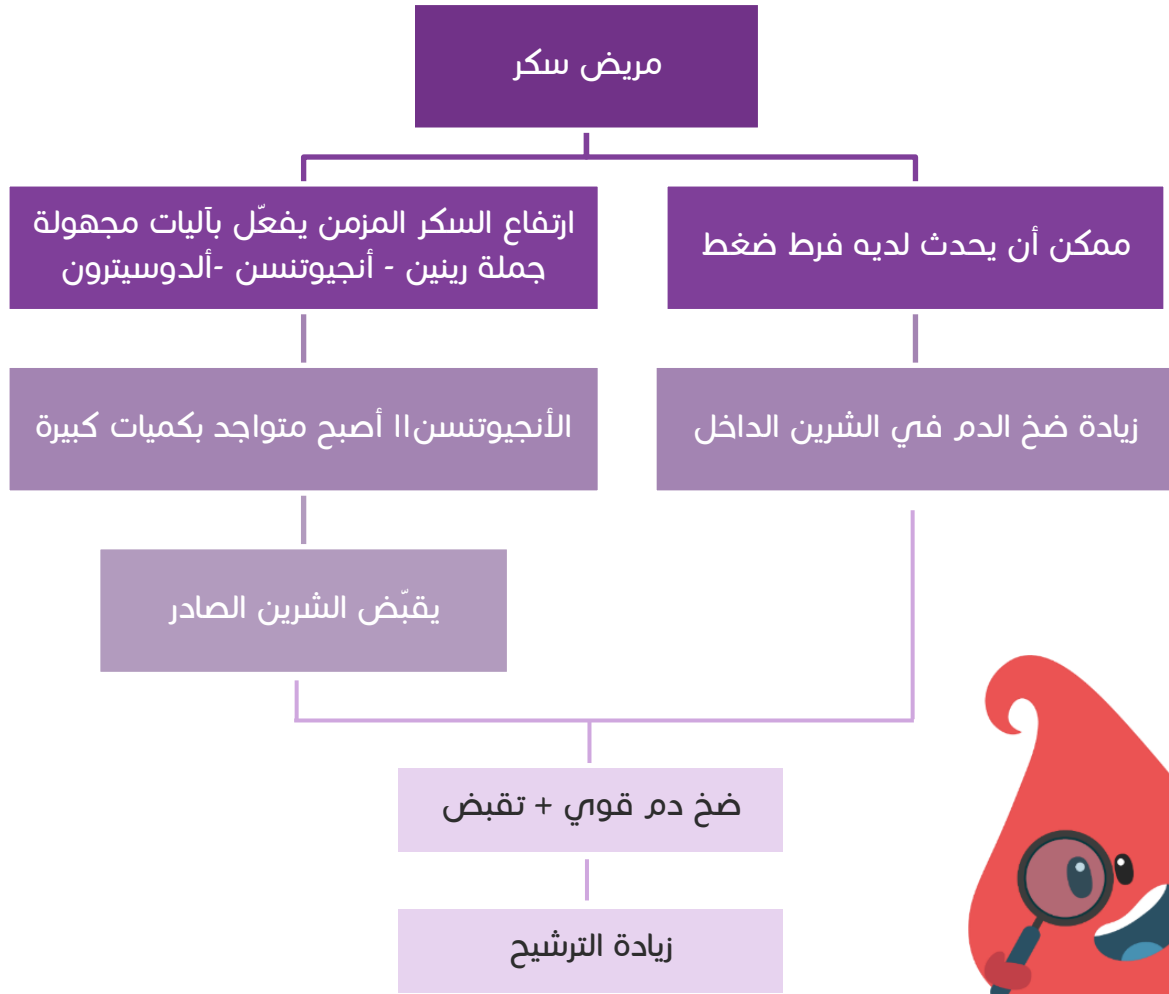
ملاحظة

إذا:
البروتين ممنوع يترشح
عن طريق الكلية.





في حالة مريض السكر:





نقص GFR

نقص المساحة
المتوفرة للترشيح

يصغر غشاء الكبيبات

توسع المسراق

حول GFR

- ارتفاع سرعة الترشيح الكبيبي GFR سنتحدث عنها بالتفصيل في محاضرة الكلية.
- العلاقة بين GFR وتهريب البروتين عكسية ← كل ما نقص GFR يزداد تهريب البروتين.
- القيم الطبيعية لـ GFR هي 120 ميليلتر في الدقيقة.

المريض عندها يحتاج
غسيل كلية

احتباس K, Na, ماء

الكلية لم تعد قادرة
على ترشيح الدم

GFR = 10 ml/min

- السكري سبب أساسي لغسيل الكلى ويسمى الداء الكلوي في مراحله الأخيرة.

علاج اعتلال الكلية السكري:

- العلاج يكون **يخفض الضغط** الحاصل **في الشرين** الداخل والصادر.
- فالخط العلاجي **الأول** هو ACEI, ARBs.

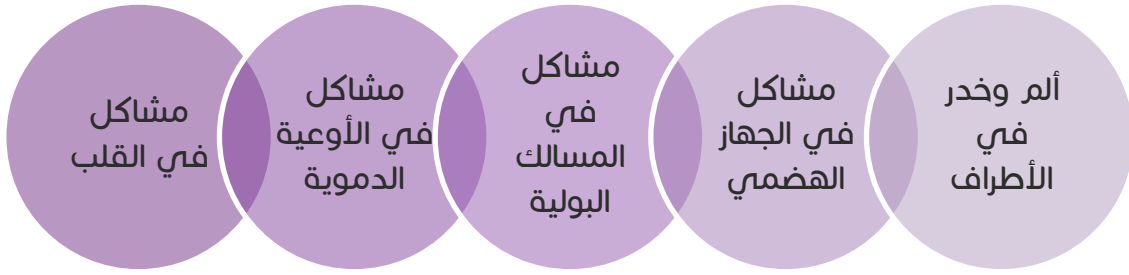
توقف تدهور
وظيفة الكليةخفض البيلة
البروتينيةلن يتوسع
المسراقخفض ضغط
الكبيبةتعمل على توسيع
الشرين الداخل والصادر

- يمكن أن يعطى **سبيرونولاكتون** لمعاكسة تليف الكبيبة: من خلال الدراسات وجدنا أن زيادة الألدوستيرون في الجسم تزيد من التليف فعند معاكسة الألدوستيرون على مستوى مستقبلاته تم تخفيف التليف في الكبيبة.

٣. اعتلال الأعصاب السكري Diabetic Neuropathy

- يظهر اعتلال الأعصاب السكري لدى 50% تقريباً من مرضى السكري الذين عانوا من المرض لفترة طويلة.
- يزداد احتمال تطوره مع زيادة فترة المرض وعدم ضبط غلوكوز الدم بشكل جيد.
- من أكثر مضاعفات السكري حدوثاً.
- يمكن لارتفاع قيم الغلوكوز في الدم أن يصيب الألياف العصبية في جميع أنحاء الجسم، وتتراوح الأعراض من ألم وخدر في الأطراف، إلى مشاكل في الجهاز الهضمي، والمسالك البولية والأوعية الدموية والقلب، حيث أن الأعراض تختلف اعتماداً على نوع الاعتلال العصبي والأعصاب التي تأثرت.





■ يقسم اعتلال الأعصاب السكري إلى عدة أنواع رئيسية، يتطور معظمها تدريجياً، وقد يتواجد أكثر من نوع لدى الشخص الواحد، ولكن الأمر الخطير هو **عدم ملاحظة المشاكل حتى يكون الضرر قد أصبح كبيراً.**

١. اعتلال الأعصاب المحيطية Peripheral neuropathy

إن الاعتلال العصبي المحيطي هو الشكل **الأكثر شيوعاً** من اعتلال الأعصاب السكري، وكثيراً ما يصيب القدمين والساقين أولاً، يليهما اليدين والذراعين، وغالباً ما تكون أعراض الاعتلال العصبي المحيطي **أسوأ في الليل.** ويمكن أن تشمل:

١. شعور وخز أو حرق (كوخز إبر) في الأطراف السفلية.

٢. خدر numbness أو انخفاض القدرة على الشعور بالألم أو بالتبدلات في درجة الحرارة في الأطراف السفلية.

٣. فرط الحس hyperesthesia في الأطراف العلوية فقد يشعر المريض بألم جراء لمسه لمنديل مثلاً.

ومع تقدم اعتلال الأعصاب السكري فإن الألم يزول تدريجياً حتى يختفي، في حين تبقى مشاكل فقدان الإحساس بالأطراف السفلية، مما يؤدي إلى اختطار كبير لإصابة القدمين بالأذيات والعدوى.

■ العلاج: زمرة البريغابالين وهي مسكن ألم عصبي المنشأ، وهو أقوى من المورفين والترامادول والبيتيدين بتسكين الأمراض العصبية السكرية فيعتبر خط علاجي أول.

٢. اعتلال الأعصاب المستقل Autonomic neuropathy

قد يعاني الأفراد المصابين بالسكري لفترة طويلة من أعراض اعتلال الأعصاب المستقل الذي يتضمن الجهاز الكوليني cholinergic والنور أدريني noradrenergic.

ويؤثر هذا الاعتلال على العديد من الأجهزة بالجسم مثل القلب والأوعية الدموية، الجهاز الهضمي، الجهاز البولي التناسلي، الغدد العرقية، والجهاز الاستقلابي.

يؤدي الاعتلال العصبي المستقل الذي يصيب القلب والأوعية الدموية إلى:

١. تسرع دقات القلب عند الراحة resting tachycardia.

٢. هبوط ضغط الدم الانتصابي hypotension orthostatic (يحدث عند الوقوف فجأة

بعد الاستلقاء ولا يعني هبوط الضغط، قد يكون لديه **ارتفاع ضغط دم وهبوط ضغط انتصابي**).

ملاحظة

من الأدوية التي تحدث هبوط ضغط انتصابي: حاصرت ألفا





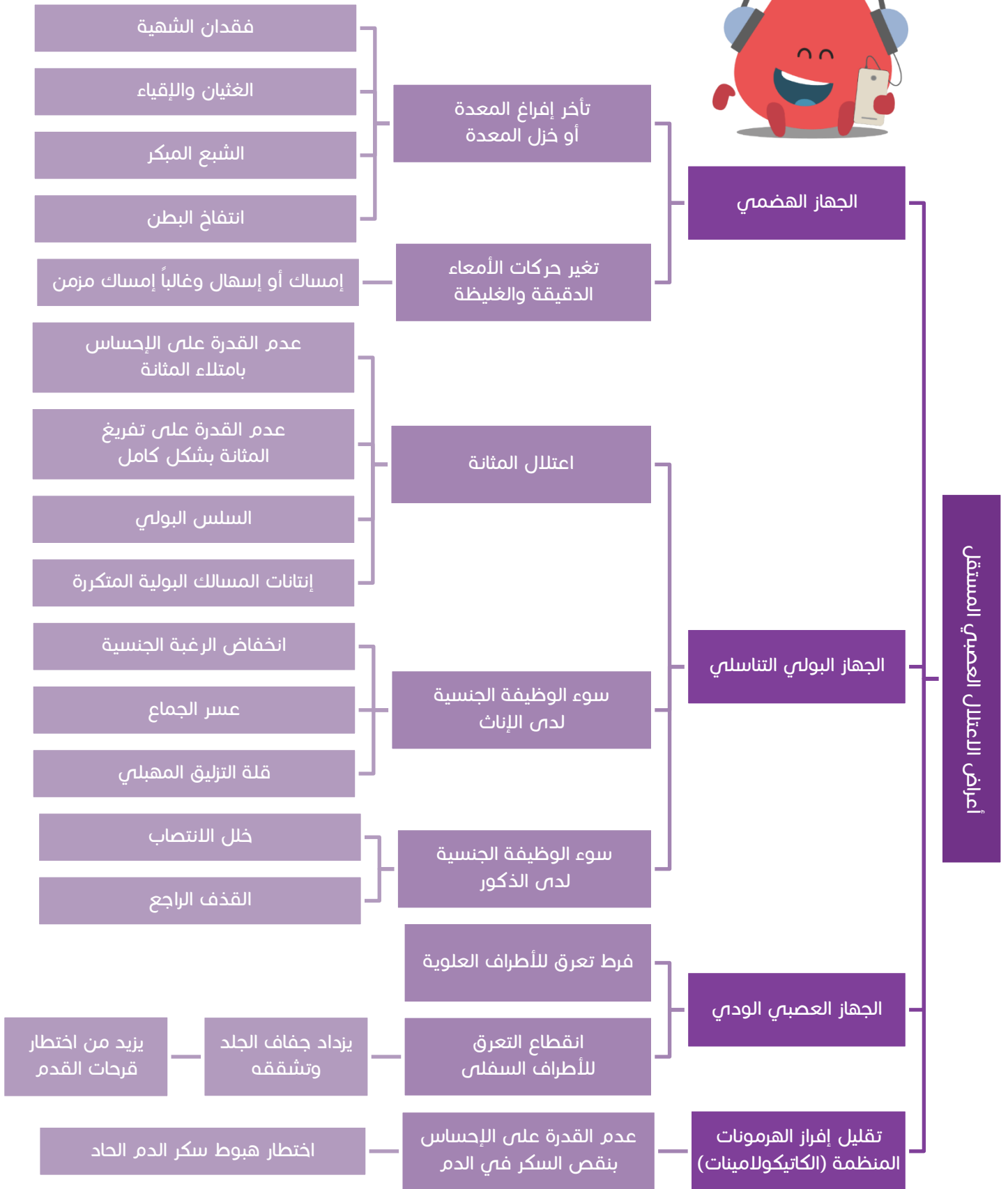
سلمى تسأل:

في الصفحة 20 من المحاضرة الماضية سألت سلمى في فقرة "ابحث" عن خافض ضغط يرفع مستوى الأديبوناتين؟
الجواب: هو حاصرت مستقبلات الأنجوتنسين وخاصة التلميسارتان لأنه يزيد الأديبوناتين بأقل جرعة (بجرعته العلاجية تقريبا)

- تشمل أعراض الاعتلال العصبي المستقل الذي يصيب الجهاز الهضمي تأخر إفراغ المعدة أو خزل المعدة gastroparesis الذي قد يترافق مع أعراض مثل فقدان الشهية والغثيان والإقياء والشبع المبكر وانتفاخ البطن، بالإضافة إلى تغيير حركات الأمعاء الدقيقة والغليظة (إمساك أو إسهال وغالباً إمساك مزمن).
- يؤدي الاعتلال العصبي المستقل الذي يصيب الجهاز البولي التناسلي إلى اعتلال المثانة cystopathy الذي يبدأ مع عدم القدرة على الاحساس بامتلاء المثانة وعدم القدرة على تفريغها بشكل كامل، مما يؤدي إلى تطور السلس البولي incontinence وإنتانات المسالك البولية المتكررة. أيضا من الأعراض، سوء الوظيفة الجنسية لدى الإناث (انخفاض الرغبة الجنسية، عسر الجماع dyspareunia، قلة التزييق المهبل vaginal lubrication)، وسوء الوظيفة الجنسية لدى الذكور (خلل الانتصاب Erectile dysfunction، والقذف الراجع retrograde ejaculation).
- ينشأ نتيجة اعتلال الجهاز العصبي الودي فرط تعرق Hyperhidrosis للأطراف العلوية وانقطاع التعرق anhidrosis للأطراف السفلى، وإن عدم تعرق القدم يمكن أن يزيد جفاف الجلد وتشققه، والذي يزيد من اختطار قرحات القدم.
- قد يؤدي الاعتلال العصبي المستقل أيضاً إلى تقليل إفراز الهرمونات المنظمة وعلى وجه الخصوص الكاتيكولامينات، مما يؤدي إلى عدم القدرة على الإحساس بنقص السكر في الدم، وبالتالي تعرض المريض لاختطار هبوط سكر الدم الحاد.

"And I say that life is indeed darkness save when there is urge,
And all urge is blind save when there is knowledge.
And all knowledge is vain save when there is work,
And all work is empty save when there is love;
And when you work with love you bind your self to yourself,
and to one another, and to God."







٣. اعتلال العصب الوحيد Mononeuropathy (الأقل أهمية والأقل شيوعاً)

يلحق الضرر هنا **عصب معين فقط**، قد يكون في الوجه أو الجذع أو الساق، وغالباً ما يأتي **فجأة**، وهو أكثر شيوعاً لدى كبار السن، ويمكن أن تشمل الأعراض:

١. ازدواج الرؤية diplopia نتيجة إصابة العصب القحفي الثالث third cranial nerve.
٢. شلل عضلات الوجه وحيد الجانب (شلل بيل Bell's palsy).

اعتلالات الأوعية الدموية الكبيرة Macrovascular disease

يوجد ثلاثة أنواع من المضاعفات التي تصيب الأوعية الكبيرة لدى السكريين وهي:

١. الأمراض الوعائية الدماغية (التي تسبب خلل وظائف الدماغ).
٢. أمراض الأوعية التاجية (التي تؤثر على القلب).
٣. أمراض الأوعية المحيطية.

■ **تزداد** نسبة حدوث الأمراض القلبية الوعائية لدى الأفراد المصابين بالسكري، حيث لوحظ زيادة في نسبة أمراض الأوعية التاجية، واحتشاء وفشل القلب بنسبة **ضعف إلى خمسة أضعاف** مع الإصابة بالسكري. يعاني مريض السكري أن اعتلال الأوعية التاجية قد يصيب أكثر من وعاء، وإن تطور المرض الوعائي يكون **أسوأ** لدى مريض السكري مقارنة بغير السكريين.

■ يعاني مريض السكري أيضاً من زيادة اختطار الإصابة باعتلالات الأوعية الدماغية، حيث أن نسبة الإصابة **بالسكتات الدماغية تزداد ثلاثة أضعاف**.

■ تؤدي المقاومة لعمل الأنسولين على مستوى الخلايا الشحمية إلى زيادة حمولة ثلاثيات الغليسيريد وتحرير الأحماض الدهنية الحرة إلى الدوران العام **ثم تذهب للكبد ليصنع منها VLDL ويطرحها للدم**. تتضمن مظاهر خلل شحميات الدم:

١. **ارتفاع مستويات ثلاثيات الغليسيريد** hypertriglyceridemia (بعد تصديرها للدم من الكبد على شكل بروتينات شحمية).

٢. **انخفاض مستويات البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL** (High density Lipoprotein).

٣. **لا يؤثر** السكري بحد ذاته على مستويات البروتين الشحمي خفيض الكثافة **LDL**، لكن جزيئات LDL (Low density Lipoprotein) لدى مريض السكري تكون **أكثر عرضة للغلظة ومستعدة للتأكسد بشكل أكبر**.

ملاحظة

التصلب العصيدي
يحدث بسبب
LDL المؤكسد.





- وكل هذا يحرض على تطور التصلب العصيدي ← لذلك لديه نسبة أمراض دماغية وقلبية وعائية أعلى.

متفرقات

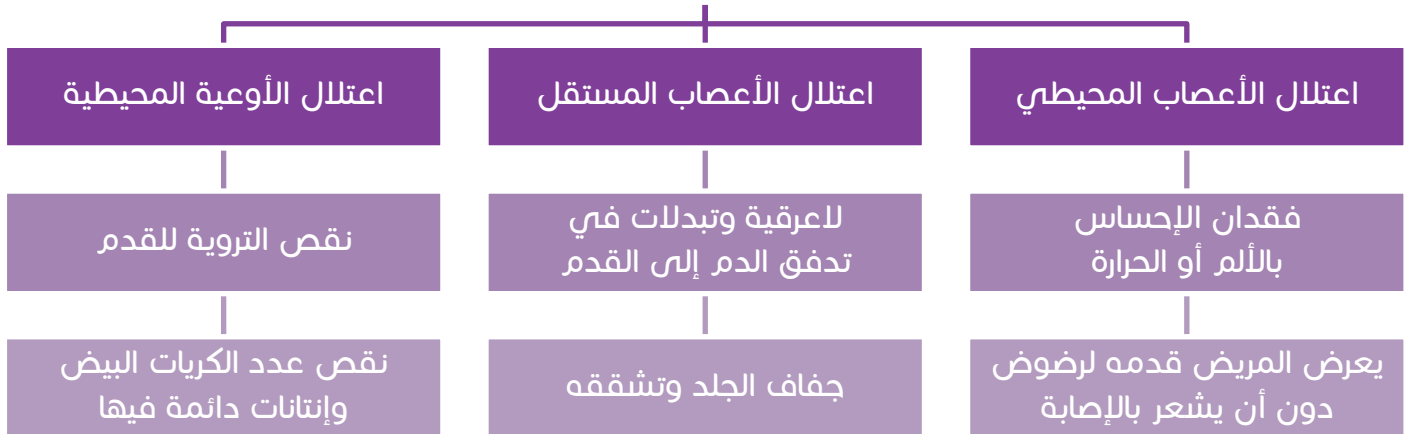
١. مضاعفات الأطراف السفلية Lower extremity complications

السكري هو السبب الرئيسي لبتتر الأطراف السفلية lower extremity amputation غير الرضي، وتعد قرحات القدم والإنتانات من المسببات الهامة لأمراض السكري.

يعود سبب هذه الاضطرابات لتداخل عدة عوامل مرضية منها الاعتلال العصبي، اعتلال الأوعية المحيطية وسوء التئام الجروح.

١. يتداخل اعتلال الأعصاب المحيطي مع آليات حماية القدم، مما يسمح للمريض لتعرض قدمه لرضوض كبيرة أو صغيرة بشكل مستديم دون أن يشعر بالإصابة (فقدان الإحساس بالألم أو الحرارة).
٢. يؤدي اعتلال الأعصاب المستقل Autonomic neuropathy إلى اللاعرقية وتبدلات في تدفق الدم إلى القدم، ويؤدي هذا إلى جفاف الجلد وتشققه.
٣. يعيق اعتلال الأوعية المحيطية وسوء التئام الجروح من إصلاح أذيات الجلد، مما يؤدي لتضخم الأذية وإنتانها.

أسباب مضاعفات الأطراف السفلية



٢. الإنتانات

- يعاني مرضى السكري من زيادة الإصابة بالإنتانات سواء من ناحية التواتر أو الشدة، ومن أشيع الإنتانات:
١. ذات الرئة Pneumonia.
 ٢. إنتانات المسالك البولية والتناسلية.
 ٣. إنتانات الجلد والأنسجة الرخوة (إنتان القدم السكرية).





يعود ذلك إلى:

١. خلل المناعة المتواسطة بالخلايا cell-mediated immunity.
٢. خلل وظيفة البلعمة phagocyte function.
٣. كما أن ارتفاع السكر يساعد على تكاثر ونمو عدد من الكائنات الحية مثل المبيضات Candida والعديد من الفطور الأخرى.

فكرة

السكري هو السبب الأول في بتر الأطراف والعمى واعتلال الكلية والإصابات القلبية والدماغية الوعائية.

الأدوية المستخدمة في علاج السكري

١. تستطب خافضات السكر الفموية لعلاج السكري نمط 2.
٢. في حين يستطب الأنسولين لعلاج السكري نمط 1 بالإضافة للمراحل الأخيرة من السكري نمط 2.



تشمل آليات فعل الأدوية الخافضة للسكر الفموية:

- زيادة إفراز الأنسولين.
- أو تحسين حساسية المستقبلات للأنسولين.
- أو تعزيز عمل هرمونات الأنكريتين.
- بالإضافة لزمرة جديدة تعاكس إعادة امتصاص السكر المطروح مع البول.

زمرة البيغوانيد Biguanide

تعد زمرة البيغوانيد من الأدوية الخافضة لسكر الدم التي **تحسن عمل الأنسولين بشكل مباشر**.

يشكل **الميتفورمين** المركب الوحيد المتوفر حالياً من زمرة البيغوانيد.

يمارس الميتفورمين تأثيراته الخافضة لسكر الدم عبر ثلاث آليات:

١. إنقاص إنتاج الغلوكوز الكبدي وتثبيط تحلل الغليكوجين.
٢. إنقاص امتصاص الغلوكوز في الأمعاء.
٣. تحسين الحساسية للأنسولين وبالتالي زيادة قبط الغلوكوز المحيطي.

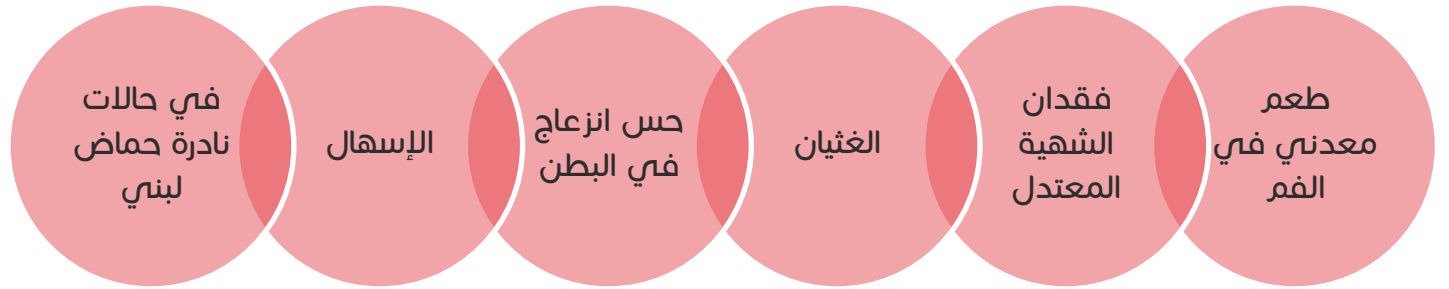
الميتفورمين خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم عوامل خطورة قلبية منخفضة.

مثلاً: مريض سكري ولديه ارتفاع ضغط، إذا أخذ الميتفورمين كعلاج لا تحصل لديه مشاكل قلبية أي جيد من ناحية الأمراض القلبية.





- يحفز **الميتفورمين** على **إنقاص الوزن** بشكل خفيف أو تثبيت الوزن على الأقل، مما يشكل ميزة لدى المرضى الذين يعانون من السمنة وقد يعود ذلك إلى كبح الشهية وتقليل تناول الطعام، وذلك عكس العلاج **بالأنسولين** أو **السلفونيل يوريا** الذين يرتبطان غالباً مع **زيادة الوزن**.
- لا يسبب الميتفورمين أي تأثيرات قلبية وعائية سيئة، كما أنه **قد يقلل** من الأحداث القلبية الوعائية.
- لا يسبب هبوط سكر الدم، يستخدم في **علاج PCOS (مبيض متعدد الكيسات)**.
- الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للميتفورمين هي **أعراض هضمية**، بما في ذلك طعم معدني في الفم، وفقدان الشهية المعتدل، والغثيان، وحس انزعاج في البطن، والإسهال، وفي حالات نادرة حمض لبنني، **تؤخذ مع الطعام** لتخفيف الأعراض الهضمية.



يسبب بعد 5 سنوات من استخدامه نقص B12 لأنه يتداخل مع آلية امتصاص هذا الفيتامين.

زمرة السلفونيل يوريا Sulfonylurea

- تعد زمرة السلفونيل يوريا من الأدوية الشائعة المستخدمة لعلاج السكري النمط الثاني حيث تعمل على **تحريض إفراز الأنسولين بشكل مباشر من خلايا بيتا** في البنكرياس وبالتالي خفض سكر الدم، لذا فهي مفيدة فقط لدى مرضى محافظين على جزء من وظيفة خلايا بيتا.
- إن مستقبل السلفونيل يوريا هو أحد مكونات قنوات البوتاسيوم الحساسة للـ adenosine (ATP) triphosphate في خلايا بيتا في البنكرياس (**قناة K-ATP**). تنظم قناة K-ATP تحرر الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية، وإن ارتباط السلفونيل يوريا **يغلق** هذه القنوات، مما يؤدي إلى تدفق شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية وتحفيز إفراز الأنسولين من حويصلاته.



"There are those who give with joy,
and that joy is their reward."





تنقسم السلفونيل يوريا إلى جيلين:

١. **الجيل الأول** مثل **كلوربروباميد** لم يعد يستخدم نتيجة **طول فترة تأثيره** وبالتالي اختطار حدوث هبوط سكر الدم.

٢. أما أفراد **الجيل الثاني** فتتضمن غليبيزيد، غليبورايد (غليبينكلاميد)، غليمبيريد، غليكلازيد، تختلف عن بعضها بشكل أساسي من ناحية مدة فترة التأثير التي قد تفوق 24 ساعة مع غليبورايد وغليمبيريد (تحكم بالسكر لمدة تفوق 24 ساعة ولكن ممكن أن يحدث هبوط سكر دم)، وتبلغ 14-16 ساعة مع غليبيزيد (ليس لديه هبوط سكر الدم ولكن لا يتم التحكم بالسكر لمدة 24 ساعة)، في حين تكون 24 ساعة مع غليكلازيد (التحكم بالسكر مدة 24 ساعة وقلة بهبوط سكر الدم).

غليبيزيد وغليمبيريد	غليكلازيد	غليبيزيد	مدة التأثير
تفوق 24 ساعة	24 ساعة	14-16 ساعة	التحكم بالسكر لمدة 24 ساعة
✓	✓	✗	هبوط سكر الدم
✓	✗	✗	

بعد فترة من استخدام أدوية السلفونيل يوريا (**ستة أشهر إلى عدة أعوام**)، قد **تضعف قدرة خلايا بيتا** في البنكرياس على التحكم بسكر الدم، وقد نكون بحاجة **لاستخدام زمر أخرى** من الأدوية الخافضة للسكر، ويسمى هذا

فشل العلاج الثانوي بأدوية السلفونيل يوريا.

بالنسبة لملف مأمونية السلفونيل يوريا مع الحوادث القلبية الوعائية فإنه يبقى مثار جدل:

■ أشارت بعض الدراسات إلى أن العلاج بالسلفونيل يوريا قد يرتبط مع نتائج **أسوأ** لدى المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة القلب، وقد يكون ذلك مرتبطاً بتأثير السلفونيل يوريا **غير الانتقائي** على قنوات K-ATP في خلايا القلب والأوعية التاجية، وإن وجود السلفونيل يوريا في وقت حدوث احتشاء عضلة القلب قد **يحول دون توسع الأوعية التاجية** بشكل كاف، وبالتالي **ضرر أكبر** لعضلة القلب.

■ من الفرضيات الأخرى **تأثيرات مولدة لاضطرابات النظم** arrhythmogenic .

■ تمتلك مستحضرات السلفونيل يوريا الأحدث، مثل **غليكلازيد وغليمبيريد انتقائية أكبر** لقنوات البوتاسيوم في البنكرياس مقارنة بقنوات البوتاسيوم الموجودة في القلب والأوعية التاجية، ولا يبدو أنها ترتبط بزيادة معدل الوفيات القلبية الوعائية مقارنة بالميتفورمين أو أدوية السكري الأخرى، في حين يترافق الغليبورايد مع معدل وفيات أعلى كونه غير انتقائي.

تعد **نوبات انخفاض سكر الدم من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً** مع السلفونيل يوريا خاصة مع الأدوية طويلة التأثير

مثل غليبورايد، ويزداد احتمالها عندما **يهمل المريض تناول وجباته** الطعامية في أوقات منتظمة ويمارس **النشاط البدني المجهد**.

من الآثار الجانبية الأخرى **زيادة الوزن** التي تعد شائعة عند استخدام مركبات السلفونيل يوريا.

من المشاركات المشهورة هي ميتفورمين + غليبورايد.



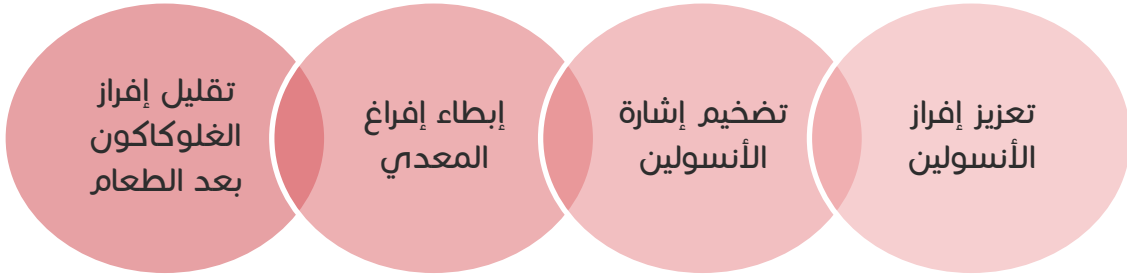
مثبطات دي ببتيديل ببتيداز4

DPP-4 " dipeptidyl peptidase 4

تعد هذه الزمرة (Sitagliptin, Vildagliptin) من الأدوية التي **تطيل تأثير هرمونات الانكريتين** incretin وذلك **بتثبيط إنزيم DPP-4** الذي يدرّك عدد من الببتيدات الفعالة بيولوجياً بما في ذلك الانكريتينات داخلية المنشأ مثل (GLP-1) (Glucagon-like peptide-1).

يفرز الانكريتين من خلايا المسلك الهضمي بعد ابتلاع الطعام، ويقوم بتضخيم عملية إفراز الأنسولين المحرض بالغلوكوز وتثبيط إفراز الغلوكاكوز، ومن **أقوى الانكريتينات الببتيد المشابه للغلوكاكوز** (GLP-1) (Glucagon-like peptide-1).

لذا فهي تخفض سكر الدم عبر تعزيز إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز وتضخيم إشارته، إبطاء إفراغ المعدي، وتقليل إفراز الغلوكاكوز بعد الطعام.

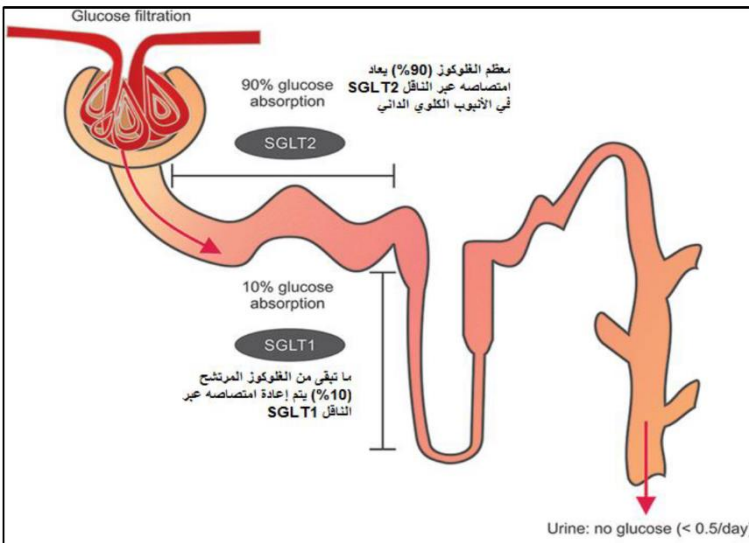


متهمة حديثاً بتطوير **فشل القلب**.

من المشاركات المشهورة هي ميتفورمين + سيتاغليبتين.

مثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز-2 المشترك SGLT2i

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors



- يتواجد ناقل صوديوم غلوكوز 2- ويسمى اختصاراً **SGLT2** في الأنبوب الكلوي الداني ويكون مسؤولاً عن **إعادة امتصاص 90% من الغلوكوز المرتشح** عبر المرشحة الكبيبية.
- في حين يكون الناقل SGLT1 مسؤولاً عن إعادة امتصاص ما تبقى من الغلوكوز المرتشح (10%).
- تقوم مثبطات SGLT2 **بتثبيط الناقل SGLT2** و**زيادة إخراج الغلوكوز في البول** وبالتالي انخفاض قيم السكر في الدم لدى مرضى السكري النمط الثاني.



- على الرغم من أن مثبطات SGLT2 تقوم بتنشيط إعادة امتصاص الغلوكوز في الأنبوب الكلوي الداني بشكل كامل تقريباً، فإن قيمة التنشيط هي حوالي 50% **تعتمد على قيم الغلوكوز التي تطرح في البول.**
- إن تأثير هذه الزمرة الخافض لسكر الدم لا علاقة له بوظيفة خلايا بيتا أو بحساسية المستقبلات للأنسولين، لذلك **من غير المحتمل أن تسبب هبوط سكر دم** في حال استخدامها كعلاج **وحيده**.
- بما أن آليتها غير معتمدة على الأنسولين بشكل مطلق **فيمكن استخدامها في جميع مراحل علاج مرضى السكري.**
- من تأثيرات زمرة مثبطات SGLT2 الأخرى **خفض ضغط الدم** (لأن السكر عندما ينطرح يسحب معه الماء ← فعل إدراري ← تخفض ضغط الدم قليلاً)، **وخفض الوزن** بمعدل يتراوح بين 2-3 كغ (لأن المريض **يخسر سكر**).

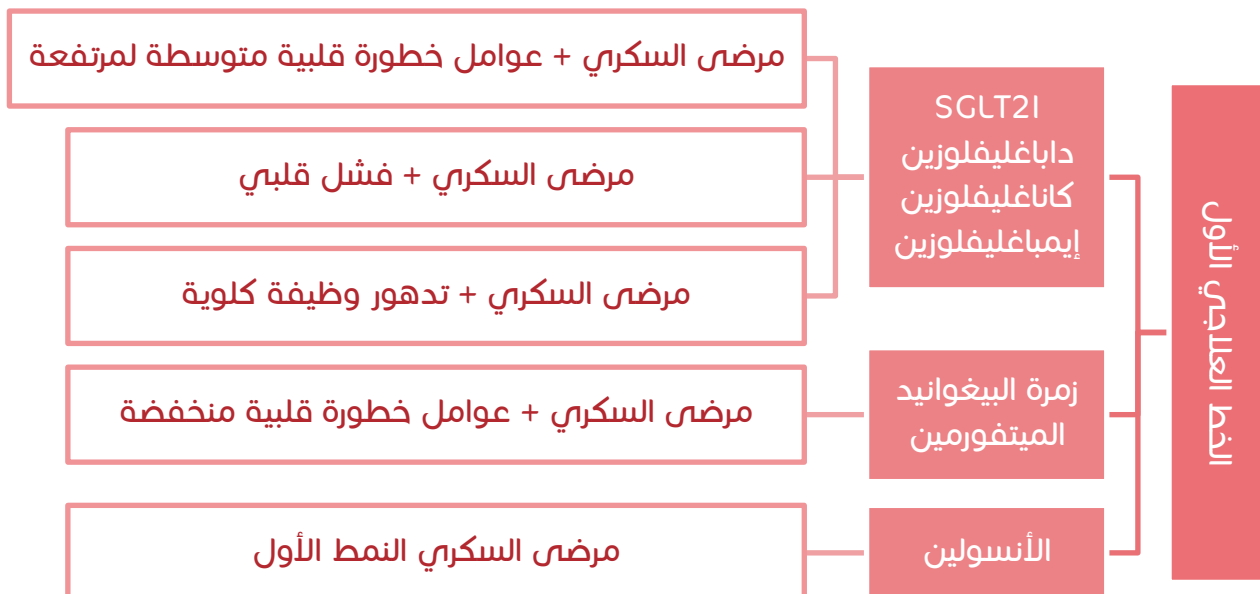
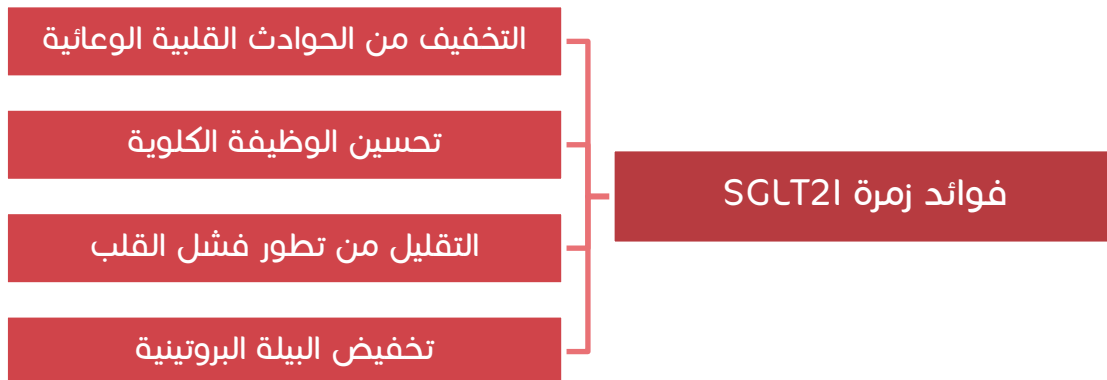
انخفاض ضغط الدم

فعل إدراري

سحب الماء معه

إطراح السكر

- من أفراد هذه الزمرة الحاصلة على الـ FDA **داباغليفلوزين، كاناغليفلوزين، وإيمباغليفلوزين.**
- يوجد العديد من الأدلة التي تشير إلى فوائد هذه الزمرة الكبيرة في التخفيف من الحوادث القلبية الوعائية وتحسين الوظيفة الكلوية والتقليل من تطور فشل القلب وتخفيض البيلة البروتينية.





- حديثاً، أصبحت هذه الأدوية خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم عوامل خطورة قلبية متوسطة لمرتفعة، في حين يكون الميتفورمين خط أول في حال كان لديهم عوامل خطورة قلبية منخفضة، كما أنها خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم فشل قلبي أو تدهور وظيفة كلوية.
- حديثاً أيضاً، تم الموافقة على وصف داباغليفلوزين بالإضافة للأنسولين لدى مرضى سكري من النمط **الأول** **لتخفيض جرعة الأنسولين**.
- من أشيع **الأعراض الجانبية** لهذه الزمرة إنتانات الفرج والمهبل الفطرية، والإنتانات البولية، والتبول المتكرر.
- حديثاً يتم وصف داباغليفلوزين لمرض فشل القلب **بدون وجود سكري**.

مثبطات ألفا غلوكوزيداز

- تعد مثبطات ألفا غلوكوزيداز (Miglitol، Acarbose) من المركبات التي **تؤخر امتصاص السكر**، ولكنها **تطيل البطن** مما أدى للحد من استخدامها.
- يفضل أن تؤخذ بشكل مترافق مع الطعام للحد من تأثيرها على الجهاز الهضمي.

الأنسولين

ينخفض الأنسولين بشكل ملحوظ في نهاية الأمر لدى العديد من المرضى الذين يعانون من السكري نمط ثاني، لذا **فالعلاج الوحيد** الذي يصحح هذا الخلل **هو الأنسولين ذاته**، كما أن مرضى السكري نمط أول بحاجة لأخذ الأنسولين بشكل دائم.

الأنسولين خط أول لدى مرضى السكري النمط الأول وخط أخير لدى مرضى النمط الثاني.

أنماط مستحضرات الأنسولين:

- المستحضرات قصيرة التأثير short-acting: بداية تأثيرها سريعة (30 دقيقة) وفترة تأثيرها قصيرة (8-5 ساعة) مثل Regular Insulin، وتؤخذ قبل الوجبات بنصف ساعة لتغطية ارتفاع سكر الدم.
- المستحضرات متوسطة التأثير: بداية تأثيرها (2-1 ساعة) وفترة تأثيرها (24-14 ساعة) مثل (NPH) neutral protamine hagedorn، تغطي سكر الدم عند توقف عمل المستحضرات قصيرة التأثير (يعطى بين الوجبات).
- المستحضرات مديدة التأثير **(الأقل استخداماً)**: بداية تأثيرها بطيئة (4-3 ساعة) وفترة تأثيرها (أكبر من 24 ساعة) Insulin glargine، تغطي سكر الدم عند توقف عمل المستحضرات قصيرة التأثير.
- مزائج الأنسولين: يتوافر عدد من مزائج الأنسولين، مثل مزائج NPH 30/70 أو 50/50 مع Regular Insulin.

"In much of your talking, thinking is half murdered.
For thought is a bird of space, that in a cage of words
may indeed unfold its wings but cannot fly."



أنماط مستحضرات الأنسولين	قصيرة التأثير short-acting	متوسطة التأثير	مديدة التأثير
بدء التأثير	30 دقيقة	1-2 ساعة	3-4 ساعة
مدة التأثير	5-8 ساعة	14-24 ساعة	أكبر من 24 ساعة
مثال	Regular Insulin	(NPH) neutral protamine hagedorn	Insulin glargine
وقت الجرعة	قبل الوجبات بنصف ساعة	بين الوجبات	-

يحدد طبيب الغدد جرعة الأنسولين للمريض وذلك بناءً على وزن المريض ونظامه الغذائي.

انتهت رحلتنا فی کوکب بون بون

ملاحظاتك، ملخصاتك، وكل شيء تسجله وتنظمه يابديك هو أهم شيء



كل الاقتباسات التي ذكرت خلال المحاضرة
هي من كتاب "النبي" لجبران خليل جبران