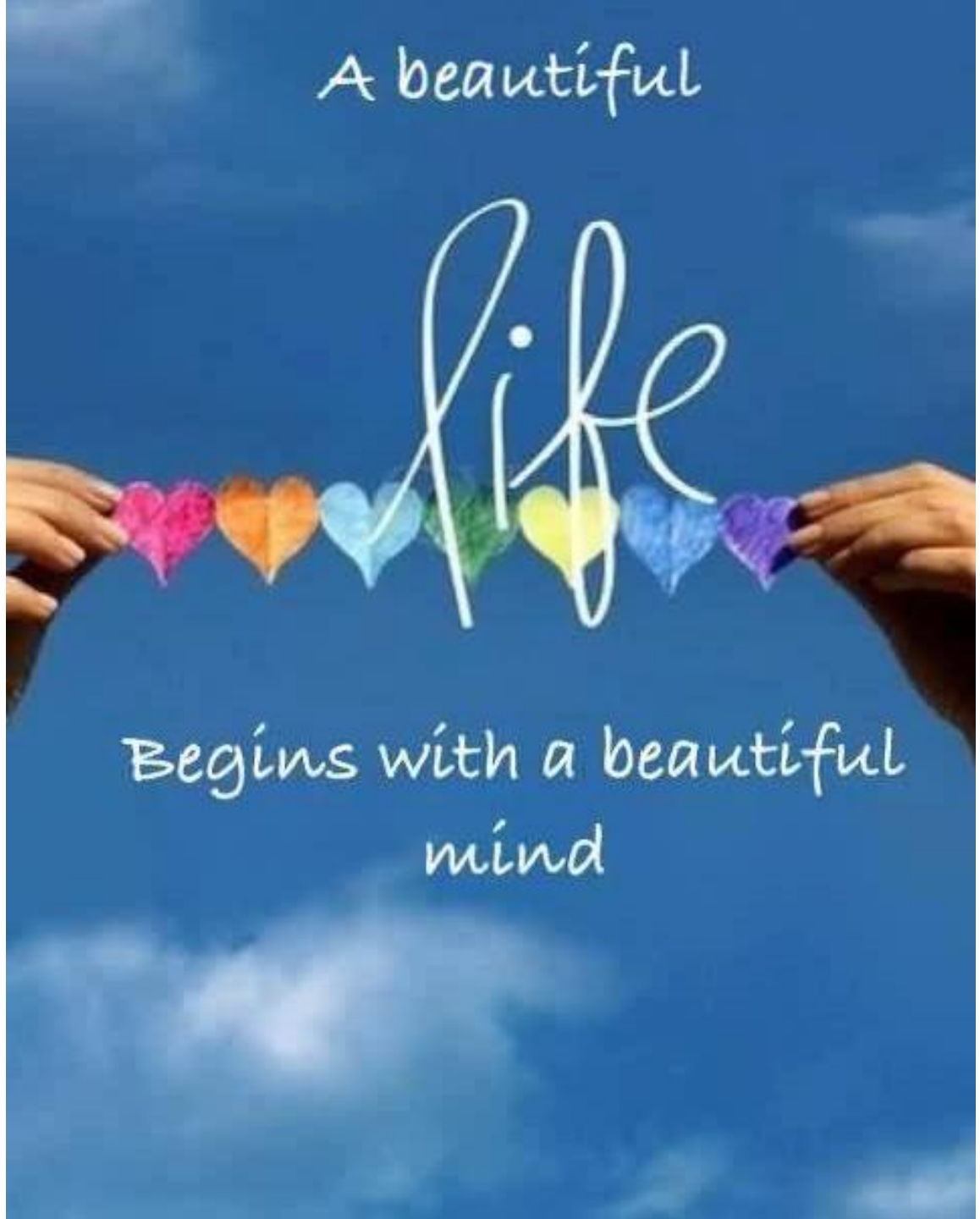
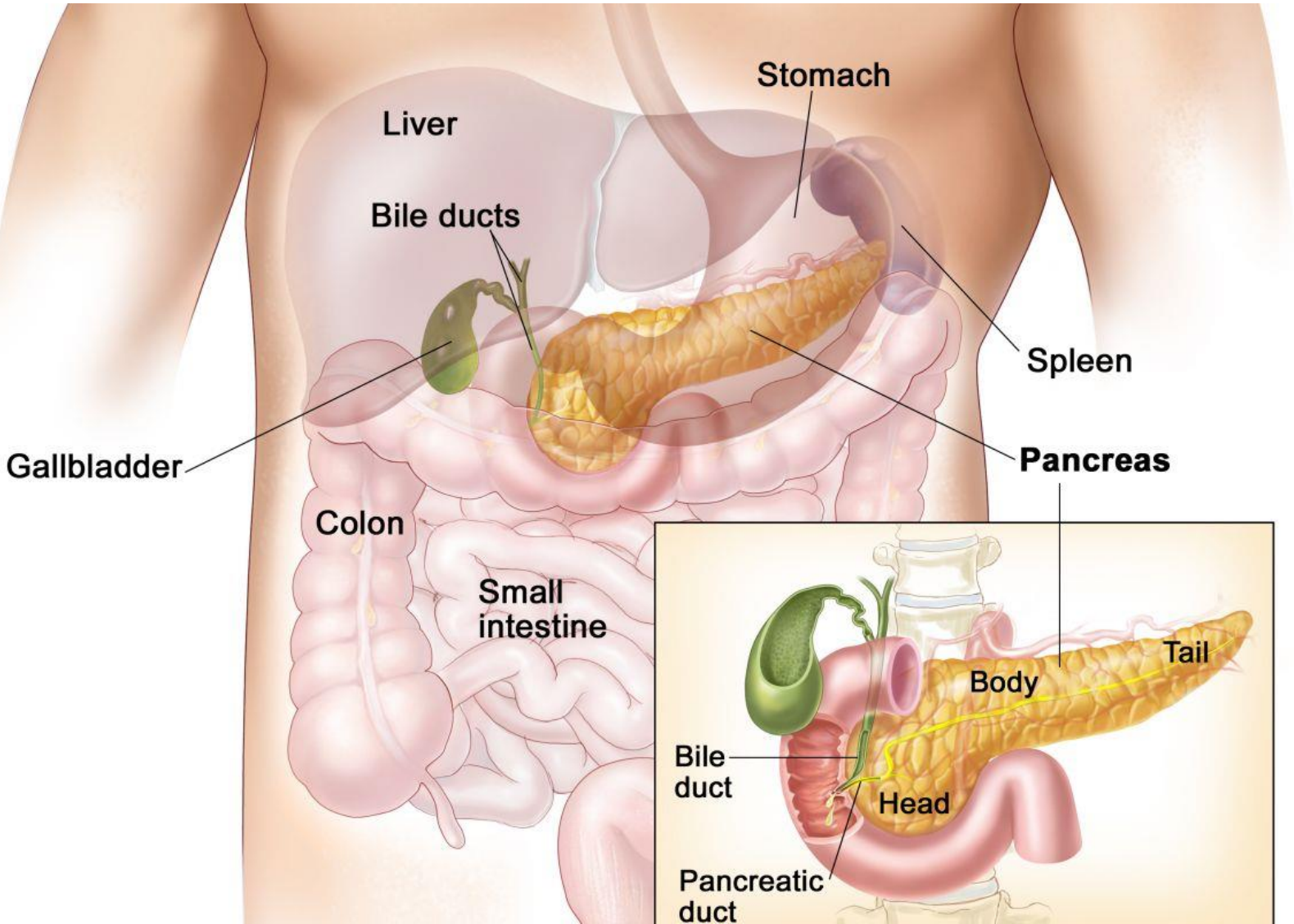

A beautiful
life
Begins with a beautiful
mind

علم تأثير الأدوية 3
المحاضرة الأولى
د. طلة المللي

الجهاز الغدِّي الصماوي
هرمونات البنكرياس (الإنسولين والغلوكاكون)



البنكرياس Pancreas

البنكرياس (المعثكلة) هو عضو غدّيّ مؤلف من

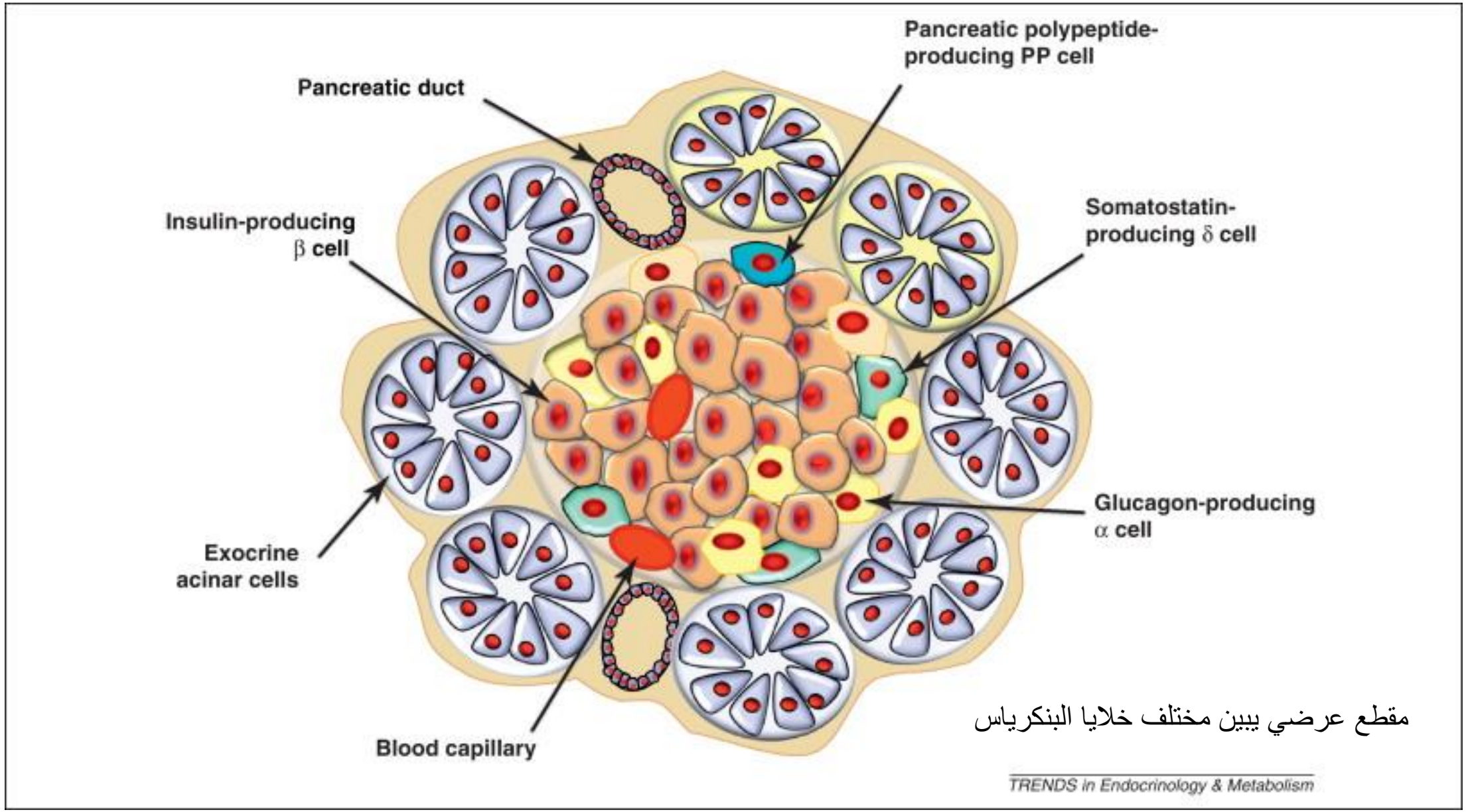
- نسيج خارجي الإفراز Exocrine Pancreas: يشكل 99% من كتلة البنكرياس ويفرز البيكربونات والأنزيمات الهاضمة إلى الجهاز الهضمي GI. تتوزع ضمن هذا النسيج حوالي مليون جزيرة صغيرة تسمى
- جزر لانغرهانس Langerhans Islands التي تمثل النسيج الغدي الصماوي لأنها تفرز هرموناتها مباشرة في مجرى الدم، تتألف من عدّة أنماط خلوية:
  - ✓ خلايا α تحرّر الغلوكاغون Glucagon
  - ✓ خلايا β تحرّر الإنسولين Insulin والأميلين Amylin
  - ✓ خلايا δ تحرّر **السوماتوستاتين** Somatostatin و**الغاسترين** Gastrin
  - ✓ خلايا **PP** تحرّر عديد الببتيد البنكرياسي **P**ancreatic **P**olypeptide

❖ يُعد الإنسولين والغلوكاغون الهرمونان الأساسيان اللذان يتحكمان بمراحل التقاط uptake، استخدام utilization، تخزين storage، وتحرُّر release المواد المغذية nutrients.

❖ يقوم **الإنسولين** بضبط التقاط وتخزين الغلوكوز (على شكل غليكوجين) والحموض الأمينية (على شكل بروتينات) والحموض الدسمة (على شكل غليسِّريدات ثلاثية).

❖ يقوم **الغلوكاغون** (وغيره من الهرمونات ذات التأثير المعاكس للإنسولين) بضبط تحرُّر المواد المغذية من أشكالها التخزينية (غليكوجين إلى غلوكوز، بروتينات إلى حموض أمينية وغليسِّريدات ثلاثية إلى حموض دسمة).

❖ يحقق التوازن بين عمل الإنسولين والهرمونات ذات التأثير المعاكس مستويات ثابتة نسبياً للغلوكوز في الدم (70-120 ملغ/دسل).



مقطع عرضي يبين مختلف خلايا البنكرياس

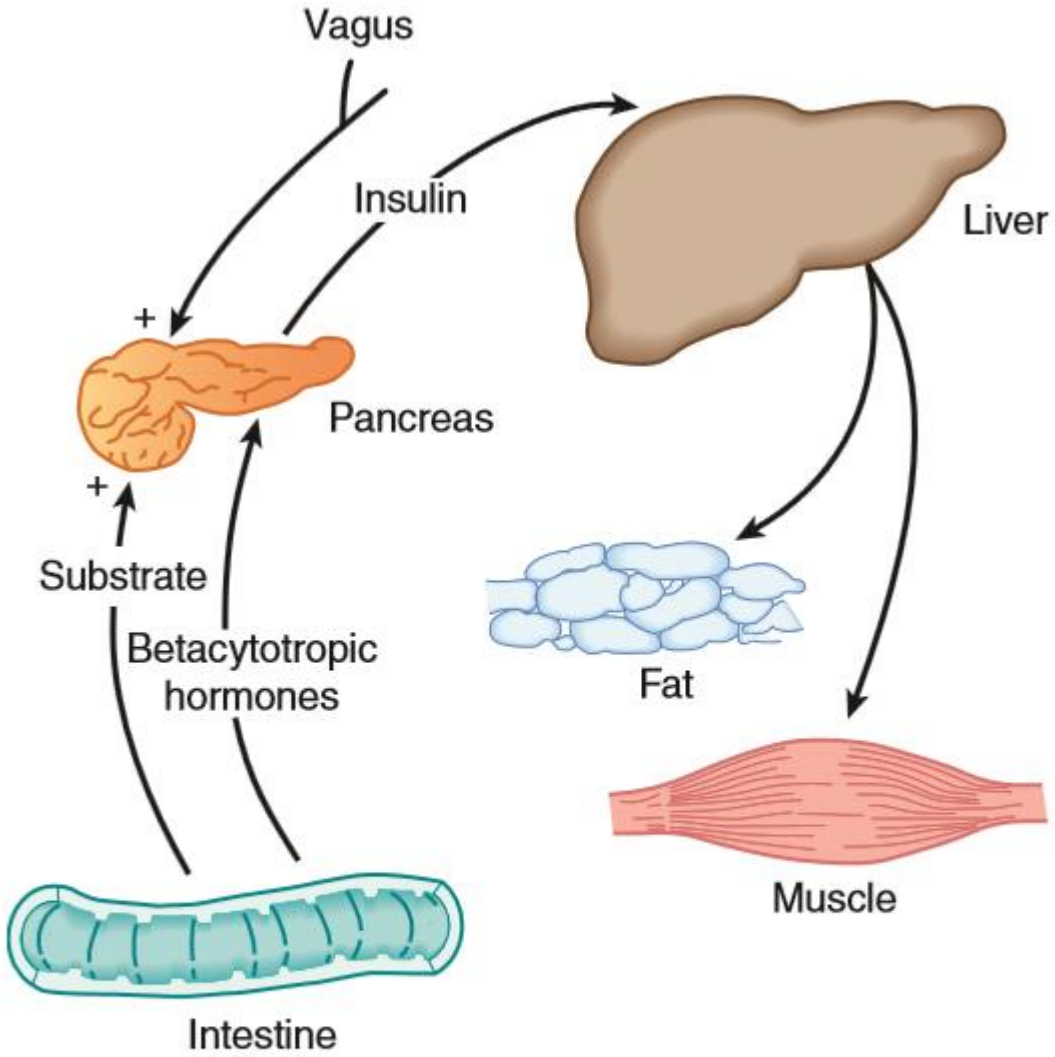


FIGURE 41–4 Insulin promotes synthesis (from circulating nutrients) and storage of glycogen, triglycerides, and protein in its major target tissues: liver, fat, and muscle. The release of insulin from the pancreas is stimulated by increased blood glucose, incretins, vagal nerve stimulation, and other factors (see text).

TABLE 41–3 Endocrine effects of insulin.

Effect on liver:
Reversal of catabolic features of insulin deficiency
Inhibits glycogenolysis
Inhibits conversion of fatty acids and amino acids to keto acids
Inhibits conversion of amino acids to glucose
Anabolic action
Promotes glucose storage as glycogen (induces glucokinase and glycogen synthase, inhibits phosphorylase)
Increases triglyceride synthesis and very-low-density lipoprotein formation
Effect on muscle:
Increased protein synthesis
Increases amino acid transport
Increases ribosomal protein synthesis
Increased glycogen synthesis
Increases glucose transport
Induces glycogen synthase and inhibits phosphorylase
Effect on adipose tissue:
Increased triglyceride storage
Lipoprotein lipase is induced and activated by insulin to hydrolyze triglycerides from lipoproteins
Glucose transport into cell provides glycerol phosphate to permit esterification of fatty acids supplied by lipoprotein transport
Intracellular lipase is inhibited by insulin

تنظيم عمل الإنسولين والغلوكاغون

➢ في حالة تناول الطعام (Fed State):

I. بعد تناول الوجبة، تُستقلب الكربوهيدرات إلى سكاكر أحادية (غلوكوز ،غالاكتوز وفركتوز) في لمعة الأمعاء بفعل أنزيمات الغلوكوزيداز.

II. يتم امتصاص السكاكر البسيطة عبر نواقل غشائية نوعية GLUT2 إلى الخلايا الظهارية لجهاز الهضم ومنها تنتقل السكاكر إلى الشعيرات الدموية.

III. تلتقط خلايا β المعثكلية الغلوكوز من الدم فتقوم بإفراز الإنسولين إلى داخل الشعيرات الدموية التي تصب أخيراً في وريد الباب.

IV. وبالتالي يستقبل الكبد أعلى تركيز للإنسولين بشكل متزامن مع المواد المغذية الممتصّة في السبيل الهضمي.

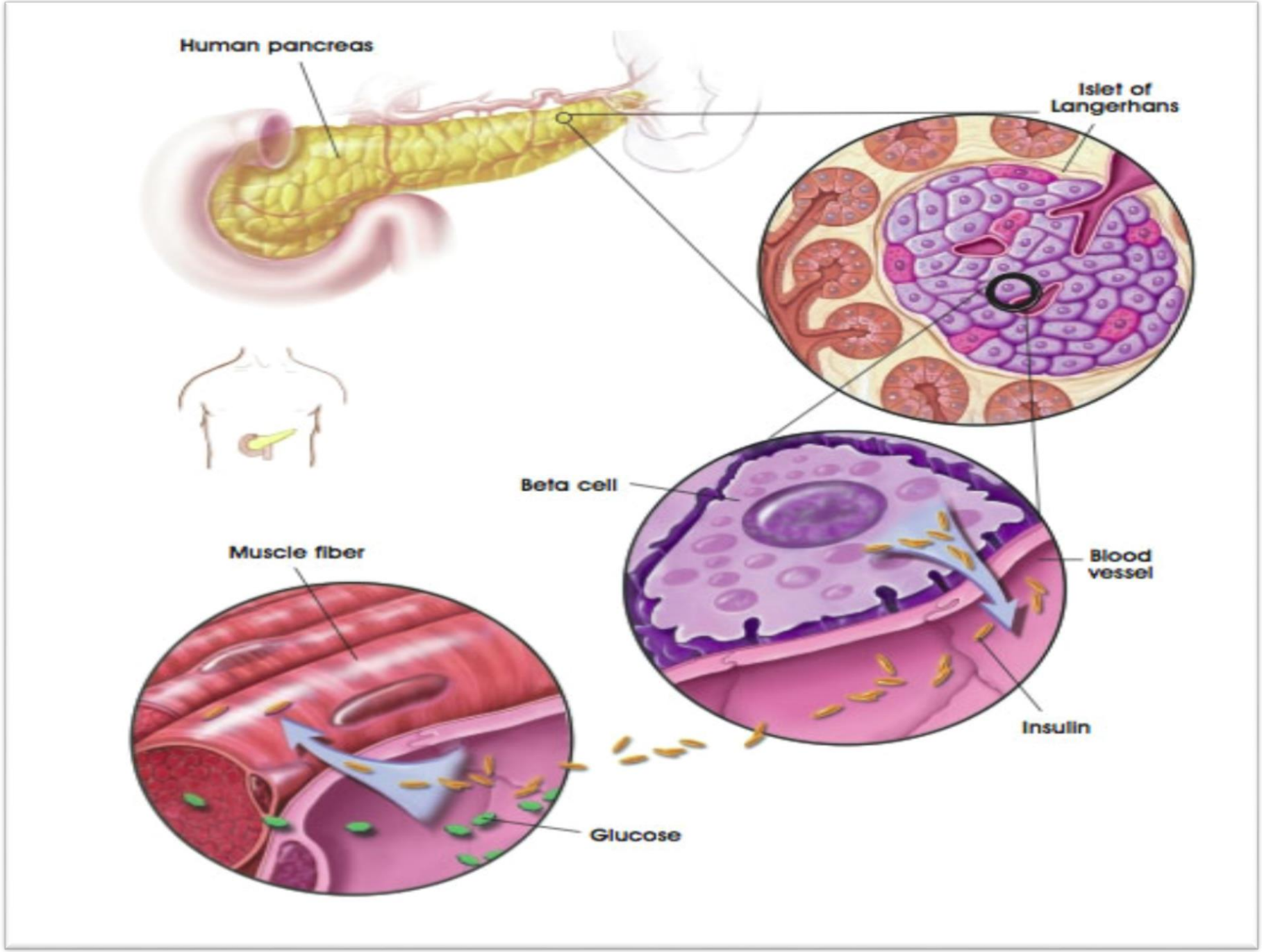
ملاحظة: الكبد وغيره من النسج المخزّنة للطاقة (النسج الشحمية والعضلات الهيكلية) هي النسج الأساسية المستهدَفة بالإنسولين. كما أن للإنسولين تأثيراً مثبطاً لإفراز الغلوكاغون من خلايا α المعثكلية.

➢ في حالة الصيام (Fasting State):

I. عندما تنخفض تراكيز الغلوكوز في البلازما تحرّر خلايا α كميات متزايدة من الغلوكاغون أما خلايا β فتحرّر كميات متناقصة من الإنسولين.

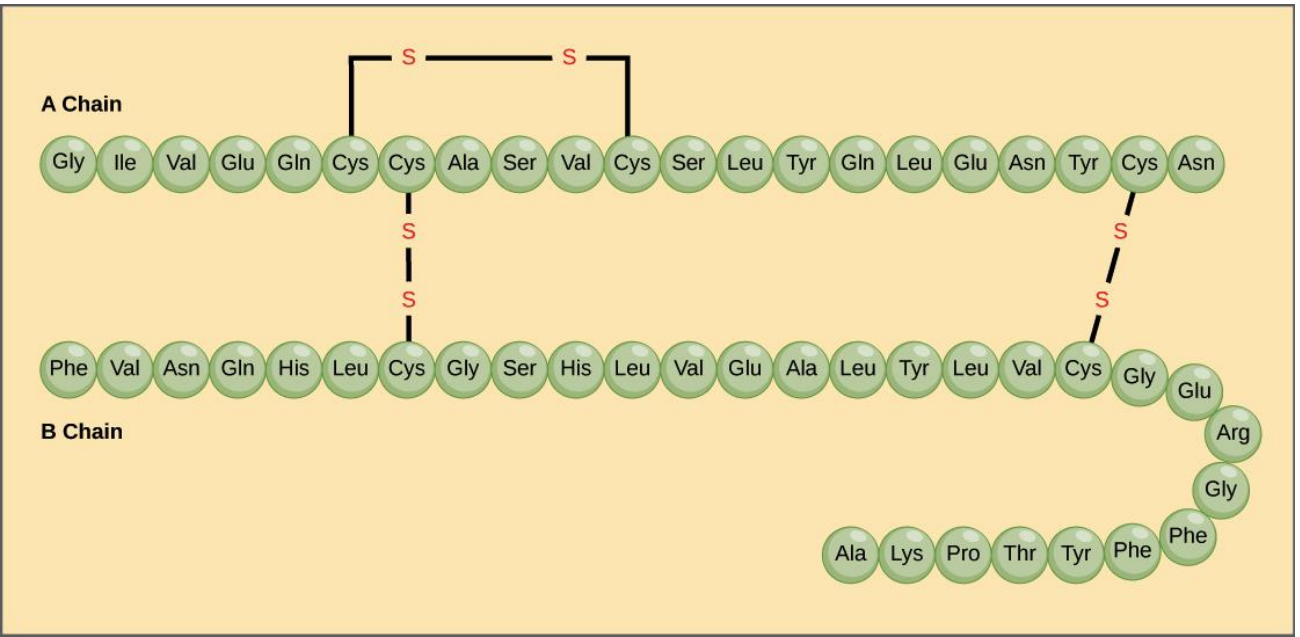
II. يؤدي الغلوكاغون إلى تحرير الغلوكوز من الكبد عن طريق تحريضه على اصطناع الغلوكوز Gluconeogenesis وعلى تحلل الغليكوجين Glucogenolysis.

III. إذا استمر الصيام ترتفع مستويات الكاتيكولامينات والستيروئيدات السكرية مؤدية إلى تحرر الحموض الدسمة من النسج الشحمية وإلى تحطيم البروتينات إلى حموض أمينية في العضلات.


Human pancreas
Islet of Langerhans
Beta cell
Blood vessel
Insulin
Muscle fiber
Glucose

الإنسولين

- هو عبارة عن بروتين مكون من 51 حمضاً أمينياً تشكّل سلسلتين ببتيديتين مرتبطتين بجسرين ثنائيي الكبريت.
- اسمه مشتق من اللاتينية Insula التي تعني جزيرة Island.
- يحوي البنكرياس البشري حوالي 8ملغ إنسولين، يُفرز منها 0.5-1ملغ (يتم تعويضها بشكل مستمر) يومياً.
- يتم اصطناع الإنسولين في خلايا β المعثكلية بدءاً من مركب Preproinsulin الذي يُقطع ليعطي Proinsulin ثم يُعالج ليعطي الإنسولين والببتيد الرابط الحر (Free Connecting Peptide; P).
- يرتبط الإنسولين بمستقبلاته (مستقبلات تيروزين كيناز) على سطح الخلايا الهدف، وعلى الرغم من وجود هذه المستقبلات على كل الأنسجة إلّا أنّ النسج المخزنة للطاقة (كبد، عضلات ونسج شحمية) تعبّر عن مستويات أعلى من مستقبلات الإنسولين وبالتالي فهي تشكل النسج الأساسية المستهدَفة بالإنسولين.
- يتم تحطيم الإنسولين بسرعة بأنزيمات الإنسولينياز في الكبد والكلية وعمره النصفي في الدوران 6 دقائق.



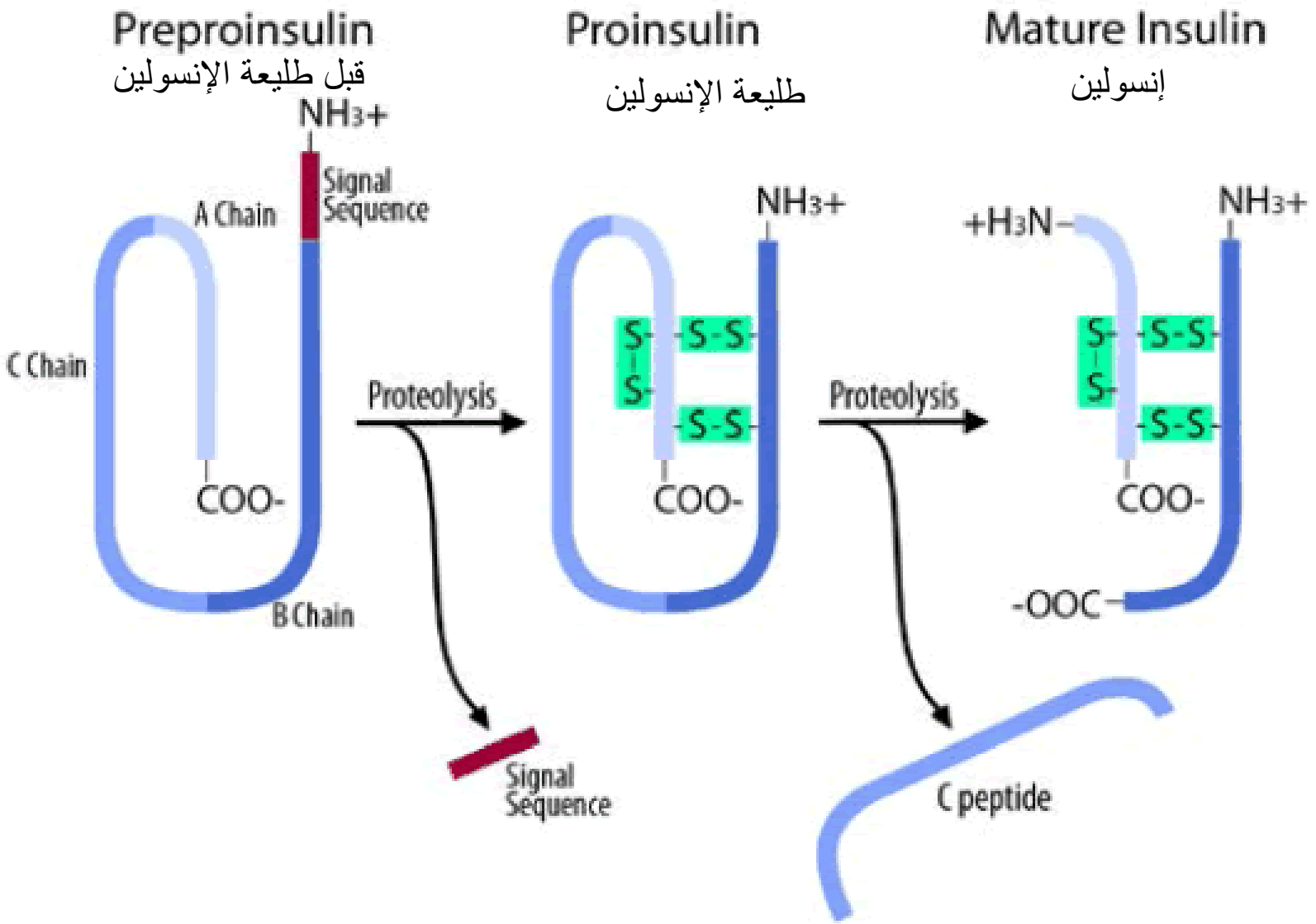
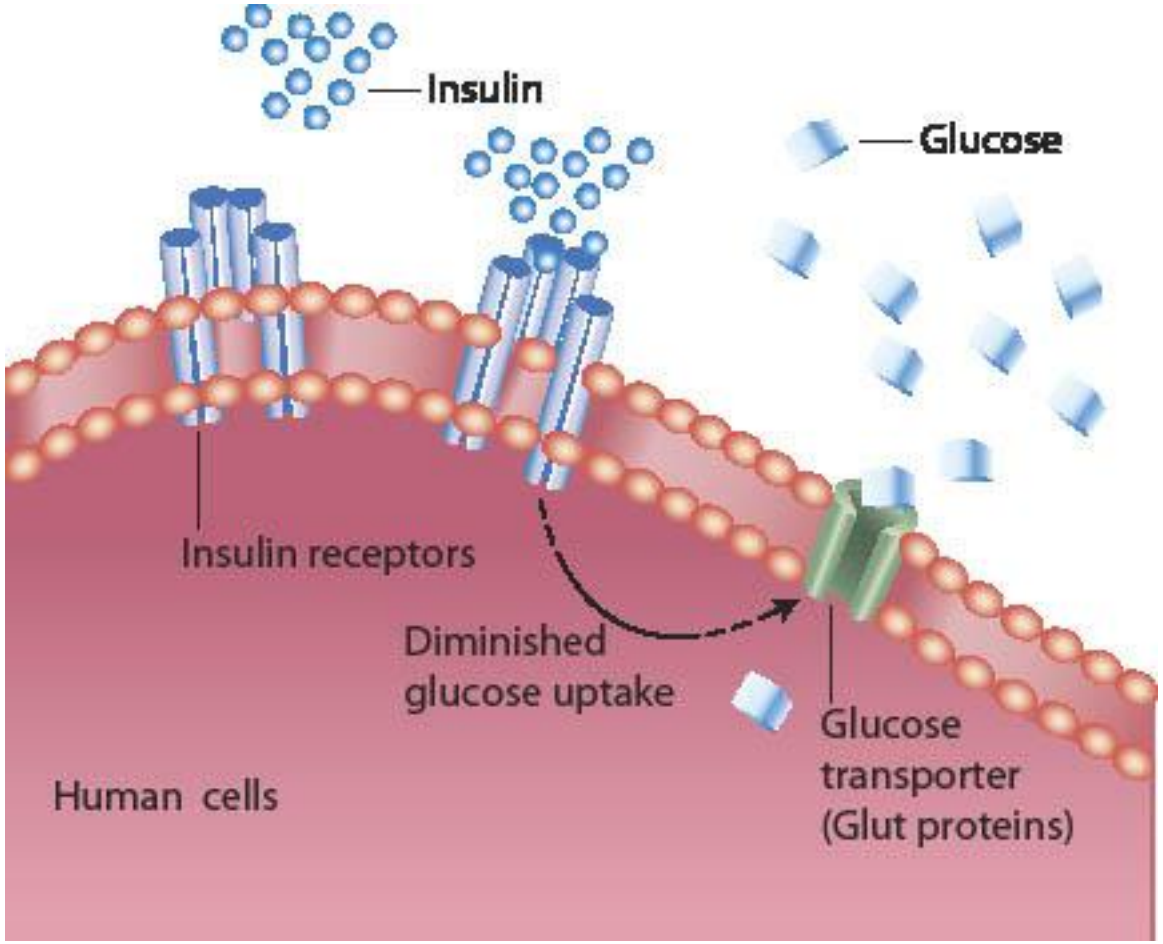
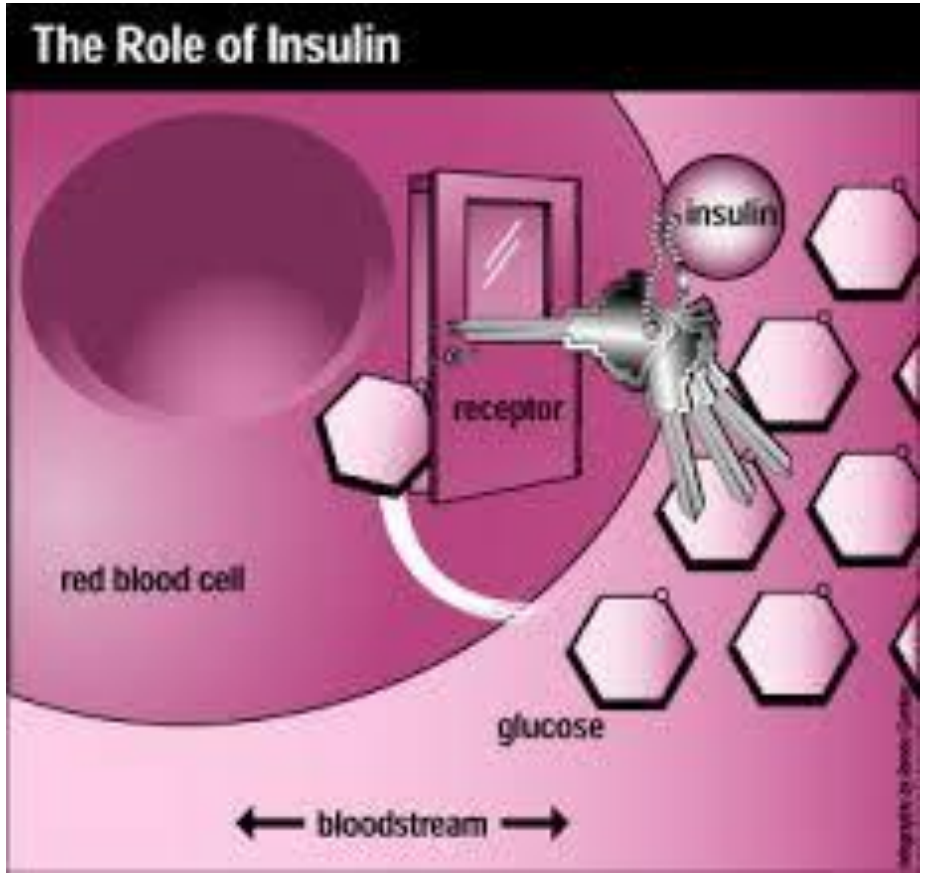


Figure 1:Processing of Preproinsulin. The signal peptide sequence (23 amino acids) is removed from the N-terminus of preproinsulin by proteases. This forms three disulphide bonds producing proinsulin. Further proteolytic cleavage of proinsulin removes the C-peptide producing mature insulin. Redrawn from [12].

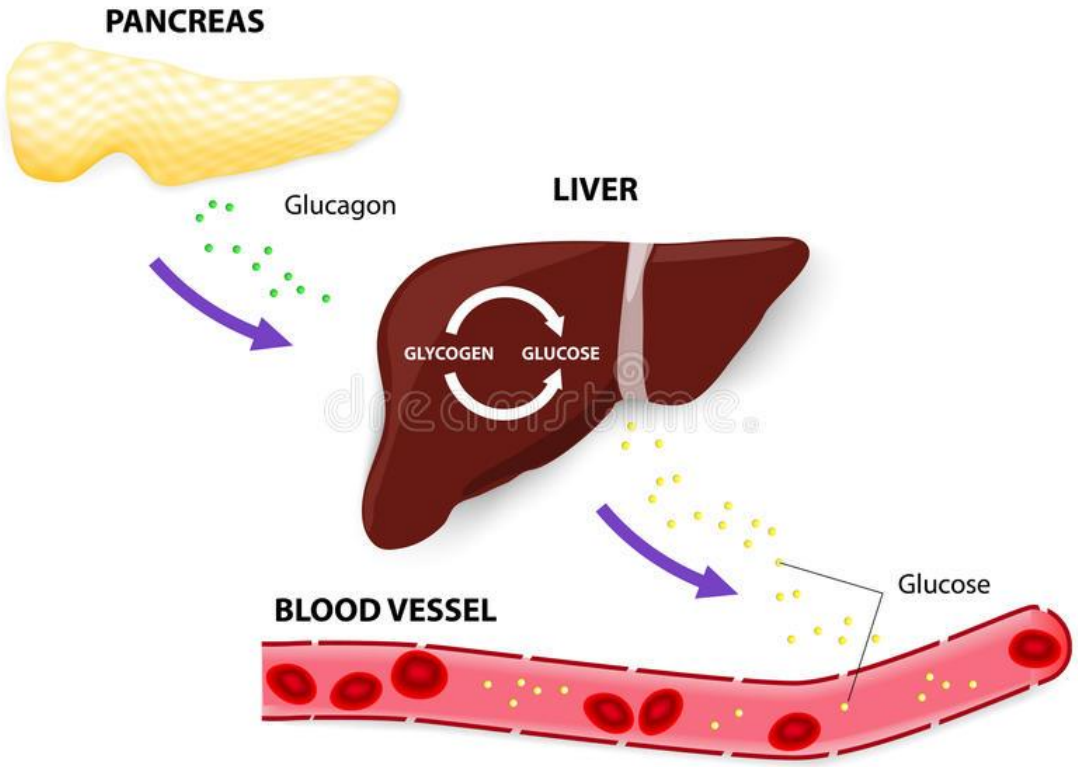
How does insulin work in the body?





الغلوكاكون

- عديد ببتيد وحيد السلسلة مؤلف من 29 حمضاً أمينياً. وهو هرمون هدمي محرر للطاقة (Catabolic; energy-releasing) يُفرَز من خلايا α المعثكلية.
- يرتبط بمستقبلاته (مستقبلات مرتبطة بالبروتين G) على الغشاء البلاسمي للخلايا الهدف فيفعّل كينازات البروتين داخل الخلية. العضو الأساسي المستهدف هو الكبد حيث يحرض فيه تحلل الغليكوجين وتشكل الغلوكوز.
- يحرض أيضاً تحلل الشحوم في النسج الشحمية.
- يتم تحطيم الغلوكاغون في الكبد والكلى وعمره النصفي في الدوران 6 دقائق.



الداء السكري Diabetes Mellitus (DM)

- اسم المرض مشتق من أعراضه الشائعة: Diabetes هي كلمة يونانية تعني الدخول إلى المرحاض بكثرة ثم أُضيفت كلمة Mellitus لاحقاً وهي كلمة لاتينية تعني حلو.
- تجدر الإشارة هنا إلى ضرورة التمييز بين الداء السكري Diabetes Mellitus والداء السكري الكاذب أو التفه Diabetes Insipidus وفيه يؤدي الخلل في الاستجابة للهرمون المضاد للإدرار ADH إلى تثبيط إعادة امتصاص الماء في القنوات الجامعة للنفرون مؤدياً إلى إنتاج كميات كبيرة من البول الممدد.
- إن متلازمة الداء السكري تنتج عن مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الاستقلابية تتميز بارتفاع سكر الدم.
- يمكن أن ينتج ارتفاع سكر الدم إمّا
  a. عن نقص تام في الإنسولين وعندها يسمى بـ:
  الداء السكري من النمط الأول Type I DM (DM-I) أو
  الداء السكري المعتمد على الإنسولين Insulin-Dependent DM (IDDM) أو
  الداء السكري الشبابي Juvenile-Onset Diabetes.
  b. أو عن نقص نسبي في إنتاج الإنسولين بمواجهة مقاومة الإنسولين وعندها يسمى بـ:
  الداء السكري من النمط الثاني Type II DM (DM-II) أو
  الداء السكري غير المعتمد على الإنسولين Noninsulin-Dependent DM (NIDDM) أو
  الداء السكري الكهلي Adult-Onset Diabetes.

الدائرة الزرقاء
الشعار العالمي لداء السكري

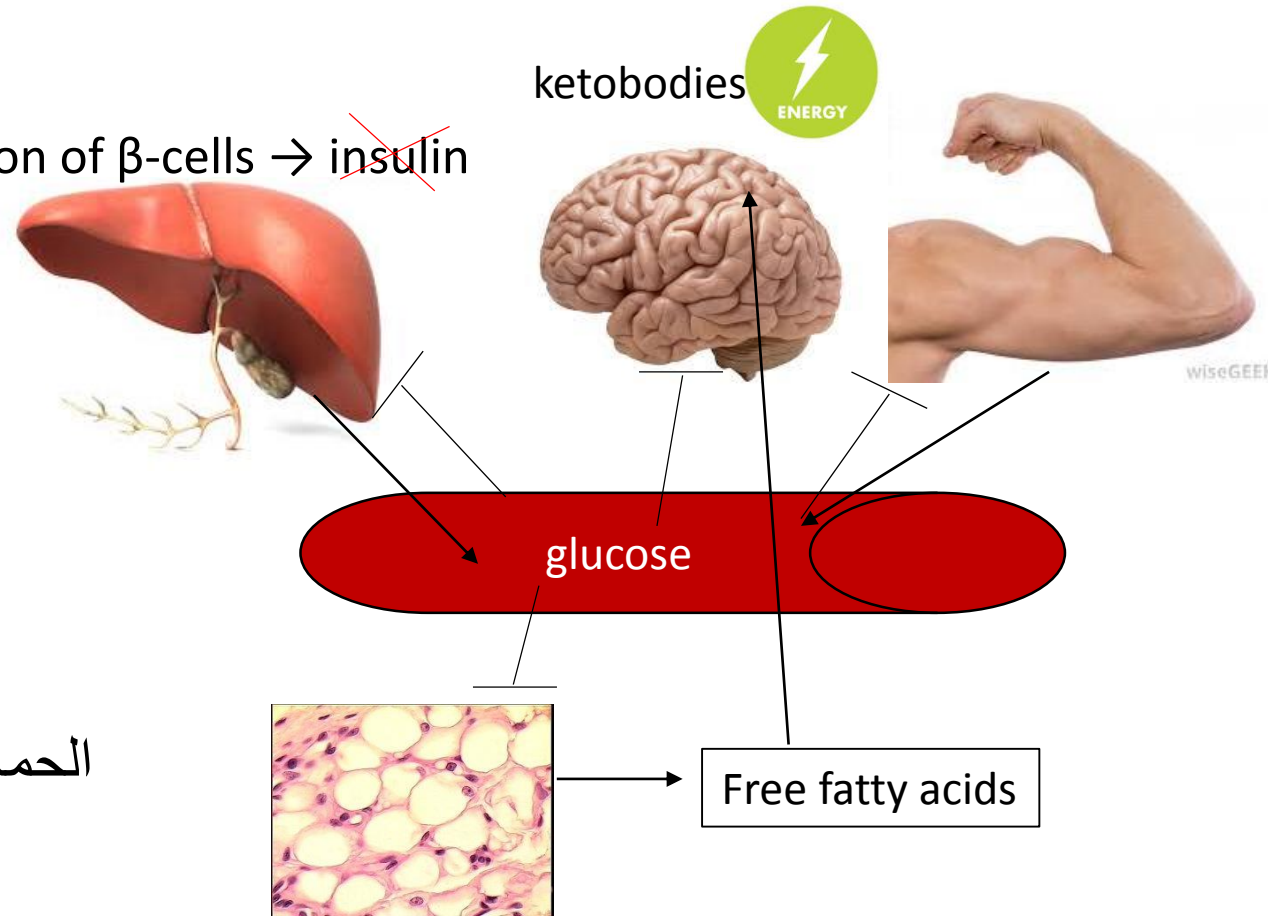
الداء السكري من النمط الأول Type I DM

- مسؤول عن **5-10%** من حالات الإصابة بالسكري. وينتج عن تخريب مناعي ذاتي لخلايا **β** المعثكلية ← عدم إنتاج وتحرر الإنسولين فتصل تراكيزه في الدوران إلى الصفر تقريباً.
- يؤدي غياب الإنسولين إلى عدم قدرة الخلايا المستجيبة له على التقاط وتخزين الغلوكوز والحموض الأمينية والليبيدات حتى بوجود مستويات عالية منها في البلازما. كما يؤدي إلى سيطرة عمل الهرمونات المعاكِسة له في التأثير (مثل الغلوكاغون) فيستمر تحلل الغليكوجين وتصنيع الغلوكوز في الكبد بشكل غير مسيطر عليه ← وصول كميات كبيرة من الغلوكوز إلى الدم الذي يحوي في الأصل تراكيز مرتفعة منه.
- كما تقوم النسج العضلية بتحطيم البروتين وتحرير الحموض الأمينية التي تصل إلى الكبد فيستخدمها كوقود لتصنيع الغلوكوز. في النسج الشحمية، تتحطم الشحوم الثلاثية وتتحرر إلى الدوران.
- يقوم الكبد أيضاً بتحطيم الحموض الدسمة لاستخدامها في تصنيع الغلوكوز وفي النقل على شكل أجسام كيتونية تُستخدم كوقود في الدماغ. تتفكك هذه الكيتونات إلى حموض قد تصل إلى تراكيز عالية تتفاعل مع بيكربونات المصل وتستنفذها مؤدية في النهاية إلى حالة من الحُماض الاستقلابي يُدعى **الحُماض الكيتوني السكري** Diabetic Ketoacidosis (**DKA**)، وهي حالة طبية إسعافية مهدِّدة للحياة وتتطلب علاجاً فورياً وفعّالاً.
- في مرضى السكري، يصل غلوكوز الدم إلى مستويات عالية تفوق قدرة الكلية على عودة إمتصاص الغلوكوز من الرشاحة الكبيبية، فيؤدي الغلوكوز الذي يبقى في البول إلى إدرار بول تناضحي Osmotic diuresis وتحلية البول. تؤدي بدورها إلى بُوال Polyuria يتبعه عُطاش Polydipsia. وعلى الرغم من تحفيز الشهية والنهم Polyphagia إلّا أنّ المرضى يفقدون الوزن لعدم قدرة أجسامهم على تخزين المواد المغذية.

Type-1 DM

- 5-10% of cases
- Young age, 542,000 children (IDF 2015)
- Autoimmune disease
  - Genetic predespostion
  - Environmental triggers

Destruction of β-cells → insulin



Fatigue
Polyuria
Loss weight
ketoacidosis

الحماض الكيتوني الذي نلاحظه في رائحة نفس المريض وبوله كرائحة الأسيتون

الداء السكري من النمط الأول Type I DM

- في النمط الأول يبدأ ظهور الأعراض السريرية عادةً بشكل مفاجئ وغالباً ما يحدث في مرحلة الطفولة أو المراهقة. حيث تتخرب خلايا β بشكل تدريجي لكن يمكن للخلايا المتبقية أن تزوّد الجسم بكميات كافية من الإنسولين إلى أن تتخرب **85%** من خلايا β تقريباً، مما يؤدي إلى الظهور المفاجئ للأعراض.

- بما أنّ **15%** من الخلايا تبقى سليمة عند هذا الحدّ من تطور المرض، فالمرضى يعيشون ما يُسمى بـ "شهر العسل" لأنه يتم خلاله إنتاج كمية كافية من الإنسولين داخلي المنشأ لفترات متقطعة قبل توقف إنتاج الإنسولين بشكل تام ونهائيّ.

- قد يعاني بعض المرضى من متلازمة "شبيهة بالإنفلونزا flu-like" قبل أسابيع من ظهور الأعراض المميّزة للسكري. يمكن تفسير هذه الظاهرة بوجود مرض فيروسي يحفّز تفاعلاً مناعياً ذاتياً لدى الأفراد المؤهّبين وراثياً. أو أن فقدان الشهية والشدة النفسية المرافقين للمرض يسبّبان مقاومة عابرة للإنسولين تكشف عن وجود الداء السكري لدى الفرد. مع العلم بأن معظم المصابين بـِ DM-I يلاحظ لديهم أضداد ذاتية لبروتينات الخلايا β.

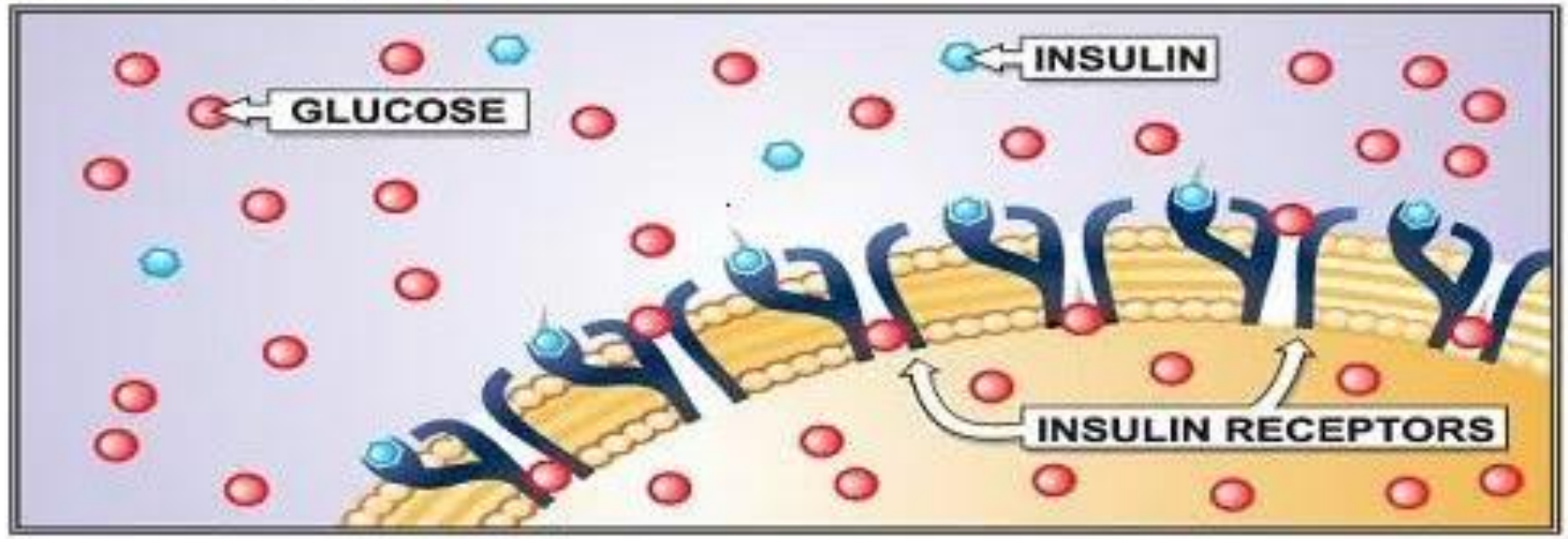
- تؤثر العوامل البيئية على تطور المرض أيضاً؛ فإذا كان أحد توأمين حقيقيين مصاباً، يكون احتمال حدوث المرض عند التوأم الآخر حوالي 50%.

- بما أن مرضى النمط الأول ينتجون كمية صغيرة من الإنسولين أو لا ينتجونه أبداً، فالمعالجة تعتمد على التعويض بإنسولين خارجي المنشأ.

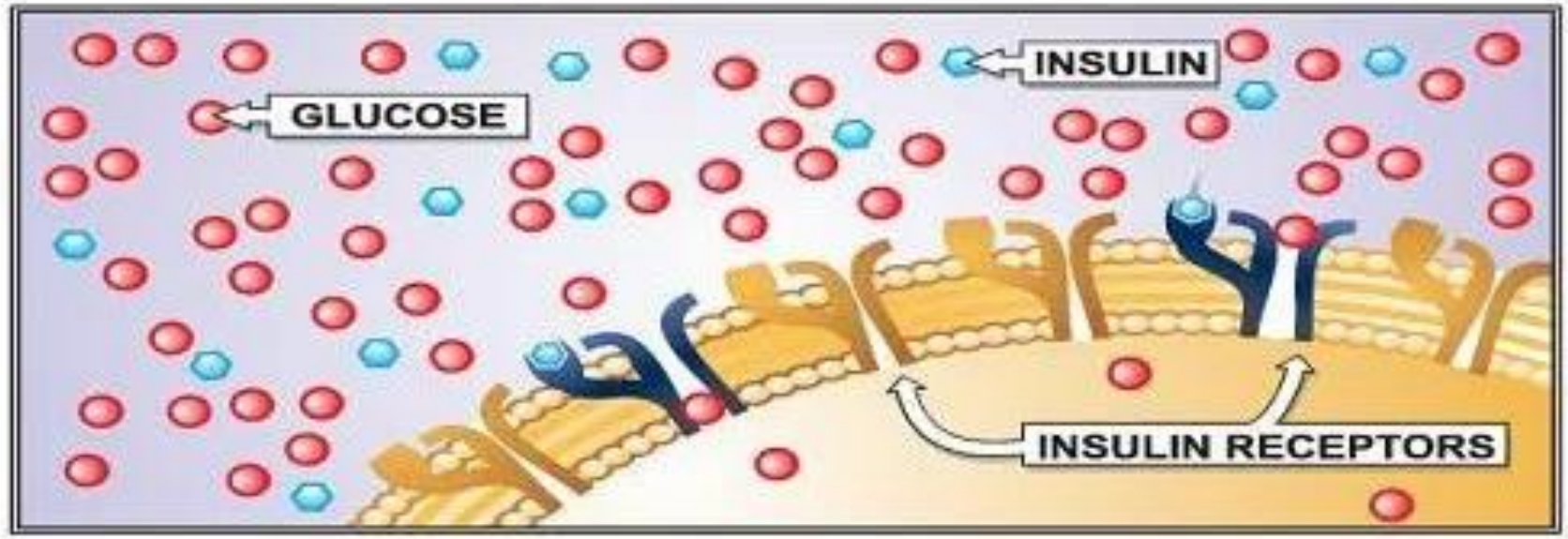
الداء السكري من النمط الأول Type II DM

- مسؤول عن **90%** من حالات الإصابة بالسكري ويصيب عادةً الأشخاص فوق سنّ الـ 40.
- تشكل السمنة Obesity عامل الخطورة الأكثر أهمية للنمط الثاني من السكري؛ حيث أن >80% من مرضى هذا النمط يعانون من السمنة.
- يتطور المرض عادة بشكل تدريجي بدون ظهور واضح للأعراض في البداية لذلك إما أن يتم تشخيصه بالصدفة عند إجراء فحص دم روتيني بوجود مستويات عالية من الغلوكوز فيه أو بعد أن يتطور المرض بشكل كاف لظهور الأعراض المميزة من تعدد البيلة والعطش والشرب الشديدين.
- يبدأ تطور المرض بحالة من مقاومة الإنسولين، فتصبح النسج التي كانت مستجيبة للإنسولين مقاومة له نسبياً وتحتاج إلى مستويات متزايدة من الإنسولين لإعطاء الإستجابة المناسبة.
- في البداية تتم المعاوضة عن مقاومة الإنسولين بزيادة إنتاجه من قِبَل خلايا β وقد يكون هذا كافياً في العديد من الحالات وفي حالات أخرى تفشل الخلايا في النهاية في جعل إنتاجها كافياً لسد الحاجة للإنسولين.
- على الرغم من أن المرضى هنا لديهم عادة مستويات إنسولين عالية في الدم إلّا أن هذه الكميات غير كافية للتغلب على مقاومة الإنسولين في النسج الهدف وغالباً ما يعود السبب في الفشل النهائي لخلايا β في المعاوضة إلى فقدان هذه الخلايا عن طريق الاستموات (الموت الخلوي المبرمج) أو بسبب النقص في تجديدها.
- بالتالي تصبح استجابة النسج الهدف غير كافية مما يؤدي إلى عدم توازن بين أفعال الإنسولين وأفعال الهرمونات المعاكسة له في التأثير مؤدياً إلى ارتفاع غلوكوز الدم واضطراب شحوم الدم Dyslipidemia.

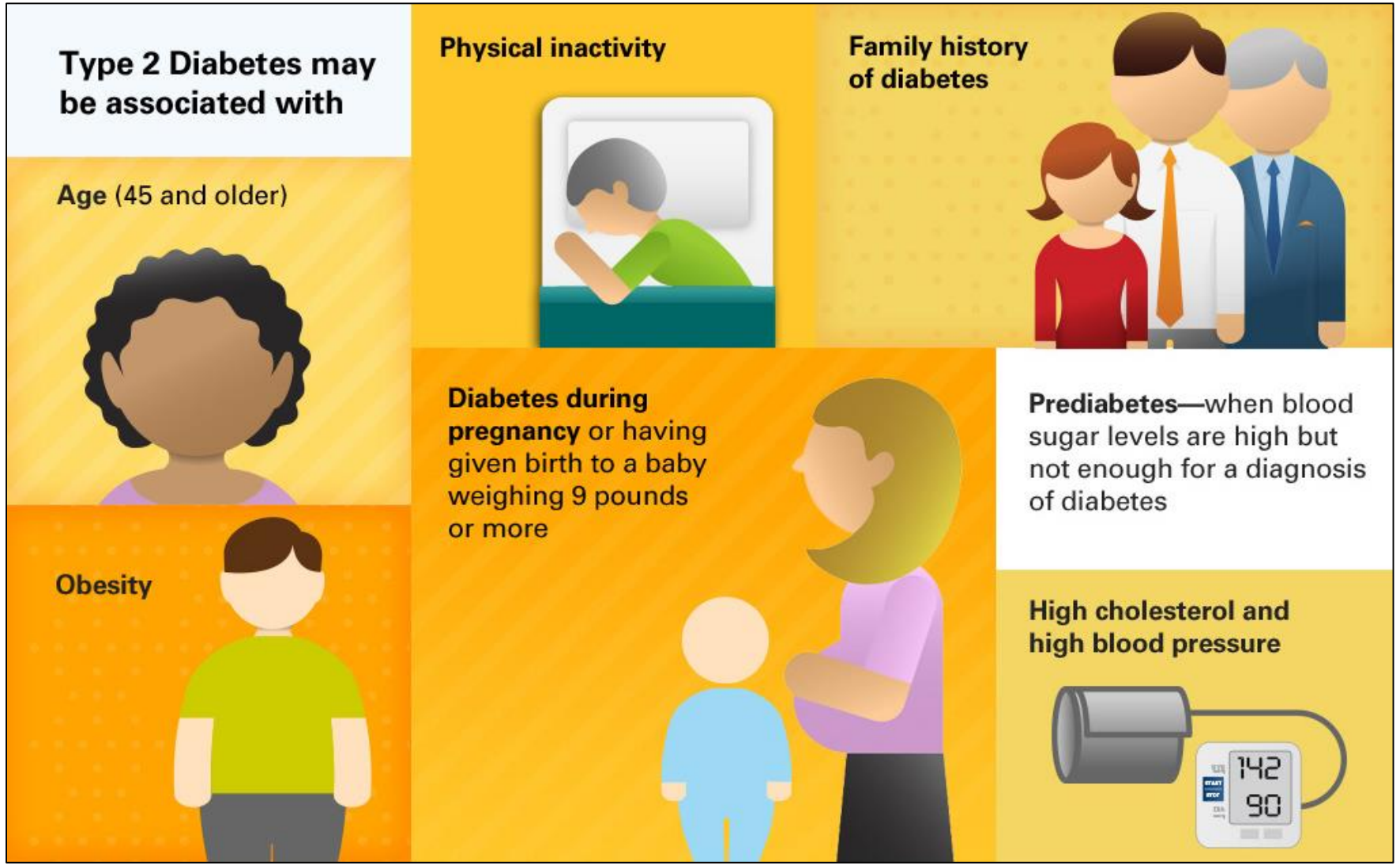
NORMAL CELL



INSULIN RESISTANT CELL



Risk factors of type-2 DM:



الأشخاص المؤهبون للإصابة بالنوع الثاني هم:
الذين تجاوزوا ال45 من العمر، الذين يعانون من البدانة، الغير نشيطين، الأشخاص الذين لديهم أشخاص سكريين من عائلتهم ، المدخنون، من يعاني من إرتفاع في الكولسترول وضغط الدم، الحوامل اللواتي أنجبن طفل يزن أكثر من 4 كيلوغرام.

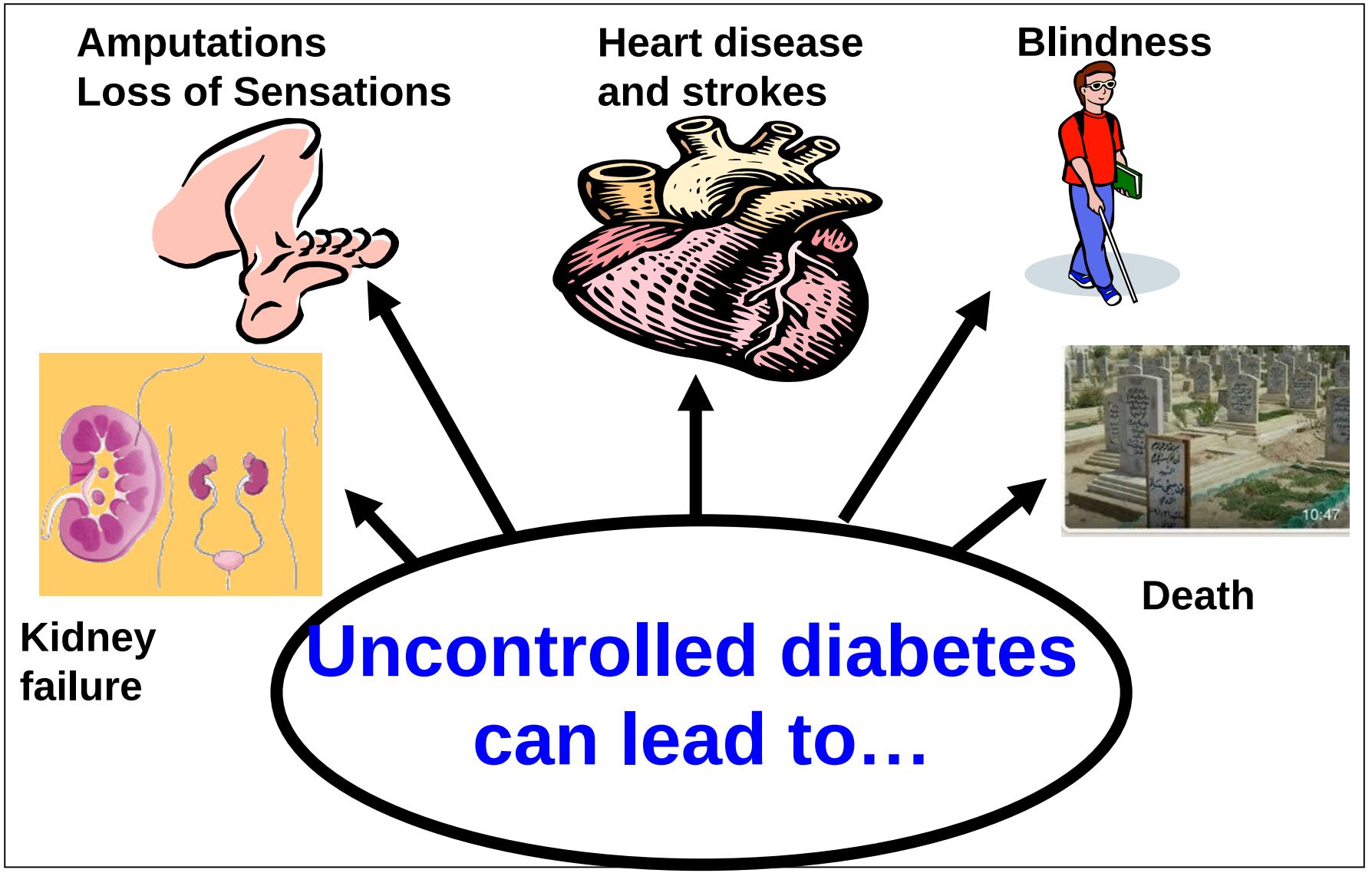
الداء السكري من النمط الأول Type II DM

- تشير الدراسات الحديثة إلى أن الجهاز المناعي يلعب دوراً هاماً في مقاومة الإنسولين، لكن الآلية لا تزال بحاجة للتوضيح. كما أن للتأهب الوراثي دور هام، حيث تم تحديد >40 مورثة يمكن أن يؤدي الخلل فيها إلى زيادة خطورة الإصابة بالسمنة أو مقاومة الإنسولين.
- بما أن المرضى قادرين على إنتاج الإنسولين فيمكن معالجتهم بالمستحضرات الفموية المتوفرة والتي تقوم بـ:
  I. التحكم بمستويات غلوكوز الدم عن طريق إبطاء امتصاص السكاكر من السبيل الهضمي أو
  II. زيادة إفراز الإنسولين من خلايا β المعثكلية أو
  III. زيادة حساسية الخلايا الهدف للإنسولين
- من الممكن لمرضى DM-II بعد فقدانهم جزءاً كبيراً من وظيفة الخلايا β أن يشابهوا مرضى DM-I سريرياً مما يستدعي معالجتهم بالإنسولين خارجي المنشأ.

Symptoms of diabetes

- الأعراض المتعارف عليها تقليدياً لمرض السكري هي زيادة التبول وزيادة العطش وبالتالي زيادة تناول السوائل وزيادة الشهية لتناول الطعام، زغللة في الرؤية، تنميل الأطراف، زيادة الزمن اللازم لتخثر الدم، كما يمكنه أن يسبب خمولا وتعبا مستمرا.
- ويمكن لهذه الأعراض أن تتطور سريعاً، خلال أسابيع أو شهور، في النمط الأول خصوصاً إذا كان المريض طفلاً.
- وعلى العكس من ذلك فإن تطور الأعراض في النمط الثاني أكثر بطأً وصعب الملاحظة بل ويمكن أن تكون غائبة تماما.
- ويمكن أن يسبب النمط الأول فقدانا سريعا للوزن ولكنه كبير، على الرغم من أن تناول المرضى للطعام يكون طبيعياً أو حتى زائداً
- وتظهر كل هذه الأعراض ماعدا فقدان الوزن في مرضى النمط الثاني الذين لا يولون المرض الرعاية الكافية.

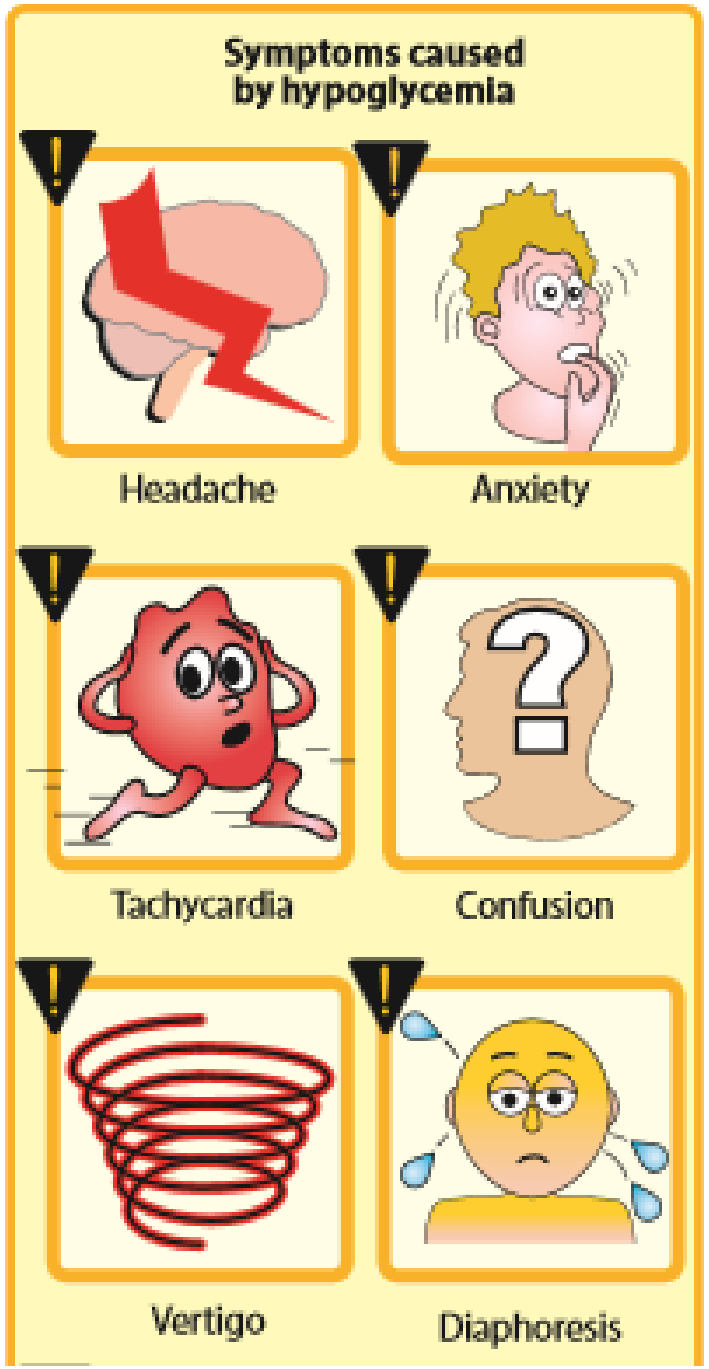
Long–term damage

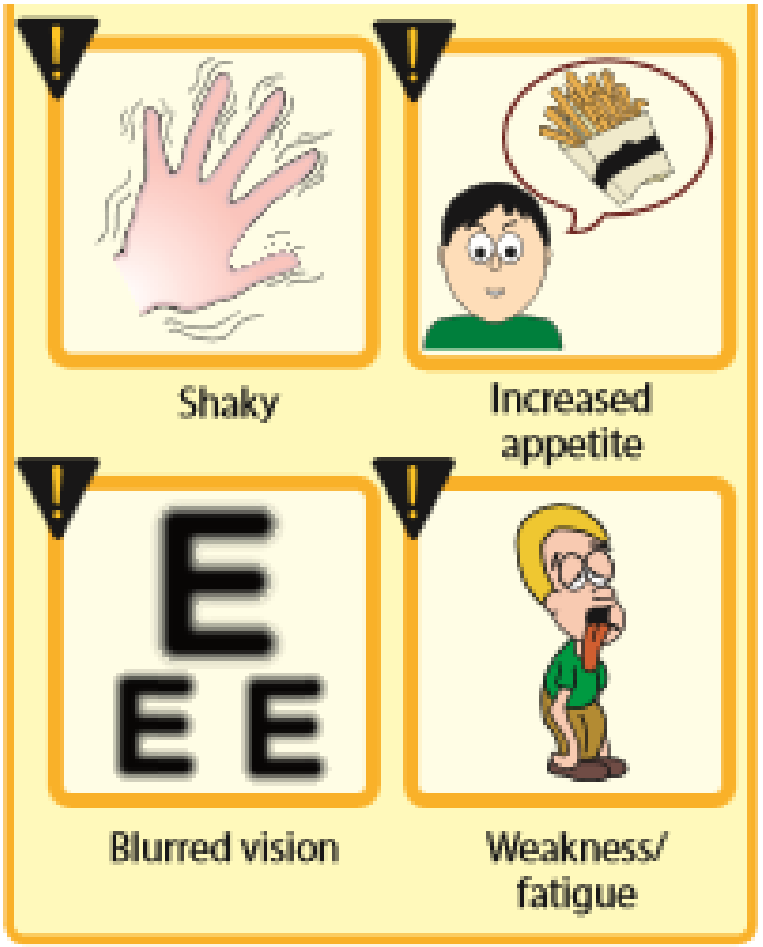


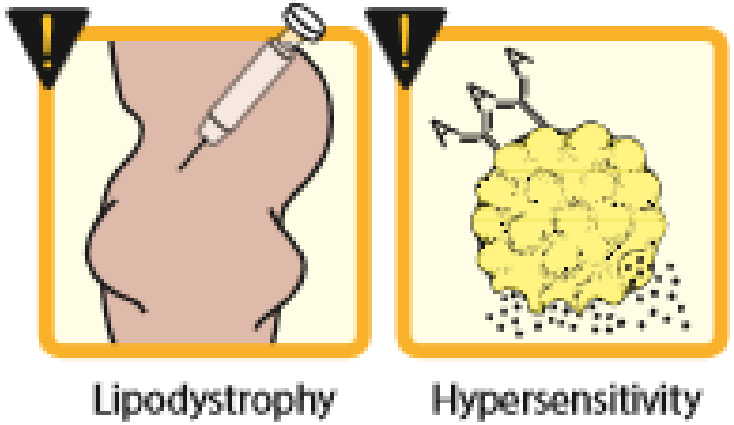
فرط إنسولين الدم Hyperinsulinemia

- هو أحد الأسباب الأساسية لهبوط ثلوكوز الدم Hypoglycemia وهي حالة خطيرة لأن الدماغ يحتاج إلى تزويد دائم بالثلوكوز ولا يمكنه الاعتماد على مصادر الطاقة البديلة كما في النسج المحيطة.
- لفرط إنسولين الدم عدة أسباب، أكثرها شيوعاً هو أخذ جرعة زائدة من الإنسولين خارجي المنشأ خلال العلاج.
- من التحديات الكبيرة في علاج نمطَيّ السكري هو ضبط وتعديل مستويات الثلوكوز بشكل كافٍ مع تجنب فرط الجرعة وهبوط ثلوكوز الدم.

Low Blood Sugar Symptoms *(hypoglycemia)*







أعراض هبوط سكر الدم في حال زيادة جرعة الإنسولين في الدم

Hypoglycemia

استراتيجيات علاج داء السكري

➢ الهدف الأساسي للعلاج الدوائي لمرض السكري هو إعادة المؤشرات السريرية إلى وضعها الطبيعي لتخفيض خطورة التعقيدات طويلة الأمد.

a. تكون المداخلة العلاجية بالنسبة لمرضى النمط الأول بـ:

تقديم كمية كافية من الإنسولين الخارجي للوصول بغلوكوز الدم إلى مستواه طبيعي Normoglycemia بدون إحداث هبوط في غلوكوز الدم. بالإضافة إلى ضرورة عكس الاستجابة الاستقلابية الناتجة عن الفعل غير المضبوط للهرمونات ذات التأثير المعاكس للإنسولين.

b. تكون المداخلة العلاجية بالنسبة لمرضى النمط الثاني عديدة الوجوه:

يجب على المرضى الذي يعانون من السمنة العمل على إنقاص وزنهم وزيادة ممارسة الرياضة لتحسين الحساسية للإنسولين

أما دوائياً فيتضمن العلاج المستحضرات الفموية التي تعمل على

I. إبطاء امتصاص الغلوكوز من الأمعاء باستخدام مثبطات α- غلوكوزيداز أو

II. زيادة إفراز الإنسولين من خلايا β باستخدام محفّزات إفراز الإنسولين Insulin Secretagogues مثل مركبات سلفونيل يوريا Sulfonylureas ومركّبات مِغليتينيد Meglitinides أو

III. زيادة حساسية النسج الهدف للإنسولين باستخدام مركبات ثيازوليدينديون Thiazolidinediones أو

IV. خفض الإنتاج الكبدي للغلوكوز باستخدام مركبات بيغوانيد Biguanides أو

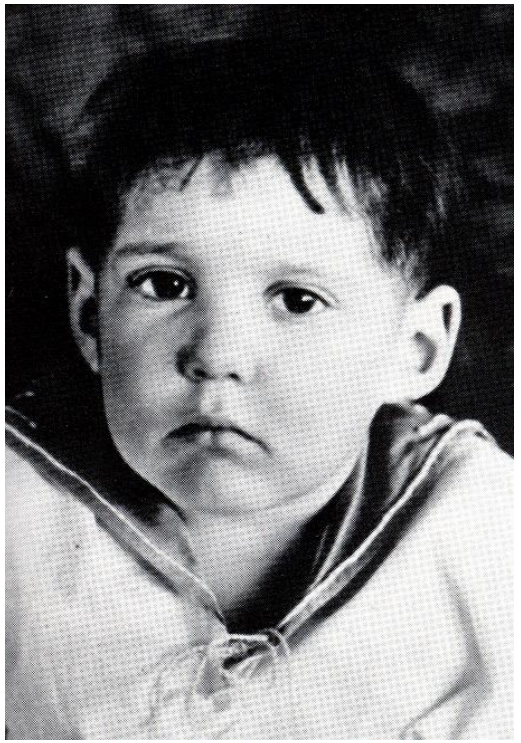
V. العِلاجات المتعلّقة بـالببتيد المشابه للغلوكاغون Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)

غالباً ما يُعالج المرضى بمشاركات دوائية من هذه المستحضرات باستخدام عدة استراتيجيات، إلّا أنّ بعض المرضى يحتاجون في النهاية إلى العلاج بالإنسولين خارجي المنشأ.

1. العلاج التعويضي بالإنسولين أو الإنسولين خارجي المنشأ
Insulin replacement: exogenous insulin

- The Miracle of Insulin

Patient J.L., December 15, 1922



February 15, 1923

جائزة نوبل في الطب والفيزيولوجيا 1923

Frederick Banting

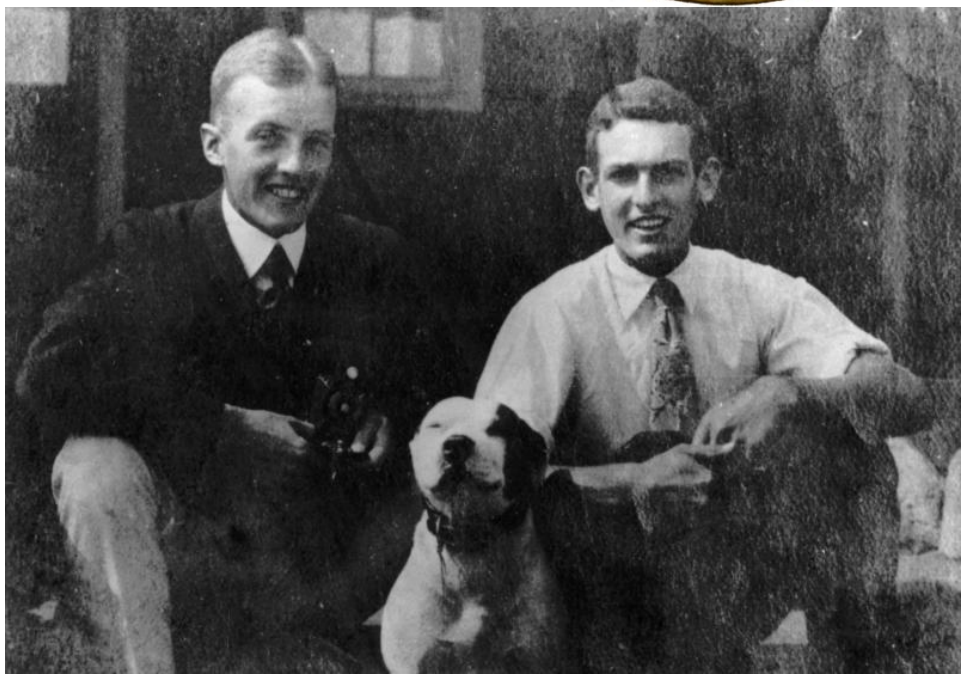
Charles Best

Pioneers of Diabetes

Nicolae Paulescu

James Collip

JRR MacLeod



1. العلاج التعويضي بالإنسولين أو الإنسولين خارجي المنشأ
Insulin replacement: exogenous insulin

- الإنسولين هو العلاج الوحيد لمرضى السكري من النمط الأول، كما أنه يُستخدم لمرضى النمط الثاني في حال لم تنجح الحمية والعلاجات الأُخرى في ضبط ارتفاع غلوكوز الدم.
- تُصنَّف مستحضرات الإنسولين بحسب بدء تأثيرها Onset of action، مدة تأثيرها Duration of action ومن أي كائن (إنسان أو خنزير أو بقرة أو خنزير/بقرة) تم استخراج الإنسولين وتحضيره (Species of Origin).
- يتم الاعتماد على تقنية الـDNA المأشوب والهندسة الوراثية في إنتاج الإنسولين البشري بكميات كبيرة في الزجاج *in vitro*. فعندما يتم إنتاجه بالإعتماد على جراثيم ***E.coli*** (يُسمى ***Humulin***) أما بالإعتماد على الخمائر yeast (يُسمى ***Novolin***).
- بما أن الإنسولين هو بروتين فهو معرّض للتخرب الأنزيمي السريع في جهاز الهضم ← غير فعّال كمركّب فموي ← يُعطى نموذجياً **حقناً تحت الجلد SC** (يمكن إعطاء بعض مستحضراته **حقناً وريدياً IV**).
- تعتمد سرعة امتصاص الإنسولين من موضع الحقن على انحلالية مستحضر الإنسولين وعلى الدوران الموضعي، وكلما كان امتصاص المستحضر سريعاً كلما كان بدء تأثيره أسرع وكلما قصرت مدة التأثير.

1. العلاج التعويضي بالإنسولين أو الإنسولين خارجي المنشأ
Insulin replacement: exogenous insulin

- تصنف مستحضرات الإنسولين ضمن 5 فئات (بحسب سرعة ومدة تأثيرها):

I. شديدة السرعة في التأثير Ultrarapid-acting: مثل **Insulin Lispro** (Humalog®) وهو مشابه بنيوي للإنسولين النظامي مع تبديل حمضين أمينيين. يُحقَن عادةً قبل 15 دقيقة من الوجبة (أو بعدها مباشرةً) لإعطاء التأثير في الوقت المناسب في حين يجب إعطاء المستحضرات الأبطأ تأثيراً قبل زمن من تناول الوجبة.

II. قصيرة المفعول Short-acting: سريعة التأثير لكن مدة تأثيرها قصيرة. مثل:

- **Regular Insulin** (HumulinR, NovolinR): مشابه بنيوي للإنسولين داخلي المنشأ يكون مستحضره على شكل محلول مضاف إليه شوارد زنك لزيادة الثباتية. يُحقَن تحت الجلد عادةً قبل 30-60 دقيقة من الوجبة (أو بعدها مباشرةً) للتحكّم بارتفاع سكر الدم التالي للوجبة ولخفض السكر بسرعة عند الحاجة. بما أنه سريع التأثير، فإذا لم يأكل المريض بعد الجرعة مباشرةً يمكن أن يحصل انخفاض سكر دم. يمكن أن يُحقَن **IV وخاصةً في حالة السُبات السكري diabetic coma أو الحالات الإسعافية لارتفاع سكّر الدم**.

- **Semi-lente Insulin**: مستحضَر معلَّق نصف بلّوري semicrystalline suspension للإنسولين مع الزنك. مدّة تأثيره قصيرة لكنها أطول من مدة تأثير **Regular insulin**. استخدامه غير شائع لكن يمكن حقنه تحت الجلد عند الحاجة إلى خفض سكر الدم بشكلٍ سريع (التحكم بارتفاع سكر الدم التالي للوجبة أحياناً)، ما عدا حالة السُبات السكري أو الحالات الإسعافية حيث يكون **Regular insulin** هو الدواء المفضَّل. ويمكن مشاركته مع Lente insulin. لا يمكن إعطاؤه IV.

1. العلاج التعويضي بالإنسولين أو الإنسولين خارجي المنشأ
Insulin replacement: exogenous insulin

III. متوسطة أمد المفعول Intermediate-acting: مثل:

- **NPH-insulin** (HumulinN, NovolinN): مستحضَر معلَّق بلّوري للإنسولين البَشَري المأشوب مضافاً إليه **الزنك** و**البروتامين** لإطالة زمن امتصاصه لأنه يشكل معه معقّدا حتى تقوم أنزيمات البروتياز بتفكيك البروتامين عن الإنسولين. يُحقن تحت الجلد فقط مرتين يومياً (صباحاً ومساءً) عادةً. يمكن مزجه مع مستحضر Insulin Regular عند الحاجة.
- **Lente Insulin** (HumulinL, NovolinL): مستحضَر معلَّق بلّوري للإنسولين المزيج من المركبين (**70%Ultralente+30%Semilente**) مع الزنك في وقاء أسيتات ← أسرع تأثيراً من **Ultralente** وأبطأ من **Semilente** ← يُعتبر سريع التأثير لكن مدة تأثيره متوسطة. يُحقَن تحت الجلد فقط مرة يومياً عادةً، لكن لا يجب استخدامه في حالة السُّبات السكّري أو في الحالات الإسعافية.

IV.مديدة المفعول Long-Acting: بطيئة التأثير لكن مدة تأثيرها طويلة مثل:

- **Ultralente Insulin** (HumulinU): مستحضر معلّق بلّوري للإنسولين البَشَري المأشوب مع الزنك في وقاء أسيتات مما يؤخر بدء تأثير الإنسولين (4-8 ساعات). يُحقَن تحت الجلد فقط مرّة أو مرتين يومياً، لكن لا يجب استخدامه في حالة السُّبات السكّري أو في الحالات الإسعافية.
- **Insulin Glargine** (Lantus®): مستحضَر محلول للإنسولين البَشَري المأشوب، يتميز بأن مدة تأثيره طويلة (تصل إلى 24 ساعة) وتحرره ثابت بدون إعطاء ذروة Peak. يُحقَن تحت الجلد فقط مرّة واحدة يومياً عند وقت النوم، ولا يجوز مزجه مع أي مستحضر إنسولين آخر.

Types of injected insulin

Insulin type/action (appearance)	Brand names (generic name in brackets)	Basal/bolus	Dosing schedule
Rapid-acting analogue (clear) Onset: 10–15 minutes Peak: 60–90 minutes Duration: 4–5 hours	Humalog® (insulin lispro) NovoRapid® (insulin aspart)	Bolus	Usually taken right before eating or to lower high blood glucose
Short-acting (clear) Onset: 0.5–1 hour Peak: 2–4 hours Duration: 5–8 hours	Humulin®-R Novolin®ge Toronto	Bolus	Taken about 30 minutes before eating, or to lower high blood glucose
Intermediate-acting (cloudy) Onset: 1–3 hours Peak: 5–8 hours Duration: up to 18 hours	Humulin®-N Novolin®ge NPH	Basal	Often taken at bedtime, or twice a day (morning and bedtime)
Extended long-acting analogue (Clear and colourless) Onset: 90 minutes Peak: none Duration: 24 hours	Lantus® (insulin glargine) Levemir® (insulin detemir)	Basal	Usually taken once or twice a day
Premixed (cloudy) A single vial contains a fixed ratio of insulins (the numbers refer to the ratio of rapid- or fast-acting to intermediate-acting insulin in the vial)	Humalog® Mix 25™ Humulin® (20/80, 30/70) Novolin®ge (10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50)	Combination of basal and bolus insulins	Depends on the combination

V-Ultra-long acting:

الإنسولين شديد طويل أمد التأثير

Degludec®

Onset: 30–90 minutes

Duration 48 hours

- Mix between these forms in order to reach *Basal-Bolus strategy*

زمن ومدة التأثير للإنسولين الطبيعي ومشابهات الإنسولين NPH: neutral protamine Hagedom

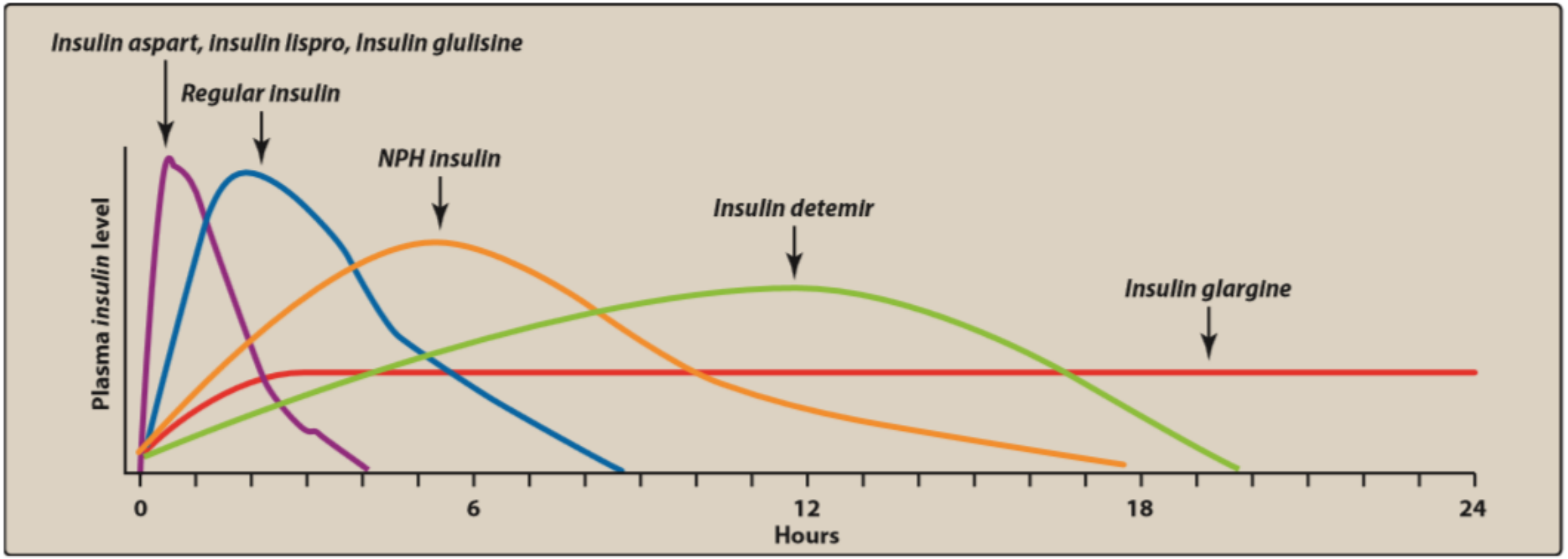


Figure 25.7

Onset and duration of action of human *insulin* and *insulin* analogs. NPH = neutral protamine Hagedorn.

1 x 10 ml vial
VL7510
Humalog
100 U/ml
solution for injection in vial
Insulin lispro (rDNA origin)
100 U/ml (3.5 mg/ml)
Subcutaneous and intravenous use.
Rx
100
Lilly
10 ml (3.5 mg/ml)
Humalog
solution for injection in vial
Insulin lispro

NDC 0169-1835-11
Novolin
L
Lente
Human Insulin Zinc Suspension (recombinant DNA origin)
100 units/ml
Novolin
L

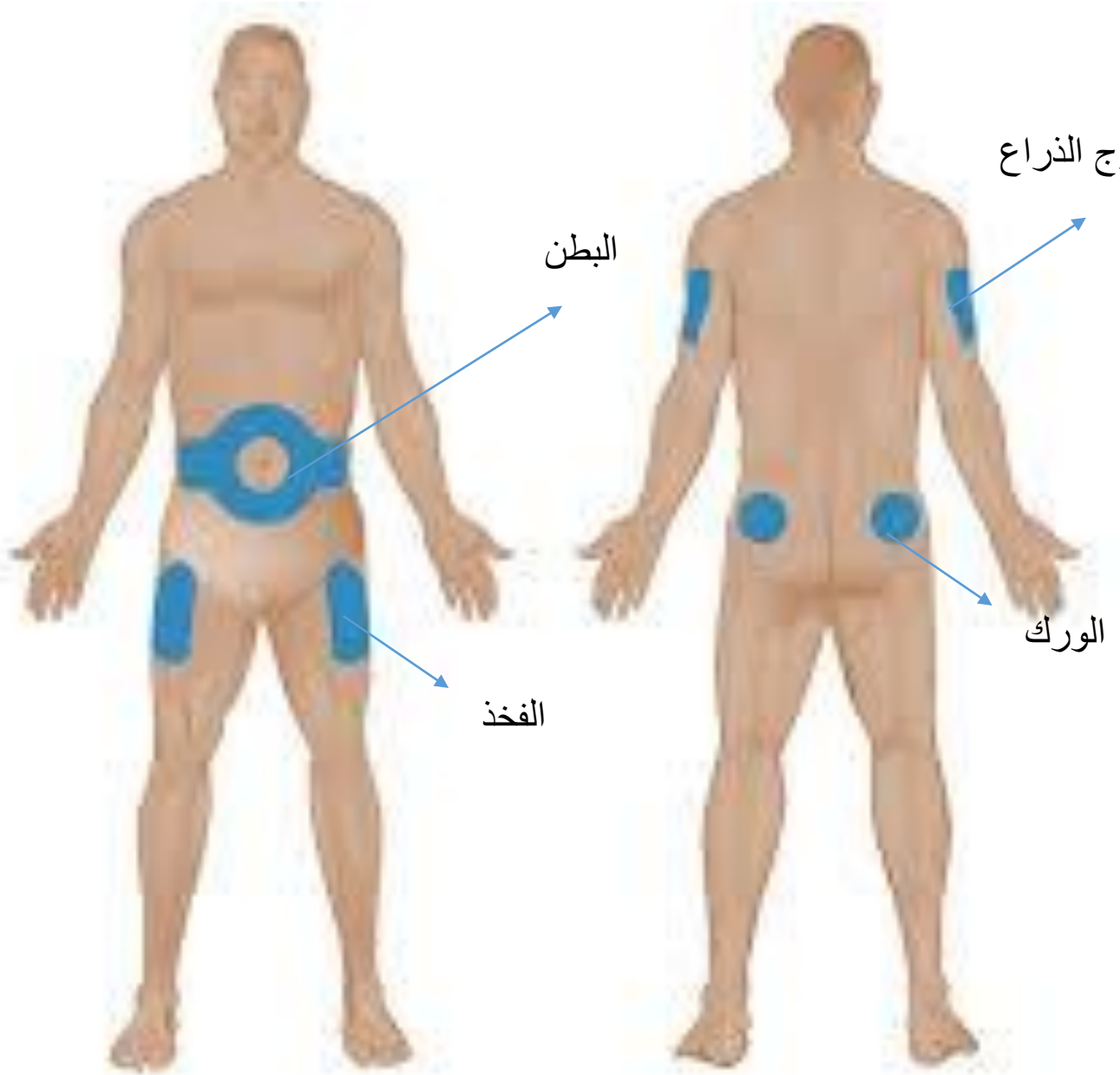
5 x 3.0 mL Kartuş
HK0219
Humulin
100 IU/mL
R
SOLÜSYON İÇEREN KARTUŞ
Regüler
Nötral
Lilly
Humulin R

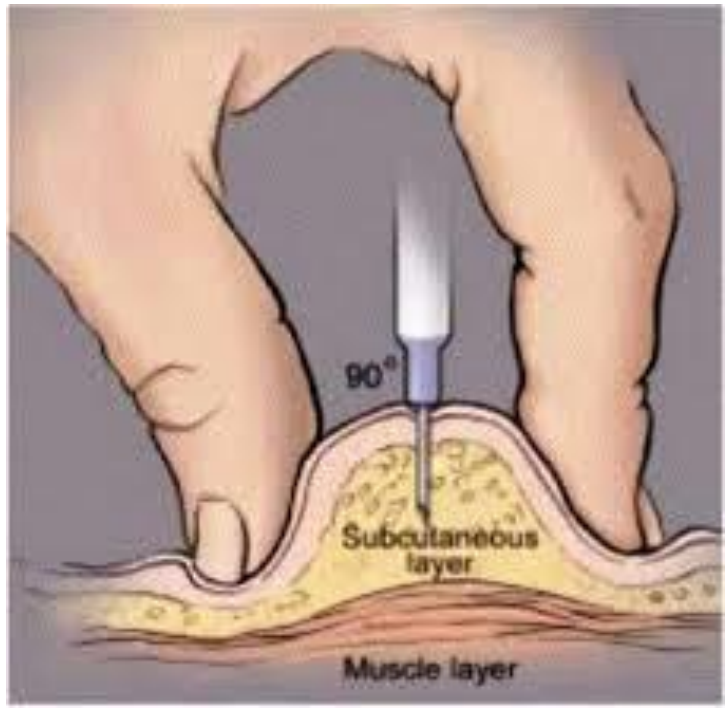
Lilly
Humulin U
ULTRALENTE
human insulin (rDNA origin)
extended zinc suspension
U-100
Humulin U

LANTUS
Lantus
100 U/mL
Lantus SoloStar
insulin glargine (rDNA origin) injection
100 units/mL (U-100)
Rx ONLY

Lilly
Humulin 70/30
70% human insulin isophane suspension
30% human insulin injection (rDNA origin)
U-100
Humulin 70/30

مواقع حقن الإنسولين تحت الجلد





الإنسولين الإنشاقي

Inhaled dry powder of insulin

- إنسولين سريع التأثير يؤخذ قبل الطعام مباشرة
- الإنسولين متواجد داخل حبيبات ميكروية دقيقة على شكل بودرة متواجدة في مخزن في الجهاز الذي يشبه الجهاز الانشاقي لمرضى الربو.
- يجب مشاركته بإنسولين طويل الأمد
  - التجربة الأولى كانت بأوكزوبرا لـ Pfizer الذي نال قبول الـ FDA في 2006 والذي توقفت الشركة عن إنتاجه في 2007
  - المنتج الثاني كان لمانكايند أفريز الذي نال قبول الـ FDA بعد محاولتين باءتا الفشل، الموزع الرسمي Aventis

- من التأثيرات الجانبية: انخفاض بسكر الدم، ألم في الصدر، سعال، صعوبة في التنفس، نقص في النشاطات الرئوية.

للاطلاع على آلية العمل للإنسولين الإنشاقي
https://www.youtube.com/watch?v=vU1gVsul0ME

Exubera® Pfizer

Approved by the FDA in 2006 - 2007

Afrezza® Mannkind

Approved by the FDA in 2014-now

- وافقت FDA على المنتج شريطة وضع المعلومات التالية:

- لهذا المنتج خطر تضيق القصبات عند مرضى الانسداد الرئوي المزمن
- يحظر استخدامه عند مرضى الربو ومرضى الانسداد الرئوي المزمن
- يحظر استخدامه عند المدخنين
- يطلب مجموعة من الفحوصات قبل استخدامه

afrezza
(insulin human) Inhalation Powder

AFREZZA® REMS

FDA Required REMS Safety Information

- **Risk of acute bronchospasm in patients with chronic lung disease**
  - Acute bronchospasm has been observed in patients with asthma and COPD using AFREZZA
- **Contraindicated in patients with chronic lung disease such as asthma or COPD**
- **Need to evaluate all patients for lung disease before starting AFREZZA**

  Before initiating AFREZZA, perform
  - a detailed medical history
  - physical examination, and
  - spirometry (FEV_1)

1. العلاج التعويضي بالإنسولين أو الإنسولين خارجي المنشأ
Insulin replacement: exogenous insulin

ملاحظات:

- إن استراتيجيات إعطاء الإنسولين (المستحضر؟ الجرعة؟ التكرارية؟) يتم "تفصيلها" لكل مريض على حِدة حتى أنه يتم ضبطها غالباً على أساس يومي بحسب نشاط المريض، حجم الوجبة وتركيبها ومستويات غلوكوز الدم.
- تكمن الخطورة الأساسية للعلاج بالإنسولين في أن إعطاءه بغياب متناول كربوهيدرات كافٍ يمكن أن يؤدي إلى هبوط غلوكوز الدم، لذلك يجب أن يعي مرضى النمطين الأول والثاني ضرورة عدم الإفراط في الجرعة.
- في مرضى DM-II تكون مقاومة الإنسولين في العضلات والكبد أشد منها في الخلايا الشحمية لذلك فإن الإنسولين يخزن الحريرات بشكل أساسي في النسج الشحمية وغالباً ما يؤدي علاج المرضى المقاومين للإنسولين (خاصةً المصابين بالسمنة من الأساس) إلى زيادة الوزن.

2. مثبطات امتصاص الغلوكوز المعوي أو مثبطات α-غلوكوزيداز

Inhibitors of intestinal glucose absorption: α-glucosidase inhobitors

➢ تُسمى شعبياً "**حاصرات النشاء Starch Blockers**" وهي عبارة عن مشابهات للكربوهيدرات لكنها ترتبط بقوة أكبر بـ 1000 مرة من الكربوهيدرات الغذائية بأنزيمات **α- غلوكوزيداز المعوية** (مالتاز، إيزومالتاز، سكراز وغلوكوأميلاز) التي تساعد في امتصاص الكربوهيدرات عن طريق تفكيك الكربوهيدرات المعقدة لإعطاء الغلوكوز.

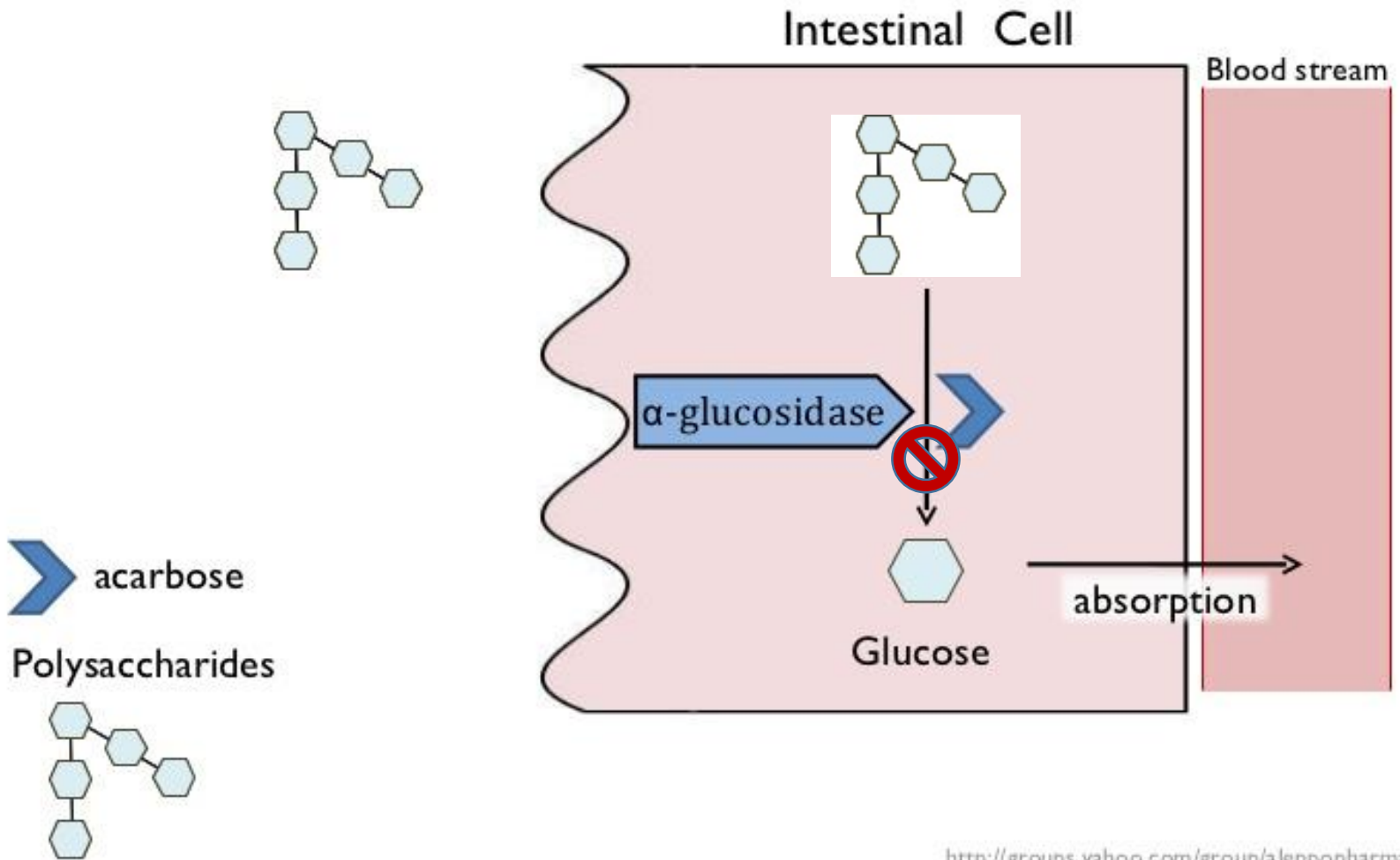
آلية العمل: تثبيط أنزيمات α- غلوكوزيداز المعوية بشكل عكوس ← إطالة زمن امتصاص الكربوهيدرات مثل النشاء والدكسترين والسكاريدات الثنائية + زيادة المساحة المعوية المتاحة للامتصاص لأن الكربوهيدرات التي كانت ستُمتص في الجزء المعوي العلوي سوف تُمتص عوضاً عن ذلك وبكميات أصغر على امتداد الأمعاء الدقيقة ← تساعد هذه الأدوية على إنقاص التركيز الأعظمي لغلوكوز الدم بعد الوجبة ← تكون فعّالة فقط عند أخذها مع الوجبات.

➢ ***Acarbose*** (Precose®) و***Miglitol*** (Glyset®) هما مثبطا α- غلوكوزيداز لهما نفس التأثير، وعند استخدامها كعلاج أحادي تؤدي إلى خفض غلوكوز الدم بعد الوجبة بمقدار 40-50ملغ/دسل ولا تؤدي إلى هبوط غلوكوز الدم. كما يمكن استخدام هذه المركبات كعلاج مساعِد للحِمية والرياضة أو أن تُشارَك مع أدوية أخرى مثل (***insulin***، ***metformin***، ***sulfonylureas***) لعلاج DM-II. تُعطى فموياً 3 مرّات/يومياً مع بداية الوجبة (مع أوّل قضمة).

➢ يكون استخدامها مفيداً جداً لدى المرضى الذين يعانون من فرط غلوكوز الدم بشكل أساسي بعد الوجبات، وأيضاً لدى المرضى حديثي العهد والذين لديهم ارتفاع غلوكوز دم متوسط.

✖ **أهم تأثيراتها الجانبية:** تطبّل بطن، غازات، انزعاج بطني وإسهال ناتجة عن الغاز المتحرّر من فعل الجراثيم على الكربوهيدرات غير المهضومة بعد وصولها إلى المعي الغليظ، إلا أن هذه التأثيرات تتناقص مع استمرار استخدام المثبطات. يمكن أن تسبّب انخفاض سكّر دم عند إعطائها بالمشاركة مع خافِضات سكر أخرى وليس كعلاج أحادي.

Mechanism of Action of alpha-Glucosidase Inhibitors



http://groups.yahoo.com/group/aleppopharmacy16/

3. محفزات إفراز الإنسولين: مركبات سلفونيل يوريا ومغليتينيد
Insulin secretagogues: Sulfonylureas and Meglitinides

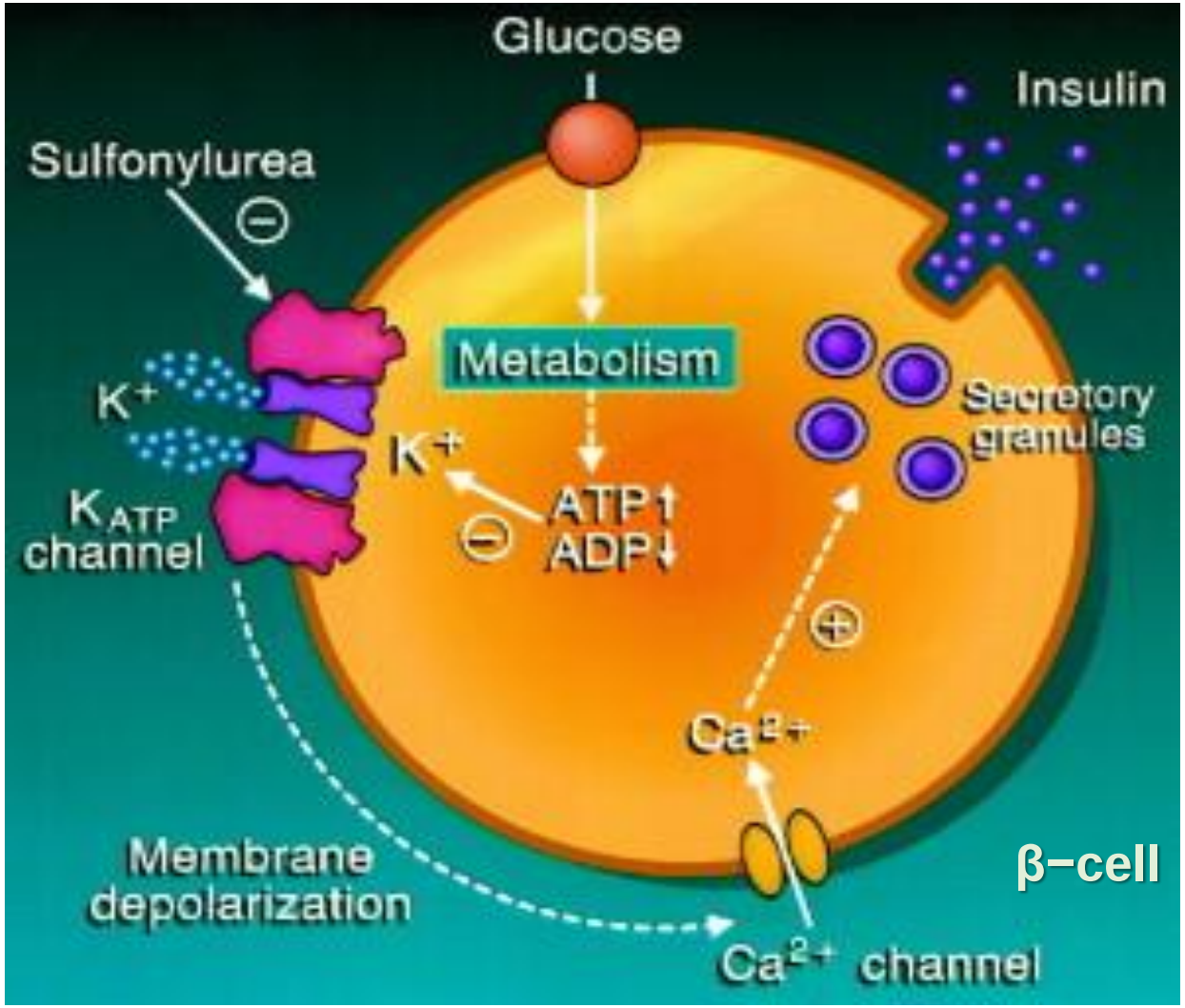
I. **Sulfonylureas:** تحفّز هذه المركبات تحرّر الإنسولين من خلايا β المعتكلية إلى الدوران ← الوصول إلى مستويات إنسولين كافية للتغلب على مقاومة الإنسولين. كما يمكن أن تُنقِص معدّل الإنتاج الكبدي للغلوكوز.

- تُعطى هذه المركبات فموياً وتُستقلب عن طريق الكبد. وهي فعّالة وآمنة الاستخدام ورخيصة لكن تأثيرها الجانبي الأساسي هو **هبوط غلوكوز الدم** الناتج عن زيادة إفراز الإنسولين ← يجب أخذ الحيطة عند المرضى الذين لا يميزون أو يستجيبون بشكل صحيح لهبوط غلوكوز الدم (حالات التقدم في العمر والتبدلات في الحالة العقلية).
- يمكن أن تؤدي إلى اكتساب الوزن بسبب زيادة تأثير الإنسولين على النسج الشحمية ← غير ملائمة للمرضى الذين يعانون من السمنة وباستثناء هؤلاء المرضى فهي تُعدّ المكوّن الأساسي في خطّة علاج مرضى **DM-II**.
- مركبات الجيل الثاني من السلفونيل يوريا أكثر فعالية من مركبات الجيل الأول ← تُعطى بجرعات أقل.

- مركبات الجيل *الأول*: ***Acetohexamide*** (Dymelor®)، ***Chlorpropamide*** (Diabinese®)، ***Tolazamide*** (Tolinase®) و ***Tolbutamide*** (Orinase®).
- مركبات الجيل *الثاني*: ***Glimepiride*** (Amaryl®)، ***Glipizide*** (Glucotrol®)، ***Glibenclamide*** (Diabeta®)، ***Gliclazide*** (Diamicron®) و ***Gliquidone*** (Glurenorm®).

- تُعطى هذه المركّبات عادةً مرّة واحدة/يومياً مع طعام الفطور أو مع أول وجبة رئيسيّة في اليوم.
- أهم تأثيراتها الجانبيّة: يمكن حدوث غثيان، إقياء وانزعاج مَعِدي.

Mechanism of action of Sulfonylureas and Miglitinid



3. محفزات إفراز الإنسولين: مركبات سلفونيل يوريا ومغليتينيد
Insulin secretagogues: Sulfonylureas and Meglitinides

II. **Meglitinides:** تحفّز هذه المركبات أيضاً على تحرّر الإنسولين من خلايا β المعثكلية إلى الدوران ← الوصول إلى مستويات إنسولين كافية للتغلب على مقاومة الإنسولين.

- تتمتع بنفس صفات مركبات السلفونيل يوريا من حيث الامتصاص والاستقلاب والتأثيرات الجانبية. أهمّها:

✚ ***Nateglinide*** (Starlix®): يُستخدَم في علاج **DM-II** إما كعلاج أحادي أو بالمشاركة مع ***metformin***. يُعطى فموياً 3 مرّات/يومياً عادةً قبل 1-30 دقيقة من تناول كل وجبة رئيسيّة.

✖ **أهم تأثيراته الجانبية:** يمكن أن يؤدي إلى زيادة وزن، كما يمكن أن يسبّب انخفاضاً في سكّر الدم وخاصّةً في حال تناوله مع غيره من خافِضات السكّر.

✚ ***Repaglinide*** (Prandin®): يُستخدَم في علاج **DM-II** إمّا كعلاج أحادي أو بالمشاركة مع ***metformin*** أو ***TZD***. يُعطى فموياً 2-4 مرّات/يومياً قبل 1-15 دقيقة من تناول الوجبة.

✖ **أهم تأثيراته الجانبية:** يمكن أن يؤدي إلى زيادة وزن، إسهال وألم مفاصل. يمكن أن يحدث انخفاض سكّر الدم وخاصةً عند تناوله مع غيره من خافِضات السّكّر.

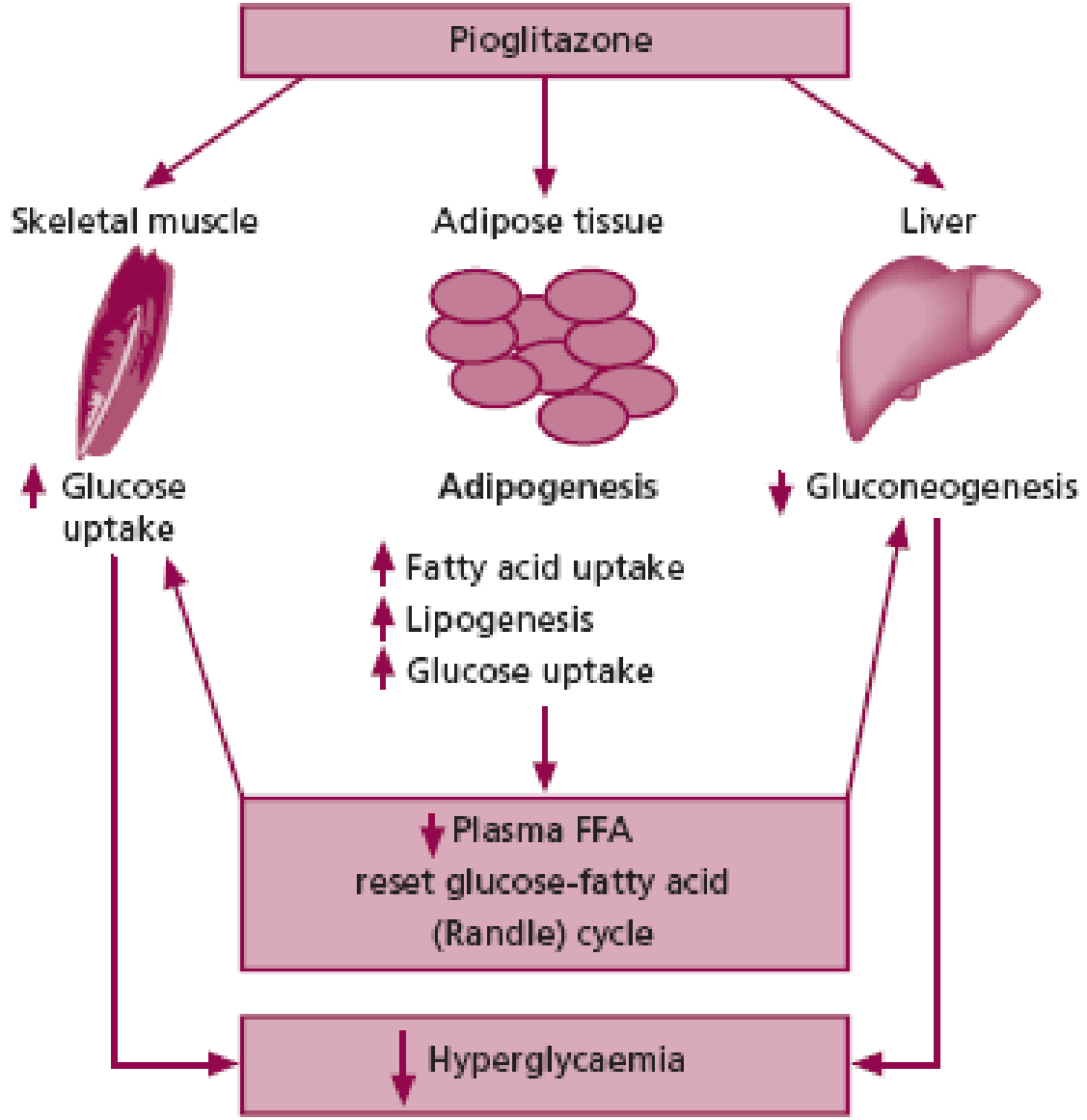
4. محسسات الخلايا للإنسولين: مركبات ثيازوليدينديون
Insulin sensitizers: Thiazolidinediones (TZD)

Thiazolidinediones (TZD): هي مستحضرات فموية جديدة نسبياً لعلاج النمط الثاني من السكري. صرّحت الـFDA باستخدام المركبين ***Rosiglitazone*** (Avandia®) و ***Pioglitazone*** (Actos®).

آلية العمل: لا تؤثر على إفراز الإنسولين لكنها تعزّز فعله في النسج الهدف (الكبد والعضلات والنسج الشحمية) من خلال عملها كشادّات للمستقبل النووي **PPARγ** ← تفعيل انتساخ مجموعة من الجينات المؤثّرة باستقلاب الغلوكوز والليبيدات ← التقاط الحموض الدسمة وتخزينها في النسج الشحمية وليس في الكبد والنسج العضلية ←↓المحتوى الشحمي في الكبد والنسج العضلية ←↑ حساسيّة هذه النسج لفِعل الإنسولين.

- تُعطى فموياً مرّة أو مرّتين يومياً مع أو بدون طعام. ويمكن أن تُستخدَم كعلاج أحادي أو بالمشاركة مع ***metformin*** أو ***sulfonylureas***.
- أثبتت هذه المركبات فعاليتها ـ إلى جانب معالجة **DM-II** ـ في علاج المتلازمات المرافقة لمقاومة الإنسولين/فرط إنسولين الدم مثل **PCOS**.
- تؤدي إلى اكتساب الوزن وإلى خفض الشحوم الثلاثية والحموض الدسمة الحرة في الدوران، لكنها لا تزيد مستويات الإنسولين ← لا تسبب هبوط غلوكوز الدم.

Mechanism of action of TZD



5. خافضات إنتاج الغلوكوز الكبدي: مركبات بيغوانيد
Reducers of Hepatic Glucose Production: Biguanides

Biguanides: خفض إنتاج الغلوكوز في الكبد من خلال تفعيل أنزيم AMPK (أحد أنزيمات البروتين كيناز)← تثبيط اصطناع الغلوكوز + تثبيط اصطناع الحموض الدسمة + تثبيط اضطناع الكولّسترول. بالإضافة إلى تحسين إلتقاط الغلوكوز في النسج المحيطية (بآلية غير معروفة بعد).

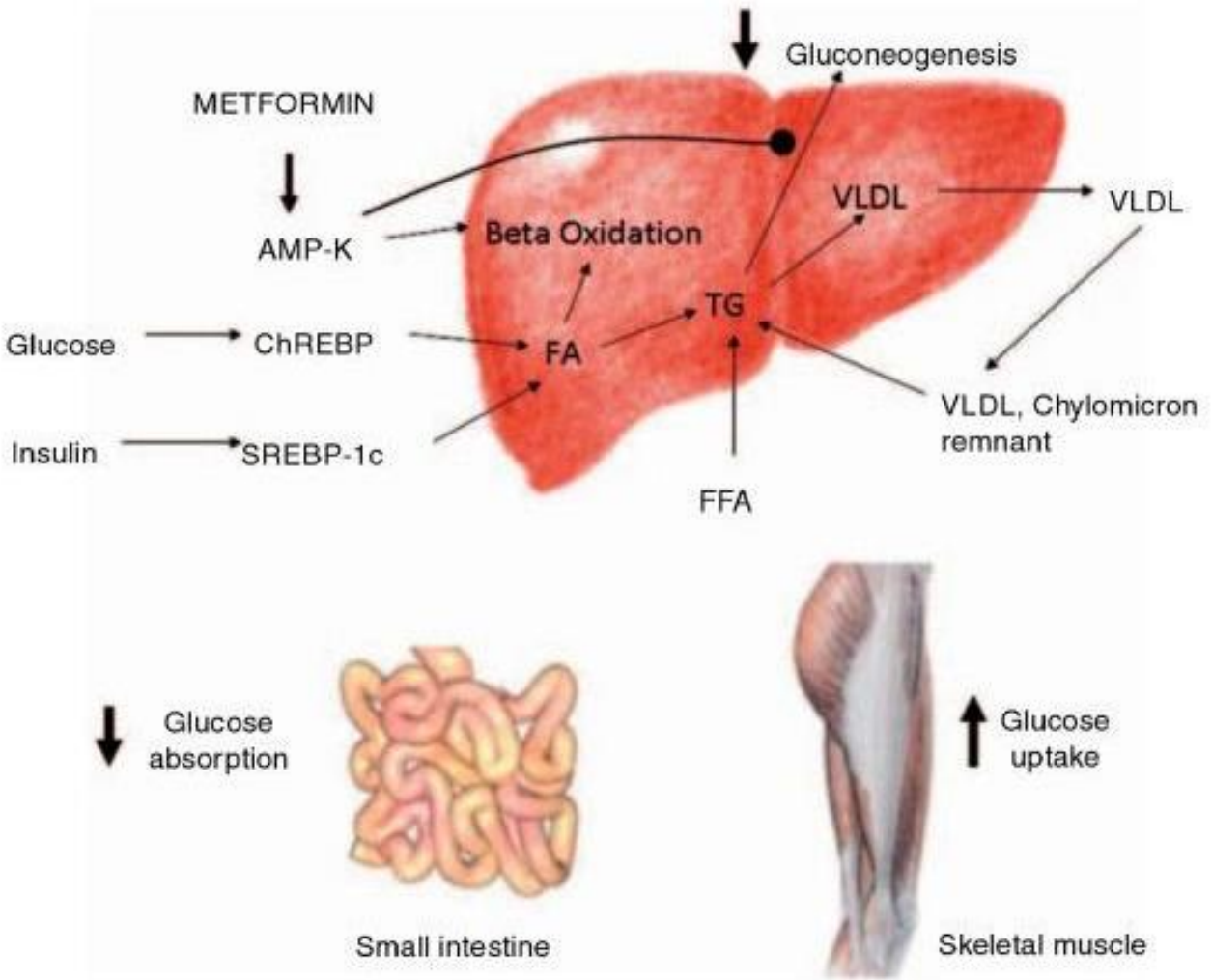
- غالباً ما تسبب هذه المركبات انزعاجاً هضمياً يكون عابراً عادةً ويمكن تخفيفه عن طريق معايرة الجرعة، إلّا أن العرض الأكثر خطورة هو الحُماض اللبني Lactic acidosis لأنها تنقِص من استهلاك الحموض الاستقلابية عبر سبل اصطناع الغلوكوز مما يؤدي إلى تراكم حمض اللبن بكميات خطيرة لدى المرضى.
- لا تؤثر مركبات Biguanide على إفراز الإنسولين ولا تؤدي إلى هبوط غلوكوز الدم لكنها تترافق مع انخفاض ليبيدات المصل وخسارة الوزن كما أنها مفيدة في علاج الحالات المرافقة لمقاومة الإنسولين وفرط إنسولين الدم.

✚ ***Metformin*** (Glucophage®) هو مركّب البيغوانيد الوحيد المرخَّص باستخدامه حالياً. يُعطى مع حِمية غذائية مناسِبة وممارسة الرياضة كما يمكن مشاركته مع خافِضات أُخرى لسكر الدم لعلاج مرضى DM-II.

- يمكن أيضاً أن يُستخدم في علاج PCOS وأيضاً في حالات عدم انتظام الدورة الشهرية ولزيادة الخصوبة.
- يُعطى فموياً 1-3 مرّات/يومياً عادةً مع الوجبات.

✖ **أهم تأثيراته الجانبية:** غثيان، إقياء، انزعاج مَعدي وطعم مَعدني في الفم. يمكن أن يؤدي إلى حالة نادرة لكن خطيرة هي الحُماض اللبني غالباً ما تظهر عند مرضى الكبد والكلية.

Mechanism of action of Biguanides

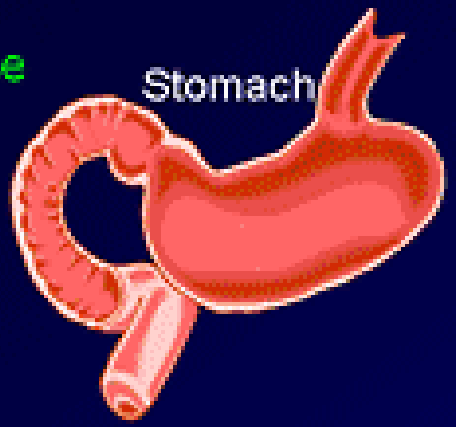


Oral Therapy for Type 2 Diabetes: Sites of Action

Secretagogues:
Sulfonylureas
Miglitinide

α-Glucosidase inhibitors

Inhibit carbohydrate breakdown



Pancreas

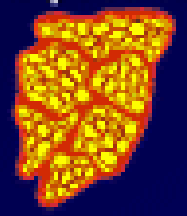
Stimulate insulin secretion

Muscle

MET
TZDs

↑ Glucose metabolism

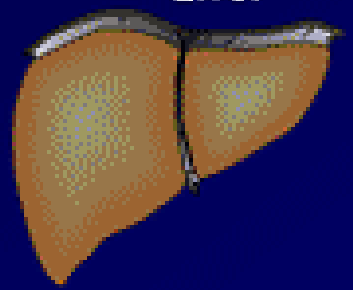
Adipose tissue



TZDs

↑ Glucose intake
↓ FFA output

Liver



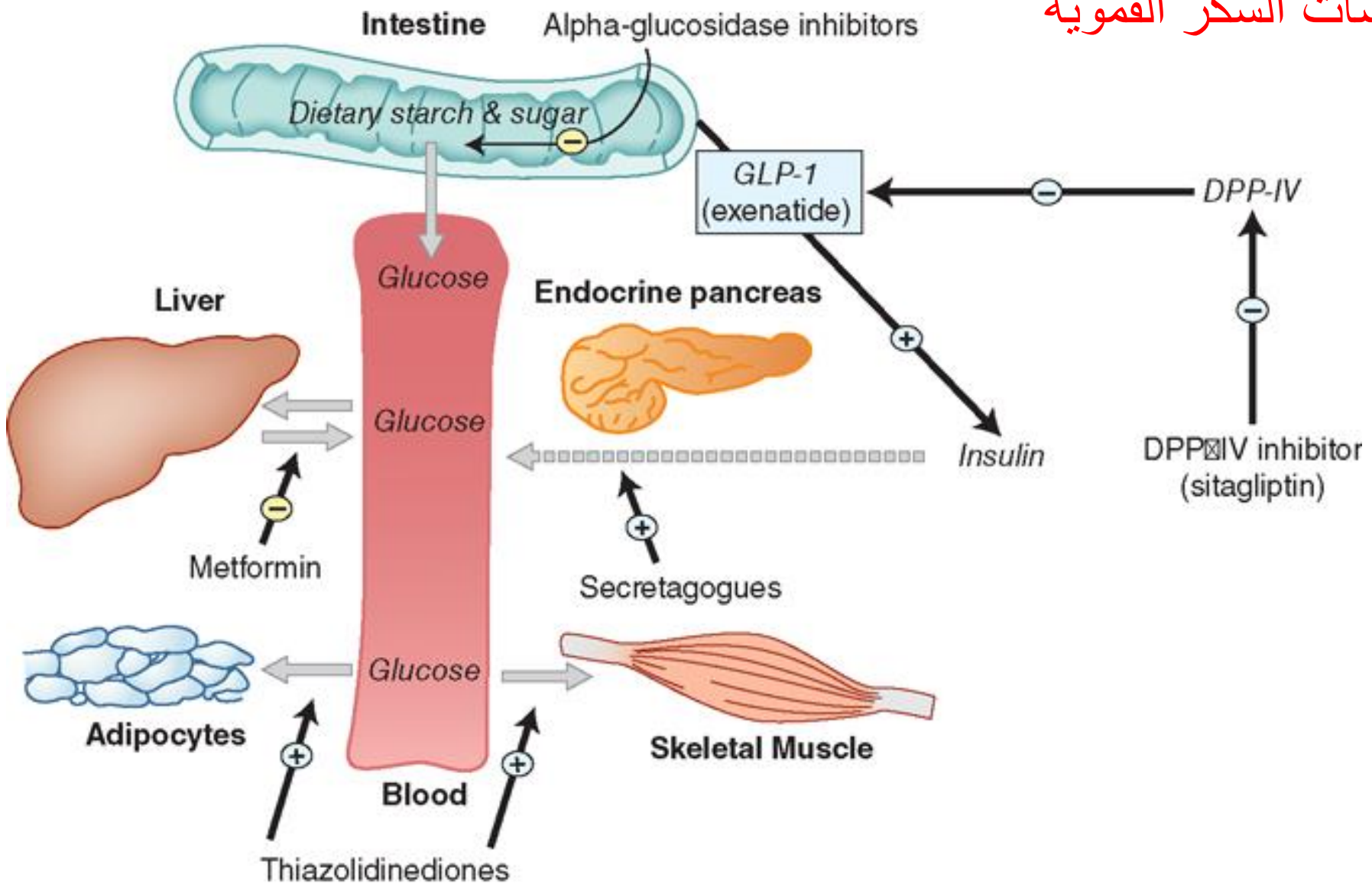
MET
TZDs

Suppress glucose production

FFA=free fatty acid; MET=metformin; TZDs=thiazolidinediones.

Adapted from Saltiel AR, Olefsky JM. *Diabetes*. 1996;45:1661-1669. *Physicians' Desk Reference®*. 59th ed. Montvale, NJ:Thomson PDR; 2005. Drucker DJ. *Mol Endocrinol*. 2003;17:161-171.

آليات التأثير لمختلف خافضات السكر الفموية



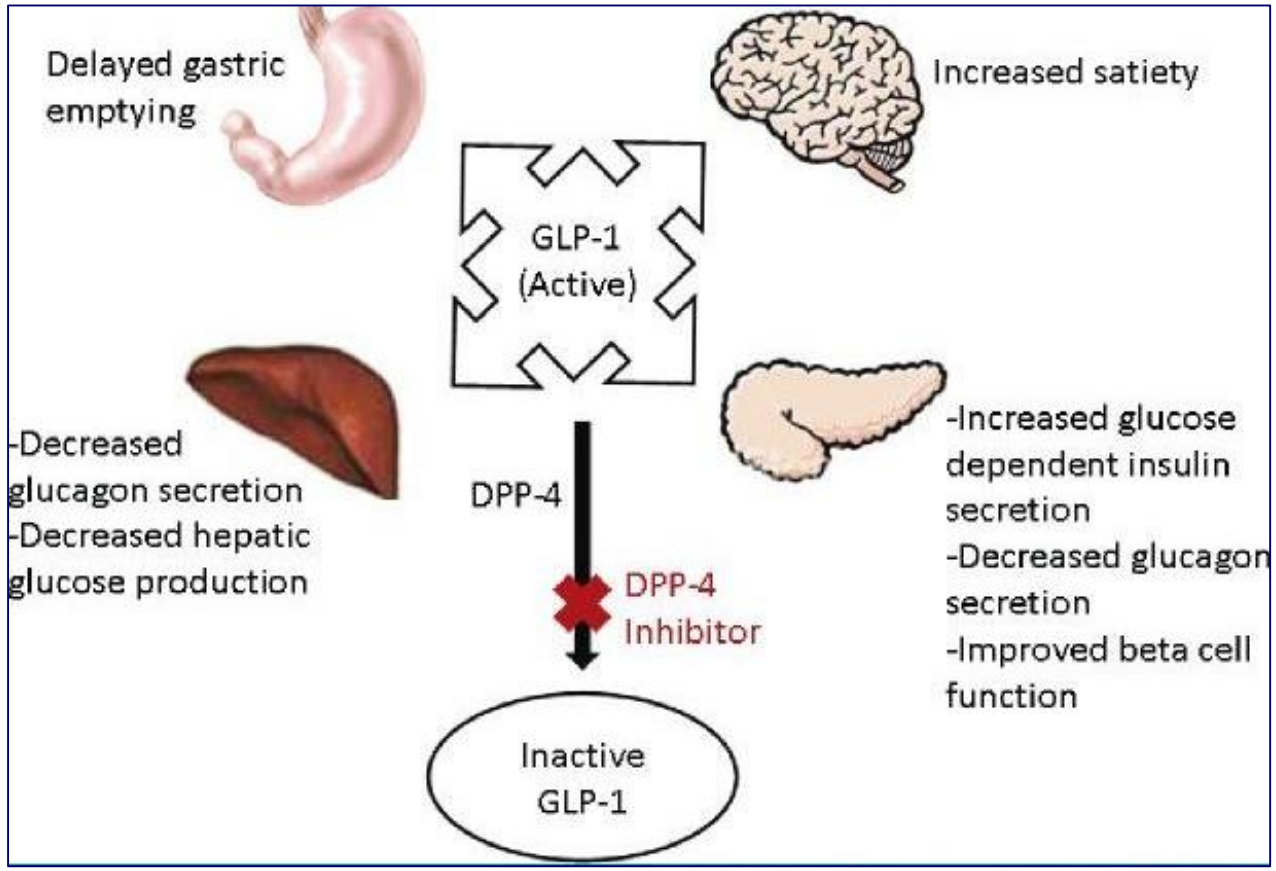
Source: Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M, Masters SB: *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 10th Edition: www.accesspharmacy.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

6. العلاجات المتعلقة بالببتيد المشابه للغلوكاغون GLP-1
GLP-1- based Therapies

الإنكريتين Incretins

- هي مجموعة من الهرمونات المعدية المعوية التي تحفز خفض مستويات الجلوكوز في الدم. تقوم الإنكرتينات بهذا العمل عن طريق زيادة كمية الإنسولين المفرزمن خلايا بيتا الموجودة في جزر لانغرهانس بعد الأكل، وقبل أن تصبح مستويات جلوكوز الدم مرتفعة منها:



- GLP-1 هرمون يفرز بشكل طبيعي ذو التأثيرات التالية:

تنبيه إفراز الانسولين من للبنكرياس، تثبيط إفراز الغلوكاكون من البنكرياس والغلوكوز من الكبد، يؤخر الإفراغ المعدي، يثبط الشهية.

- يتثبط GLP-1 بأنزيم DPP-4

6. العلاجات المتعلقة بالببتيد المشابه للغلوكاغون GLP-1
GLP-1- based Therapies

I. مشابهات GLP-1 (GLP-1 Analogues):

- ***Exenatide*** (Byetta®): مشابه طويل الأمد للـ GLP-1 (هرمون ببتيدي عمره النصفي قصير) ويعمل كشادّ تامّ لمستقبلاته، تمّ ترخيصه للاستخدام السريري وهو يُعطى حقناً تحت الجلد مرتين يومياً (قبل 60 دقيقة من وجبتَي الصباح والمساء). يمكن أن يُعطى كعلاج أحادي أو مع حمية غذائية وتمارين رياضية لضبط الغلوكوز لدى مرضى **DM-II** أو أن يُشارَك مع ***metformin*** أو ***sulfonylureas*** لتحسين ضبط الغلوكوز.

➢ يعمل هذا الدواء بعدّة آليات مفيدة لمرضى السكري: ↑إفراز الإنسولين من خلايا β (خاصة عندما تكون مستويات الغلوكوز مرتفعة) + تثبيط إفراز الغلوكاغون من خلايا α + إبطاء الإفراغ المعدي ← إبطاء دخول المواد المغذّية إلى الدوران + خافِض للشهية.

II. مثبّطات أنزيم DPP-4 (DPP-4 Inhibitors):

- ***Sitagliptin*** (Januvia®): مثبّط إنتقائي للأنزيم البلازمي (**DPP-4**) ← زيادة وإطالة فعالية هرمون GLP-1 (الذي يتثبَّط بـِ DPP-4) ←↑إفراز الإنسولين من خلايا β +↓إفراز الغلوكاغون من خلايا α + إبطاء الإفراغ المَعدي. يُعطى فموياً مرّة واحدة يومياً مع أو بدون طعام. يمكن استخدامه كعلاج أحادي لكن غالباً ما تتم مشاركته مع ***metformin*** أو **TZD** في علاج **DM-II**.

▪ لا يؤدّي عادةً إلى انخفاض سكّر الدم hypoglycemia إذا أُعطيَ بمفرده، لكن إذا تمّت مشاركته مع خافضات أُخرى لسكّر الدم فيمكن أن يؤدّي إلى ذلك.

Byetta
10

Gliptin 50
50 mg
Gliptin 50
Sitagliptin
20 F.C tablets
Only by medical prescription
Ultra Medica

Gestational diabetes

- A temporary condition that can affect a woman during pregnancy
- A form of glucose intolerance that is diagnosed in some women during pregnancy
- Women who have had gestational diabetes have a 20% to 50% chance of developing diabetes in the next 5-10 years
- Treatment:
  - Insulin (Aspart, Lispro)
  - Sulfonyl urea

7. العلاج التشاركي Combination Therapy

- بشكل عام، يمكن مشاركة أدوية تؤثر على أهداف جزيئية مختلفة ولها آليات تأثير مختلفة بهدف تحسين التحكم بالغلوكوز باستخدام جرعة أقل من كل دواء وبالتالي التقليل من آثاره الجانبية. فمثلاً يمكن مشاركة ***metformin*** مع ***insulin*** أو مع محفِّز لإفراز الإنسولين مثل ***sulfonylurea*** لتحسين التحكم بسكر الدم لدى مرضى **DM-II** ولخفض الجرعة المأخوذة من كل دواء لتحقيق التأثير العلاجي. أما مشاركة مركّبَين محفّزَين لإفراز الإنسولين (***meglitinide + sulfonylurea***) فلا تحسن من النتائج العلاجية.

علاج فرط إنسولين الدم Therapy for Hyperinsulinemia

- إن العلاج المفضَّل في حالة الأورام المفرِزة للإنسولين (الأورام الجَزيرِيّة) insulinomas هو الاستئصال الجراحي، لكن غالباً ما يُستخدم ***Octreotide + Diazoxide*** لتثبيت حالة المرضى قبل الجراحة. حيث يُنقِص ***Diazoxide*** إفراز الإنسولين من خلايا β (بالإضافة إلى خَفْضه لضغط الدم في حالات ارتفاع الضغط الإسعافية). أما ***Octreotide*** فهو مشابه للسوماتوستاتين لكن مدة تأثيره أطول وهو يقوم بتثبيط تحرر الهرمون من الأورام المفرِزة الغدّيّة مثل المفرِزة للإنسولين والمفرِزة للغلوكاغون وأورام الغدة النخامية المفرِزة للموجِّهة الدرقية.

استخدام الغلوكاغون في العلاج Glucagon as Therapeutic Agent

- يُستخدم الغلوكاغون لعلاج هبوط غلوكوز الدم الشديد عندما يكون إعطاء الغلوكوز فموياً أو وريدياً غير ممكن. يُعطى كالإنسولين حقناً تحت الجلد. يكون التأثير الرافع للغلوكوز عابراً ويتطلب مخزوناً كبدياً كافياً من الغليكوجين.
- يمكن استخدامه أيضاً كـ مرخي معوي قبل التصوير الشعاعي أو بالرنين المغناطيسي للسبيل الهضمي.

بعض التأثيرات الجانبية لخافضات السكر الفموية

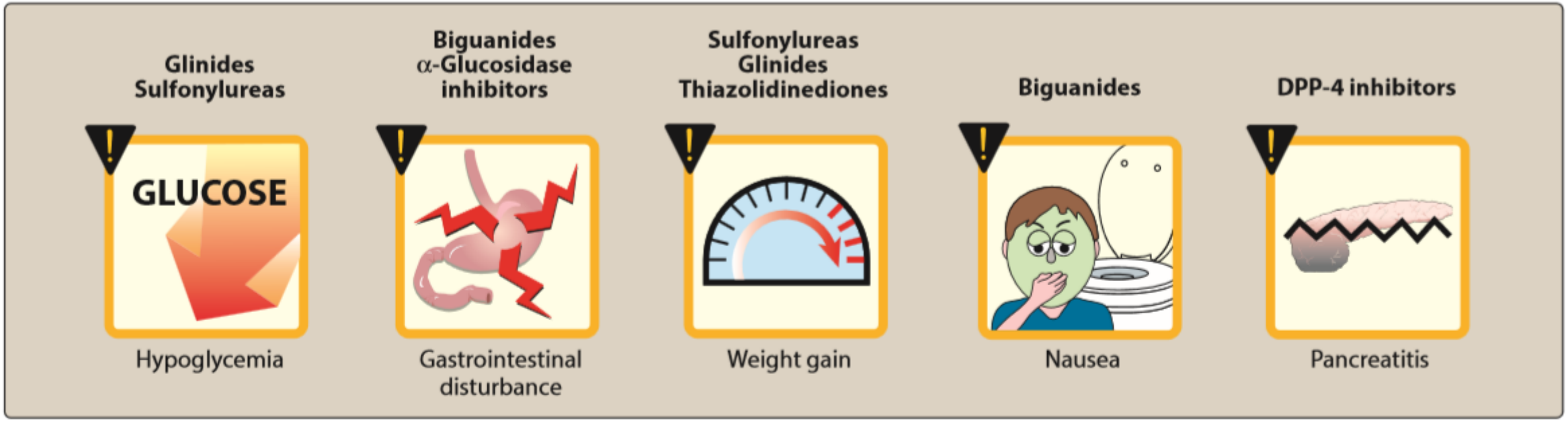


Figure 25.11
Some adverse effects observed with oral hypoglycemic agents.

YES!
I FINALLY FINISHED MY WORK!