الداء السكري

Diabetes mellitus

يعد الاضطراب الغدي الأكثر انتشاراً وهو مشكلة مزمنة تتميز بارتفاع سكر الدم والذي يعود إلى نقص إفراز الأنسولين مع او بدون المقاومة على الأنسولين. يتم تصنيفه حسب الأمراضية إلى:
النمط I: تخريب الخلايا β، عوز تام للأنسولين مناعي / ذاتي المنشأ / فيروسي / جينات وراثية معتمد على الأنسولين. يبدأ بعمر 9 شهور-28 سنة (الذروة من 10 -14 سنة). يتراوح معدل تخريب خلايا β بين السريع (الأطفال واليافعين) والبطيء (الكهول).

النمط II: يتميز بإنتاج غير كاف للأنسولين من البنكرياس (عوز نسبي، فرط السكر معتدل الشدة مما يؤخر التشخيص ← اختلاطات) ووجود مقاومة للأنسولين بالاضافة إلى ارتباطه بنمط الحياة والبدانة والوراثة.
سكري الحمل: اضطراب تحمل السكر يظهر خلال الحمل ويختفي بعد الولادة. يحدث عند 7 % من الحوامل، يبدأ عادة في 3/1 الثالث من الحمل. في 50 % من الحالات قد يتطور للسكري من النمط II.

1) التظاهرات السريرية:

أعراض النمط الأول والثاني متشابهة ولكن تختلف بشدتها. تتضمن التظاهرات الشائعة: البوال أو تعدد البيلات، البيلة الليلية، السهاف أو العطش الشديد. هذه كلها تنتج عن الادرار الحلولي الثانوي لارتفاع السكر. وهذه الأعراض تترافق عادة مع التعب، انخفاض الوزن وذلك بسبب تحطم بروتينات الجسم والشحوم كمصدر للطاقة بديل عن السكر. تشوش الرؤية وكذلك قد يعاني المرضى من ارتفاع نسبة حصول الانتانات وخاصة المبيضات والتهابات الجهاز البولي قد تزداد بسبب زيادة الغلوكوز

2) التشخيص:

حددت منظمة الصحة العالمية معايير تشخيص السكري:

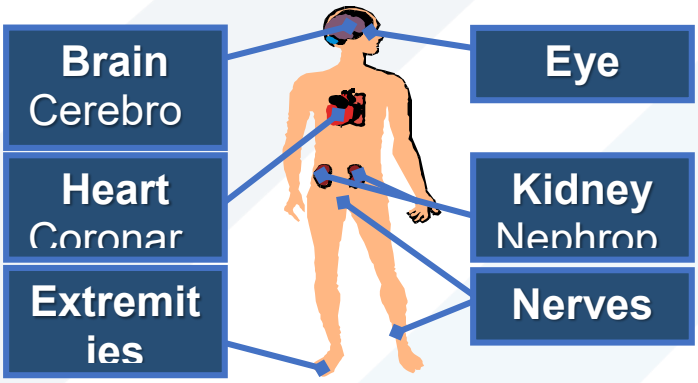
أعراض السكري (البوال، السهاف وفقدان الوزن عير المفسر) إضافة إلى:

- تركيز الغلوكوز ≤ 11,1 ميلي مول/ل
- أو تركيز الغلوكوز الصيامي 7 ميلي مول/ل
- أو تركيز الغلوكوز ≤ 11,1 ميلي مول بعد ساعتين من تناول 75 غ من السكر خلال فحص تحمل الغلوكوز.

بدون أعراض: التشخيص لا يجوز أن يستند إلى قياس غلوكوز واحد و لكن تتطلب قياس في الدم الوريدي. على الاقل يجب اجراء اختيار تحمل الغوكوز في يوم اخر.

3) عقابيل السكري طويلة الامد:

تتوزع عقابيل مرض السكري ضمن مجموعتين أساسيتين: العقابيل الوعائية الصغيرة والكبيرة. العقابيل الوعائية الكبرى تنشأ عن إصابة الاوعية الكبية في حين أن العقابيل الوعائية الصغرى تحصل في الاوعية الوعائية الصغيرة.
إصابات الأوعية الكبرى تتضمن الأمراض القلبية الوعائية والأمراض الوعائية المحيطية. إصابات الأوعية الصغرى تتضمن إصابة الشبكية واعتلال الكلية والاعتلالات العصبية المحيطية. قد تترافق احياناً الإصابات الوعائية الصغرى والكبرى و اهم مثال عنها القدم السكرية.



الشكل (1) عقابيل مرض السكري

4) المعالجة

هدف المعالجة هو:

- تحسين أعراض فرط سكر الدم
- ابطاء بدء وتطور المضاعفات
- إنقاص حدوث نوب نقص السكر
- إنقاص حدوث الوفاة
- تحسين نوعية الحياة

4-1) الحمية:

هي المعالجة الأساسية لمرضى السكري نمط 2 وتلعب دوراً هاماً في تدبير السكري نمط 1.

يجب الانتباه إلى تناول السكريات والنشويات حيث يتأثر مستوى السكر بالكميات المتناولة ويجب الانتباه إلى مدخول الدسم والبروتين والألياف والملح.

4-2) المعالجة بالأنسولين في السكري النمط الأول:

كل مرضى النمط الاول يحتاجون المعالجة بالأنسولين. يتم استخدام الأنسولين خارجي المنشأ والذي يقوم بتقليد الأنسولين الفيزيولوجي الطبيعي.
مستحضرات الأنسولين: تختلف هذه المستحضرات بزمن بدء التأثير، التأثير الأعظمي ومدة التأثير.

الانسولين سريع التأثير:

الانسولين سريع التأثير التقليدي هو انسولين منحل. بعد الحقن تحت الجلد يظهر الانسولين المنحل في الدوران خلال 10 دقائق. يرتفع التركيز إلى القمة بعد حوالي ساعتين من العطاء ومن ثم يتناقص خلال 4-8 ساعات. يمكن مقارنة منحنى الامتصاص هذا مع منحنى تراكيز الانسولين الفيزيولوجي حيث تتحقق قمة التركيز خلال 30 -40 دقيقة بعد الوجبة ومن ثم تتناقص سريعاً بحوالي 10 -20 % من مستويات القمة خلال ساعتين. مشابهات الانسولين المأشوبة سريعة التأثير (الانسولين ليسبرو والانسولين اسبارت والانسولين غلوليزين) تمتص بشكل أسرع من الانسولين المنحل غير المأشوبة ولديها فترة تأثير أقصر. بالتالي تقدم المشابهات مرونة أكبر وتعتبر مناسبة أكثر لبعض المرضى باعتبار أنها يمكن أن تعطى مباشرة قبل الوجبة بينما يعطى الانسولين المنحل البشري قبل نصف ساعة من الوجبة. فائدة أخرى هو أنها تنقص خطورة نوب نقص السكر أن لها مدة تأثير أقصر.

الانسولين متوسط التأثير:

الانسولينات متوسطة التأثير التقليدية هي غير منحلة وعبارة عن معلقات لمعقدات الانسولين مع كل من البروتامين (يعرف أيضاً بالايزوفان أوNPH insulin) أو الزنك (الانسولين البطيء). يفك الانسولين خلال الزمن ارتباطه مع البروتامين وهذا ما يعطي المستحضر تأثيراً مطولاً. بدء تأثير الانسولين يكون عادة خلال 1-2 مع قمة تأثير مسجلة خلال 4-8 ساعات. هناك تنوع هام بين المرضى في مدة التأثير لكن بشكل عام تتطلب حقن مرتين يومياً حتى تغطي بشكل جيد فترة 24 ساعة. الانسولين المرتبط بالبروتامين والانسولين المنحل لا تتداخل عند مزجها مع بعض. بالتالي تتوافر مستحضرات جاهزة للمزج (ثنائية الطور) تحتوي كل من الانسولين المنحل والإيزوفان.

الانسولين مطول التأثير:

حديثاً تم تطوير أشكال مطولة التأثير من الأنسولين وهي الانسولين غلارجين والأنسولين ديتمير. يمتلك هذان الشكلان مدة تأثير طويلة حوالي 24 ساعة. نموذج التأثير الخاص بهذا الشكل يكون مستوياً ولا يوجد قمم ظاهرة مع اختلافات أقل بين الأفراد ولدى الفرد نفسه.يختلف الانسولين غلارجين عن الانسولين البشري بجزيئتين ارجنين تم اضافتها إلى الحلقة B في النهاية C. هذا يغير نقطة التعادل الكهربائي من pH 5,4 إلى 6,7. أيضاً يحل الغليسن مكان الاسباراجين في الموقع A21. هذا التعديلات تعني أن الانسولين غلارجين يبقى منحلاً في درجات pH ذات الحموضة الخفيفة. ما إن يتم حقن هذا المركب تحت الجلد حتى يشكل ترسبات صغيرة في درجات pH المعتدلة. هذا يسمح بامتصاص بطيء من موقع الحقن. يمتلك الانسولين ديتمير مدة تأثير أطول ويتم تحضيره في درجات pH معتدلة. يختلف عن الانسولين البشري بحذف التريونين في الموقع B30 وربط سلسلة حمض أميني في (حمض الميريستيك) إلى الليزين في الموقع B29. يسمح هذا التعديل لجزيئة الأنسولين بالارتباط بالألبومين بشكل عكوس، عبر سلسلة الحمض الدسم. هذا ينقص كمية الانسولين الحر الفعال. تنتج مدة التأثير الطويلة عن تحرر جزئية الأنسولين من الألبومين.

الجدول التالي يعرض مستحضرات الأنسولين

مستحضر الأنسولين	بدء التأثير (ساعة)	التأثير الأعظمي (ساعة)	مدة التأثير (ساعة)
الأنسولين السريع:			
Lispo	30-15 دقيقة	2-1	4-3
Aspart	30-15 دقيقة	2-1	5-3
قصيرة التأثير			
Regular	0,5-1	3-2	8-4
متوسطة التأثير			
NPH (Cloudy)	4-2	6-4	12-8
مديدة التأثير			
Glargine	5-4	بدون ذروة	24-22
المختلطة			
70% NPH , 30% regular	0,5	ثنائية	16-10

الجدول (1) الحركية الدوائية لمستحضرات الأنسولين

ضبط جرعة الأنسولين: يعتمد ضبط الجرعة على المراقبة الذاتية لنسبة سكر الدم وتتم عادة بالاعتماد على درجة المقاومة على الأنسولين.

يتم حساب الجرعة في:

- المعالجة البدئية و تكون 0,6-0,5 وحدة لكل كغ و يفضل أن تكون مختلطة 50 % قاعدي و 50 % تغطي الوجبات و هذا يعد الخط الأول
- جرعة شهر العسل و هي :0,24-0,2 وحدة لكل كغ ، بعض المرضى عن بدء استخدامهم الأنسولين لا يحتاجون جرعات كبيرة و قد تستمر هذه الحالة شهرين إلى ثلاثة هذا في بداية التشخيص. الجرعة هنا اقل لأن الاستجابة أفضل بأول مرة (يحسس البنكرياس لوجود مصدر خارجي للأنسولين ما يؤدي إلى تحريضه ويقوم بإفراز الأنسولين ويعطي دفعات من الأنسولين و لكن هذا لا يدوم طويلاً.
- حالات المرض او حالات التحمضن 1,5-1 وحدة لكل كغ
- النمط الثاني مع وجود مقاومة: 0,7 – 2,5 وحدة لكل كغ (ارتفاع الجرعة بسبب المقاومة على الأنسولين
- هناك ايضاً طريقة مدرج الانزلاق (Sliding Scale) حيث يتم اعطاء الأنسولين ثم يتم قياس السكر وتضبط الجرعة على هذا الاساس (غالباً تجري بالمشفى) يتم البدء بـ 2-1 وحدة أنسولين من الأنسولين النظامي regular لكل 50-30 ملغ سكر.

تزداد الحاجة للأنسولين في حالات الشدة، الانتانات، الرضوض، الجراحة وخلال الحمل بشكل خاص الشهر الثالث والرابع. تتناقص الحاجة للأنسولين لدى مرضى القصور الكبدي والكلية لأنه يطرح عن طريق الكلية وكذلك تتناقص الحاجة لدى مرضى الاضطرابات الغدية (داء أديسون وقصور النخامة).

الحقن و الحفظ:

- الحقن تحت الجلد: في منطقة الفخذ – جدار البطن – الذراع
- الحقن الوريدي: فقط في حالات الحماض

يحفظ الأنسولين في البراد ما عدا العبوة قيد الاستعمال تحفظ في حرارة الغرفة ولكن ليس > من شهر (يفقد 10-20% من الفعالية خلال 2-3 شهور).

مضاعفات استخدام الأنسولين:

زيادة في سماكة مكان الحقن وزيادة النسج الشحمية قد تؤدي لفشل امتصاص الأنسولين ولذلك يجب تبديل مكان الحقن. نوب نقص السكر من أخطر مضاعفات الأنسولين ويجب تثقيف المريض حول أعراض نقص السكر وضرورة تناوله قطعة حلوى بظهور أي من الأعراض التالية: رجفان اليدين، تعرق، خفقان، تعب وشعور بالغثيان، جوع و فقدان الوعي.
في حال كان المريض غير واعي يجب أن يتم اعطاؤه دكستروز بحقن وريدي او غلوكاجون بحقن عضلي.

4-3) تدبير السكري نمط 2:

حوالي 80 % من مرضى السكري نمط 2 هم بدينون وهذا ما يسبب المقاومة على الأنسولين وهذا يعين زيادة جرعة الأدوية حتى يتم ضبط سكر الدم .
قد يتم ضبط سكر الدم عبر فقدان الوزن أو الحمية ورغم ذلك هؤلاء الاشخاص يكونون على درجة عالية من الخطورة للإصابة بعقابيل السكري.

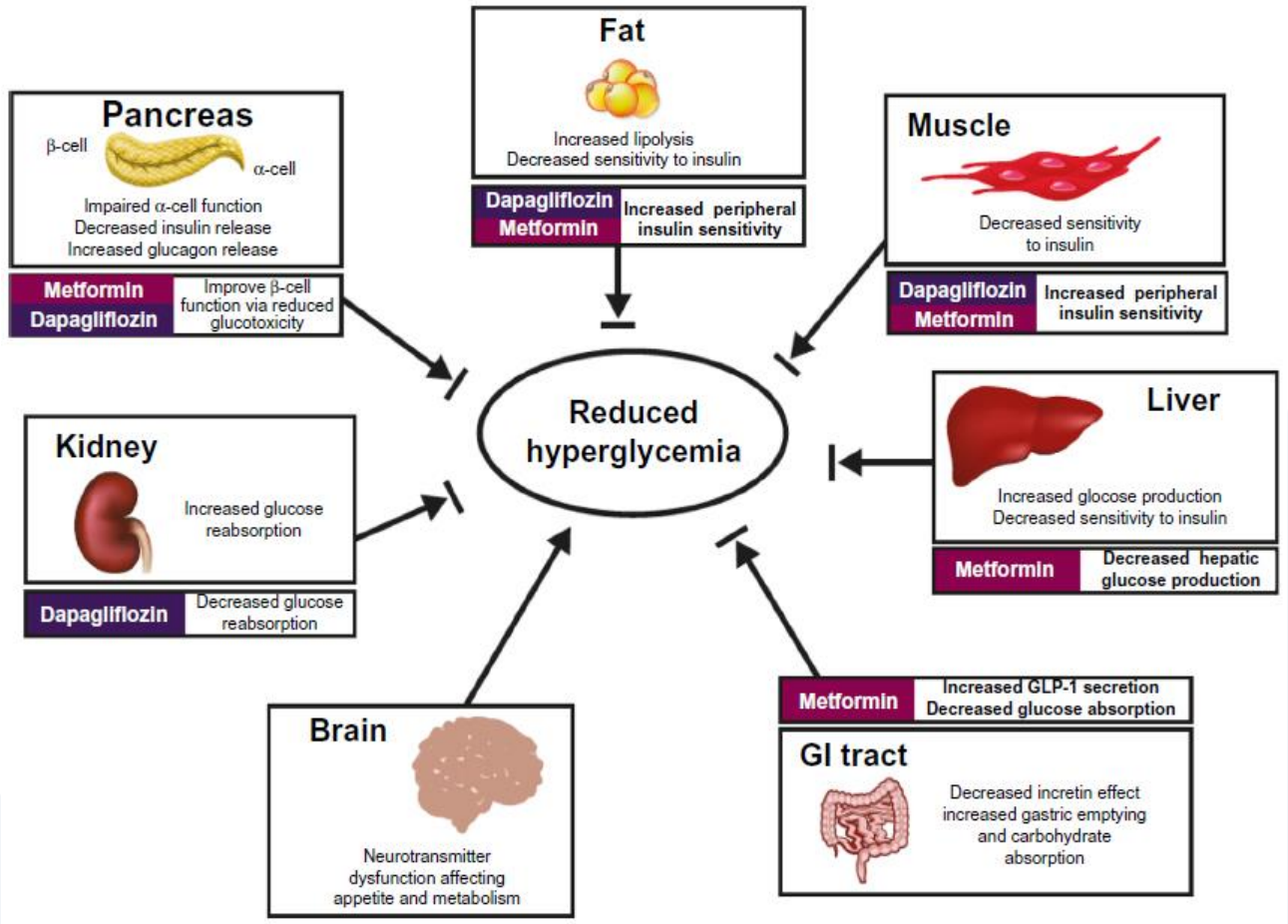
أهم الأدوية المستخدمة في تدبير السكري و خاصة النمط 2:

الأدوية التي تنبه إفراز الأنسولين وتحرض البنكرياس : Meglitides, sulphonylureas
الأدوية التي تحسن من حساسية النسج للأنسولين : Metformin, Thaizolidindions
الجدول التالي يبين المجموعات الأساسية لخافضات السكر الفموية :

الهدف من العلاج	مكان التأثير	الزمرة	مثال
تأخير امتصاص الغلوكوز	الأمعاء	α-glucosidase 1 Fiber	Acarbose Guam gum
زيادة إفراز الأنسولين	بنكرياس	Sulphonylureas	Tolbutamid Glibencalmide
إفراز الأنسولين سريع وقصير الأمد	بانكرياس	Meglitinides	Repaglinides

Metformine	Biguanides	مستقبلات محيطية (الكبد)	زيادة تأثير الأنسولين نقص تشكيل أو تصنيع السكر
Rosiglitazone	TZD:Thiazolidinediones	مستقبلات محيطية (الكبد والعضلات)	إنقاص مقاومة الأنسولين
	Exenatide	Incretin system GLP-1 receptor Beta-cell	زيادة إفراز الأنسولين إنقاص إفراز الغلوكاجون بعد الوجبات
	Sitagliptin	Incretin system الأمعاء	تثبيط DPP4
داباغليفلوزين كاناغليفلوزين ايمباغليفلوزين	مثبطات SGLT2	الكلية	تثبيط قنوات SGLT2

الجدول (2) آلية تأثير خافضات السكر الفموية



الشكل (2) آلية تأثير خافضات السكر الفموية

1-3-4)البيغوانيد Biguanides:

الدواء الأهم في هذه المجموعة هو metformin، لا تزال آلية عمله غير واضحة بشكل جيد، لكن من المعروف انه يحفز آلية عمل الأنسولين ما يؤدي إلى نقص الإنتاج الكبدي للسكر سواء بتصنيع السكر أو تفكيك الغلوكوجين. الميتفورمين يحفز قبط السكر من قبل الأنسجة وخاصة النسج العضلية. يُعتقد أن هذا يؤدي إلى نقص امتصاص الكربوهيدرات في الامعاء. ليس لليمتفورمين دوراً في تحفيز إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البانكرياس وبهذا يبقى عاملاً هاماً عند تراجع عدد خلايا بيتا الوظيفية أو الفاعلة. فائدة احرى لليمتفورمين بالمقارنة مع محرضات إفراز الأنسولين وخاصة السلفونيل يوريا هو أنه لا يسبب نوبات نقص سكر أو زيادة وزن. للميتفومين مدة تأثير قصيرة وعمره النصفي 1,3-4,5 ساعة ولا يرتبط ببروتينات البلاسما ويتم استقلابه واطراحه بشكل أساسي عبر الكلية. الميتفورمين هو خط العلاج الأول لضبط السكر لدى المرضى البدينين الذين يحتاجون لضبط السكر لديهم.

التأثيرات العكسية للميتفورمين:

التأثيرات العكسية الأكثر شيوعاً تتضمن القهم، الغثيان، انزعاج بطني، اسهال. لدى بعض المرضى قد يكون الاسهال شديداً وقد يعيق استخدام الميتفورمين. غالباً ما تكون التأثيرات الهضمية مؤقتة ويمكن تقليلها عند البدء بجرعات صغيرة وزيادة الجرعة تدريجياً ويحرص على تناول الدواء بعد الطعام وأحد الأنظمة المتبعة: 500 مغ يومياً خلال اسبوع ثم 500 مغ/ مرتين يومياً خلال أسبوع ويتم زيادة الجرعة كل اسبوع حتى الوصول إلى الجرعة المطلوبة. الحماض اللبني هو أثر جانبي نادر لاستخدام الميتفورمين. لا يجوز وصف الميتفورمين لدى مرضى القصور الكلوي (كرياتنين المصل > 150 مكرومول/ل) أمراض الكبد الحادة، قصور القلب غير المضبوط، القصور الرئوي الحاد. يجب أن يتم سحبه لدى المرضى الذين يعانون من حالات مرضية مفاجئة مثل الاحتشاء او العمليات الجراحية الكبيرة، تجرثم الدم.

4-3-2)السلفونيل يوريا Sulfonylureas:

يضم الجيل الأول: كاربوتاميد (Carbutamide)، كلوربروباميد (Chlorpropamide)، تالبوتاميد (Tolbutamide).

يضم الجيل الثاني: غليكلازيد (Gliclazide)، غليبيزيد (Glipizid)، غليبينكلاميد (Glibenclamide)

آلية التأثير: الدور الأساسي لهذه المجموعة يقوم على حث البنكرياس لإفراز الأنسولين وبهذا فهي تتطلب خلايا بيتا فاعلة حتى تحقق الفائدة العلاجية. تخفض السلفونيل يوريا سكر الدم عبر زيادة حساسية خلايا بيتا للغلوكوز فتسمح بتحرر الأنسولين من مخازنه وتزيد ايضاً السلفونيل يوريا من حساسية الأنسجة تجاه الأنسولين. بالتالي تحسن عمل الأنسولين وبينت بعض الدراسات أن السلفوينل يوريا قد تؤدي إلى زيادة التوافر الحيوي للأنسولين بسبب إنقاص الاطراح الكبدي للأنسولين المفرز من البانكرياس.

التأثيرات العكسية:

نسبة حصول التأثيرات العكسية قليل وغالباً ما تكون متوسطة وقابلة للعكس بمجرد ايقاف الدواء. الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً هو نقص السكر. هذا العرض غالباً صعب التشخيص وخاصة عند كبار السن. عوامل الخطورة التي تساهم بحصول نوبة نقص السكر هي استخدام الأدوية مديدة التأثير ـ العمر، القصور الكبدي أو الكلوي وعدم تناول كفاية من الكربوهيدرات والأثر الجانبي الاخر هو زيادة الوزن.

جرعة السلفونيل يوريا: يتم تقدير الجرعة حسب المريض ويجب البدء بأقل جرعة فعّالة في الوصول إلى معدل السكر المطلوب بدون حصول نوب نقص سكر، يجب البدء بجرعات صغيرة وزيادتها كل اسبوعين. غالبية هذه الأدوية يتم تناولها قبل الوجبة بنصف ساعة. حديثاً يتوافر في السوق شكل معدل التحرر للغليكلازيد 30 مغ تعادل 80 مغ من مستحضرات التحرر العادي.

4-3-3)الميغليتينيد Miglitinides:

عوامل محررة للأنسولين وتسمى منظمات للسكر بعد الوجبات. تتميز أن بدء التأثير أسرع ولكن مدة تأثير أقصر بالمقارنة مع السلفونيل يوريا. موقع التأثير مختلف عن موقع تأثير السلفونيل يوريا.

آلية التأثير: مثل السلفونيل يوريا تحرض الطور الأول من إفراز الأنسولين (First phase insuline secretion).

التأثيرات العكسية: قد يحصل نوب نقص سكر وتشوش الرؤية وألم بطني، اسهال، امساك، اقياء وقد تحصل تفاعلات تحسسية في حال ارتفاع خمائر الكبد وقد تسبب زيادة وزن.

التداخلات الدوائية: الأدوية التي تحفز أو تثبط أنزيمات السيتوكروم CYP2C8 وCYP3A4 تتداخل مع Rapaglinide. أمثلة عن الأدوية التي تحفز أو تطيل التأثير الخافض للسكر: Gemfibrozil ، Clarithromycin ، Ketoconazole ، trimethoprim ، MAOIs ،ACEIs، NSAIDs، octreotide حاصرات بيتا غير الانتقائية، الكحول ، anabolic steroides.
الأدوية التي تحفز CYP450 مثل الريفامبيسين و الفينوتئين قد تنقص المستويات البلاسمية للـ Rapaglinide. الأدوية التي تثبط CYP2C9 قد تتداخل مع nateglinide . الأدوية التي تحفز أو تزيد من الاثار الخافضة للسكر تتضمن: ACEIs ، Gemfibrozil ، Fluconazole. التأثيرات الخافضة للسكر لـ nateglinide قد تنقص بتأثير المدرات و القشريات السكرية وحاصرات بيتا.0
دور الميغليتينيد : له دور هام في خفض مستوى السكر في معالجة مرضى السكري نمط 2. قد يكون هؤلاء المرضى هم الأكثر استفادة . لا توجد دراسات طويلة الأمد عنها. و لذلك حتى الآن دورها العلاجي غير واضح.

4-3-4)تيازوليدينديون Thiazolidinedione:

تعرف باسم glitazone ، تضم هذه المجموعة دواءين هما Rosiglitazone و Pioglitazone.

آلية التأثير:

تنقص التيازوليدينديون مستويات السكر الصيامي وبعد الوجبات بالإضافة إلى إنقاص تراكيز الأنسولين والحموض الدسمة الحرة. تزيد من حساسية الأنسولين وتحسن اعادة قبط الغلوكوز واستخدامه من قبل الأنسجة. تمنع ايضاً تشكل السكريات في الكبد و تقوم بإنقاص تركيز الحموض الدسمة الحرة عن طريق زيادة حساسية الأنسجة للأنسولين.

التأثيرات العكسية: الوذمة وبشكل خاص لدى مرضى ارتفاع الضغط ومرضى قصور القلب الاحتقاني وبما أن المشاركة مع الأنسولين والتياوزوليدينديون تزيد من احتمال حصول الوذمة لذلك لا يجوز المشاركة مع الأنسولين. يحصل فقر الدم لدى 1% من المرضى، زيادة وزن، صداع، ألم بطني، ألم عضلي وانتانات الجهاز التنفسي العلوي. يحصل زيادة في ناقلات الامين الكبدية وقد تم سحب troglitazone بسبب حصول قصور كبد وبالتالي يجب مراقبة وظائف الكبد عند البدء بهذه الأدوية وتتم المراقبة كل شهرين في العام.

التداخلات الدوائية: يستقلب Rosiglitazone بواسطة CYP2C8 و 2C9 و لم يتم تسجيل تداخلات دوائية هامة سريرياً لكن المشاركة مع NSAIDs قد تزيد من خطر حدوث الوذمة. يتم استقلاب pioglitaone بواسطة CYP3A4 وبالتالي هناك العديد من التداخلات الدوائية. تزداد تراكيزها البلاسمية بالمشاركة مع الكيتوكونازول ، ايتركونازول، الاريترومايسين و الفلوكونازول في حين أن الريفامبيسين و الفينوتئين تنقص من التراكيز البلاسمية لـ pioglitaone.

دور التيازوليديندیون: تحسن ضبط السكر لدى المرضى وخاصة عند المرضى الذين لديهم مقاومة على الأنسولين و ذلك عبر إنقاص الخضاب الغلوكوزي.

ينصح بالمشاركة بين الغليتازون مع الميتفورمين أكثر منه مع السلفونيل يوريا و لكن قد تتم المشاركة مع السلفونيل يوريا لدى المرضى الذين لا يستطب لديهم الميتفورمين. قد تكون المعالجة الاحادية مجدية في حال كان لدى المريض مقاومة على الأنسولين.

4-3-5)مثبطات الفا غلوكوزيداز α-Glucosidase inhibitors:

تضم هذه المجموعة Acarbose و Miglitol

ينقص الاكاربوز هضم السكريات عبر تأثيره على فعآلية الغلوكوزيداز في الجهاز الهضمي. ينقص الاكاربوز امتصاص السكريات في الجهاز الهضمي.

التأثيرات العكسية: الانزعاج البطني، تطبل البطن، اسهال ويمكن تجنب المشاكل عبر البدء بجرعات صغيرة.

قد يحصل ارتفاع في ناقلات الأمين الكبدية و في هذه الحالة يجب إنقاص الجرعة أو سحب الدواء.

دور الاكاربوز: هو خيار علاجي في حالة السكري نمط 2 الذين لا يمكنهم ضبط حميتهم و لكن التأثيرات الهضمية غالباً ما تحد من استخدام الأكاربوز.

4-3-6):GLP-1 ANALOGS

كمثال عنها exenatide، مشابه للهرمون Incretin (البيبتد المشابه للغلوكاجون GLP-1) الذي يزيد من إفراز الأنسولين المعتمد على زيادة الغلوكوز وينقص الإفراز غير المناسب للغلوكاغون، يزيد من نمو وتكاثر الخلايا بيتا، يبطئ الافراغ المعدي وينقص الشهية. اذاً هذه المجموعة تحرض إفراز الأنسولين بشكل مشابه للإفراز الفيزيولوجي الطبيعي حيث يتم إفرازه فقط في حال ارتفاع السكر.
تتميز هذه المجموعة بقدرتها على تثبط زيادة الغلوكاجون (من الخلايا ألفا) حيث لا يتحلل الغلوكوجين وبالتالي يضبط السكر بعد الطعام أي يمنع المبالغة بارتفاع السكر وكذلك يمنع تشكيل الغلوكوز من الكبد (وهذا يعني استعادة الطور الأول من إفراز الأنسولين). لا يخفض إلّا السكر المرتفع. مشكلة هذه الأدوية ارتفاع الثمن.
الايكزيناتيد يتميز بأنه لا يتأثر بخميرة Di-peptidyl peptidase (DPP) و هذا ما يفسر أن عمره النصفي أطول من العمر النصفي لـ GLP-1 و المفيد في هذا الدواء أن إفراز الأنسولين يتحرض فقط بوجود السكر.

4-3-7) مثبطات DPP4 (Di-peptidyl peptidase 4)

DPP4 هو أنزيم قادر على تثبيط العديد من البيبتيدات الفعالة مثل GLP-1 و بالتالي تثبيطه سوف يمكن أن يحسن من ضبط السكر عن طريق زيادة العمر النصفي لـ GLP-1. وبذلك فهو يزيد من إفراز الأنسولين

المعتمد على ارتفاع مستوى السكر، يؤخر الافراغ المعدي، ينقص إفراز الغلوكاكون وينقص الشهية. على عكس مشابهات GLP-1 يمكن اعطاؤه بالطريق الفموي. كأمثلة على هذه المجموعة: Sitagliptin، Saxagliptin ، Linagliptin ، Vildagliptin.

4-3-8) مثبطات قنوات SGLT2:

تتوضع قنوات SGLT2 في الانبوب القريب من الانبوب البولي. تسمح هذه القنوات بانتقال الغلوكوز عكس مدروج التراكيز. يكون الامتصاص الكلوي للغلوكوز شبه كامل لدى الاشخاص غير السكريين وتكون مضخة SGLT2 مسوؤلة عن 80 - 90 % من هذه العملية والباقي يتم اكماله بواسطة SGLT1 في مكان أبعد في الانبوب. أشارت دراسات سابقة على الحيوان أنه يمكن أن يتحسن فرط سكر الدم بشكل هام بواسطة مركب طبيعي وهو الفلوريزن وهو عبارة عن مثبط لقناة SGLT. استناداً إلى هذا الدليل تم تطوير دواء خاص بقناة SGLT2 لمعالجة السكريين. تحجب هذه العوامل قنوات الغلوكوز في الأنبوب القريب وتنقص من مستويات السكر عبر تحفيز إطرحها في البول.

ألية التأثير:

تنقص مثبطات SGLT2 سرعة اعادة امتصاص السكر في الانبوب القريب وتقلل العتبة الكلوية لاطراح البول من 180 إلى 50 مغ/دل (10 إلى 2,8 مول). تساهم هذه الأدوية بانقاص الخضاب السكري والوزن وتنقص أيضاً ضغط الدم. تتوافر حالياً ثلاثة أفراد من هذه المجموعة: الكاناغليفلوزين، الداباغليفلوزين والايمباغليفلوزين. تستخدم هذه العوامل بالمشاركة مع خافضات السكر الفموية الأخرى والأنسولين: يقود هذا الاستخدام إلى انخفاض اضافي في الخضاب السكري.

تتميز هذه المجموعة بامتلاكها لخصائص حركية دوائية جيدة. لها توافر حيوي فموي جيد (60-80 %) ولا تتأثر بالطعام وتصل قمة التأثير لها بعد 1-2 ساعة من الإعطاء. لها عمر نصفي يصل إلى 12 ساعة وهذا ما يجعلها مناسبة لاستخدام جرعة وحيدة يومياً. يتم استقلابها عبر الارتباط بالغلوكورونيك ويتم طرح المستقلبات عبر الكلية.

التأثيرات العكسية والتداخلات الدوائية:

يمكن التنبؤ بالتأثيرات الجانبية لهذه المجموعة من ألية تأثيرها. هناك زيادة بسيطة في انتانات الجهاز البولي والتناسلي. ضياع السكر في البول يؤدي إلى ادرار بول متوسط وهذا يمكن أن يؤدي إلى خفض الضغط لدى المرضى (خاصة الكبار في السن) لكن بنسب قليلة. بشكل هام وبما أن مثبطات SGLT2 تعتمد بشكل هام على سرعة تصفية الغلوكوز حتى تكون فعالة بالتالي تنقص فعاليتها بشكل كبير في حالات أمراض الكلية التي تكون فيها GFR بين 30 -60 مل /د. لا تسبب مثبطات SGLT2 نوب نقص سكر لكن يمكن أن تزيد احتمال حدوث هذه النوب عند مشاركتها مع أدوية أخرى لها هذا التأثير. هناك دراسات حديثة تشير إلى أن هذه المجموعة قد تزيد من خطورة الكسور وهناك دلائل أولية تشير إلى أن الدواء يؤثر على التوازن المعدني والمستويات البلاسمية لهرمون جارات الدرق وفيتامين د. ولا تزال الدراسات قائمة للتحقق إن كان ذلك يشكل مشكلة خطيرة فعلاً. تم تسجل حالات من الحماض الخلوني لدى المرضى المعالجين بمثبطات SGLT2.

4-3-1) المعالجة بالأنسولين في السكري نمط 2:

اعتماداً على عمر المرضى المصابين بالسكري نمط 2 وبغية الوصول إلى قيمة هدف لسكر الدم، غالبية مرضى السكري النمط الثاني يتناولون الأنسولين. هناك ارشادات تنوه إلى ضرورة تناول المرضى البدينيون لجرعة واحدة يومياً من الأنسولين القاعدي.
الجرعة البدئية للأنسولين لا يبدو أنها حاسمة وبشكل عام يتم تحديد الجرعة اعتماداً على مراقبة السكر الصيامي. إذا لم يتم ضبط السكر خلال النهار رغم ضبط السكر الصيامي في هذه الحالة يمكن اضافة أنسولين سريع قبل الوجبة الرئيسية.
المرضى النحيلون BMI < 25 كغ/م^2 غالباً يكون لديهم نقص في إفراز الأنسولين وبالتالي ينصح بالمعالجة بالأنسولين. مرضى السكري نمط 2 والذين يحتاجون لاعطاء مؤقت للأنسولين خلال حالات مرضية معينة ينصح باستخدام الاشكال المنحلة مثل humulin S و Human Actrapid مرتين إلى ثلاث مرات يومياً مع جرعة صغيرة من isophane insulin خلال وقت النوم.

5) معالجة ارتفاع الضغط لدى السكريين:

ترافق ارتفاع الضغط مع السكري يزيد بشكل كبير خطورة الأمراض القلبية الوعائية (بسبب العقابيل الوعائية الصغرى و الكبرى) و بالتالي لا بد من ضبط سكر الدم بشكل جيد و ينصح بضغط دم هدف < 130مم ز لمرضى السكري. المرضى الذين لديهم اعتلال كلية مع أو بدون خطر الحوادث القلبية الوعائية يجب أن يتضمن نظامهم العلاجي ACEIs أو ARBs .
المرضى الشباب المصابين بالسكري نمط 1 ارتفاع الضغط لديهم غالباً ما ينتج عن أمراض الكلية ويجب أن تتم معالجته بشكل جيد و سريع (القيمة الهدف < 75/125 بجرعة اعظمية من ACEIs أو ARBs

6) معالجة البدانة:

البدانة هي عامل خطورة هام في تطور السكري نمط 2 ولكل زيادة كغ في الوزن تزداد خطورة الإصابة بالسكري بـ 4,5%.
تدبير السمنة يتطلب تبديلاً هاماً في نمط الحياة حيث يتم إنقاص السعرات الحرارية أو زيادة استخدامها (عن طريق الرياضة) أو بالتداخل الدوائي أو الجراحي.
يتوفر حالياً دواءين لمعالجة السمنة Orlistat و Sibutramine مع دواء ثالث هو Rimonabant لم يتم اطلاقه بعد.

Orlistat : يستخدم لمعالجة البدينين BMI >30 كغ/م2 أو الذين يعانون من زيادة وزن BMI> 28 كغ /م2. يجب ايقافها اذا لم يحصل نقص وزن بـ 5% بعد مرور 12 اسبوع.يزيد Orlistat من اطراح الدسم عبر البراز لذلك يرتبط بعدد من الاثار الجانبية مثل النضح الزيتي عبر المستقيم ، تطبل و سلسل بولي.

Sibutramine: يعمل على تثبيط عودة التقاط السيروتونين و النورايبنفرين . يستخدم لإنقاص الوزن في حالة BMI > 30 كغ/م2 أو المرضى بـ BMI > 27 كغ/م2 و يجب ايقاف المعالجة اذا لم تتم خسارة 2 كغ على الأقل بعد 4 اسابيع من بدء العلاج أو اذا لم تصل نسبة ضياع الوزن 5 % من الوزن البدئي بعد 3 اشهر من بدء العلاج. تم سحبه حالياً من السوق.

7) العناية بالمريض:

تثقيف المريض: اندماج المريض ووعيه عامل هام بانجاح المعالجة لمرضى السكري ومن المهم أن يتم تأسيس علاقة حيدة مع الطبيب حتى بتمكن المريض من تدبير مرضه كما يجب. يعتمد تثقيف المريض اعتماداً على شخصية المريض وعلى توافر المعلومات اللازمة. تثقيف المريض هام جداً في المراحل المبكرة بعد التشخيص وغالباً ما يتم عبر اخصائيين. الجانب التثقيفي في العناية هو عملية تدريجية ومستمرة. في المراحل الاخيرة يكون التثقيف الجماعي فعّالاً وقد يجد المريض فيه دعماً عبر تواجده مع مصابين بنفس المرض.

من المهم ايضاً ادخال العائلة او مسؤولي الرعاية في البرنامج التثقيفي وغالباً ما يقوم به الطبيب أو الصيدلي أو الممرضة.

يجب أن يدرك المريض مرضه بشكل تفصيلي وأن يتعلم اصول العناية الذاتية والمراقبة وأن يدرك اهمية الوقاية وضرورة تدبير الاختلاطات. يجب تدريب المريض على كيفية التصرف في حال نوب نقص السكر وكيفية العناية بالجلد والأقدام. يطلب من المريض اجراء فحوصات منتظمة للعين.

يجب مراقبة سكر الدم وتسجيلها وفحص البول وتسجيل كل التعديلات التي تطرأ على جرعات الأنسولين.