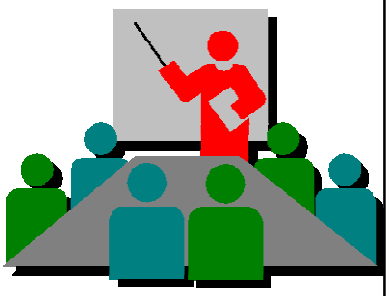
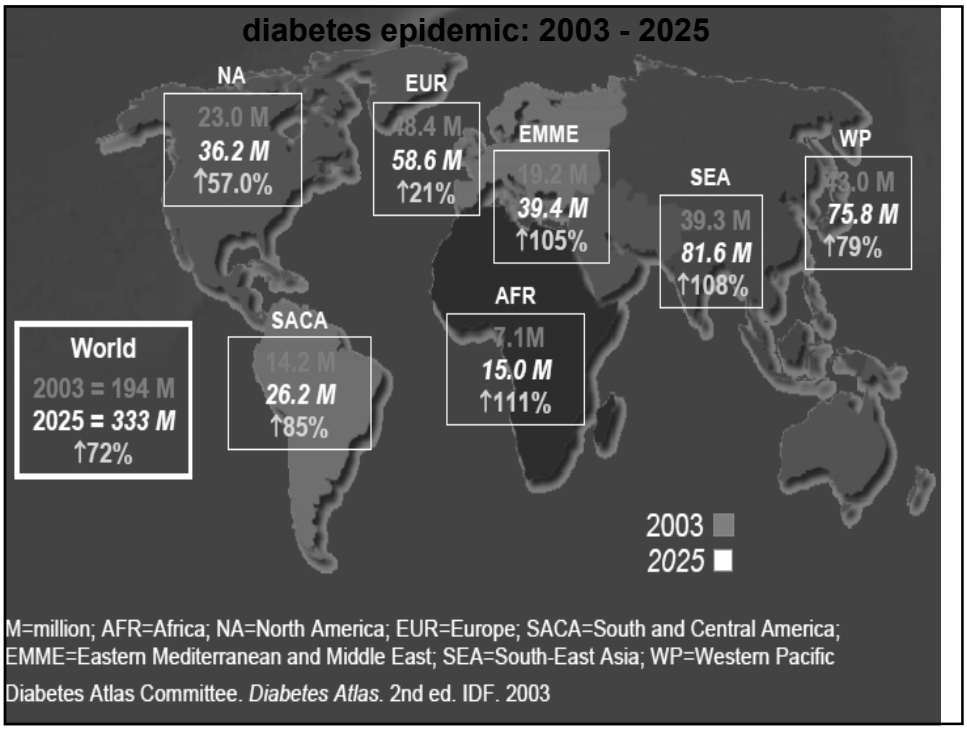
تدبير الداء السكري

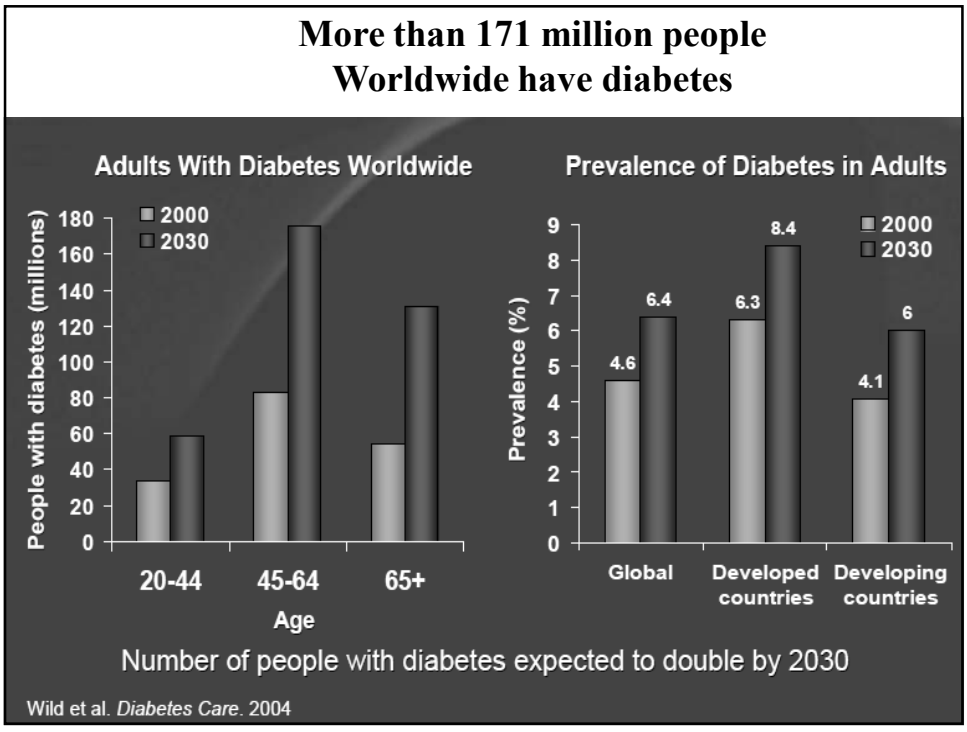
الأستاذة الدكتورة هند داود



الداء السكري
Diabetes Mellitus

- اضطراب استقلابي متعدد الأسباب يتميز بارتفاع مزمن في سكر الدم على الريق (الصيامي) إلى 126 ملغ / د ل
- اضطراب في تنظيم سكر الدم
- خلل في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس أو خلل في عمله أو في كليهما
- مرض مزمن يؤدي إلى اضطراب وقصور في وظائف الأجهزة والأعضاء المختلفة في العضوية


diabetes epidemic: 2003 - 2025
NA
23.0 M
36.2 M
↑57.0%
EUR
48.4 M
58.6 M
↑21%
EMME
19.2 M
39.4 M
↑105%
SEA
39.3 M
81.6 M
↑108%
WP
43.0 M
75.8 M
↑79%
AFR
7.1M
15.0 M
↑111%
SACA
14.2 M
26.2 M
↑85%
World
2003 = 194 M
2025 = 333 M
↑72%
2003
2025
M=million; AFR=Africa; NA=North America; EUR=Europe; SACA=South and Central America;
EMME=Eastern Mediterranean and Middle East; SEA=South-East Asia; WP=Western Pacific
Diabetes Atlas Committee. Diabetes Atlas. 2nd ed. IDF. 2003

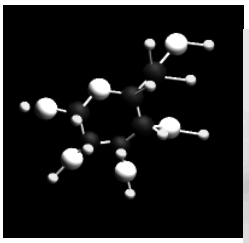

More than 171 million people
Worldwide have diabetes
Adults With Diabetes Worldwide
People with diabetes (millions)
2000
2030
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
20-44
45-64
65+
Age
Prevalence of Diabetes in Adults
Prevalence (%)
2000
2030
4.6
6.4
6.3
8.4
4.1
6
Global
Developed countries
Developing countries
Number of people with diabetes expected to double by 2030
Wild et al. Diabetes Care. 2004

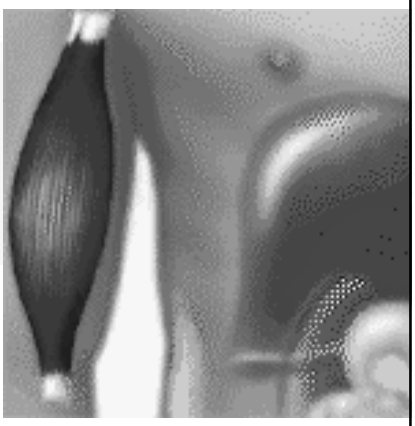
Glucose

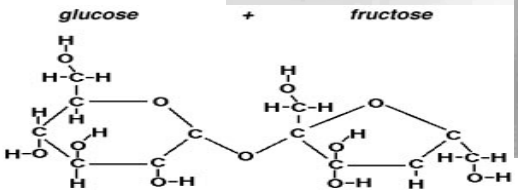
هو جزيئة قطبية تدخل إلى الخلايا من خلال تراكيب بروتينية تدعى نواقل:

- معتمدة على الأنسولين (العضلات والنسج الشحمية)

- غير معتمدة على الأنسولين (الكبد، البنكرياس، الكلية، الأمعاء، الكريات الحمر....)

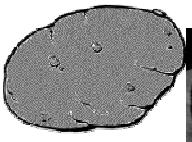


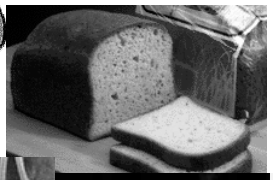


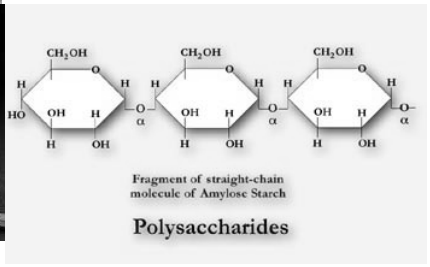


مركبات الكاربوهيدرات

- **يتألف النشاء من عديدات السكاريد (جزيئات عديدة من الغلوكوز)**







سكر الدم الطبيعي عند الإنسان
من عمر 5 وحتى 60 عاماً
2.80 - 6.10 mmol / l
0,8 -1,1 g / l

glucagon
cortisol
adrenaline
somatropin (GH)

hyperglycemia

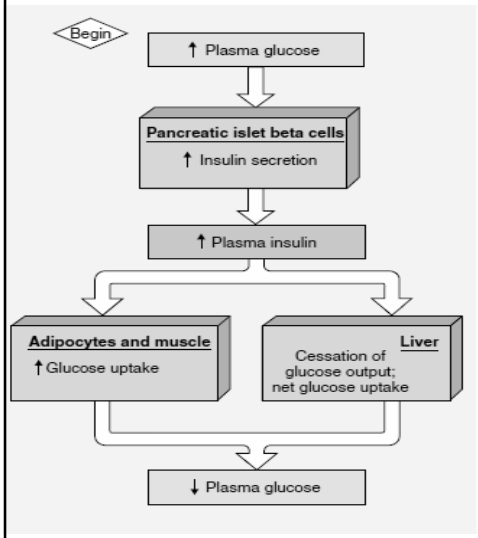
Insulin
amylin

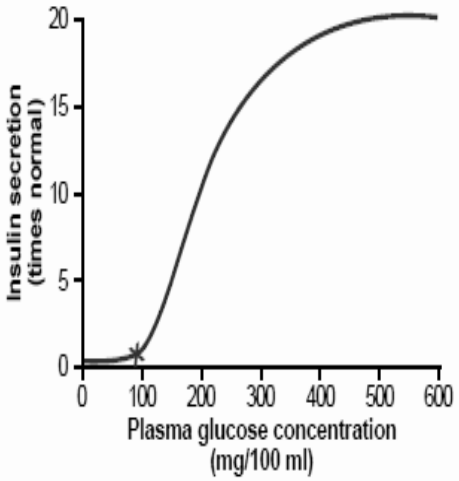
hypoglycemia

الهرمونات البنكرياسية

- Insulin
- Amylin
- Glucagon
- Somatostatin (↓ معدل امتصاص الطعام في الأمعاء)
- Pancreatic Polypeptide (↓ الشهية)

Blood Glucose Concentration and Insulin Secretion Rate

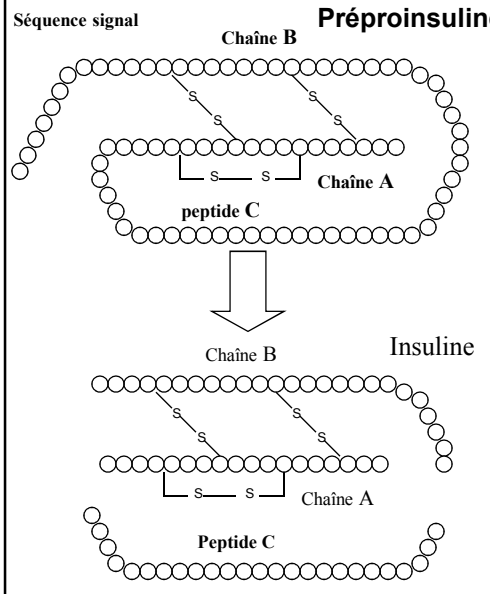




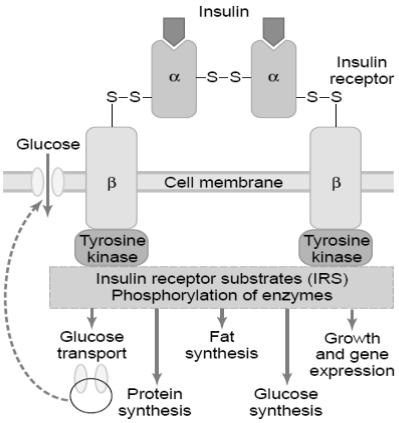
Approximate insulin secretion at different plasma glucose levels

- **Rise in blood glucose increases insulin secretion**
- **Insulin in turn increases transport of glucose into liver, muscle, and other cells**
- **Reducing blood glucose concentration back toward the normal value**

Human insulin molecule



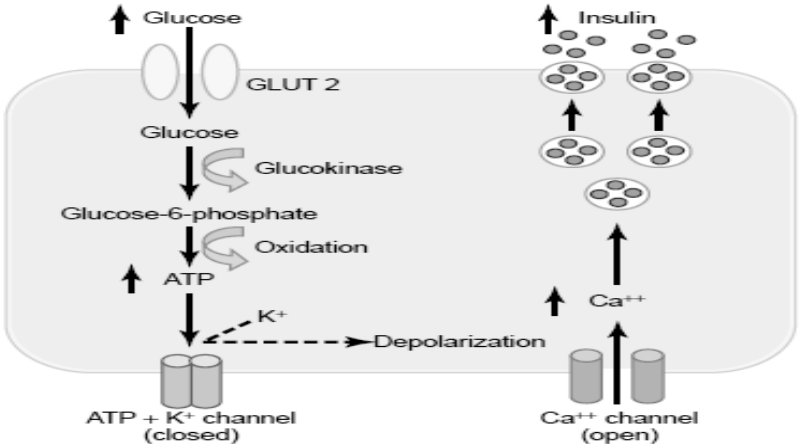
Schematic of the insulin receptor



- نقل الغلوكوز إلى داخل العضلات والنسج الشحمية
- زيادة اصطناع الغليكوجين
- تثبيط استحداث الغلوكوز
- تثبيط انحلال الدسم وزيادة في تشكيل ثلاثيات الغليسيريد
- تنبيه نواقل الشوارد الغشائية المعتمدة على القدرة (Na/K ATPase)
- حث الخلايا على النمو

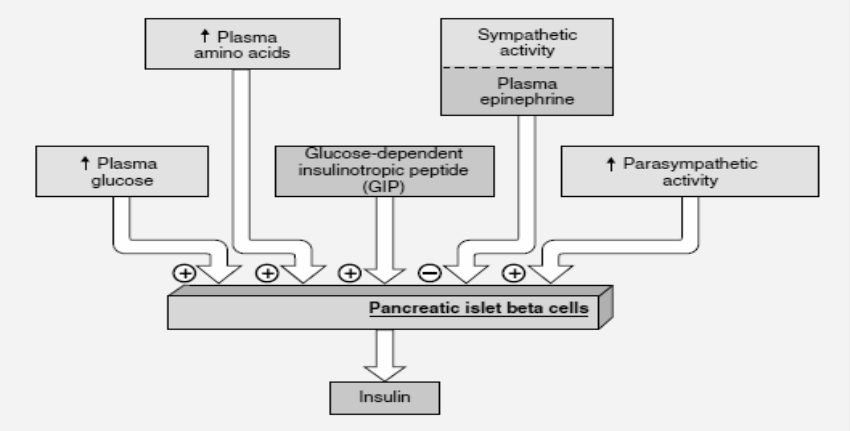
Insulin binds to the a-subunit of its receptor, which causes autophosphorylation of the b-subunit receptor, which in turn induces tyrosine kinase activity. The receptor tyrosine kinase activity begins a cascade of cell phosphorylation that increases or decreases the activity of enzymes, including insulin receptor substrates, that mediate the effects of insuline on glucose, fat, and protein metabolism.

Mechanisms of Insulin Secretion



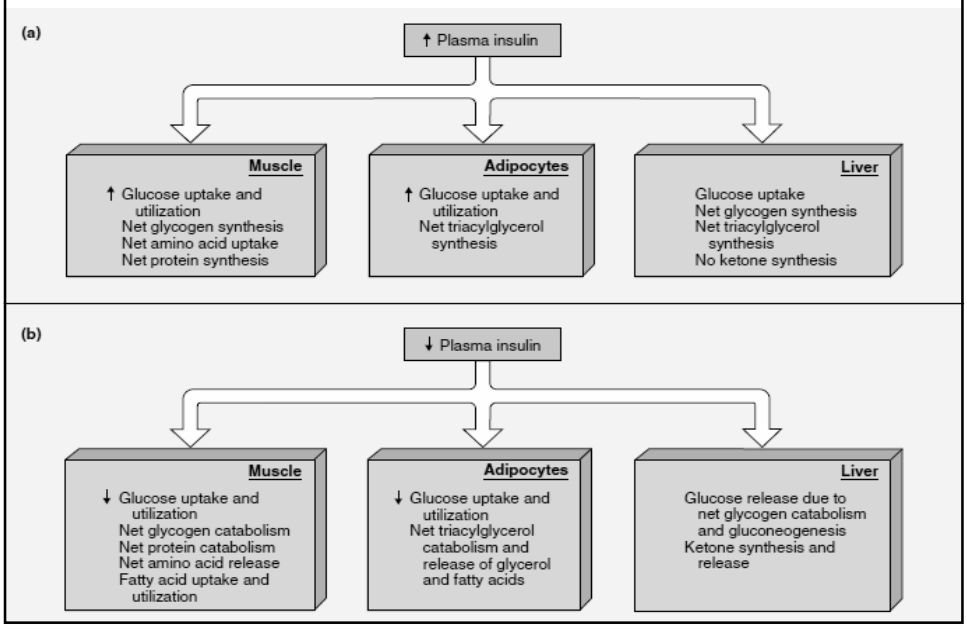
Basic mechanisms of glucose stimulation of insulin secretion by beta cells of the pancreas. GLUT, glucose transporter.

Control of Insulin Secretion

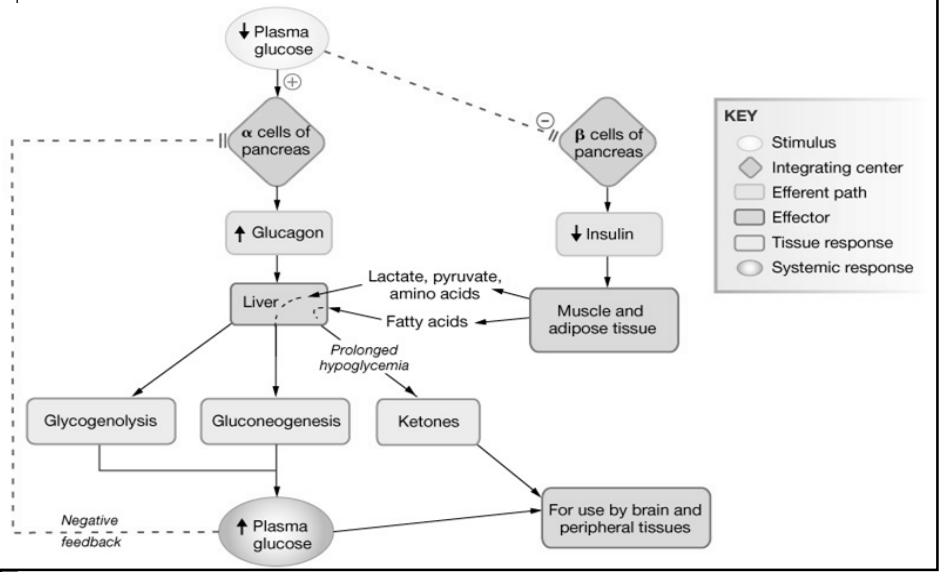


At the normal *fasting level of blood glucose of 80 to* 90 mg/100 ml, the rate of insulin secretion is minimal— on the order of 25 ng/min/kg of body weight, a level that has only slight physiologic activity.

Responses of target-cell to an increase or a decrease in the plasma concentration of insulin



Glucagon Action on Cells: Dominates in Fasting State Metabolism



Insulin: Summary and Control Reflex Loop

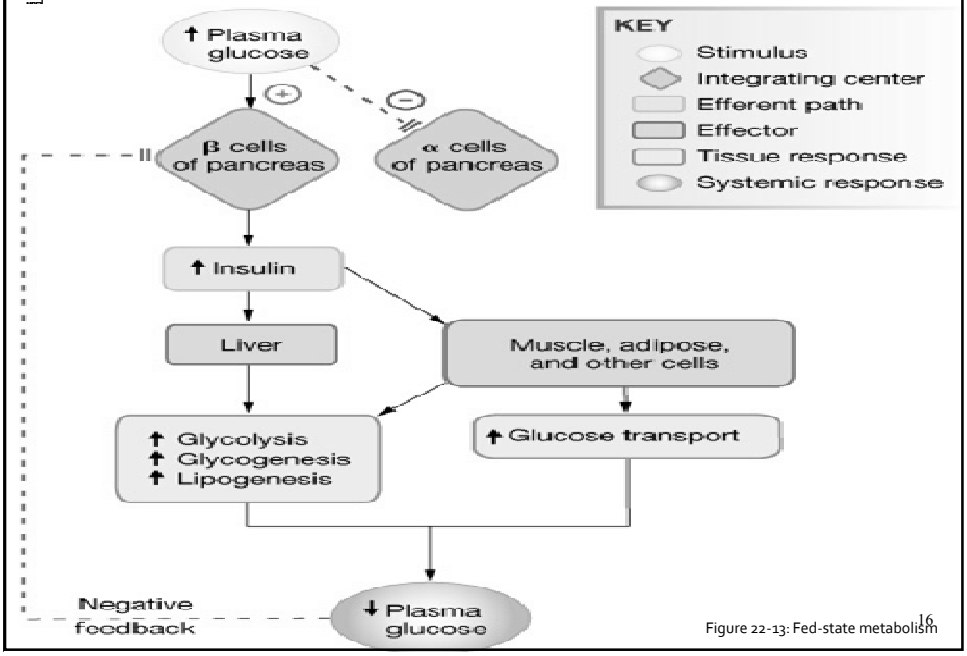
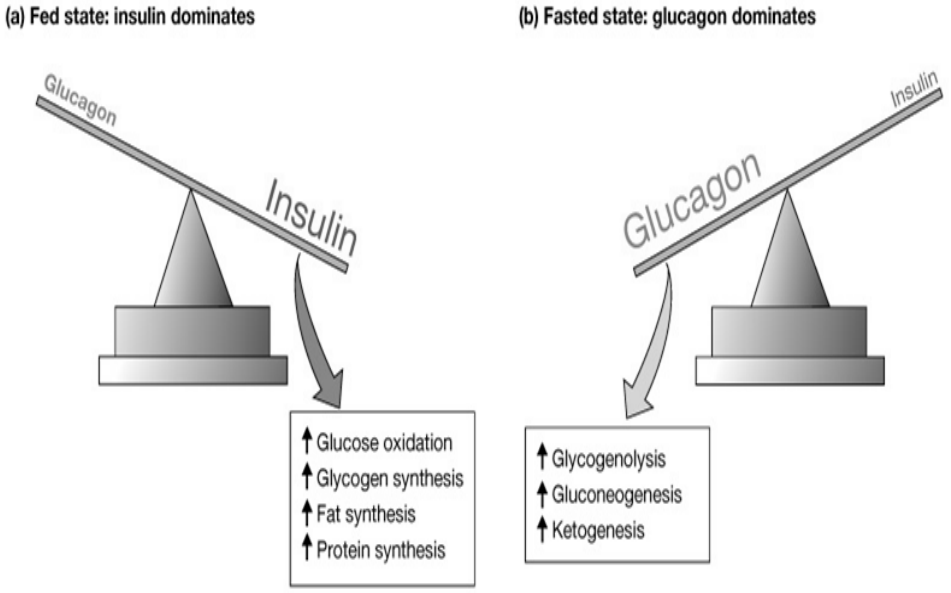


Figure 22-13: Fed-state metabolism

Pancreatic Hormones, Insulin & Glucagon Regulate Metabolism



الداء السكري

IDDM (type 1) 10%

INDDM (type 2) 90%

Etiologic classification of diabetes mellitus

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. DIABETES CARE, volume 33, january 2010

I. Type 1 diabetes

II. Type 2 diabetes

III. Other specific types

A. Genetic defects of -cell function; MODY (maturity onset diabetes of the young; six genetic loci on different chromosomes)

B. Genetic defects in insulin action (Type A insulin resistance, Lipoatrophic diabetes,others)

C. Diseases of the exocrine pancreas (Pancreatitis,Trauma/pancreatectomy, Neoplasia, Cystic fibrosis, Hemochromatosis)

D. Endocrinopathies (Acromegaly, Cushing's syndrome, Glucagonoma, Pheochromocytoma, Hyperthyroidism, Somatostatinoma, Others)

E. Drug or chemical induced (Glucocorticoids,Thyroid hormone, adrenergic agonists, Thiazides, Interferon)

F. Infections (Congenital rubella, Cytomegalovirus, Others)

G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes (Stiff-man" syndrome, Anti-insulin receptor antibodies, Others)

H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes (Down syndrome, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Friedreich ataxia, Huntington chorea,, Myotonic dystrophy, Porphyria, Prader- Willi syndrome,Others)

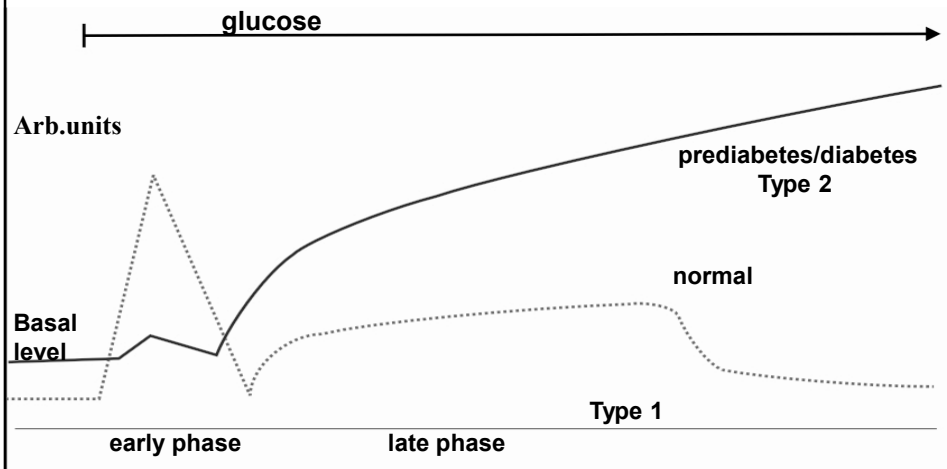
IV. Gestational diabetes mellitus.

رسم تخطيطي يبين طوري تحرر الأنسولين كجواب لتسريب مقدار ثابت من الغلوكوز

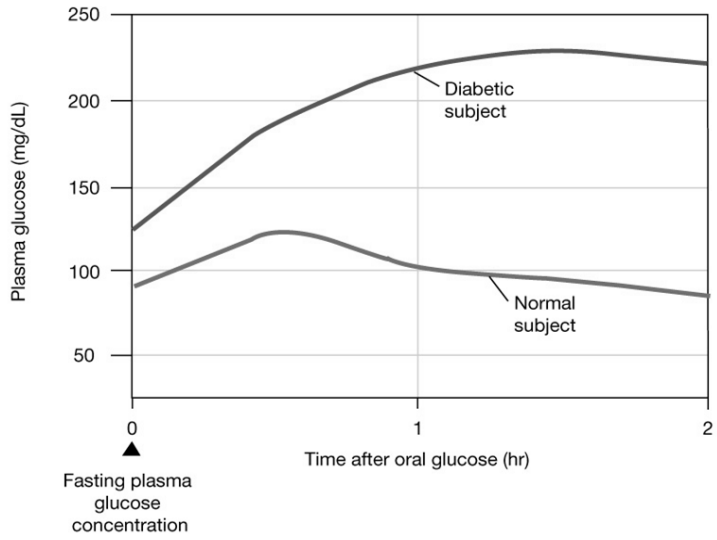
يفرز الأنسولين كجواب لارتفاع السكر الدموي ويتثبط إفرازه بهبوط السكر الدموي

1 – 2 وحدة / الساعة (إفراز قاعدي على مدى 24 ساعة)

4 – 6 وحدة / الوجبة (1 وحدة x 24 ساعة + 4 x 3 وجبة) = المجموع 36 وحدة / اليوم

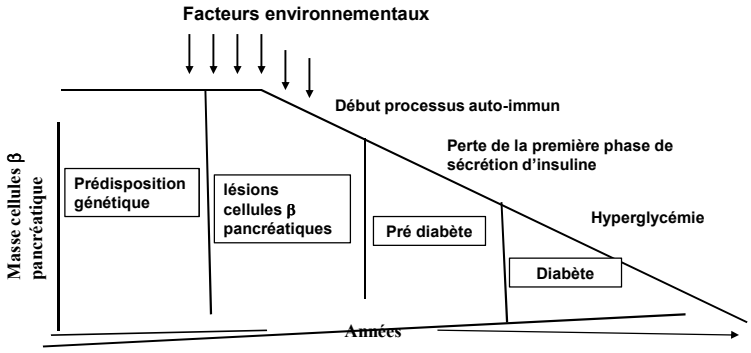


Diabetes Mellitus: Type II a Group of Diseases



Normal and abnormal glucose tolerance tests

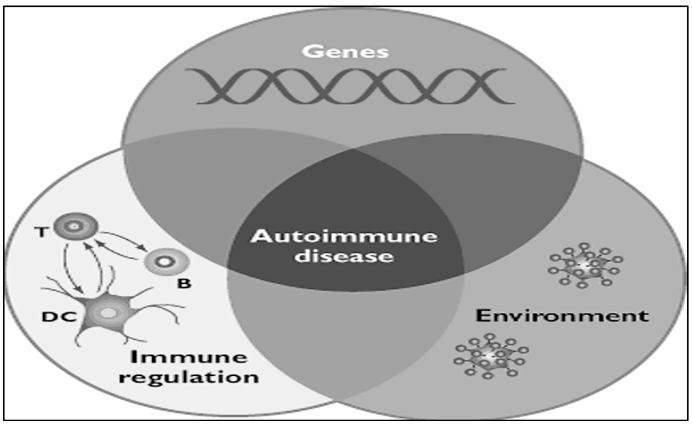
Natural History of Type 1 Diabetes



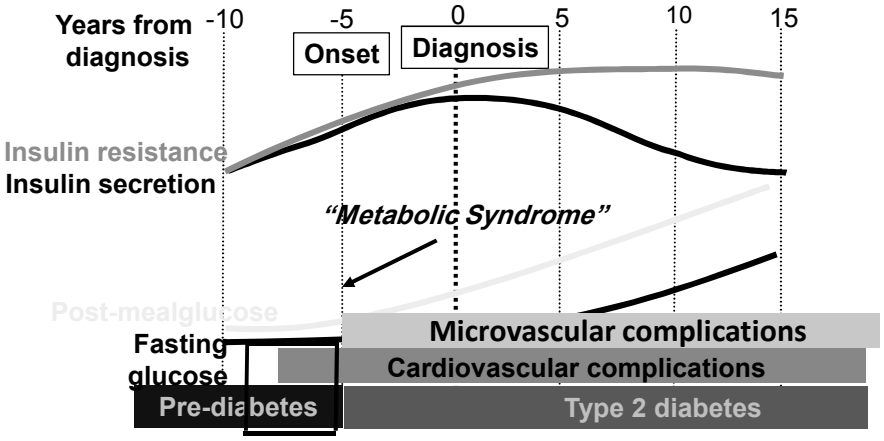
Adapté de Harrison LC et al. *Journal of autoimmunity,* 2008

- Selective <u>destruction</u> of β cells of LO in <u>genetically predisposed</u> individuals chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8), chrom. 11 - inzulin gene
- Initiation by infection (viruses)
- <u>Autoimmunity</u> mediated by T-lymphocytes (antibodies against β cells (ICA, GAD)
- Manifestation typically in childhood
- Absolute dependence on exogenous supplementation by insulin

Physiopathology of Type 1 Diabetes

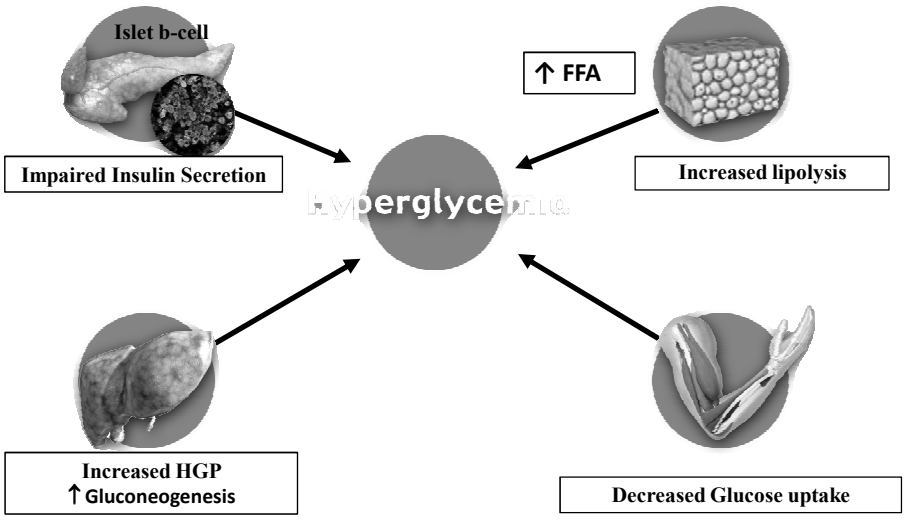


Natural History of Type 2 Diabetes



Nathan DM. *N Engl J Med.* 2002;347:1342-1349; Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. *Prim Care.* 1999;26:771-789.

Pathogenesis of Type 2 Diabetes



FFA=free fatty acids.
HGP=hepatic glucose production

Diagnostic Criteria for Pre-diabetes and Diabetes

	Fasting Plasma Glucose Test (FPG)	2-Hour Glucose Challenge Test
Acceptable	Below 100 mg/dl	Below 140 mg/dl
Pre-diabetes	100-125 mg/dl (IFG)	140-199 mg/dl (IGT)
Diabetes	126 mg/dl or above	200 mg/dl or above

* Criteria should be confirmed by repeat testing.

American Diabetes Association. Diabetes Care 2010; 31;(Suppl.1):S12-54.

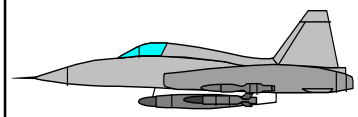
عوامل الخطورة فى الداء السكري

- وراثية
- غذائية (بدانة):

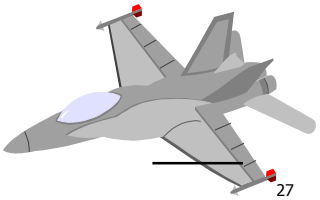
(BWI >35)

- عداوى فيروسية:

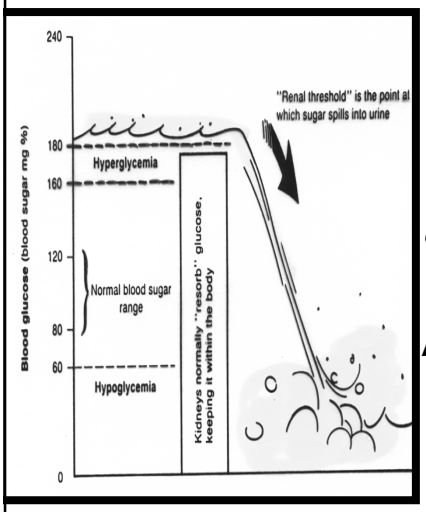
rubeolla, Coxsacki …



- الشدة

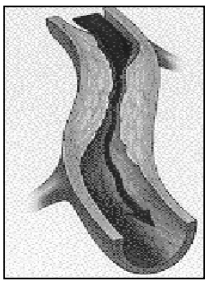


نتائج زيادة الغلوكوز الضارة



- إدرار أوسمولي : تجاوز غلوكوز الدم 1,8 غ / ليتر يؤدي إلى إدرار أوسمولي وفقدان الماء والحموض الأمينية والشوارد
- تسكر مفرط : عند زيادة الغلوكوز الدموي فإنه يؤثر بوظيفته الألدهيدية مع وظيفة الأمين للحموض الأمينية فيشكل أسس شيف (Schiff) والهيموغلوبين السكري هو المثال على ذلك
- تراكم السوربيتول :يتحول الغلوكوز بتأثير الـ Aldolase reductase إلى Sorbitol وتحوله إلى فركتوز يتم بصعوبة
- يتراكم السوربيتول والفركتوز في النسج وهذا يؤدي إلى عوز بالـinositol وبالتالي تبدل في القدرة التأكسدية الإرجاعية في الخلية باتجاه الإرجاع

اختلاطات الداء السكري



تصلب الأوعية الدموية الواسعة

- إمراض الشرايين الإكليلية
- قصور التروية في القدم (القدم السكرية)
- السكتة

تصلب الأوعية الدموية الصغيرة

- إمراض شبكي
- إمراض كلوي
- إمراض عصبي
- تقرح جلدي

إنتانات (مخاطية....)

29

الداء السكري النمط 1

العلامات والأعراض

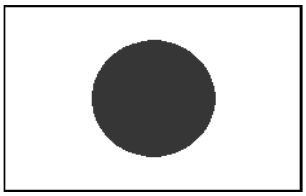
- اضطراب في استقلاب الكربوهيدرات
  - سكر في البول Glucosuria
  - عطش شديد (سهاف) Polydipsia
  - تعدد بيلات Polyuria
  - جوع شديد Polyphagia
- بدء فجائي < 30سنة
- إثر عداوى فيروسية، شدة أو .HLA DR3/DR4 insulin gene
- ارتشاح جزر لانغرهانس بوحيدات النوى
- أجسام ضدية لخلايا الجزر
- تتطور العلامات عندما يتخرب 80% من الجزر

30

إمراضية الـــ IDDM

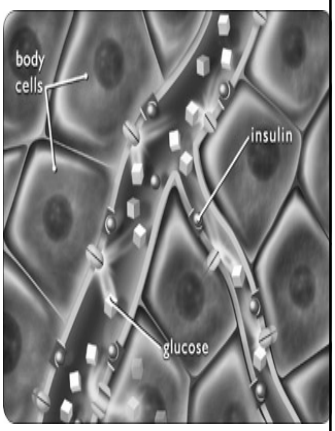
مريض \100000السكان \ السنة

USA: 18
UK: 17
France: 8
Japan: 1



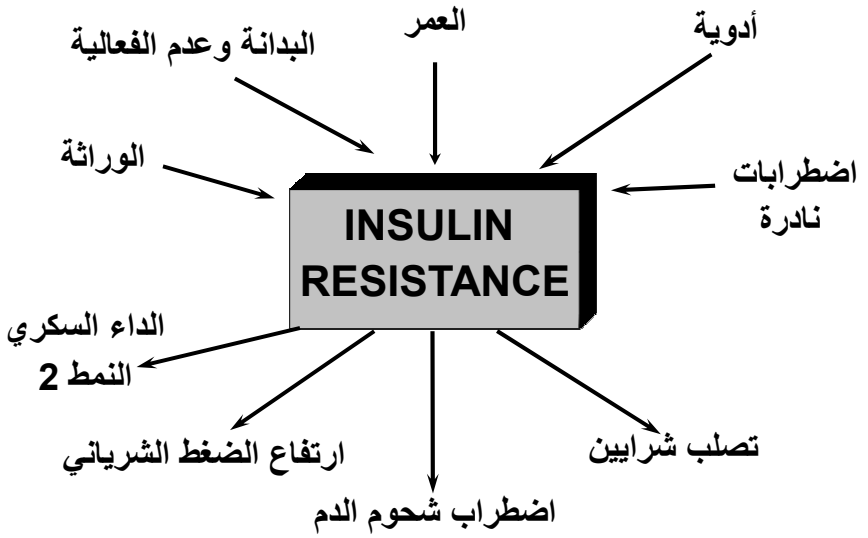
الداء السكري النمط II (NIDDM)

- ارتفاع غير طبيعي للغلوكوز في الدم
- إنتاج الأنسولين من البنكرياس
- مقاومة العضوية لتأثيرات الأنسولين



- بدء > 40 سنة
- ↓ في كتلة جزر لانغرهانس 50%
- ↓ إفراز الأنسولين
- عوز نسبي للأنسولين
- مقاومة نسبية للأنسولين
- ↓ عدد مستقبلات الأنسولين

المقاومة للأنسولين
(أسبابها ونتائجها)



33

أعراض الداء السكرى النمط 2

- ارتفاع سكر الدم
- تعدد بيلات
- عطاش
- تشوش رؤية
- تعب ووهن
- مذل
- إنتانات جلدية

80% من المرضى بدينين

10% غير بدينين

10%غير مستقر : تتشابه أكثر مع النمط 1

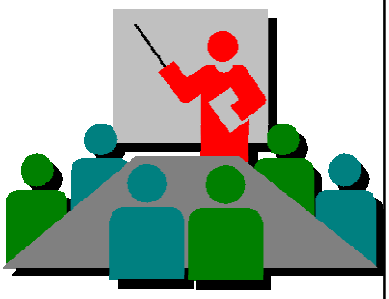
34

تشخيص الداء السكري

- عيار سكر الدم الصيامي (على الريق)
- سكر الدم العشوائي
- اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (OGTT)
- قيمة الهيموغلوبين السكري HbA_{1c}

- Non-diabetic <6 %
- Diabetic with good control <7 %
- Diabetic out of control >8 %

تدبير الداء السكري

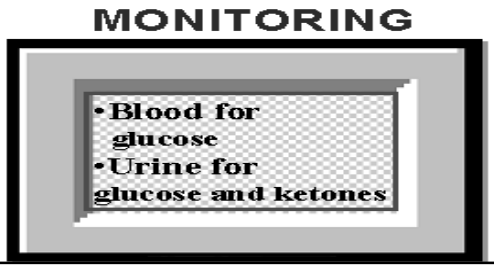


أهداف معالجة الداء السكري

- تحقيق حياة أفضل للمريض
- السيطرة على الأعراض
- إبعاد الإختلاطات وتحاشيها

•إعادة توازن السكر الدموي إلى وضعه الطبيعي والمحافظة على هذا التوازن

* التحكم المتقن بالوارد الغذائي (الحمية)
* النصائح الصحية
* استعمال الأدوية



- المحافظة على التوازن الطبيعي للسكر الدموي
  - ضبط الضغط الشرياني
  - منع التدخين

- الحمية
  - ضبط الوزن
  - ↓ الوارد من الدسم
  - وارد طبيعي من البروتينات
  - وارد كربوهيدرات يغطي 50%من الطاقة الكلية

BWI
18.5 - 24.9

- فعالية حركية

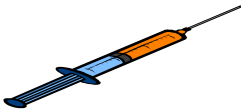
Diabetes—Treatment Goals

▪ FPG	90—130 mg/dl
▪ A_1c	<7%
▪ Peak PPG	<180 mg/dl
▪ Blood pressure	<130/80 mmHg
▪ LDL-C	<100 mg/dl
▪ Triglycerides	<150 mg/dl
▪ HDL-C	>40 mg/dl*

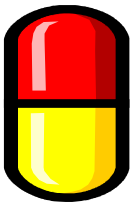
*for women HDL-C goal may be increased by 10 mg/dl

American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 30:S4-S36, 2007

مضادات الداء السكري
المواد الخافضة لسكر الدم



- Insulin
  - Injectable
  - Inhaled
- Pramlintide
- *Exenatide (Byetta)*
- Sulfonylureas
- Meglitinides
- Metformin
- Thiazolidinediones
- Alpha-Glucosidase Inhibitors
- DPP-4 Inhibitor



الأنسولين التجاري

- معالجة معيضة
- يملك تأثيرات الأنسولين الداخلي نفسها

من هم المرضى التي تتطلب حالتهم استعمال الأنسولين الخارجي؟

- جميع مرضى الداء السكري نمط 1
- بعض المرضى من الداء السكري نمط 2
- المرضى الذين أصبحت عندهم خلايا بيتا في جزر لانغرهانس:
  - تالفة : مرضياً
  - واهنة: الشدة والأدوية
  - مخربة: الفيروسات، السرطان
- مستحضرات الأنسولين
  - بدء التأثير
  - فترة التأثير
  - درجة النقاوة
  - المصدر

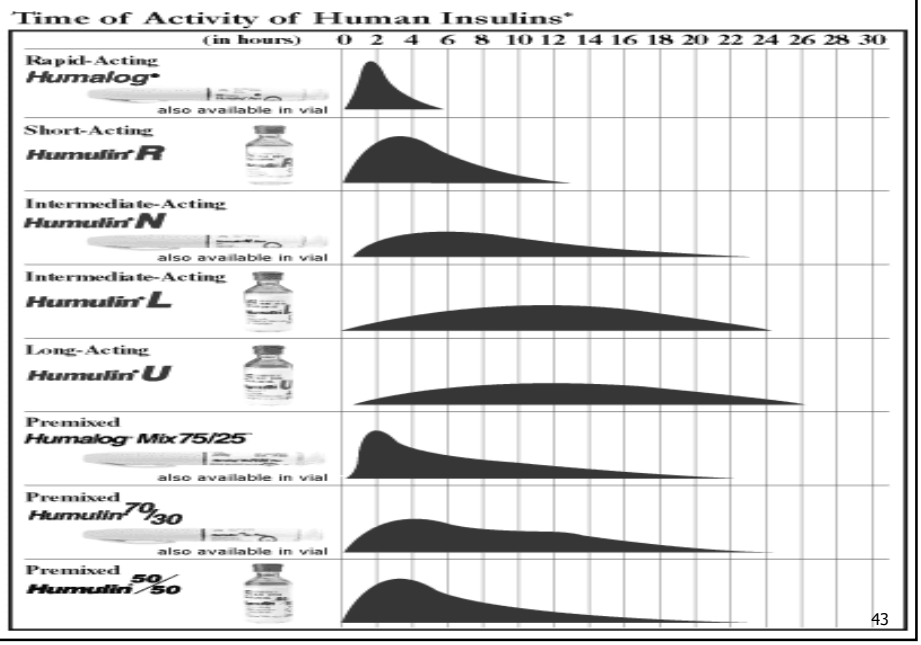
- يستخلص الأنسولين من بنكرياس البقر أو من الخنزير
- يختلف أنسولين البقر عن أنسولين البشر بثلاث حموض أمينية
- يختلف أنسولين الخنزير بحمض أميني وحيد عن الأنسولين البشري وهو يتشابه كثيراً معه
- حديثاً جداً فإن تقانة حضن الـ DNA في الزجاج سمحت بتصنيع أنسولين له التركيب نفسه لأنسولين الإنسان (H)

تتصف جميع مستحضرات الأنسولين المتوفرة حالياً بنقاوة كبيرة

النماذج الرئيسة لمستحضرات الأنسولين

- قصيرة أمد التأثير
- متوسطة أمد التأثير (تحوي protamin or Zn)
- مديدة التأثير (تحوي protamin & Zn)
- محاقن (مع خراطيش) OptiPen, OptiSet, Penfill etc

نماذج الأنسولين



43

مقارنة بين الأنسولينات

Type	Onset of action	Peak activity	Duration
Schort acting	0.5 h	1 - 3 h	7 h
Interme-diate-act	1 h	2 - 6 h	20 h
Long-act.	4 h	12 - 24 h	30 h

44

الأنسولينات قصيرة أمد التأثير

Actrapid HM®
Insuman Rapid®
Humulin R®

Insulin Lispro etc.

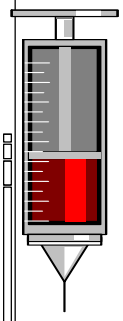
الأنسولينات طويلة أمد التأثير

Glargine (Lantus)

أنسولين بشري صنعي
لا يمزج مع أي أنسولين آخر
مديد التأثير > 24 ساعة
لا يملك قمة تأثير
يؤخذ قبل النوم

45

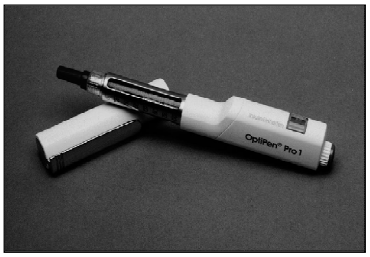
(Pens)



(Insulin vials, syringes an pumps)

46

Lilly



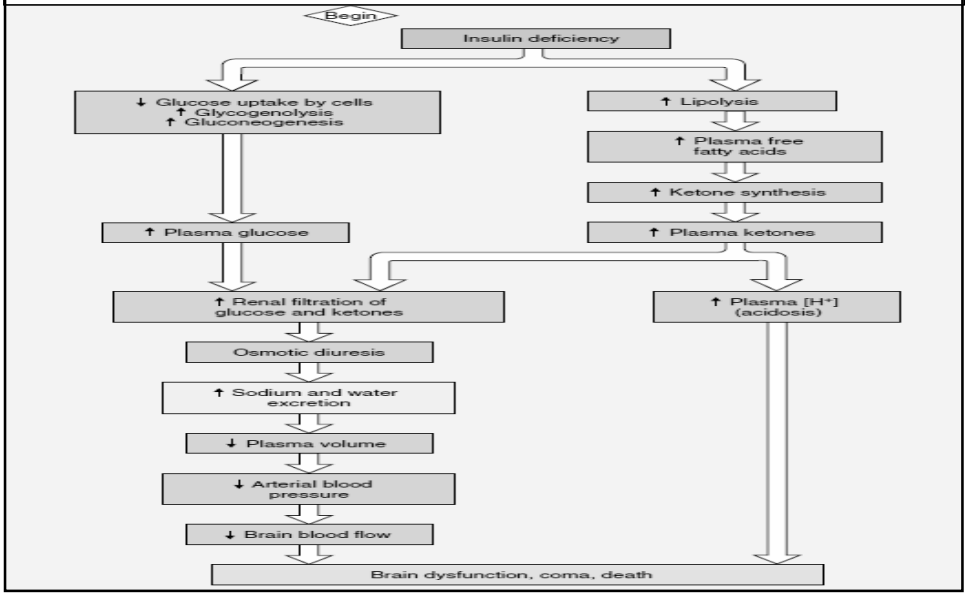
Novo

Others

Inhaled Insulin

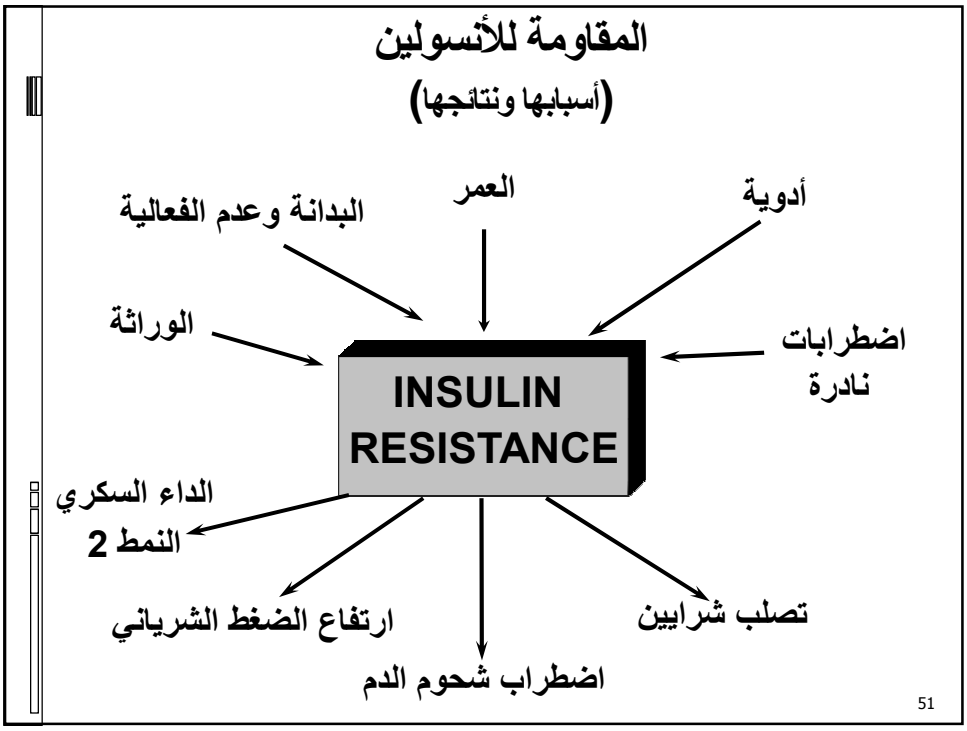
(Diabetic ketoacidosis)

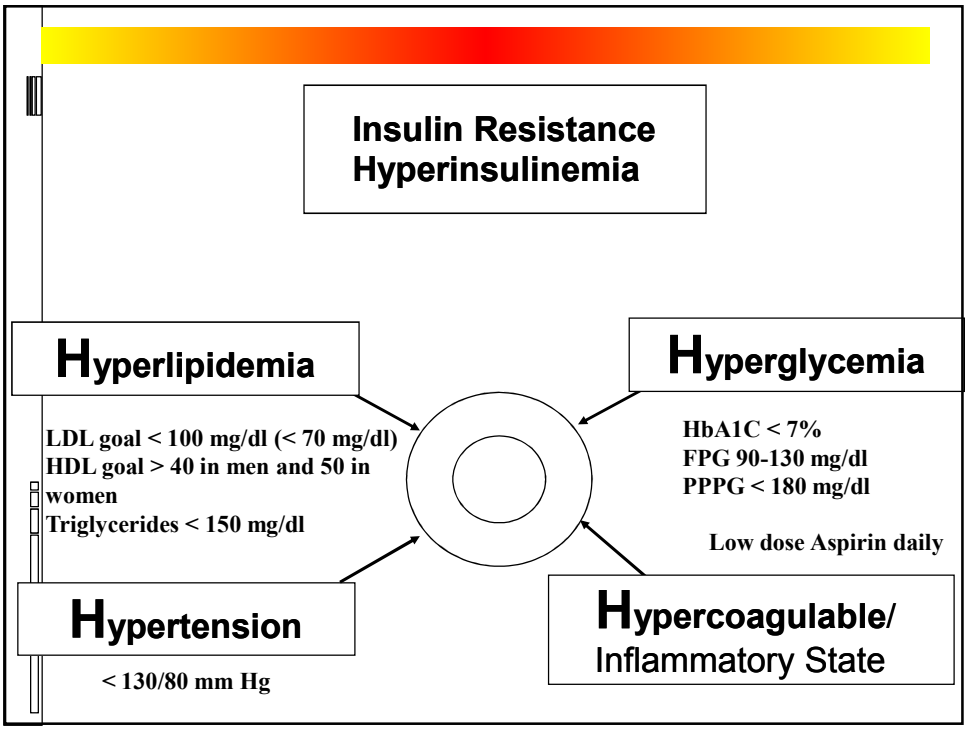
Short-acting insulin (i.v. or i.v. infusion) with physiological saline and potassium chloride



- **تستعمل الأنسولينات بشكل رئيس في معالجة IDDM**

- **تستعمل الأنسولينات عند مرضى INDDM في الحالات الآتية:**
  - **الإنتانات الحادة**
  - **الحمل**
  - **العمليات الجراحية**
  - **الحروق**
  - **احتشاء العضلة القلبية**
  - **الحماض الكيتوني**
- **التأثيرات غير المرغوبة للأنسولين**
  - **هبوط سكر الدم / سبات**
  - **ارتكاسات أليرجيائية**
  - **مقاومة للأنسولين**
  - **حثل شحمي لدسم تحت الجلد أو قرب مكان الحقن**
  - **تليف موضعي**
  - **زيادة وزن**


المقاومة للأنسولين
(أسبابها ونتائجها)
البدانة وعدم الفعالية
العمر
أدوية
الوراثة
INSULIN RESISTANCE
اضطرابات نادرة
الداء السكري النمط 2
ارتفاع الضغط الشرياني
تصلب شرايين
اضطراب شحوم الدم
51


Insulin Resistance
Hyperinsulinemia
Hyperlipidemia
LDL goal < 100 mg/dl (< 70 mg/dl)
HDL goal > 40 in men and 50 in women
Triglycerides < 150 mg/dl
Hyperglycemia
HbA1C < 7%
FPG 90-130 mg/dl
PPPG < 180 mg/dl
Low dose Aspirin daily
Hypertension
< 130/80 mm Hg
Hypercoagulable/
Inflammatory State

Caffeine
(5-6 coffees /24 h)

Insulin
(–)

(–)

ATP $\xrightarrow{AC}$ cAMP $\xrightarrow{PD}$ 3',5'-AMP

(+)

انحلال النسيج الشحمي
(فرط كولستيرول الدم)

53

Injectable Noninsulin Agents

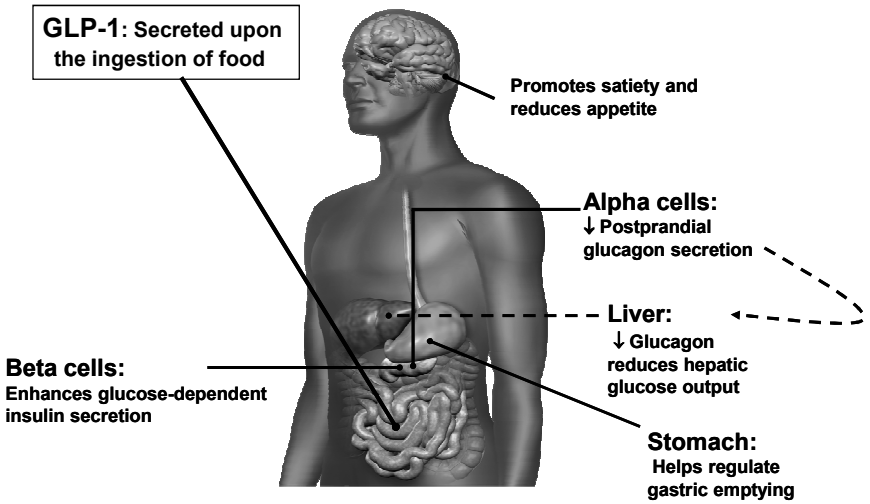
- أدوية حديثة العهد لمعالجة الداء السكري نمط 2 يمكن أن تحسن من وظيفة خلايا β

- GLP1 Analog – Exenatide – Byetta ®
- Amylin Analog – Pramlintide (Symlin)®

54

(GLP-1)Glucagon like peptide 1

يبدل العديد من الوظائف عند الإنسان



INCRETIN

هو هرمون يفرز من الخلايا L في الأمعاء الدقيقة كجواب لتناول الطعام وهو ضروري لاستتباب الغلوكوز الدموي

INCRETIN MIMETICS

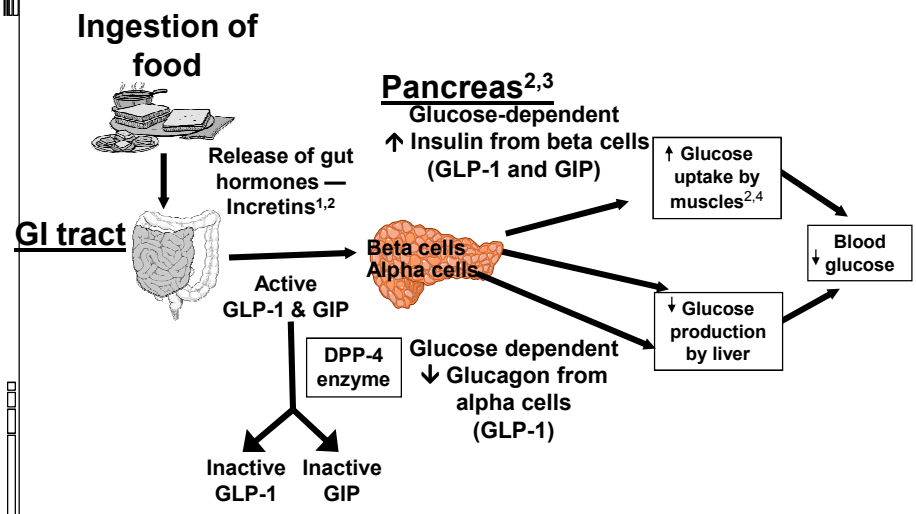
Exenatide (Byetta)®

هي مجموعة من العوامل تستخدم في تدبير الداء السكري نمط II تقلد الـ Incretins الطبيعي في زيادة إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز وتأثيرات منظمة للغلوكوز أخرى

آلية التأثير

- تنبه مستقبل الـGLP-1 في خلايا β من جزر لانغرهانس
- تنبه إفراز الأنسولين كجواب للغلوكوز الفموي
- تثبط تحرر الغلوكاعون إثر الوجبة الطعامية
- تبطئ معدل إفراغ المعدة
- تلغي الشهية ويحدث تناقصاً في الوزن

Role of Incretins in Glucose Homeostasis



DPP-4 = dipeptidyl-peptidase 4

1. Kieffer TJ, Habener JF. *Endocr Rev.* 1999;20:876–913. 2. Ahrén B. *Curr Diab Rep.* 2003;2:365–372.
3. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26:2929–2940. 4. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:430–441.

Exenatide (Byetta)®

- هو دواء مساعد للداء السكري نمط 2 ينقص من الـ A1C 0.5 – 1 % نتيجة إنقاص مستويات الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية
- ↓ الوزن 2 – 3 كغ خلال 6 أشهر
- ↓ سكر الدم
- أهم التأثيرات غير المرغوبة (30 – 45 % من المرضى المعالجين) غثيان، إقياء، إسهال
- يعطى بمقدار 5 مكغ حقناً تحت الجلد مرتين يومياً قبل وجبة الصباح والمساء بـ 60 دقيقة والذين يستعملون MET/SFU/TZD
- يتابع بالمعالجة إذا كان تناقص الـ HbA1c > 1% وتناقص الوزن > 3 % من الوزن البدئي خلال 6 أشهر

Liraglutide

هو مشابه حديث مديد التأثير حصل عليه بأسيلة الـ GLP-1 بسلسلة حمض شحمي

Exenatide (Byetta)

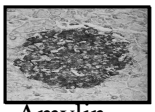
- المساوئ
  - حقنتين / اليوم
  - نصف عمر حيوي قصير
  - تأثيرات غير مرغوبة هضمية
  - غالي الثمن
  - لا يعطى عند مرضى الداء السكري نمط 1
- المزايا
  - يمكن أن يتشارك مع sulfonylureas, metformin, thiazolidinediones
  - أقلام (5 mcg, 10 mcg)
  - ↓ A1c 0,5 – 1 %
  - ↓ الوزن

Exenatide Lowers Glucose Through GLP-1 Associated Mechanisms of Action

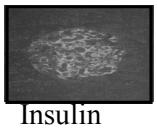
	GLP-1[1]	Exenatide[2]
↑ Glucose-dependent insulin secretion	✓	✓
Restores first-phase insulin response	✓	✓
↓ Inappropriately elevated glucagon secretion	✓	✓
Regulates gastric emptying	✓	✓
↓ Food intake	✓	✓

Amylin

- وصف لأول مرة عام 1987
- منظم هام لتدفق الغلوكوز إلى الدم
- هرمون عصبي غدي يتألف من 37 حمض أميني
- يتوضع ويفرز مع الأنسولين من خلايا β البنكرياسية ويتناقص في النمط 1 و 2 من الداء السكري بشكل يتشابه مع الأنسولين
- يثبط إفراز الغلوكاغون
- يبطئ من إفراغ المعدة
- يرسل إشارة الشارة الشبع إلى الدماغ



Amylin



Insulin

جميع تأثيراته السابقة متممة للأنسولين فينقص من مستويات الغلوكوز الدموي

مشابهات الـ Amylin

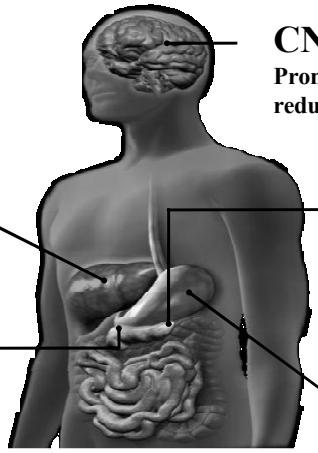
Pramlintide (Symlin)®

مشابه صنعي لهرمون الـ Amylin يستعمل في الولايات المتحدة كمعالجة مساعدة مع الأنسولين

آلية التأثير

- يستعمل في النمط 1 و 2 من الداء السكري
- يستعمل حقناً تحت الجلد قبل الوجبة الطعامية فيبطئ من إفراغ المعدة
- يمنع من ارتفاع غلوكاغون المصل بعد الوجبة الطعامية
- يزيد الشعور بالشبع وبالتالي يحدث تناقصاً في الوزن (1 – 1.5 كغ خلال 6 أشهر)
- ↓ الـ A1C بنسبة 0.5 – 0.7 %
- لا يمزج مع الأنسولين في المحقنة نفسها وهو غالي الثمن
- أهم تأثيراته غير المرغوبة (30 % من المرضى) هي هضمية (غثيان)، هبوط في سكر الدم، قمه
- يعطى بمقدار 60 مكغ حقناً تحت الجلد قبل الوجبات الطعامية الرئيسة

Multiple Sites of Action of Pramlintide



CNS:
Promotes satiety and reduction of appetite

Liver:
Reduces hepatic glucose output by inhibiting glucagon release

Beta cell:
None

Alpha cell:
Inhibits glucagon secretion

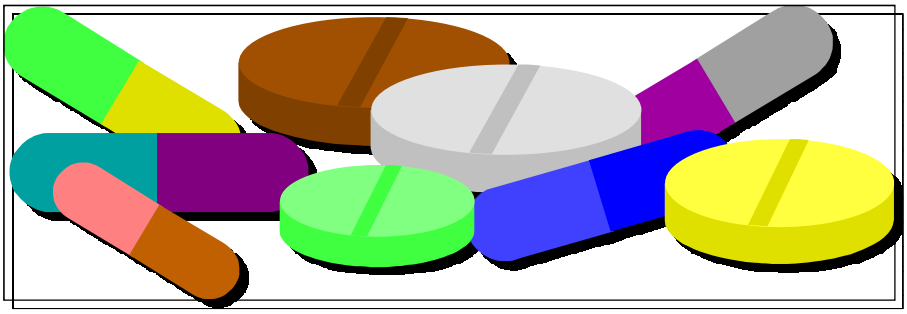
Stomach:
Slows gastric emptying

Summary of Available Non-oral Agents

Agent	Administration	Glucose-lowering Effect		Mimic Normal Physiology?
		Fasting	Postprandial	
Insulins				
NPH	Once or twice daily	✓		?
Detemir	Once or twice daily	✓		Yes
Glargine	Once daily	✓		Yes
Premixed	Twice daily	✓	✓	No?
Regular	With meals		✓	?
Aspart, glulisine, lispro	With meals		✓	Yes
Injectable Noninsulin Agents				
Exenatide	Twice daily		✓	Yes
Pramlintide	Once daily		✓	Yes

NPH = neutral protamine hagedorn

الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية



- تستعمل عند مرضى INDDM

65

AVAILABLE ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS

InsulinSecretagogues

Sulfonylureas
- **First generation**
  eg. Tolbutamide
- **Second generation**
  eg. Glyburide
- **Third generation**
  eg. Glimiperide

Meglitinides
eg. Repaglinide, Nateglinide

Non-Insulin Secretagogues

α -glucosidase inhibitors
eg. Acarbose, Miglitol

Glitazones - PPARγ agonists
eg. Rosiglitazone
Pioglitazone

Biguanides
eg. Metformin

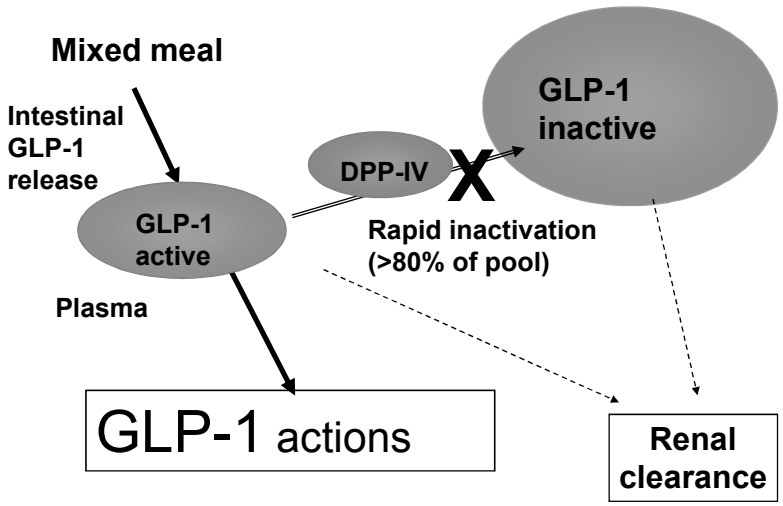
DPP-IV Inhibitors
Sitagliptin

Incretin Therapies Major Sites of Action

Agent	Site of Action	Primary Glucose Lowering Effect
GLP-1 receptor agonists	Pancreas – Increases insulin secretion – Suppresses glucagon secretion GI tract – Slows gastric emptying CNS	↓↓ Postprandial ↓ Some effect on fasting
DPP-4 inhibitors	Pancreas – Increases insulin secretion – Suppresses glucagon secretion GI tract - None CNS - None	↓↓ Fasting ↓ Some effect on postprandial

Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26:2929-2940; Ahrén B et al. *J Clin Endocrinal Metab.* 2004;89:2078–2084.

GLP-1 Secretion and Metabolism
DPP-IV Inhibitors



مثبطات الـ DPP-4

- تثبط إنزيم الـ dipeptidyl-peptidase 4
- تزيد هرمونات الـ incretin
- الـ GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)
- الـ GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
- تعطى مرة واحدة يومياً
- توصف مع الـ metformin أومع الـ thiazolidinedione
- يضبط المقدارعند المصابين بقصور الكلية
- أهم التأثيرات غير المرغوبة ارتفاع الضغط الشرياني، إسهال، عداوى في السبيل التنفسي العلوي
- غالي الثمن

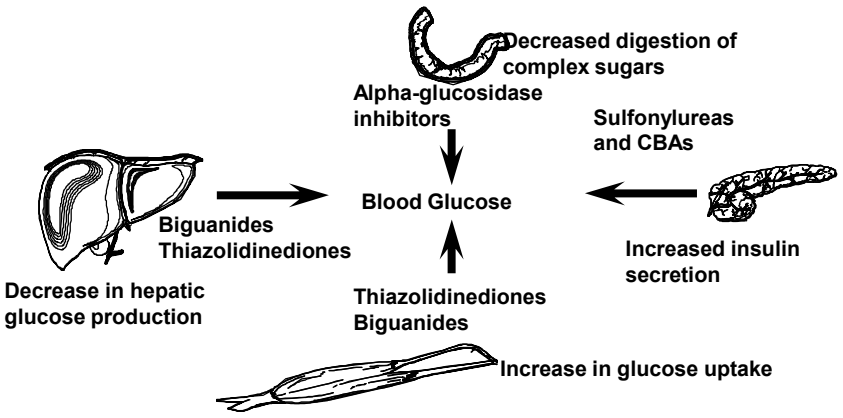
Sitagliptin

- الاستعمالات السريرية
  - يستعمل كمعالجة وحيدة أو بالمشاركة مع metformin أو glitazone في الداء السكري نمط 2 بمقدار 100 ملغ مرة واحدة يومياً
- آلية التأثير
  - يثبط DPP-IV ويطيل مستويات GLP-1
  - يزيد من إفراز الأنسولين
  - ينقص بشكل واضح الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية مقارنة مع placebo
  - ينقص من إفراز الـ glucagon
- الفوائد
  - لا يزيد من الوزن (إنقاص الوزن ؟)
  - ↓ HbA1c 0.5 – 1 %
  - خطر حدوث هبوط في سكر الدم نادر الحدوث
  - جيد التحمل يحدث أحياناً إمساك خفيف، دوار

VILDAGLIPTIN

- يعطى بمقدار 50 ملغ مرة واحدة أو مرتين يومياً
- يستعمل في الداء السكري نمط 2 كمعالجة ثنائية
- ↓ HbA1c (0.6 – 1. 1)%
- ↓ الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية
- وزن طبيعي وخطر هبوط سكر الدم نادر الحدوث
- أهم التأثيرات غير المرغوبة صداع، عداوى تنفسية علوية، دوار

آليات تأثير باقي الأدوية الخافضة لسكر الدم



Sulfanylureas

1 generation:

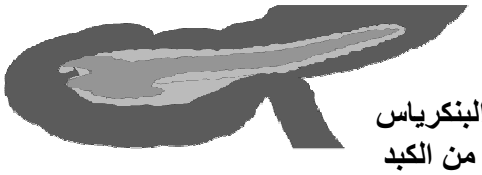
- **Chlorpropamide and Tolbutamide**

2 generation:

- **Glibenclamide (Maninil®: tab. 5 mg)**
- **Gliclazide (Diaprel®: tabl. 80 mg)**
- **Glipizide**
- **Gliquidone**

Sulfonylureas

- تزيد من إفراز الأنسولين من البنكرياس



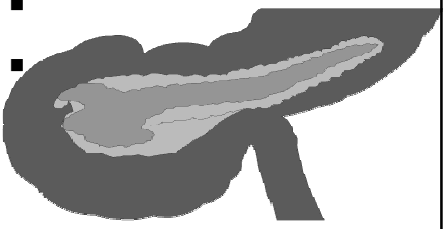
- تعزز زيادة تحرر الأنسولين من البنكرياس
- تؤدي إلى إنقاص إنتاج الغلوكوز من الكبد
- يفضل استعمالها عند السكريين، الذين مضى على إصابتهم > 5 سنوات
- السكريين الذين تطور عندهم الداء السكري بعمر> 40 سنة
- سكر الدم الصيامي < 200 ملغ / دل
- غياب اضطراب شحوم الدم
- غير البدينين

التأثيرات غير المرغوبة لـ Sulfonylureas

- تأثيرات دموية
- تأثيرات هضمية
- تلف في وظيفة الكبد والكلية

هبوط سكر الدم

- زيادة وزن
- توهج الوجه إثر شرب الكحول



التداخلات الدوائية الهامة للـSulfanylureas

•الإزاحة من مواقع الارتباط ببروتينات البلاسما

-salicylates and sulphonamides

•التداخل في استقلاب الكبد

- inducers: rifampicin, phenytoin
-inhibitors: cimetidine

•إنقاص الإطراح الكلوي

- allopurinol, salicylates

Sulfonylureas

- المساوئ
  - هبوط سكر الدم
  - تداخلات دوائية
  - تبدو فعاليتها بعد عدة سنوات من المعالجة
- المزايا
  - ↓ واضح وسريع في غلوكوز الدم
  - تعطى بجرعة أو بجرعتين / اليوم
  - رخيصة الثمن
  - يمكن مشاركتها مع أدوية فموية أخرى خافضة للسكر الدموي المرتفع

Meglitinides

Repaglinide , nateglinide

(Prandin , Starlix)

- مفرزة للأنسولين قصيرة أمد التأثير
- تؤخذ بشكل عام مع الوجبات الطعامية للسيطرة على الغلوكوز بعد الوجبة
- تؤخذ قبل الوجبات بـ 15 دقيقة
- لا تؤخذ إذا تم حذف الوجبة الطعامية أو كان مردود الطعام < 250 كيلو كالوري

Meglitinides
التأثيرات غير المرغوبة

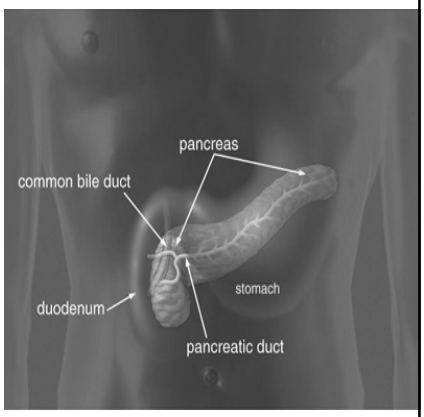
- هبوط سكر الدم
- ↑ الوزن
- تأثيرها أقل وضوحاً من sulfanylureas
- يمكن استعمالها عند المرضى المصابين بأمراض الكلية
- يمنع استعمالها عند المرضى المصابين بسوء التغذية، المسنين، والمصابين بأمراض الكبد

Meglitinides

- المساوئ
  - فترة تأثير قصيرة
  - تؤخذ مع كل وجبة طعامية
  - تداخلات دوائية
  - غالية الثمن
- المزايا
  - نصف عمر حيوي قصير وفترة تأثير قصيرة
  - تسيطر على الغلوكوز إثر الوجبة الطعامية
  - أقل إحداثاً لهبوط السكر الدموي من sulfonylureas

مزيدات إفراز الأنسولين

- **Sulfonylureas:**
  - **Glyburide, gliclazide**
  - **(DiaBeta, Diamicron)**
  - **Long-acting, powerful**
    - **تحدث هبوطاً في سكر الدم**
- **Carbamoyl Benzoic Acids:**
  - **Repaglinide (GlucoNorm)**
  - **Nateglinide (Starlix)**
  - **Shorter-acting**
    - **أقل إحداثاً لهبوط سكر الدم**

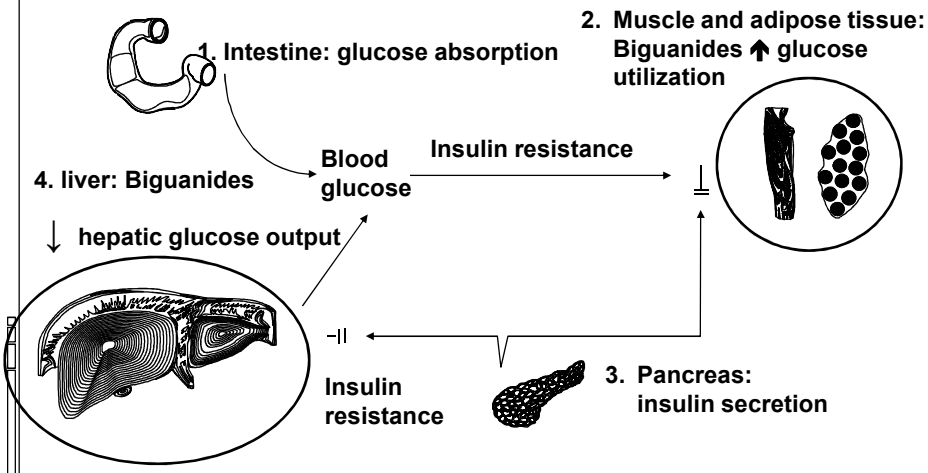


مزيدات إفراز الأنسولين

◉الحذر من زيادة هبوط السكر الدموي:

- **المرضى ذوي سكر الدم الطبيعي أو المنخفض**
- **الأدوية الخافضة لسكر الدم مديدة التأثير أو المرافقة لنقص الغذاء المتناول :**
  - **Chlorpropamide (Diabinase)**
  - **Gliclazide SR (Diamicron MR)**
- **الأدوية متوسطة أمد التأثير المترافقة بارتفاع خفيف في سكر الدم :**
  - **Glyburide**

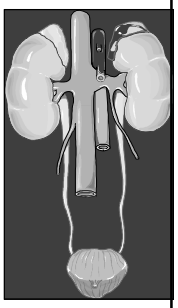
آليات تأثير الـBiguanides



Biguanides
(metformin)

- يعتبر الخيار الأول والثاني في معالجة الـNIDDM
- ينقص من امتصاص الغلوكوز المعوي
- ينبه تحلل السكر اللاهوائي
- ينبه قبط الغلوكوز
- ↑ من ارتباط الأنسولين مع مستقبله (↑ الحساسية)
- يزيد من استعمال الغلوكوز في العضلات والخلايا الشحمية
- يمكن مشاركته مع أدوية أخرى خافضة للسكر الدموي
- لا يزيد من إفراز الأنسولين
- ينقص الوزن قليلاً
- لا يحدث هبوطاً في سكر الدم لدى المعالجة به لوحده
- ↓ من triglycerides و LDL-cholesterol
- يحسن من وظيفة المبيض عند المرأة المصابة بكيسات المبيض
- ينقص من حدوث الداء السكري عند الأشخاص الذين يعانون من اضطراب تحمل السكر

Metformin

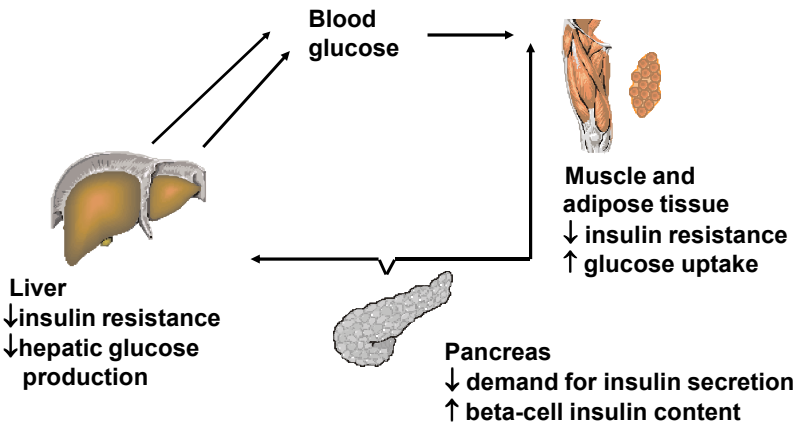


- يطرح فقط من طريق الكلية
- لا يزيد الوزن وهو المفضل عند البدين
- تأثيراته غير المرغوبة هضمية
- نادراً ما يحدث حماض لبني lactic acidosis

Metformin

- المساوئ
  - تأثيرات غير مرغوبة هضمية
  - يمنع استعماله عند المصابين بقصور القلب وقصور الكلية والكبد
  - ↓ فيتامين B12
  - طعم معدني
  - يخشى من إحداثة الحماض اللبني
- المزايا
  - تناقص هام في A1c
  - يستعمل مشاركاً الأدوية الفموية الخافضة للسكر والأنسولين
  - يتوافر بأشكال مديدة التحرر وبشكل سائل
  - يعطى عند المرضى البدينين
  - يعطى للمرضى السكريين المصابين بارتفاع كولستيرول الدم
  - يعطى عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في سكر الدم الصيامي
  - رخيص الثمن

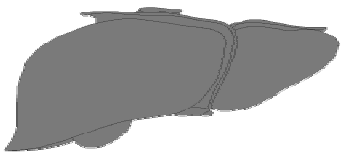
آليات تأثير الـThiazolidinediones



Glitazones

- Pioglitazone (Actos), Rosiglitazone (Avandia)

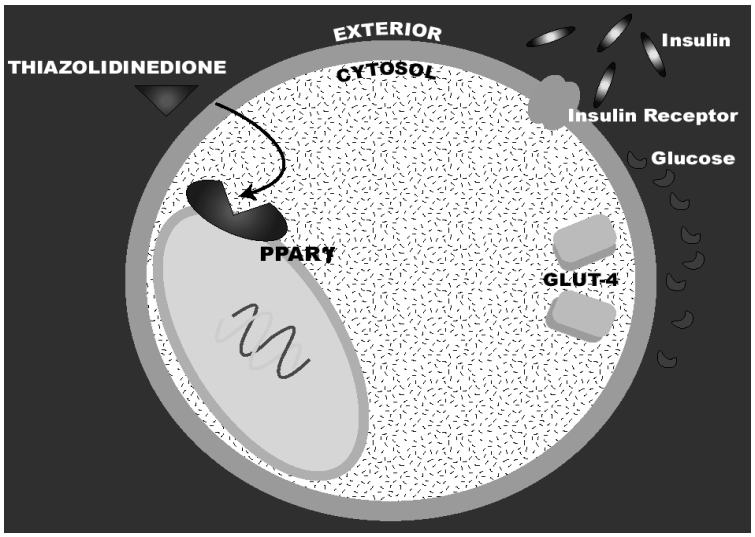
- ↓ المقاومة تجاه الأنسولين
- ينبه المستقبلات في العضلات والخلايا الشحمية والكبدية
- يزيد من فعالية الأنسولين الدوراني
- يزيد الوزن
- يحدث تسمماً في الكبد
- لا يستعمل عند المرضى المصابين بقصور القلب



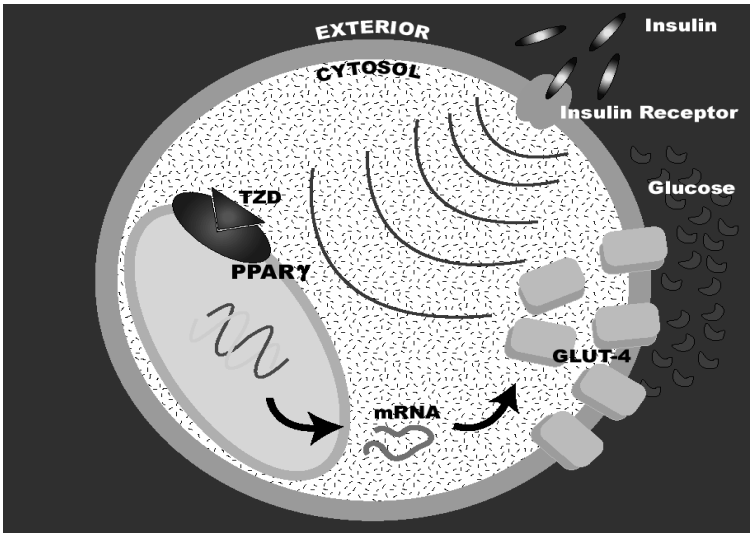
(TZDs) Thiazolidinediones

- المساوئ
  - يحتاج لعدة أسابيع حتى يتم الوصول إلى غلوكوز أمثل
  - وذمة محيطية
  - زيادة وزن
  - وذمة في اللطخة الصفراء
  - مراقبة وظائف الكبد
  - LDL ↑
  - غالي الثمن
- المزايا
  - يستعمل كمعالجة وحيدة أو مشركاً مع أدوية أخرى
  - لا يحدث هبوطاً في سكر الدم إذا استعمل لوحده أو مع الـ (metformin)
  - يعطى بجرعة أو بجرعتين / اليوم
  - HDL↑
  - Triglycerides↓

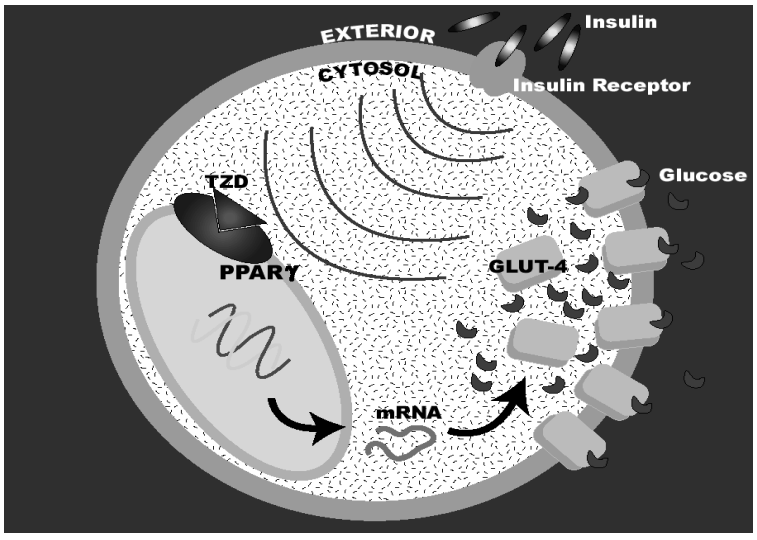
Thiazolidinediones
آلية زيادة التحسس للأنسولين



Thiazolidinediones
آلية زيادة التحسس للأنسولين



Thiazolidinediones
آلية زيادة التحسس للأنسولين

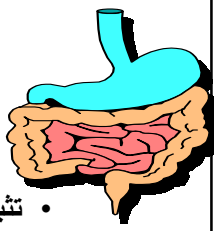


Thiazolidinediones

- وذمة عند عدد قليل من المرضى
- قصور قلب (نادراً) يجب مراقبة علامات انحباس السوائل
- يمنع استعمالها في NYHA Class II,III,IV
- فقر دم ذو علاقة بتمديد الدم نتيجة انحباس السوائل
- يمكن أن تحدث إباضة عند النساء اللاإباضيات

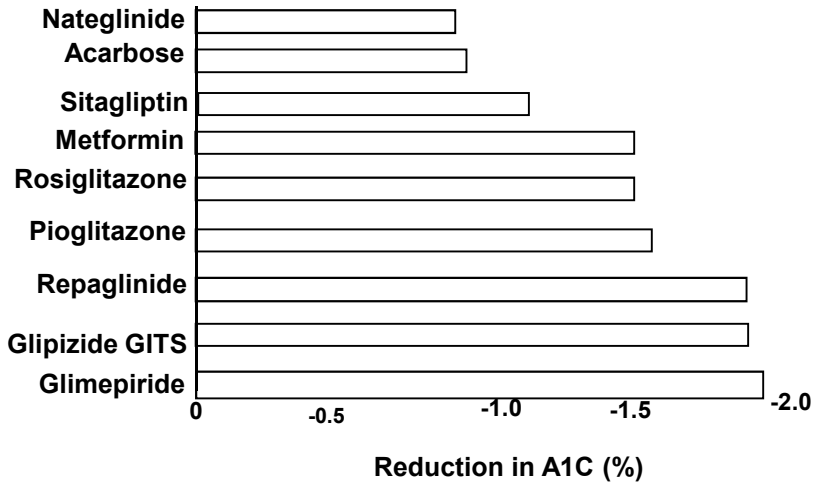
مثبطات Glucosidase

Acarbose (Gluco Bay®) miglitol (Glyset)



- تثبط alpha-glucosidase المعوية
- تثبط الإنزيمات التي تهضم الكربوهيدرات
- تطيل من امتصاص الغلوكوز
- تنقص من غلوكوز الدم إثر الوجبة الطعامية
- تعطى عند بداية كل وجبة طعامية
- يعطى الغلوكوز النقي في حال هبوط سكر الدم
- كثرة التداخلات الدوائية
- لا تحدث زيادةً في الوزن
- تحدث تطبلاً في البطن وإسهالات وآلام بطنية
- غالية الثمن

Antihyperglycemic Monotherapy
Average Therapeutic Effect on A1C*



Some Anti-diabetic Interventions Summary

	A1C	Weight	Disadvantages	Other Advantages
Metformin	↓ 1.5%	↓	Lactic acidosis	↓ TG 10-20% - ↓ TC 5-10% Not Expensive.
Sulfonylureas	↓ 1.5%	↑ 2Kg	Weight gain Weight gain	Not Expensive
Repaglinide	↓ 1.5%	↑	Weight gain	Short Duration
Acarbose	↓ 0.5-0.8 %	↔	Expensive, 3 times dose	No effect on the body weight
TZD's	↓ 0.5-1.4 %	↑	Expensive, Weight gain	Improve lipid profile
Exenatide	↓ 0.5 – 1 %	↓ 2-3 Kg	Injections, Expensive, Little experience	Weight loss
Pramlintide	↓ 0.5 – 0.7 %	↓ 1-1.5Kg		

Anti-Hyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes

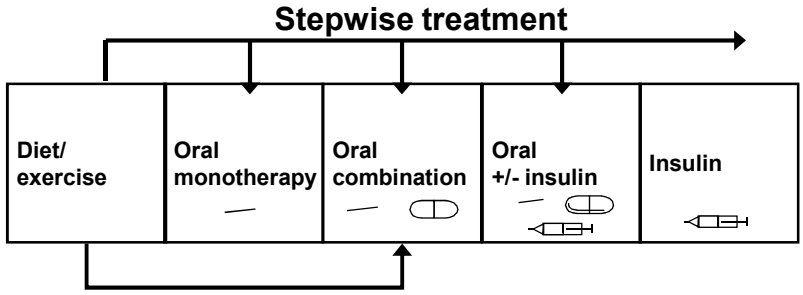
Class	A1C reduction	Hypoglycemia	Weight change	Dosing (times/day)
Insulin	1.5 to 2.5	Yes	Gain	1-4, injected
Sulfonylureas	1.5	Yes	Gain	1
Biguanides (metformin)	1.5	No	Neutral	2-3
Thiazolidinediones, "glitazones"	0.5 to 1.4	No	Gain	1
"Glinides"	1 to 1.5	Yes	Gain	3
Alpha-glucosidase inhibitors	0.5 to 0.8	No	Neutral	3
Amylin-mimetics (pramlintide)	0.5 to 1.0	No	Loss	3, injected
Incretin agonists (exenatide)	0.5 to 1.0	No	Loss	2, injected
DPP-IV inhibitors	0.6 to 0.8	No	Neutral	1

Nathan DM, et al. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1963-1972. Sitaglitpin phosphate prescribing information. Merck, 2006

Metabolic Effects of Noninsulin Antihyperglycemics

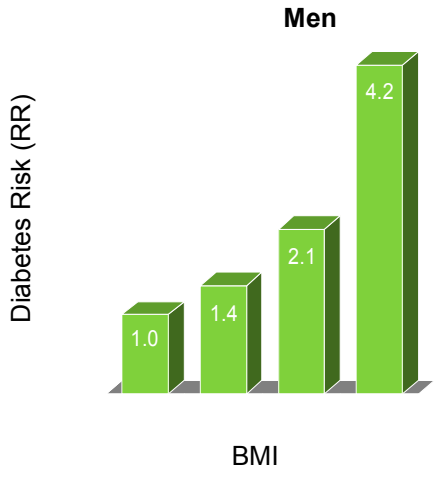
	Other Effects			
	Weight	LDL-C	HDL-C	Triglycerides
Secretagogues	↑	↔	↔	↔
Metformin	↓ or ↔	↓	↔	↓
α-Glucosidase inhibitors	↔	↔	↔	↔
TZDs	↑↑	↔ or ↑	↑ or ↔	↔ or ↓
Exenatide	↓	↓	↑	↓
Pramlintide	↓	↔	↔	↔
DPP-4 inhibitors	↔	↓ or ↔	↑ or ↔	↓ or ↔
Insulin	↑	↔	↔	↑

New Treatment Options for Type 2 Diabetes



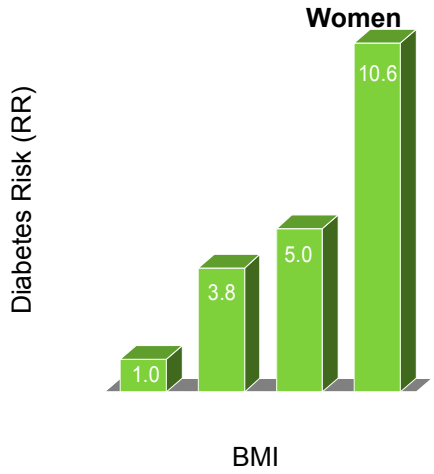
Early aggressive combination therapy as required

BMI and Risk of Type 2 Diabetes



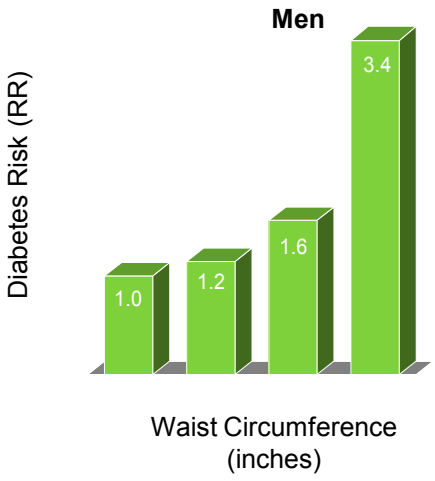
Source: *American Journal of Clinical Nutrition.* Sept. 2006.

BMI and Risk of Type 2 Diabetes



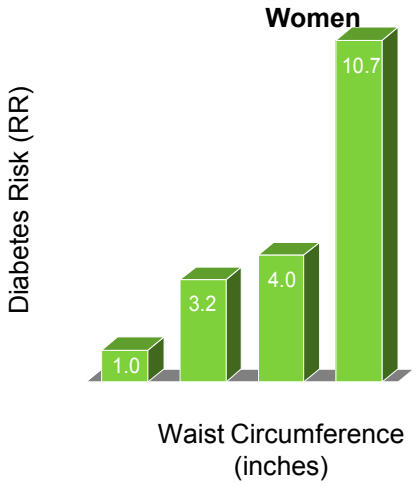
Source: *American Journal of Clinical Nutrition.* Sept. 2006.

Waist Circumference (WC)and Risk of Type 2 Diabetes



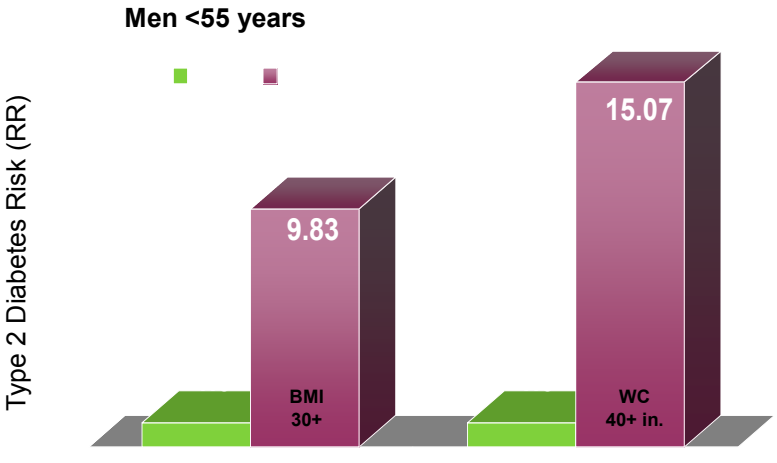
Source: *American Journal of Clinical Nutrition.* Sept. 2006.

Waist Circumference (**WC)and** Risk of Type 2 Diabetes

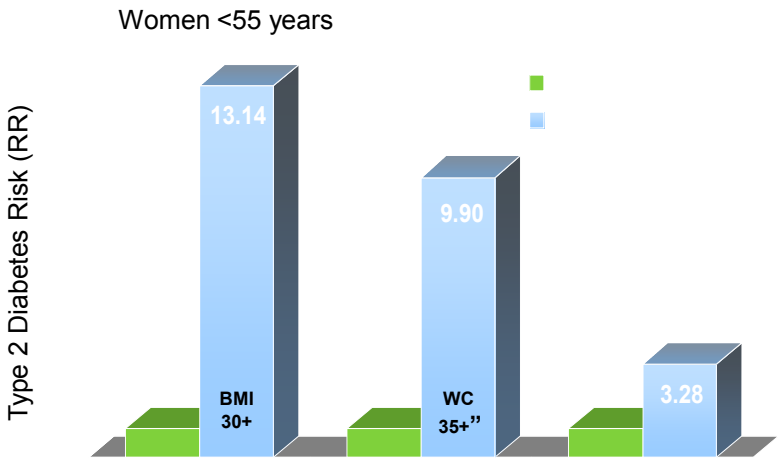


Source: *American Journal of Clinical Nutrition.* Sept. 2006.

Weight and Risk of Type 2 Diabetes



Weight and Risk of Type 2 Diabetes



Note: In women less than 55, BMI was the best predictor of type 2 diabetes.

هدف الحمية والعوامل التي تؤثر فيها

- الهدف من الحمية :
  - إعادة توازن سكر الدم إلى وضعه الطبيعي
  - المحافظة على هذا التوازن
- العوامل التي تبدل من شكل الحمية :
  - نمط الداء السكري والإختلاطات إن وجدت
  - العمر والوزن
  - الفعّالية الفيزيائية المطلوبة

النظام الغذائي في الداء السكري نمط1

- النظام الغذائي في الداء السكري نمط I ضروري ومتلازم مع المعالجة الدوائية بالأنسولين
- يحتوي على محمول طبيعي من الطاقة يتوافق مع العمر والوزن والفعالية
- لا يترافق هذا النمط من الداء السكري بزيادة في الوزن عادةً
- غالبية المرضى في هذا الداء هم أطفال أو يافعين وغالباً نحيلين
- النظام الغذائي اليومي يتضمن : 50 - 55 % سكريات
- 30 % دسم
  15- 20 % بروتينات
- السكريات : النظام الغذائي غني بالسكريات لأن الطفل بحاجة إلى النمو
  تمنع السكريات ذات الامتصاص السريع باستثناء الفواكه
  تحدد كمية الخبز وتوزع على ثلاث وجبات (ثابتة من حيث الكمية والتوقيت) . الخضار الخضراء غير محددة الكمية

النظام الغذائي في الداء السكري نمط 1

- الدسم : تحدد كمية الدسم وذلك خشية حدوث الحماض الخلوني وتتضمن ثلث حموض دسمة مشبعة وثلث حموض دسمة وحيدة عدم الإشباع وثلث حموض دسمة عديدة عدم الإشباع (زيوت نباتية)
- البروتينات : ضرورية وبخاصة أن المرضى في هذا النمط من الداء السكري بحاجة إلى بناء أجسامهم

الشروط الواجب تطبيقها في النظام الغذائي للداء السكري نمط 1

- توزيع الوارد الغذائي السابق على ثلاث وجبات رئيسة على الأقل
- عدم حذف أية وجبة طعامية وبخاصة وجبة الإفطار
- تعطى الوجبة بعد حقن الأنسولين مباشرةً
- تمنع المشروبات السكرية والكحولية
- يمنع التدخين
- القيام بفعّالية فيزيائية تتناسب مع العمر

النظام الغذائي في الداء السكري نمط 2

- يعتبر الخطوة الأولى في معالجة هذا النمط من الداء السكري
- يمكن به تحسين أو إعادة توازن السكر الدموي إلى طبيعته
- يمكن أن يكتفى به دون اللجوء إلى المعالجة الدوائية
- يجب أن يؤمن النظام الغذائي تحسيناً في إفراز الأنسولين وإنقاصاً في المقاومة تجاه الأنسولين وتنظيماً للسكر الدموي
- يتبع عادة" عند هؤلاء المرضى نظام غذائي منخفض الكالوري بحيث يتم إنقاص المحمول من الكالوري من 20 – 30 % (ليس < 1000 – 1200 كالوري)
- يطبق نظام غذائي ناقص السكريات ، ناقص الدسم و زائد البروتينات
- المرضى هنا بغالبيتهم بدينين
-

النظام الغذائي في الداء السكري نمط 2(تابع)

- وارد غذائي ناقص السكريات :
  - يمثل الراتب السكري 40 – 50 % من الوارد الكالوري الكلي اليومي
  - تمنع السكريات السريعة الامتصاص (يسمح بقطعة فواكه واحدة / اليوم)
  - يعتمد على السكريات البطيئة الامتصاص
  - تعطى الخضار دون تحديد كميتها (محتواها السكري < 0.5 %)
  - يؤمن وارد من الأملاح المعدنية ومن الألياف الغذائية
- وارد غذائي ناقص الدسم (30 %) من الوارد الكالوري اليومي :
  - ثلث حموض دسمة مشبعة وثلث حموض دسمة وحيدة عدم الاشباع وثلث حموض دسمة عديدة عدم الاشباع
- وارد بروتيني زائد (20 – 30 % من الوارد الكالوري اليومي)

الشروط الواجب تطبيقها في النظام الغذائي للداء السكري نمط 2

- يوزع الوارد الغذائي على ثلاث وجبات رئيسة على الأقل
- عدم حذف أية وجبة طعامية وبخاصة وجبة الإفطار
- تمنع المشروبات السكرية والكحولية
- يعطى الماء بمعدل ليترين يومياً
- القيام بفعّالية فيزيائية (تحسّن من التحسس الداخلي للأنسولين)
- يمنع التدخين
- تعالج الأمراض المرافقة (ارتفاع الضغط الشرياني ، ارتفاع شحوم الدم .....) إن وجدت

نوعية الأطعمة في الداء السكري

الأطعمة المسموحة	الأطعمة المسموحة والمراقبة	الأطعمة الممنوعة
الأجبان اللحوم السمك الطيور البيض الخضار الخضراء زبدة طازجة زيوت نباتية توابل	الحليب واللبن الخبز العادي والنخالة البسكوت البطاطا الرز السميد الخضار الجافة البازلاء الجزر الكرفس الفواكه الشمندر	الحليب المكثف والمحلى اللبن المحلى المعجنات الجاهزة الجبنة البيضاء المحلاة الكريما الموز التين الطازج العنب الفاكهة المجففة عصير الفاكهة السكر العادي والعسل الشوكولاة والحلويات والمربيات

الأغذية الغنية بالسكريات السريعة الامتصاص

الغذاء	غ /100غ	الغذاء	غ / 100 غ
السكر	100	الكاتو	75 – 45
المربيات	95	الملبس	44
كراميل	87	البريوش	40
شراب سكري	83	البوظة	22 – 20
عجينة الفاكهة	82	الكرواسان	22
البسكويت	85 - 65	اللبن بالفاكهة	14
العسل	77	الكوكا كولا	12 – 10
الفاكهة المجففة	70 - 65	عصير الفاكهة	20 – 5
الشوكولا	63 – 56	الفاكهة	20 - 5
الحليب المكثف المحلى	53		

THE END!!!!