خافضات سكر الدم

يتظاهر الداء السكري بارتفاع غير طبيعي في سكر الدم. ويوجد نوعان للداء السكري:

1- الداء السكري نمط I (المعتمد على الأنسولين): يصيب الشباب غالبا في عمر ما حول البلوغ او البالغين. يتظاهر بعوز في تركيز الأنسولين ناجم عن تخرب الخلايا β في البنكرياس، ويعالج هذا النوع بإعطاء الأنسولين.

2- الداء السكري النمط II (غير المعتمد على الأنسولين): وهو الأكثر شيوعا، يظهر هذا النوع من الداء السكري عند الكهول فوق سن 40 سنة (وبشكل خاص البدينين). يكون افراز البنكرياس من الأنسولين في هذا النوع غير كاف لمنع حدوث ارتفاع في سكر الدم او يوجد مقاومة لتأثيره. ويعالج بإعطاء خافضات سكر الدم الفموية التي تؤثر بآليات مختلفة، ومع ترقي المرض غالبا ما يستطب اعطاء الأنسولين للحفاظ على تركيز سكر المصل ضمن المجال المناسب الآمن.

3- الداء السكري الحملي: هو ارتفاع سكر الدم الذي يتم تشخيصه لأول مرة أثناء الحمل، سواء استمر الى ما بعد الولادة أم لم يستمر. غالباً ما يختفي السكري الحملي بعد الولادة مباشرة.

4- الداء السكري الناجم عن أسباب أخرى: شذوذات مورثية، أدوية...الخ...

الأدوية المستعملة لعلاج الداء السكري: تشمل:

1- الأنسولين

2- خافضات سكر الدم الفموية: وتضم عدة مجموعات هي:

1- محرضات افراز الأنسولين: وتضم:

- مركبات السلفونيل يوريا Sulfonylureas (السلفاميدات الخافضة لسكر الدم)
- مماكبات الـ Meglitinide

2- محسسات الأنسولين:

- مجموعة الـ Biguanide
- مجموعة الـ Thiazolidinedione

3- مثبطات α-Glucosidase

4- مثبطات Dipeptidyl peptidase IV

5- مقلدات الانكريتين (مقلدات GLP1=1 Glucagon like peptide)

6- مثبطات الـ II Sodium-Glucose Co-Transporter (مثبطات النّاقل المشارك صوديوم/غلوكوز 2)

أولا– الأنسولين:

هورمون عديد الببتيد يفرز من خلايا β في جزر لانغرهانس البنكرياسية بشكل مستمر وقد درس الانسولين في الفيزيولوجيا باعتباره هورمونا وسوف نذكر هنا بعض التأثيرات المتعلقة به كدواء حيث ان تأثيرات الانسولين ناجمة عن ارتباطه مع مستقبلاته المتوضعة في الوجه الخارجي للغشاء الخلوي والتي تمتد الى داخل الخلية.

1- **تأثيره الخافض لسكر الدم**: يعود تأثير الأنسولين الخافض لسكر الدم لكونه:

1- يزيد دخول الغلوكوز الى الأنسجة وخاصة العضلات الهيكلية والنسيج الشحمي والكبد والتي تعمل على استقلابه حيث يعتمد دخول الغلوكوز إلى الخلية على الأنسولين فهو يؤدي لهجرة حوامل (نواقل) الغلوكوز الموجودة ضمن السيتوبلاسما والتي تكون عاطلة نحو الغشاء فتندخل فيه وتعمل على ادخال الغلوكوز إلى الخلية. كما أن الأنسولين يفعل حوامل الغلوكوز المندخلة سابقاً في الغشاء.

2- يثبط تحلل الغليكوجين إلى غلوكوز بتثبيطه لأنزيم Glycogen-Phosphorylase

3- يعمل على تخزين الغلوكوز بشكل غليكوجين في الكبد عن طريق زيادة فعالية كل من أنزيم Glucoskinase و Glycogensynthetase حيث يقوم Glucoskinase بتحويل الغلوكوز الى G6P الذي يتحول الى غليكوجين بواسطة Glycogensynthetase

4- يثبط استحداث الغلوكوز من الحموض الأمينية

2- تأثيره على الشحوم: يعمل الأنسولين على تكوين الشحوم الثلاثية، ويثبط حلها على مستوى الكبد والنسيج الشحمي والعضلات المخططة (يثبط triglyceride-Lipase)، مانعاً بذلك تشكل الأجسام الخلونية.

3- التأثيرعلى البروتينات: الأنسولين ذو تأثير باني للبروتينات (يساعد على اصطناع البروتينات).

4- التأثيرعلى البوتاسيوم: يزيد الأنسولين التقاط البوتاسيوم من قبل الخلايا (يزيد دخول البوتاسيوم إلى الخلايا) مؤدياً لنقص K الدم.

أنواع الأنسولين:

في الوقت الحاضر يستعمل الأنسولين البشري المهيأ بالهندسة الوراثية. يتوفر حالياً ثلاثة أنواع من الأنسولين البشري وفقاً لخصائصه الحركية (بدء ومدة التأثير).

1- مستحضرات الأنسولين ذات البدء السريع والتأثيرالقصير

Rapid-Acting and Short-Acting Insulin: ومنها:

1- الأنسولين النظامي Regular-Human-Insulin

2- أنسولين Lispro

3- انسولين Aspart

4- انسولين Glulisine

يبدأ تأثير هذه الأنواع خلال خمس دقائق بعد الحقن الوريدي وبعد 15-20 دقيقة من الحقن تحت الجلد، تعطى عادة حقناً تحت الجلد ولكن في الحالات الإسعافية تعطى وريدياً ويستمر تأثيرها لمدة 6-8 ساعات. مما يتطلب ثلاث جرعات في اليوم.

2- **الأنسولين متوسط أمد التأثير Intermediate-Acting-Insulin**: ومنها:

1- (NPH Insulin) Isophane-Insulin Suspension

2- Lent-Insuline

يبدأ تأثير هذه الأنواع بعد ساعة من الحقن تحت الجلد ويستمر التأثير لمدة 12-18 ساعة وتعطى فقط حقنا تحت الجلد (لا تعطى وريدياً) ويمكن الاكتفاء بجرعة واحدة في اليوم.

3- مستحضرات الأنسولين طويل أمد التأثير Long-Acting-Insulin: ومنها:

1- Insulin Glargine

2- Insulin Detemir

يظهر تأثير هذه الأنواع بعد 2 ساعة من الحقن تحت الجلد ويستمر تأثيرها لمدة 24 ساعة أو أكثر. وتعطى حقناً تحت الجلد جرعة واحدة في اليوم.

حركية الأنسولين:

يتخرب الأنسولين في الجهاز الهضمي بالأنزيمات الحالة للبروتينات وبالتالي لا يعطى فموياً، ارتباطه مع بروتينات البلاسما الدموية ضعيف، يستقلب في الكبد والكلية إلى نواتج استقلاب غير فعالة، والأنسولين لا يعبر المشيمة إلى الجنين ولا يمر إلى الحليب، وينطرح عن طريق الكلية في البول وكذلك في الصفراء. يعطى الأنسولين قبل وجبات الطعام مباشرة (قبل 15 دقيقة) لأن من أهم تأثيراته الجانبية حدوث انخفاض فجائي في سكر الدم.

الآثار الجانبية للأنسولين:

1- هبوط سكر الدم: ويصحح بتناول السكر عن طريق الفم وإذا لزم الأمر يعطى محلول سكري تسريب وريدي أو يعطى الـ Glucagon أو الـ Diazoxide تسريب وريدي أيضا.

2- حدوث مقاومة تجاه الأنسولين

3- نقص بوتاسيوم الدم

4- ارتكاس موضعي مكان الحقن كالحكة وقد يحدث ضمور أو ضخامة شحمية موضعية.

ثانيا- خافضات سكر الدم الفموية:

1- محرضات افراز الأنسولين: وتضم:

- **مركبات السلفونيل يوريا Sulfonylureas (السلفاميدات الخافضة لسكر الدم):**

1- مركبات الجيل الأول ومنها الـ Tolbutamide

2- مركبات الجيل الثاني ومنها الـ Glyburide، الـ Glipizide، والـ Glimepiride. وهي أقوى فعالية من مركبات الجيل الأول

آلية تأثيرها:

1- تحرض إفراز الأنسولين من خلايا β البنكرياسية (بحصارها أقنية البوتاسيوم المعتمدة على ATP الأمر الذي يؤدي لزوال الاستقطاب وفتح اقنية الكالسيوم ودخوله إلى الخلية وبالتالي تحرر الانسولين)

2- تثبط إفراز الـ Glucagon وتنقص تركيزه في الدم

3- تزيد ارتباط الأنسولين بمستقبلاته في الخلايا الهدف (تزيد حساسية النسج المحيطية للأنسولين).

حركيتها:

تمتص مركبات السلفونيل يوريا عن طريق الجهاز الهضمي بشكل جيد وترتبط مع بروتينات البلاسما الدموية بنسبة مرتفعة تختلف من مركب لآخر، كما أن زمن نصف حياتها وبالتالي مدة تأثيرها تختلف أيضا من مركب لآخر. تعبر هذه المركبات المشيمة إلى الجنين وبالتالي لا توصف للحامل، كما تفرز في الحليب ولا توصف للمرضع ويتم استقلابها في الكبد وتنطرح عن طريق الكلية في البول

استعمالها:

تعطى لعلاج الداء السكري النمط II

آثارها الجانبية:

1- هبوط سكر الدم

2- فرط أنسولين الدم

3- زيادة وزن

مضادات استطبابها:

1- القصور الكبدي والكلوي

2- الحمل والارضاع

- **مماكبات الـ Meglitinide:**

تضم الـ Repaglinide والـ Nateglinide

آلية تأثيرها:

تحرض تحرر الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية بآلية مماثلة لمركبات السلفونيل يوريا بعد ان ترتبط بمستقبلاتها على غشاء خلايا بيتا في البنكرياس.

استعمالها:

تعطى لعلاج الداء السكري النمط II عن طريق الفم إما بمفردها او بالمشاركة مع الـ Metformin.

تسبب هذه الأدوية هبوط سكر الدم بنسبة أقل مما هي عليه الحال مع مركبات السلفونيل يوريا. لا تستخدم هذه الأدوية في حالات الحمل والارضاع، كما يجب استخدامها بحذر لدى وجود اضطراب في الوظيفة الكبدية.

2- محسسات الأنسولين:

يوجد صنفان من الأدوية التي تحسن تأثير الأنسولين هما البيغوانيدات والتيازوليدين ديونات. تخفض هذه الأدوية تركيز سكر الدم عبر تحسين استجابة الخلايا الهدف للأنسولين دون أن تزيد معدل افرازه.

- **مجموعة الـ Biguanide:**

تضم الـ Metformin

آلية تأثيره:

1- يثبط تحرر الغلوكوز من الكبد انطلاقا من الغليكوجين (يثبط تحلل الغليكوجين)

2- ينقص الامتصاص المعوي للغلوكوز والحموض الأمينية والحموض الدسمة

3- يثبط استحداث الغلوكوز انطلاقا من الحموض الأمينية

4- يزيد دخول الغلوكوز إلى العضلات والنسيج الشحمي، ويزيد استعماله من قبل النسج وخاصة العضلات الهيكلية (يزيد حساسية مستقبلات الأنسولين تجاه الانسولين)

تأثيراته:

1- يخفض شحوم الدم المرتفعة: فهو ينقص القيم الدموية لكل من الكولسترول والـ LDL والـ VLDL ويزيد الـ HDL

2- يسبب فقد وزن بسبب ضعف الشهية.

3- ينقص عند مرضى الداء السكري سكر الدم والخضاب الغلوكوزي.

حركيته:

يمتص جيدا بعد إعطائه عن طريق الفم. لا يرتبط مع بروتينات البلاسما الدموية ولا يستقلب، ينطرح عن طريق الكلية في البول غير متبدل. يعبر المشيمة إلى الجنين ويمر إلى الحليب ويزداد زمن نصف حياته في القصور الكلوي لذلك ينبغي تعديل جرعته في القصور الكلوي.

استعماله: يعطى لعلاج:

1- الداء السكري النمط II: حيث يعطى عن طريق الفم مع اتباع حمية غذائية، ويمكن مشاركته مع السلفاميدات الخافضة لسكر الدم (مركبات السلفونيل يوريا) في محضرات جاهزة.

2- داء المبيض المتعدد الكيسات.

آثاره الجانبية:

1- اضطرابات هضمية (قلة شهية للطعام، غثيان، إقياء، إسهال): الأكثر شيوعا.

2- استخدامه المديد بمقدار مرتفع قد يؤدي لسوء امتصاص الفيتامين B12

3- الحماض اللبني (Acidos-Lactic)

مضادات استطبابه :

1- القصور الكلوي أو الكبدي

2- قصور القلب

3- احتشاء العضلة القلبية

4- قصور التنفس

5- الحمل والارضاع

6- الحماض الخلوني المترافق او غير المترافق بالسبات

7- الادمان على تناول الكحول

- **مجموعة الـ Thiazolidinedione**

ومنها الـ Rosiglitazone والـ Pioglitazone

آلية تأثيرها:

تحسن هذه الأدوية استجابة الخلايا الهدف تجاه الأنسولين (تزيد حساسية مستقبلات الأنسولين تجاه الأنسولين) بحيث يزداد دخول الغلوكوز الى الخلايا الهدف وخاصة العضلات الهيكلية والنسيج الشحمي والكبد. لكنها لا تحرض افراز الأنسولين

تأثيراتها:

1 - تخفض سكر الدم والخضاب الغلوكوزي وتنقص فرط افراز الانسولين

2- تنقص الشحوم الثلاثية (TG) وتزيد HDL

استعمالها:

1- علاج الداء السكري النمط II وذلك إما كل منهما بمفرده أو بالمشاركة مع الـ Metformin أو السلفاميدات الخافضة لسكر الدم .

2- علاج داء المبيض المتعدد الكيسات

الحركية الدوائية:

يمتص الـ Pioglitazone والـ Rosiglitazone بشكل جيد في الجهاز الهضمي ويرتبطان بنسبة مرتفعة مع بروتينات البلاسما الدموية ، ويستقلبان في الكبد ويتم انطراحهما عن طريق الصفراء وهذه الأدوية تعبر المشيمة إلى الجنين وتمر إلى الحليب ولا تعدل جرعتها في القصور الكلوي.

الآثار الجانبية:

1- سمية كبدية، ارتفاع قيم الترانس أميناز (الخمائر الكبدية)

2- احتباس سوائل ووذمة وزيادة وزن

3- قلة العظم وزيادة خطر حدوث الكسور

4- صداع، فقر دم

5- تسريع استقلاب مانعات الحمل الفموية الحاوية على مزيج من الأستروجين والبروجيستيرون لكون هذه المركبات تنشط الجملة الأنزيمية Cytochrom P450

مضادات الاستطباب:

1- القصور الكبدي، قصور القلب

2- المشاركة مع الانسولين

3- الحمل والارضاع

3- مثبطات انزيم α-Glucosidase:

ومنها الـ Acarbose والـ Miglitol

آلية التأثير:

تثبط هذه الأدوية انزيم الـ α-Glucosidase في الخلايا المعوية (انزيم ضروري لهضم النشاء والسكريات وتحويلها إلى سكاكر أحادية كالغلوكوز) مما يؤدي لتثبيط الامتصاص المعوي للغلوكوز وتخفيف شدة ارتفاع سكر الدم التالي للوجبة الطعامية. لا تحرض هذه الأدوية إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية ولا تزيد حساسية مستقبلات الأنسولين تجاه الأنسولين. يمكن أن تشارك مع خافضات سكر الدم الفموية (السلفاميدات، الـ Metformin) وكذلك مع الأنسولين في علاج الداء السكري.

آثارها الجانبية:

تطبل البطن، اسهال، مغص بطني

مضادات استطبابها:

التهاب الأمعاء، انسداد الأمعاء، تقرح الكولون

4- مثبطات Dipeptidyl-peptidase IV:

ومنها الـ Sitagliptin والـ Saxagliptin

آلية تأثيرها:

تثبط انزيم Dipeptidyl-peptidase IV الذي يزيل فعالية الببتيد الشبيه بالغلوكاكون I GLPI (Glucagon like peptide I) مما يؤدي لزيادة تحرر الانسولين التالي لتناول الطعام ونقص في افراز الغلوكاكون، وبالتالي خفض سكر الدم.

ملاحظة: الببتيد الشبيه بالغلوكاكون Glucagon like peptide I يرتبط بمستقبلاته الموجودة على أغشية خلايا β البنكرياسية ويفعلها مما يؤدي لتحرر الأنسولين.

حركيتها:

تمتص بشكل جيد بعد اعطائه الفموي ولا يتأثر امتصاصها بالمواد الطعامية.

استعمالها:

تعطى لعلاج الداء السكري النمط II اما بمفردها او بالمشاركة مع السلفاميدات الخافضة لسكر الدم او مع الـ Metformin او مركبات الـ Thiazolidinedione.

5- مقلدات الانكريتين (مقلدات الهرمونات المعدية المعوية):

وتضم الـ Exenatide والـ Lirglutide وهما مقلدان للـ GLP I

آلية تأثيرها: ترتبط مع مستقبلات الـ GLP I الموجودة على غشاء خلية بيتا البنكرياسية وتفعلها مؤديا لزيادة تحرر الانسولين، بالية مماثلة لتأثير الـ GLP I

تأثيراتها:

1- تزيد تحرر الانسولين التالي للطعام

2- تنقص افراز الغلوكاكون التالي للطعام

3- تنقص سكر الدم والخضاب الغلوكوزي

4- تبطئ افراغ المعدة

5- تمنع زيادة الوزن

6- تزيد من تكاثر خلايا بيتا البنكرياسية

استعمالها:

علاج الداء السكري النمط II حقنا تحت الجلد.

6- مثبطات النّاقل المشارك صوديوم/غلوكوز 2 (SGLT2i):

معروفة أيضًا باسم الغليفلوزينات (Gliflozins)، ومنها الـ Canagliflozin، الـ Dapagliflozin، الـ Empagliflozin.

آلية تأثيرها:

تمنع هذه الأدوية إعادة امتصاص الغلوكوز في الكليتين عن طريق تثبيط الناقل المشارك صوديوم/غلوكوز 2 (المسؤول عن إعادة امتصاص حوالي 90% من الغلوكوز من الترشيح الكبيبي على مستوى الجزء القريب من النبيب الملتف الداني واعادته الى الدوران الدموي)، وتؤدي بالتالي إلى إفراز الغلوكوز في البول وخفض مستوى الغلوكوز في البلازما. هذه الآلية مستقلة عن وظيفة خلايا β.

تأثيراتها:

تمتلك مثبطات SGLT2 بالإضافة لتأثيراتها الخافضة للسكر تأثيرات أخرى مثل: إنقاص الوزن وحجم البلاسما، إنقاص الخطورة القلبية الوعائية، وتحسين الوظيفة الكلوية.

استعمالها:

تعتبر أدوية هذه المجموعة علاجاً فعالاً لمرضى السكري من النمط 2 (T2DM) نظريًا في أي مرحلة مرضية.

قد تسبب هذه الأدوية العديد من الآثار الجانبية والتي تعد الإنتانات البولية الجرثومية أو الفطرية أكثرها شيوعاً.