



جامعة حماه – كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول



الكيمياء الحيوية السريرية

CLINICAL BIOCHEMISTRY

المحاضرة الثانية

د. أسامة مخزوم

السكري Diabetes Mellitus

9-1- مضاعفات السكري

1-9-1- مضاعفات السكري الحادة

الحماض الكيتوني السكري (Diabetic ketoacidosis (DKA)

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

ينتج الحماض الكيتوني السكري بسبب نقص الأنسولين وزيادة الهرمونات المنظمة (غلوكاكون، كورتيزول، كاتيكولامينات)، حيث يزداد استحداث الجلوكوز، وتحلل الغليكوجين مؤدياً إلى فرط جلوكوز الدم الذي يؤدي إلى إدرار البول الحلولي وفقدان السوائل والأملاح (صوديوم وبوتاسيوم).

فقدان الأنسولين يؤدي إلى تحلل الشحوم lipolysis من مخازن الشحوم ويزداد تحرر الأحماض الدهنية والغليسيرول. تستقلب الأحماض الدهنية عبر الأكسدة البائية لتعطي أستيل كو-أ الذي يدخل حلقة كريبس بعد اتحاده مع الأوكسالوأسيتات لتشكيل السترات، لكن نتيجة الكميات الكبيرة من الأحماض الدهنية يجري استهلاك الأوكسالوأسيتات مما يؤدي لاندماج جزيئين من الأستيل كو-A مع بعضهما وتشكل بالنهاية الأجسام الكيتونية (أستيوأسيتات، أسيتون، بيتا هيدروكسي بوتيرات) التي تستخدم كوقود من قبل العضلات الهيكلية والقلب والدماغ بشكل خاص.

يطرح الفائض من هذه الأجسام الكيتونية عن طريق الكلى، لكن نتيجة تناقص حجم السوائل وإدرار البول التناضحي ترتفع مستويات الأجسام الكيتونية في الدم وينقص PH الدم وينتج عنه ظهور أعراض الحماض الكيتوني.

يتطور الحماض الكيتوني سريعاً خلال 24 ساعة، وتتضمن أعراضه تبولاً متكرراً وعطاشاً وفرط تهوية وتغير رائحة الهواء الذي يخرج مع التنفس ليصبح مشابهاً لرائحة الأسيتون وألماً بطنياً وغثياناً وإقياءاً وميلاً للنوم.

حالة فرط السكر وفرط التناضح غير الكيتوني Hyperosmotic hyperglycemic nonketotic state (HHS)

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

ملاحظة: الثيم الطبيعية للأوسمولية هي قريبة من 285 ميلي اسمول/كغ وهي مقياس لمكونات البلازما المحلولة فيها وتقاس كالتالي:

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

يعتقد ان الاضطرابات الاستقلابية التي تؤدي للإصابة بهذه المتلازمة مشابهة لتلك التي تحدث في الحمض الكيتوني السكري لكن مع عدم وجود الأجسام الكيتونية، وقد يعود ذلك إلى :

- توافر الأنسولين بكميات كافية تمنع تحلل الشحوم، ولكن هذه الكميات ليست كافية لمنع فرط سكر الدم، حيث وجدت الدراسات أن كميات الأنسولين اللازمة لمنع حل الشحوم هي عشر الكمية اللازمة للانتفاع من الجلوكوز.
 - مستويات أخفض من الهرمونات التنظيمية (غلوكاكون، كورتيزول، كاتيكولامينات).
- تتطور الأعراض على مدار عدة أيام حتى دخول المستشفى، وتشمل تبول متكرر وعطاش وفقدان الوزن وأعراض عصبية مثل تبدل الإحساس واضطراب في الإبصار وسبات.

هبوط سكر الدم Hypoglycemia

يعد هبوط سكر الدم من مضاعفات معالجة السكري (المعالجة بالأنسولين وبعض خافضات السكر الفموية)، حيث يتطور عند استخدام جرعات زائدة، أو عند نقص الغذاء المتناول، أو ممارسة رياضة مجهدة (بدون تناول وجبة خفيفة قبلها أو تخفيف جرعة الدواء)، أو أن الزمن الفاصل بين الوجبات طويلاً.

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

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

تعالج نوبات هبوط السكر في معظم الحالات بتناول الأطعمة والمشروبات الغنية بالسكر، أما في الحالات الشديدة يتم حقن الجلوكاكون أو تسريب الدكستروز وريدياً في المستشفى.

1-9-2- مضاعفات السكري المزمنة

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

اعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة Microvascular disease**أ- اعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy**

إن السكري هو السبب الرئيسي للعمى blindness بين سن 20 و 74 في الولايات المتحدة، وإن احتمال الإصابة بالعمى هو أعلى بـ 25 مرة لدى مرضى السكري مقارنةً بأشخاص أسوياء.

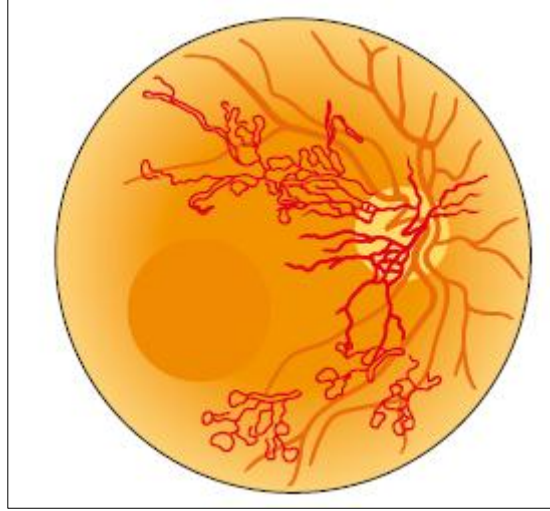
يتم تصنيف اعتلال الشبكية السكري إلى مرحلتين: غير التكاثري nonproliferative والتكاثري proliferative.

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

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

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

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



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

تتضمن العوامل المنبئة لتطوير اعتلال الشبكية مدة الإصابة بالسكري ودرجة التحكم بمستويات سكر الدم، بالإضافة إلى ضغط الدم، حيث يلاحظ اعتلال الشبكية غير التكاثري لدى أغلب الأشخاص المصابين بالسكري لأكثر من 20 عاما.

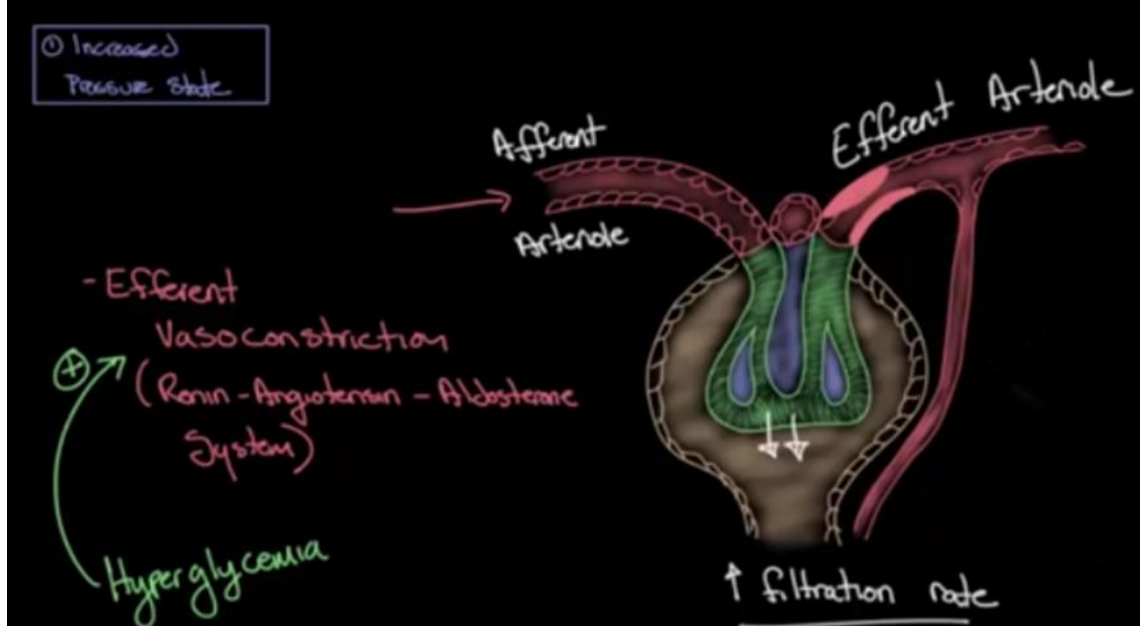
أوضح مركز السكري في بريطانيا United Kingdom Prospective Diabetes Study "UKPDS" بأن تخفيض الهيموغلوبين السكري بمقدار 1% لدى مرضى سكري النمط الثاني يقلل من نسبة الإصابة باعتلال الشبكية السكري بنسبة 37%.

ب- اعتلال الكلية السكري Diabetic Nephropathy

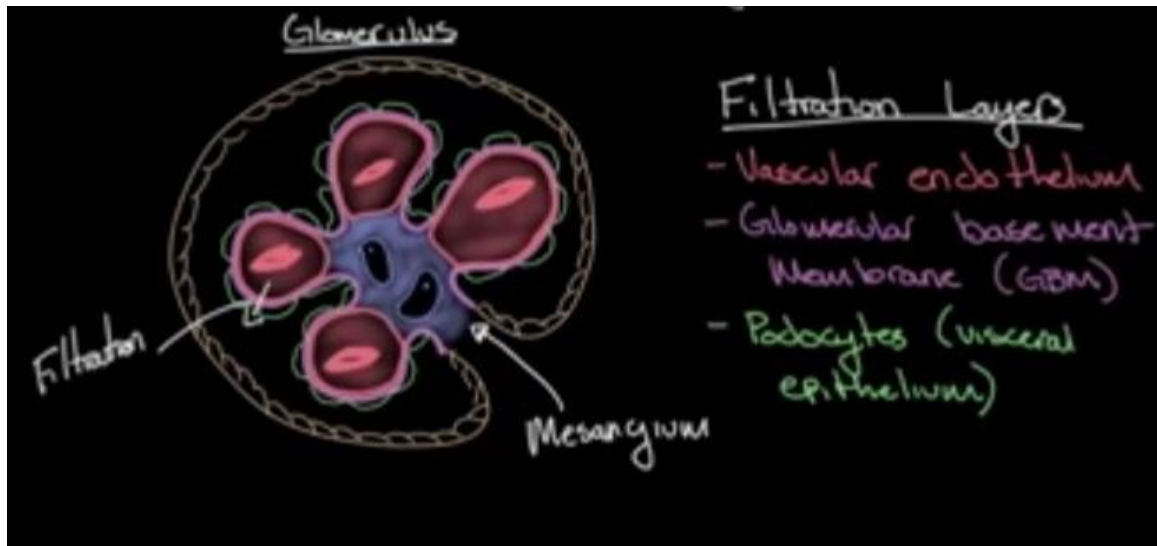
اعتلال الكلية السكري هو السبب الرئيسي للداء الكلوي بمراحله الأخيرة End-stage renal disease ESRD. تترافق البيلة الألبومينية لدى مرضى السكري مع زيادة اختطار الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، كما أن الأفراد المصابين باعتلال الكلية السكري عادةً ما يكونوا مصابين باعتلال الشبكية السكري. يؤدي فرط سكر الدم المزمن إلى اعتلال الكلية السكري بعدة آليات تتضمن:

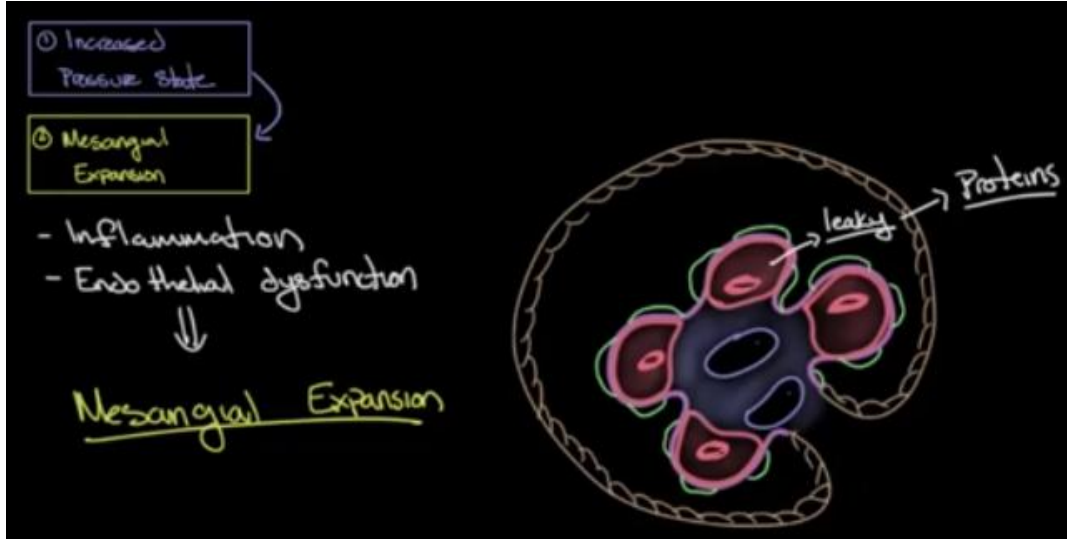
- ✓ تأثيرات (أنجيوتنسين II، إندوثيلين، المنتجات النهائية للغلوكزة المتقدمة AGEs).
- ✓ تبدلات ديناميكية في دوران الأوعية الدقيقة الكلوية (زيادة الضغط الشعري الكبيبي glomerular capillary pressure، فرط التروية hyperperfusion وفرط الترشيح الكبيبي hyperfiltration).
- ✓ تبدلات هيكلية لاحقة في الكبيبة (سماكة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

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



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





يبين الشكل الأول مقطع عرضي في الكبيبة الطبيعية في حين يبين الشكل الثاني التبدلات الهيكلية ضمن الكبيبة نتيجة الإصابة بالسكري

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

✓ بيلة ألبومينية زهيدة microalbuminuria (30-299 مغ/اليوم).

✓ بيلة ألبومينية كبيرة macroalbuminuria (أكثر من 300 مغ/اليوم).

عند الوصول إلى البيلة الألبومينية الكبيرة يتناقص معدل الترشيح الكبيبي بشكل مستمر و50% من الأشخاص يصلون للداء الكلوي بمراحله الأخيرة ESRD خلال 7-10 أعوام.

في كثير من الأحيان قد يترافق وجود البيلة الألبومينية سواءً الزهيدة أو الكبيرة مع تشخيص السكري النمط الثاني وهذا يعكس طول فترة المرض غير المصحوبة بالأعراض.

جـ اعتلال الأعصاب السكري Diabetic Neuropathy

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

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

1 - اعتلال الأعصاب المحيطية Peripheral neuropathy

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

- شعور وخز أو حرق (كوخز إبر).
- خدر numbness أو انخفاض القدرة على الشعور بالألم أو بالتبدلات في درجة الحرارة.
- فرط الحس hyperesthesia فقد يشعر المريض بالألم جراء لمسه لمنديل مثلاً.

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

2- اعتلال الأعصاب المستقل Autonomic neuropathy

قد يعاني الأفراد المصابين بالسكري لفترة طويلة من أعراض اعتلال الأعصاب المستقل الذي يتضمن الجهاز الكوليني cholinergic والنورأدريني noradrenergic. ويؤثر هذا الاعتلال على العديد من الأجهزة بالجسم مثل القلب والأوعية الدموية، الجهاز الهضمي، الجهاز البولي التناسلي، الغدد العرقية، والجهاز الاستقلابي.

يؤدي الاعتلال العصبي المستقل الذي يصيب القلب والأوعية الدموية إلى تسرع دقات القلب عند الراحة resting tachycardia وهبوط ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypotension.

تشمل أعراض الاعتلال العصبي المستقل الذي يصيب الجهاز الهضمي تأخر إفراغ المعدة أو خزل المعدة gastroparesis الذي قد يترافق مع أعراض مثل فقدان الشهية والغثيان والإقياء والشبع المبكر وانتفاخ البطن، بالإضافة إلى تغيير حركات الأمعاء الدقيقة والغليظة (إمساك أو إسهال).

يؤدي الاعتلال العصبي المستقل الذي يصيب الجهاز البولي التناسلي إلى اعتلال المثانة cystopathy الذي يبدأ مع عدم القدرة على الإحساس بامتلاء المثانة وعدم القدرة على تفريغها بشكل كامل، مما يؤدي إلى تطور السلس البولي incontinence وإنتانات المسالك البولية المتكررة. أيضاً من الأعراض، سوء الوظيفة الجنسية لدى الإناث (انخفاض الرغبة الجنسية، عسر الجماع dyspareunia، قلة التزليق المهبلي vaginal lubrication)، وسوء الوظيفة الجنسية لدى الذكور (خلل الانتصاب Erectile dysfunction، والقذف الرجاء retrograde ejaculation).

ينشأ نتيجة اعتلال الجهاز العصبي الودي فرط تعرق Hyperhidrosis للأطراف العلوية وانقطاع التعرق anhidrosis للأطراف السفلى، وإن عدم تعرق القدم يمكن أن يزيد جفاف الجلد وتشققه، والذي يزيد من اختطار قرحات القدم.

قد يؤدي الاعتلال العصبي المستقل أيضاً إلى تقليل إفراز الهرمونات المنظمة وعلى وجه الخصوص الكاتيكولامينات، مما يؤدي إلى عدم القدرة على الإحساس بنقص السكر في الدم، وبالتالي تعرض المريض لاختطار هبوط سكر الدم الحاد.

3- اعتلال العصب الوحيد Mononeuropathy

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

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

اعتلالات الأوعية الدموية الكبيرة Macrovascular disease

يوجد ثلاثة أنواع من المضاعفات التي تصيب الأوعية الكبيرة لدى السكريين وهي الأمراض الوعائية الدماغية (التي تسبب خلل وظائف الدماغ)، وأمراض الأوعية التاجية (التي تؤثر على القلب)، وأمراض الأوعية المحيطية. تزداد نسبة حدوث الأمراض القلبية الوعائية لدى الأفراد المصابين بالسكري، حيث لوحظ زيادة في نسبة أمراض الأوعية التاجية، واحتشاء وفشل القلب بنسبة ضعف إلى خمسة أضعاف مع الإصابة بالسكري. يعاني مرضى السكري أن اعتلال الأوعية التاجية قد يصيب أكثر من وعاء، وإن تطور المرض الوعائي يكون أسوأ لدى مرضى السكري مقارنةً بغير السكريين.

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

تؤدي المقاومة لعمل الأنسولين على مستوى الخلايا الشحمية إلى زيادة حلمة ثلاثيات الغليسريد وتحرير الأحماض الدهنية الحرة إلى الدوران العام.

تتضمن مظاهر خلل شحميات الدم:

✓ ارتفاع مستويات ثلاثيات الغليسريد hypertriglyceridemia (بعد تصديرها للدم من الكبد على شكل بروتينات شحمية).

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

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

وكل هذا يحرض على تطور التصلب العصيدي.

متفرقات

أ- مضاعفات الأطراف السفلية Lower extremity complications

السكري هو السبب الرئيسي لبتتر الأطراف السفلية lower extremity amputation غير الرضي، وتعد قرحات القدم والإنتانات من المسببات الهامة لإمراضيات السكري. يعود سبب هذه الاضطرابات لتداخل عدة عوامل مرضية منها الاعتلال العصبي، اعتلال الأوعية المحيطية وسوء التئام الجروح.

يتداخل اعتلال الأعصاب المحيطي مع آليات حماية القدم، مما يسمح للمريض لتعرض قدمه لرضوض كبيرة أو صغيرة بشكل مستديم دون أن يشعر بالإصابة (فقدان الإحساس بالألم أو الحرارة). يؤدي اعتلال الأعصاب المستقل Autonomic neuropathy إلى اللاعرقية وتبدلات في تدفق الدم إلى القدم، ويؤدي هذا إلى جفاف الجلد وتشققه.

يعيق اعتلال الأوعية المحيطية وسوء التئام الجروح من إصلاح أذيات الجلد، مما يؤدي لتضخم الأذية وإنتانها.

ب- الإنتانات

يعاني مرضى السكري من زيادة الإصابة بالإنتانات سواءً من ناحية التواتر أو الشدة، ومن أشيع الإنتانات ذات الرئة Pneumonia، إنتانات المسالك البولية والتناسلية، إنتانات الجلد والأنسجة الرخوة (إنتان القدم السكرية). يعود ذلك إلى خلل المناعة المتواسطة بالخلايا cell-mediated immunity، وخلل وظيفة البلعمة phagocyte function، كما أنّ ارتفاع السكر يساعد على تكاثر ونمو عدد من الكائنات الحية مثل المبييضات Candida والعديد من الفطور الأخرى.

10-1- الأدوية المستخدمة في علاج السكري

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

تشمل آليات فعل الأدوية الخافضة للسكر الفموية زيادة إفراز الأنسولين أو تحسين حساسية المستقبلات للأنسولين، أو تعزيز عمل هرمونات الانكريتين بالإضافة لزمرة جديدة تعاكس إعادة امتصاص السكر المطروح مع البول.

يُفرز

زمرة البيغوانيد Biguanide

تعد زمرة البيغوانيد من الأدوية الخافضة لسكر الدم التي تحسّن عمل الأنسولين بشكل مباشر. يشكل الميتفورمين المركب الوحيد المتوفر حالياً من زمرة البيغوانيد.

يمارس الميتفورمين تأثيراته الخافضة لسكر الدم عبر ثلاث آليات:

- إنقاص إنتاج الجلوكوز الكبدي وتثبيط تحلل الغليكوجين.
- إنقاص امتصاص الجلوكوز في الأمعاء.
- تحسين الحساسية للأنسولين وبالتالي زيادة قبط الجلوكوز المحيطي.

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

يحفز الميتفورمين على **إنقاص الوزن** بشكل خفيف أو تثبيت الوزن على الأقل، مما يشكل ميزة لدى المرضى الذين يعانون من السمنة وقد يعود ذلك إلى كبح الشهية وتقليل تناول الطعام، وذلك عكس العلاج بالأنسولين أو السلفونيل يوريا الذين يرتبطان غالباً مع زيادة الوزن.

لا يسبب الميتفورمين أي تأثيرات قلبية وعائية سيئة، كما أنه قد **يقلل من الأحداث القلبية الوعائية**.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للميتفورمين هي أعراض هضمية، بما في ذلك طعم معدني في الفم، وفقدان الشهية المعتدل، والغثيان، وحس انزعاج في البطن، والإسهال، وفي حالات نادرة حماض لبني.

زمرة السلفونيل يوريا Sulfonylurea

تعد زمرة السلفونيل يوريا من الأدوية الشائعة المستخدمة لعلاج السكري النمط الثاني حيث تعمل على تحريض إفراز الأنسولين بشكل مباشر من خلايا بيتا في البنكرياس وبالتالي خفض سكر الدم، لذا فهي مفيدة فقط لدى مرضى محافظين على جزء من وظيفة خلايا بيتا.

إن مستقبل السلفونيل يوريا هو أحد مكونات قنوات البوتاسيوم الحساسة للـ ATP adenosine triphosphate في خلايا بيتا في البنكرياس (قناة $K-ATP$). تنظم قناة $K-ATP$ تحرر الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية، وإن ارتباط السلفونيل يوريا يغلق هذه القنوات، مما يؤدي إلى تدفق شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية وتحفيز إفراز الأنسولين من حويصلاته.

تنقسم السلفونيل يوريا إلى **جيلين**، الجيل الأول مثل كلوربروباميد لم يعد يستخدم نتيجة طول فترة تأثيره وبالتالي اختطار حدوث هبوط سكر الدم، أما أفراد الجيل الثاني فتتضمن غليبيزيد، غليبوراييد (غليبينكلاميد)، غليمبيريد،

غليكلازيد، تختلف عن بعضها بشكل أساسي من ناحية مدة فترة التأثير، التي قد تفوق 24 ساعة مع غليبيورايد و غليمبيريد، وتبلغ 14- 16 ساعة مع غليبيزيد، في حين تكون 24 ساعة مع غليكلازيد.

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

بالنسبة لملف مأمونية السلفونيل يوريا مع **الحوادث القلبية الوعائية فإنه يبقى مثار جدل**، وقد أشارت بعض الدراسات إلى أن العلاج بالسلفونيل يوريا قد يرتبط مع نتائج أسوأ لدى المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة القلب، وقد يكون ذلك مرتبطاً بتأثير السلفونيل يوريا غير الانتقائي على قنوات K-ATP في خلايا القلب والأوعية التاجية، وإنّ وجود السلفونيل يوريا في وقت حدوث احتشاء عضلة القلب قد يحول دون توسع الأوعية التاجية بشكل كافٍ، وبالتالي ضرر أكبر لعضلة القلب. من الفرضيات الأخرى تأثيرات مولدة لاضطرابات النظم arrhythmogenic.

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

تعد نوبات انخفاض سكر الدم من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً مع السلفونيل يوريا خاصةً مع الأدوية طويلة التأثير مثل غليبيورايد، ويزداد احتمالها عندما يهمل المريض تناول وجباته الطعامية في أوقات منتظمة ويمارس النشاط البدني المجهد.

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

من **المشاركات المشهورة** هي ميتفورمين + غليبيورايد.

مثبطات دي ببتيديل ببتيداز 4 (DPP-4) *dipeptidyl peptidase 4*

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

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

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

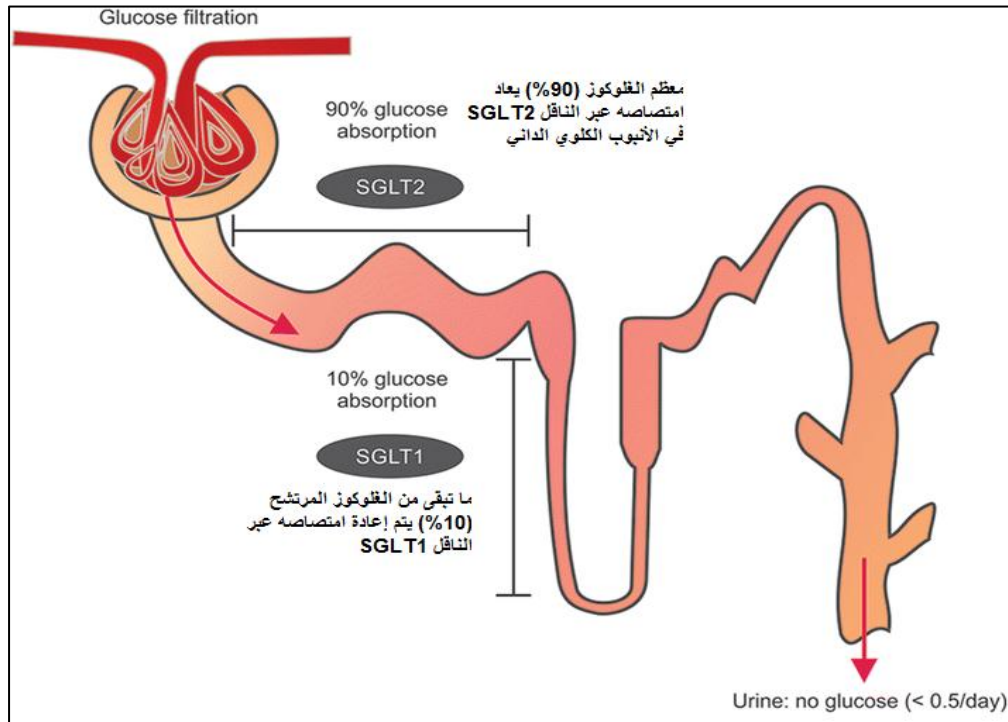
متهمة حديثاً بتطوير فشل القلب.

من المشاركات المشهور هي ميتفورمين + سيتاغلبتين.

مثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز-2 المشترك SGLT2i (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors)

يتواجد ناقل صوديوم-غلوكوز-2 ويسمى اختصاراً SGLT2 في الأنبوب الكلوي الداني ويكون مسؤولاً عن إعادة امتصاص 90% من الغلوكوز المرتشح عبر المرشحة الكبيبية، في حين يكون الناقل SGLT1 مسؤولاً عن إعادة امتصاص ما تبقى من الغلوكوز المرتشح (10%).

تقوم مثبطات SGLT2 بتنشيط الناقل SGLT2 وزيادة إطراح الغلوكوز في البول وبالتالي انخفاض قيم السكر في الدم لدى مرضى السكري النمط الثاني.



- على الرغم من أن مثبطات SGLT2 تقوم بتنشيط إعادة امتصاص الجلوكوز في الأنبوب الكلوي الداني بشكل كامل تقريباً، فإن قيمة التنشيط هي حوالي 50% تعتمد على قيم الجلوكوز التي تطرح في البول .
- إن تأثير هذه الزمرة الخافض لسكر الدم لا علاقة له بوظيفة خلايا بيتا أو بحساسية المستقبلات للأنسولين، لذلك من غير المحتمل أن تسبب هبوط سكر دم في حال استخدامها كعلاج وحيد.
- بما أن آليتها غير معتمدة على الأنسولين بشكل مطلق فيمكن استخدامها في جميع مراحل علاج مرضى السكري.
- من تأثيرات زمرة مثبطات SGLT2 الأخرى خفض ضغط الدم، وخفض الوزن بمعدل يتراوح بين 2-3 كغ.
- من أفراد هذه الزمرة الحاصلة على الـ FDA داباغليفلوزين، كاناغليفلوزين، وإيمباغليفلوزين.
- يوجد العديد من الأدلة التي تشير إلى فوائد هذه الزمرة الكبيرة في التخفيف من الحوادث القلبية الوعائية وتحسين الوظيفة الكلوية وتقليل من تطور فشل القلب.
- حديثاً، أصبحت هذه الأدوية خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم عوامل خطورة قلبية متوسطة لمرتفعة، في حين يكون الميتفورمين خط أول في حال كان لديهم عوامل خطورة قلبية منخفضة، كما أنها خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم فشل قلبي أو تدهور وظيفة كلوية.
- حديثاً أيضاً، تم الموافقة على وصف داباغليفلوزين بالإضافة للأنسولين لدى مرضى سكري من النمط الأول.
- من أشيع الأعراض الجانبية لهذه الزمرة إنتانات الفرج والمهبل الفطرية، والإنتانات البولية، والتبول المتكرر.

مثبطات ألفا غلوكوزيداز

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

الأنسولين

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

أنماط مستحضرات الأنسولين:

- المستحضرات قصيرة التأثير short-acting: بداية تأثيرها سريعة (30 دقيقة) وفترة تأثيرها قصيرة (5-8 ساعة) مثل Regular Insulin، وتؤخذ قبل الوجبات بنصف ساعة لتغطية ارتفاع سكر الدم.

- المستحضرات متوسطة التأثير: بداية تأثيرها (1-2 ساعة) وفترة تأثيرها (14-24 ساعة) مثل (NPH) neutral protamine hagedorn، تغطي سكر الدم عند توقف عمل المستحضرات قصيرة التأثير.
- المستحضرات مديدة التأثير: بداية تأثيرها بطيئة (3-4 ساعة) وفترة تأثيرها (أكبر من 24 ساعة) Insulin glargine، تغطي سكر الدم عند توقف عمل المستحضرات قصيرة التأثير.
- مزائج الأنسولين: يتوافر عدد من مزائج الأنسولين، مثل مزائج NPH 30/70 أو 50/50 مع الـ Regular Insulin.

2- العوامل الوراثية والسكري

تنجم الإصابة بالسكري النمط الثاني نتيجة التأثير بين العوامل البيئية وعناصر وراثية قوية، ومن العوامل البيئية الخطرة المعروفة السمنة وسوء التغذية، قلة أو زيادة الوزن عند الولادة، نمط الحياة المتميز بقلة النشاط والشدة النفسية. تلعب هذه العوامل البيئية دوراً رئيسياً في تطور السكري، لكنها لا تؤثر في جميع الأشخاص بالطريقة نفسها، فحتى مع التعرض للعوامل البيئية ذاتها، فإن بعض الأشخاص يكونون عرضة للإصابة بالسكري بشكل أكبر من غيرهم، حيث نلاحظ أن نسبة انتشار السكري تختلف بشكل ملحوظ بين المجموعات العرقية التي تعيش في نفس البيئة، على سبيل المثال فإن نسبة انتشار السكري هي 2-6 ضعف لدى الأفارقة الأمريكيين أو الأمريكيين الأصليين في الولايات المتحدة الأمريكية مقارنةً بالبيض، وإن هذا الاختطار الزائد يتبع للعوامل الوراثية. ومع تقدم الدراسات الجينية البشرية أصبح من الممكن محاولة تحديد الأماكن الجينية التي تكمن وراء هذا العنصر الوراثي.

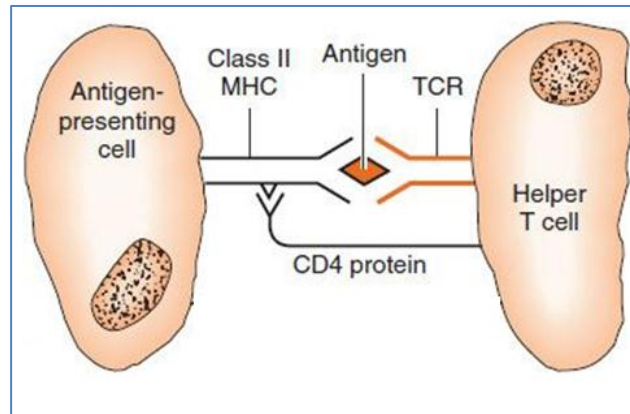
إن اختطار تطور السكري النمط الثاني هو 40% لأفراد أحد أبويهم مصاب بالسكري و 70% إذا كان كلا الأبوين مصابين، وإن وجود أقارب من الدرجة الأولى مصابون بالسكري يزيد من احتمالية الإصابة للشخص حوالي ثلاث مرات مقارنةً مع أفراد من دون تاريخ عائلي إيجابي للمرض، وإن 39% من مرضى السكري النمط الثاني أحد أبويهم على الأقل مصاب بالمرض.

يوجد أنواع من السكري نسبتها أقل من 5% سببها خلل في جين واحد فقط وتسمى السكري أحادي الجين ومنها السكري الكهلي عند اليافعان MODY (Maturity onset diabetes of the young)، حيث يتظاهر بخلل بإفراز الأنسولين ويظهر بشكل مبكر (غالباً قبل عمر 25 عاماً) مع غياب لأي أضداد ذاتية ويشكل 2-5% من نسبة السكري. هذه الأنواع قد تشخص بالخطأ سكري النمط الأول ولكنها في الواقع مرض مختلف.

بالنسبة للسكري النمط الأول فإن معظم التبدلات الجينية وأقواها تأثيراً هي في المنطقة التي تشفر معقد التوافق النسيجي الكبير-2 MHC II (major histocompatibility complex) والتي تقع على الذراع القصير للصبغي السادس (مثل جينات HLA-DQ alpha، HLA-DQ beta، HLA-DR). يتواجد معقد MHC II على سطح الخلايا المناعية مثل الخلايا المقدمة للمستضد antigen-presenting cells ومنها البلاعم.

يتألف جزيء MHC II من سلسلتين ألفا وبيتا يشكلان ثلماً يتوضع فيه الببتيدات المشتقة من العوامل المعادية (مثل أجزاء من جراثيم وفيروسات) ويتم عرضه وتقديمه للخلايا للمفاوية لتبدأ بالاستجابة المناعية. إن قدرة معقد MHC II على عرض المستضدات الغريبة تعتمد على محتوى سلاسل ألفا وبيتا من الحموض الأمينية، وإن أي تغير فيها نتيجة تغير جيني في الجينات المشفرة لـ MHC II يمكن أن يزيد أو ينقص من قدرة ارتباط مستضدات ذاتية ليست مرضية ضمنه، ومنها قد تكون مستضدات مشتقة من خلايا بيتا كما يحصل في امراضية السكري النمط الأول.

إن وضع هذه المستضدات ضمن معقد MHC II للبالعات يسمح بالتعرف عليه وتقديمه للخلايا التائية على أنه جسم غريب ومؤذي وبالتالي تقوم اللمفاويات بتخريب الخلايا في البنكرياس التي تحوي هذا العنصر (تخريب نتيجة استجابة مناعية ذاتية).



الشكل: إن توضع مستضدات ذاتية ضمن معقد MHC II يسمح بالتعرف عليه كجسم غريب من قبل الخلايا للمفاوية

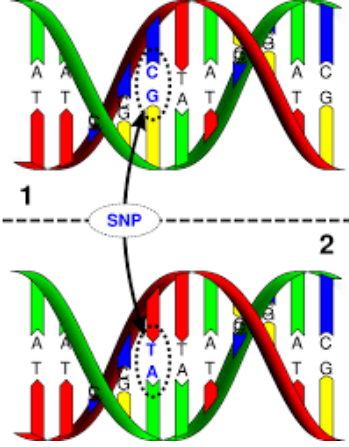
يعتقد أن السكري النمط الثاني عبارة عن اضطراب متعدد الجينات polygenic disorder، وعلى عكس السكري النمط الأول، حيث تتركز معظم التأهب الجيني للمرض في المنطقة HLA، فإن المكون الجيني الخطر للسكري النمط الثاني لا يتركز في منطقة واحدة ويبدو أنه نتيجة تفاعل بين جينات متعددة منتشرة في جميع أنحاء المجين. وقد يعود هذا المكون الجيني الخطر للسكري النمط الثاني إلى تبدلات جينية صغيرة متعددة تسمى Single Nucleotide Polymorphisms أو اختصاراً SNPs.

3- التبدلات الجينية في الـ DNA

كشفت الأبحاث الجينية أن 99.9% من متتاليات الـ DNA التي تصل إلى 3.3 مليار أساس متشابهة في البشر جميعهم، وأن الاختلاف لا يزيد عن واحد بالألف في بنية الـ DNA بين أفراد البشر، وإن هذا الاختلاف قد يفسر استجاباتنا الفردية للأدوية وقابليتنا للإصابة بالأمراض الخطيرة.

ومن أشيع أشكال التبدلات الجينية تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة

:(SNPs) Single Nucleotide Polymorphism



وهي عبارة عن تبدل مفرد للنوكليوتيد. ويشار إلى تبدلات النوكليوتيدات المفردة التي تكون تواترها في الجماعة السكانية أعلى من 1% بـ SNPs، أما التبدلات ذات التواتر الأقل من 1% فتسمى طفرة mutation. لا يتم تحديد التأثير الوظيفي للمتبدل حسب تواتره، ولكن حسب موقعه داخل الجينات أو في المناطق التنظيمية غير الجينية. بشكل عام لا تعد الـ SNPs مؤذية بشكل واضح، في حين تميل الطفرات غالباً لإحداث تبدل في وظيفة البروتين قد يكون له عواقب سريرية. (الشكل 14).

الشكل (14): تبدل مفرد للنوكليوتيد SNP

إن تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) هي أشيع الاختلافات الجينية بين البشر، حيث يتم استبدال أساس واحد في سلسلة الـ DNA، مما يؤدي إلى تبدل مفرد للنوكليوتيد بحيث يأخذ أشكالاً مختلفة. يعد الـ SNPs الشكل الأكثر تبدلاً في المادة الوراثية، وهو الشكل الذي يميز الأشخاص عن بعضهم، حيث يحمل الشخص حوالي 3-4 مليون SNPs.

تحتوي المادة الوراثية على 10 – 30 مليون SNPs، تم التعرف على أكثر من 4 مليون منهم. كما هو معلوم فإن كثير من الأمراض ذات منشأ جيني، وغالباً لا ترتبط بجين واحد وإنما بمجموعة جينات ومجموعة عوامل بيئية أو شخصية كالـ SNPs، لذا أصبحت الـ SNPs مشعرات جينية تشخيصية ذات قيمة أثناء تحديد الأشخاص ذوي عامل الاختطار المرتفع لظهور الأمراض، حيث أصبحت الكثير من الدراسات تهتم بشكل كبير بالعلاقة بين تبدلات SNPs والأمراض. يتم كل فترة تحديد SNPs جديدة مرافقة لأمراض محددة، مثل التهاب القولون القرحي، الزهايمر، السكري، وباركنسون.