

الأنسولين وخافضات سكر الدم الفوية

Insulin and oral hypoglycemic drugs

البنكرياس (المعقلة، Pancreas):

البنكرياس هو غدة ذات إفراز مزدوج، فهي خارجية الإفراز exocrine حيث تنتج أنزيمات هاضمة ضمن العصارة البنكرياسية في الأمعاء. وهي أيضا داخلية الإفراز endocrine حيث تقوم بإنتاج وإفراز هرمونات بيتيدية من خلايا جزر لانغرهانس Islets of Langerhans تضم الغلوكاغون Glucagon ويتم إنتاجه من خلايا ألفا البنكرياسية والأنسولين Insulin الذي يتم إنتاجه من خلايا بيتا والسوماتوستاتين Somatostatin من خلايا دلتا وعديد بيتيد pancreatic polypeptide (PP) من خلايا غاما أو PP cells يقوم بدور منظم ذاتي للفعاليات الإفرازية الداخلية والخارجية للبنكرياس (self-regulate pancreatic secretion activities (endocrine and exocrine)). تلعب هذه الهرمونات دورا هاما في تنظيم الفعاليات الاستقلابية في الجسم وبالأخص استتباب سكر الدم.

الغلوكاغون Glucagon :

هرمون متعدد الببتيد (29 حمض أميني) يتم إنتاجه من خلايا ألفا البنكرياسية، يتم تحريض إفرازه بوجود تراكيز منخفضة من الغلوكوز في الدم أو تراكيز مرتفعة من الحموض الأمينية Amino-acids في الدم. يتم تثبيط إفرازه بوجود تراكيز مرتفعة من غلوكوز الدم أو من الأنسولين أو من السوماتوستاتين.

آلية تأثيره (Mechanism of action):

يرتبط الغلوكاغون على مستقبلاته (GPCR type) على الخلايا الكبدية hepatocytes فيؤدي إلى زيادة في cAMP وبالتالي الفوسفوكيناز A (PKA) الذي يؤدي إلى تحريض أنزيم Glycogen phosphorylase وبالتالي تحرر الغلوكوز من الغليكوجين.

التأثيرات الاستقلابية (Metabolic effects):

الغلوكاغون هرمون استقلابي Catabolic hormone يزيد من تحلل الغليكوجين glycogenolysis واصطناع الغلوكوز gluconeogenesis مما يؤدي إلى زيادة مستويات الغلوكوز في الدم.

طرق إعطائه والجرعات:

جميع طرق الحقن ممكنة بالأخص (I.V., I.M., S.C.).
يكون العلاج في حالة فقدان الوعي بالحقن الوريدي أو العضلي، أما في حال الوعي فيمكن إعطاء المريض محلول سكري أو قطعة من السكر.
لا يعطى الغلوكاغون للأطفال، ويعطى فقط للبالغين بجرعات تتراوح بين 0.5 - 1 ملغ بالتسريب الوريدي مع محلول دكستروز 50.

استطبباته (Indications):

- يعتبر الغلوكاغون العلاج الأساسي في حالات انخفاض سكر الدم (Hypoglycemia) خاصة في حالة غياب الوعي (إذا كان المريض غائبا عن الوعي لا يمكن إعطاؤه شراب الغلوكوز فمويا) فتكون الاستجابة سريعة نسبيا حيث يبدأ تركيز سكر الدم بالازدياد خلال دقيقتين من الحقن الوريدي ويستمر التأثير خلال 10-20 دقيقة.
- معالجة حالات التسمم بجرعات زائدة من حاجبات بيتا (β - blocker- induced overdose) المترافقة مع بطء شديد في القلب bradycardia أو قصور القلب heart failure أو انخفاض الضغط الشرياني hypotension .
- يعتبر علاج هام في الحالات الاسعافية للقصور القلبي الشديد غير المستجيب للعلاج التقليدي.

التأثيرات الجانبية (Adverse effects):

الغلوكاغون بشكل عام جيد التحمل، ويمكن ظهور بعض الأعراض مثل الألم في الرأس headache، غثيان nausea، وارتفاع سكر الدم hyperglycemia.

مضادات الاستطباب (Contre-indications):

ارتفاع سكر الدم hyperglycemia، حالات التحسس hypersensitivity من الغلوكاغون، مرضى ورم القواتم pheochromocytoma.

أعراض نقص سكر الدم Hypoglycemia:

تعرق sweating، تشوش في الرؤية blurry vision، شحوب الوجه، صداع headache، إحساس بالجوع hungry، تعب شديد weakness، إحساس بالنعاس.

الأنسولين Insulin:

الأنسولين هرمون متعدد الببتيد (polypeptide hormone (51AA) مكون من سلسلتين ببتيديتين متصلتين بجسور ثنائية السلفيد، وزنه الجزيئي (5808 دالتون)، يتم اصطناعه وتحريره من خلايا بيتا والتي تشكل 60-80% من خلايا لانغرهانس. يتم اصطناعه على مراحل: Preproinsulin ← طليعة الأنسولين proinsulin ← Insulin، حيث يعتبر (C-peptide) كمؤشر بلاسمي على إفراز الأنسولين.

تأثيرات الأنسولين:

تأثيراته على الكبد EFFECT ON LIVER:

يثبط تحلل الغليكوجين glycogenolysis - يثبط اصطناع الغلوكوز gluconeogenesis - يثبط تحول الحموض الدسمة والحموض الأمينية إلى حموض كيتونية ketoacids - يحرض اصطناع الغليكوجين glycogen sythesis - يزيد من اصطناع ثلاثيات الغليسيرييد وتشكيل الليبوبروتين منخفض الكثافة جدا very-low-density lipoprotein.

تأثيراته على العضلات EFFECT ON MUSCLE:

- يزيد اصطناع البروتينات Increased protein synthesis حيث يزيد نقل الحموض الأمينية ويزيد الاصطناع الريبوزومي للبروتين.
- يزيد اصطناع الغليكوجين Increased glycogen synthesis حيث يزيد نقل الغلوكوز ويحرض أنزيمات glycogen synthase ويثبط أنزيمات glycogen phosphorylase.

تأثيراته على النسج الدهنية EFFECT ON ADIPOSE TISSUE:

- يزيد تخزين ثلاثيات الغليسيرييد Increased triglyceride storage: من خلال تحريض أنزيم Lipoprotein lipase كي تتحرر التري غليسيرييدات من الليبوبروتينات، ونقل الغلوكوز إلى داخل الخلية الذي يؤمن الغليسيريول فوسفات وبالتالي يسمح بأسترة esterification الحموض الدسمة الموجودة داخل الليبوبروتينات. كما يقوم الأنسولين بتنشيط أنزيمات الليباز lipase داخل الخلية.

آلية تأثير الأنسولين:

يتم تأثيره من خلال ارتباط الأنسولين بمستقبلاته. مستقبل الأنسولين عبارة عن غلوكوبروتين غشائي مكون من أربعة أجزاء: اثنان منها داخل خلوية ($\beta 2$) والأخران خارج خلوية ($\alpha 2$). الجزء داخل الخلوي β له فعالية أنزيمية (تيروزين كيناز) والذي يتم تفعيله من قبل الأنسولين، ما يؤدي إلى سلسلة من الإشارات الخلوية. بعد ارتباط الأنسولين بالمستقبل يزداد قبط الغلوكوز من قبل الخلايا وتصبح الأغشية الخلوية أكثر نفوذية لكثير من الحموض الأمينية وشوارد البوتاسيوم والفوسفات مؤدية إلى زيادة نقلها إلى داخل الخلية. تبدأ بعد ذلك تأثيرات أخرى حيث يتغير نشاط عدد من الأنزيمات الاستقلابية ضمن الخلايا.

العوامل المحرزة على إفراز الأنسولين:

- المستويات المرتفعة من الغلوكوز والحموض الأمينية والمواد الدسمة.
- الهرمونات: الغلوكاغون، الأدرينالين، القشرانيات السكرية glucocorticoïdes ، هرمون النمو (يرفع غلوكوز الدم).
- بعض الأدوية: منبهات مستقبلات β ، المنبهات الكولينية، بعض المركبات الدوائية المستخدمة لعلاج داء السكري (سولفونيل يوريا،..).

العوامل المثبطة لإفراز الأنسولين:

- منبهات مستقبلات α
- سوماتوستاتين (يثبط إفراز هرمون النمو، ويثبط إفراز الأنسولين والغلوكاغون).

كما رأينا سابقاً، يثبط الأنسولين تحول التري غليسيريدات إلى حموض دسمة. على العكس، غياب الأنسولين يؤدي إلى تحلل التري غليسيريدات وتراكم الحموض الدسمة في الكبد والتي ستتحول بالأكسدة إلى حمض الخل الخلي ketoacetic acid في ميتوكوندريا الخلايا الكبدية. جزء من حمض الخل الخلي سيتحول إلى حمض الزبدة buteric acid أما الجزء الآخر فيتحول إلى أسيتون Aceton وبالتالي فإن هذه الحموض العضوية ستصل إلى الدوران وتسبب حماض استقلابي metabolic acidosis نتيجة نقصان pH الدم. حصول الحماض الاستقلابي سيزيد كمية CO_2 في الدم مما ينبه مركز التنفس في الدماغ فيزداد تواتر التنفس وتكون رائحة النفس مشابهة لرائحة الأسيتون في المراحل المتقدمة (غلوكوز الدم < 400 ملغ/دل).

يؤدي إذا غياب الأنسولين إلى ارتفاع تركيز غلوكوز الدم أو **hyperglycemia** ومن أعراضه: كثرة التبول، جفاف الفم، إحساس بالنعاس، الوهن العضلي، عطش، حماض استقلابي نتيجة زيادة الحموض العضوية في الدم.

داء السكري Diabetes Mellitus

داء السكري هو مجموعة من الأمراض تتميز بمستويات مرتفعة من غلوكوز الدم ناجمة عن خلل في إنتاج الأنسولين، في فعالية الأنسولين أو كليهما معا.

يصيب داء السكري حسب إحصائية منظمة الصحة العالمية (WHO) لعام 2010 حوالي 220 مليون شخص حول العالم، 20 مليون شخص منهم في الولايات المتحدة الأمريكية لوحدها (أي حوالي 7% من عدد سكانها).

يتضمن داء السكري أربعة أنماط:

- نمطان رئيسيان: النمط الأول (type I): داء السكري المعتمد على الأنسولين Insulin- dependent DM
النمط الثاني (type II): داء السكري غير المعتمد على الأنسولين Non-Insulin- dependent DM
نمطان آخران: داء السكري الحلمي Gestational diabetes
داء السكري الناجم عن أمراض أخرى كالعيوب الوراثية Maturity-onset DM (MODY)

تشخيص داء السكري وفرط سكر الدم:

اختبار غلوكوز الدم الصيامي (FPG) Fasting Plasma Glucose Test:

وهو اختبار سريع وزهيد الثمن، تركيز FPG الطبيعي لدى الإنسان 80-90 ملغ/100 مل
تظهر علامات ما قبل الداء السكري عند تركيز 100-125 ملغ/100 مل
تظهر علامات الداء السكري عند تركيز < 126 ملغ/100 مل

اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (OGTT) Oral Glucose Tolerance Test:

يتم تحليل مستويات السكر في الدم بعد إعطاء الشخص الغلوكوز (1غ من الغلوكوز لكل كغ من وزن الشخص) بساعتين.
تظهر علامات ما قبل الداء السكري عند تركيز 140-199 ملغ/100 مل
تظهر علامات الداء السكري عند تركيز < 200 ملغ/100 مل

الهيموغلوبين السكري في الدم (Hb A_{1c}) Glycated Hemoglobin Test:

يتم قياس كمية الهيموغلوبين المرتبطة بالغلوكوز في الدم، حيث يتعلق ذلك بقدرة الكريات الحمراء على قبط الغلوكوز.

النمط الأول من داء السكري (IDDM) (الداء السكري المعتمد على الأنسولين Insulin- dependent DM):

يوجد لدى 5-10% من الأشخاص الذين تم تشخيص الداء السكري لديهم. ذو خلفية جينية وراثية، عادة ما يلاحظ عند البلوغ لكن من الممكن أن يحدث في أي عمر.

الآليات الإمراضية Pathogenetic mechanisms:

يحدث نتيجة فقدان لخلايا بيتا البنكرياسية، أو فقدان وظيفتها نتيجة لآليات مناعية ذاتية أو أذية سمية أو ...
يفشل البنكرياس داخلي الإفراز بالتحكم بالمستويات المرتفعة من سكر الدم عن طريق إفراز الأنسولين، حيث تكون مستويات الأنسولين منخفضة جدا وهكذا يؤدي إلى فرط سكر الدم الحاد أو المزمن.
من أعراض هذا النمط من داء السكري: البول المتعدد الملحوظ marked polyuria، العطاش المتعدد polydipsia، انخفاض الوزن weight loss، ..

المعالجة الدوائية Pharmacotherapy:

تتم بالمعالجة التعويضية المناسبة من خلال إعطاء الأنسولين خارجي المنشأ (**exogenous insulin**) أو مشابهاً الأنسولين (**insulin analogues**) وذلك لتجنب:

المضاعفات الحادة acute complications: كالحماض الكيتوني ketoacidosis السكري المهديد للحياة .
المضاعفات المزمنة chronic complications: كأذية الأعصاب المحيطية peripheral neuropathies، اعتلال الكلية nephropathies، اعتلال الشبكية retinopathies، تصلب الشرايين المتسارع accelerated atherosclerosis الذي قد يؤدي إلى إقفار عضلة القلب myocardial ischemia وإقفار الدماغ cerebral ischemia وإقفار الأطراف السفلى lower extremity ischemia.
الهدف من المعالجة الدوائية هو الحفاظ على غلوكوز الدم بمستويات أقرب ما يمكن إلى المستوى الطبيعي.

الأنسولين ومشابهاًه المستخدمة في علاج الداء السكري:

- مصادر الأنسولين التقليدية:

مستخلصة من نسيج بانكرياس حيواني، يختلف بينيته بشكل طفيف عن الطبيعي، تظهر معه مشاكل النقاوة والتفاعلات التحسسية والفعالية وكذلك تشكيل الأضداد. لم يعد هذا الشكل من الأنسولين مستخدماً.
- حالياً يتم استخدام الأنسولينات البشرية فقط: يتم إنتاجها بطرق التقانة الحيوية من خلال طريقة التأسيس recombinant technology عالية النقاوة. حيث يتم إدخال الجينات البشرية المسؤولة عن إنتاج الأنسولين في الإشيريشية الكولونية E.coli حيث يتم تحريض التعبير عن الأنسولين.

- مشابهاً الأنسولين:

يتم إنتاجها أيضاً بطرق التقانة الحيوية من خلال طريقة التأسيس recombinant technology، حيث يتم تغيير عدة حموض أمينية في الأنسولين البشري بهدف تغيير خصائصه الفيزيوكيميائية خاصة قدرته على الانفصال من شكله سداسي الجزيئات hexamer إلى أحادي الجزيئة monomer الذي يمكن امتصاصه. وكذلك تغيير الخصائص الحركية للأنسولين (كامتصاصه..). لكن في الوقت نفسه فإنها تمتلك الخصائص الفارماكوديناميكية نفسها التي يمتلكها الأنسولين البشري (مساوي بالفعالية).

- طرق إعطاء الأنسولين ومشابهاًه:

بالحقن الوريدي I.V. : نادراً، يستعمل فقط بالحالات الاسعافية (غالباً بالتسريب الوريدي)، يلائم فقط الأنسولين البشري المنحل.
بالحقن تحت الجلد S.C. : بشكل عام يتم بإعطاء جرعة واحدة تحت الجلد. يحدد معدل الامتصاص كل من بداية التأثير ومدة التأثير وتراكم الدواء في الدم.
بالحقن العضلي I.M. : ممكن أيضاً لكنه أقل استعمالاً، عند الحاجة لبداية أسرع للتأثير.

- الخصائص الحركية pharmacokinetics للأنسولين ومشابهاًه:

التوزيع distribution : يتم التوزيع بشكل أساسي في السوائل خارج الخلية، تكون مستقبلات الأنسولين على الأغشية الخلية حيث لا يمكن للأنسولين عبور الأغشية بالانتشار المنفعل passive diffusion ، لا تعبر المشيمة.
الاستقلاب والإطراح metabolism / elimination : أكثر من 90% منها يتم إطراحه بعد الإستقلاب، حيث تتدرك بواسطة أنزيم insulinases في الكبد والكلية. في حين يتم إطراح 10% فقط منه عن طريق البول.

- التفاعلات الجانبية (التأثيرات الضائرة) adverse reactions للأنسولين ومشابهاته:

فرط التحسس Hypersensitivity لهذه المركبات .

نقص سكر الدم Hypoglycemia : أهم هذه التأثيرات وأكثرها شيوعا .

- أعراض نقص سكر الدم: متعلقة بالجهاز الودي التلقائي: العصبية nervousness، التعرق sweating، الجوع الشديد intense hunger.
- متعلقة بالجهاز العصبي المركزي CNS : الصعوبة بالتكلم speaking difficulties، الضعف weakness، التشوش confusion، الكسل drowsiness، تغيرات في السلوك changes in behavior، سبات coma وتشنجات seizure.
- أسباب نقص سكر الدم: تناول جرعات مرتفعة، عدم تناول الوجبة في وقتها، نشاط جسدي غير متوقع، فشل كبدي أو كلوي، بعض الأخماج، ..
- الحل: تناول شراب محلى في حال كون المريض مازال واعيا، وإلا فلا بد من إعطائه الجلوكاغون بالحقن العضلي أو تحت الجلد، أو إعطاء محلول الجلوكوز وريديا.

مستحضرات الأنسولين Insulin preparations المستخدمة في علاج النمط الأول من الداء السكري:

- Rapid/ultra short-acting insulines
 - Insulin lispro, insulin aspart and insulin glulisine
- Short-acting insulines
 - Regular insulin
- Intermediate-acting insulines
 - Isophan (NPH) insulin
- Long-acting insulines
 - Glargine and detemir insulins
- Pre-mixed preparations
 - lispro/NPH (e.g., 30/70%)
 - lispro/glargine etc...

الأنسولين السريع (Rapid/ultra short-acting insulin analogues) Insulin lispro, insulin aspart and insulin glulisine:

سريع بدء التأثير، وفترة التأثير قصيرة جدا. يعطى بالحقن الوريدي أو تحت الجلد، ويعطى قبل الوجبة بـ 15 دقيقة. يبدأ تأثيره خلال 20 دقيقة ويصل لقمة التأثير بعد 30 دقيقة ويستمر تأثيره 3-4 ساعات. يستخدم في الحالات الإسعافية.

الأنسولين النظامي (Short-acting insulin) Regular insulin (Humulin R, Novolin R):

قصير فترة التأثير. يعطى حقنا تحت الجلد أو يعطى إسعافيا بالحقن الوريدي في حالات الحمض الكيتوني ketoacidosis. يخفض تركيز السكر في الدم بسرعة حيث يبدأ تأثيره خلال 30 دقيقة ويصل لقمة التأثير 2-3 ساعات ويستمر 5-8 ساعة. يجب حقنه قبل الوجبة بـ 30-45 دقيقة.

الأنسولين المتوسط (Intermediate-acting insulin) Isophan (NPH) insulin - (NPH):

Neutral Protamine Hagedorn insulin =NPH

عبارة عن معلق من الأنسولين الحاوي على الزنك المبلور المرتبط بعديد ببتيد (protamine). متوسط فترة التأثير نتيجة تأخر امتصاص الأنسولين (المعقد مع البروتامين أقل انحلالا). يبدأ تأثيره خلال 1-1.5 ساعة و قمة تأثيره 4-12 ساعة. يعطى فقط بالحقن تحت الجلد (لا يعطى بالحقن الوريدي).

يستعمل في جميع أشكال الداء السكري ماعدا المترافقة مع الحمض الكيتوني أو الحالة الاسعافية لفرط سكر الدم. عادة تعطى مع الأنسولينات lispro أو aspart أو glulisine. يعطى 2-4 مرات باليوم لمرضى النمط الأول من الداء السكري.

الأنسولين مطول التأثير (Long-acting insulin analogues) - Glargine and detemir insulins:

Insulin glargine: يترسب في موقع الحقن مما يؤدي إلى امتصاص مديد و تأثير مطول. بدء التأثير أبطأ من NPH insulin (2-1 ساعة)، التأثير الأعظمي يحدث بعد 4-6 ساعات ويبقى هذا التأثير الأعظمي لمدة 11-24 ساعة. يجب إعطاؤه بالحقن تحت الجلد.

Insulin detemir: يكون متصل بسلسلة جانبية من الحموض الدسمة. خصائصه مشابهة لـ Insulin glargine. يمتلك بدء تأثير معتمد على الجرعة (2-1 ساعة). مدة التأثير 20 ساعة. يعطى مرتان يوميا للحفاظ على مستويات معينة من الأنسولين.

تفيد المشاركة بين هذه الأنماط في الحفاظ على تراكيز معينة من الأنسولين - (lispro/NPH (e.g., 30/70%), lispro/glargine).

النمط الثاني من الداء السكري (NIDDM) الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين (Non-Insulin-dependent DM):

هو النمط الأكثر شيوعا للداء السكري، فهو يمثل حوالي 90% من الأشخاص الذين تم تشخيص الداء السكري لديهم. بالإضافة إلى العامل الوراثي، تلعب عادات المعيشة living habits والبدانة obesity والعمر aging دورا هاما في تشكيل هذا النمط من الداء السكري.

يظهر بشكل عام لدى المرضى ذوي الأعمار التي تزيد عن 35-40 سنة. لا تكون خلايا بيتا البنكرياسية مدمرة على عكس النمط الأول ولكن تكون غير قادرة على إفراز الأنسولين بشكل صحيح. يمكن أن يترافق كذلك مع فقدان حساسية النسيج للأنسولين (مقاومة الأنسولين insulin resistance). كل ذلك يقود إلى عدم القدرة على الحفاظ على تراكيز متوازنة للسكر في الدم. الاختلالات والأعراض في هذا النمط تكون مشابهة لما وجدناه في النمط الأول من الداء السكري لكنها تكون أقل حدة ووضوحا، فعلى سبيل المثال يكون الحمض الكيتوني في هذا النمط نادرا.

التدابير العلاجية:

يتم اللجوء إليها بهدف الحفاظ على حدود طبيعية من غلوكوز الدم، ومنع تطور اختلالات مزمنة. يجب اتباع نظام غذائي محدد، إنقاص الوزن بالإضافة إلى التدابير الدوائية.

الأدوية المستخدمة في علاج النمط الثاني من الداء السكري:

- العلاج المعياري هو خافضات سكر الدم الفموية Oral hypoglycemic agents.
- الأنسولين (فقط في حالات خاصة) مثل الحالات التي تسوء فيها حالة المريض عند إعطاء خافضات السكر الفموية، والحالات التي يكون فيها اختلالات حادة كالشدة النفسية stress والأخماج infection والجراحة surgery والحمل pregnancy.

خافضات سكر الدم الفموية Oral Hypoglycemic Agents (OHA)

تستخدم خافضات السكر الفموية فقط لعلاج النمط الثاني من داء السكري ما عدا البيغوانيدات Biguanides كاستثناء. تكون الاستجابة الأفضل لدى المرضى الذين تكون أعمارهم حول 40 عاماً، وخلال السنوات الخمس التي تلي بدء المرض. في حين أن المراحل المتقدمة من المرض قد تتطلب المشاركة بين أكثر من واحد منها أو المشاركة مع الأنسولين (في حال فقدان خلايا بيتا نتيجة التقدم في العمر أو زيادة شدة المرض).

تصنيفاتها حسب آلية التأثير:

- مدرات إفراز الأنسولين Insulin secretagogues: مركبات السلفونيل يوريا (الجيل الأول والثاني) Sulfonyl Ureas (الجيل الأول والثاني)
الميجليتينيد Meglitinides
- محسسات الأنسولين Insulin sensitizers: البيغوانيدات Biguanides
التيازوليدينات Thiazolidindiones
- مثبطات أنزيم α غلوكوزيداز α -glucosidase inhibitors : Acarbose
- مركبات أخرى مثل مقلدات الإنكريتين Incretin mimetics : Exenatide
Miglitol

1- مدرات إفراز الأنسولين Insulin secretagogues:

a- مركبات السلفونيل يوريا Sulfonyl Urea :

تعرض هذه المركبات تحرير الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية، فتخفض تراكيز الغلوكاغون في الدم، وتحجب قنوات البوتاسيوم في النسيج خارج البنكرياس.

آلية التأثير:

ترتبط هذه المركبات على مستقبلات السلفونيل يوريا على قنوات البوتاسيوم المتحسسة للـ ATP ما يؤدي إلى إغلاق هذه القنوات وزوال الاستقطاب وبالتالي فتح قنوات الكالسيوم ما يؤدي إلى تحرر الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس.

خصائص الحركة الدوائية:

تعطى هذه المركبات عن طريق الفم، لتصل إلى قمة تركيزها في الدم خلال 2-4 ساعات. ترتبط بشكل كبير بروتينات البلازما، وتعتبر الحاجز المشيمي من الأم إلى الجنين، كما يمكنها الوصول إلى حليب الإرضاع (مضاد استتباب في حالة الحمل والإرضاع).

تستقلب كبدياً، حيث يمكن أن تكون نتائج استقلابها مركبات فعالة مثل حالة كل من Glibenclamide و Glimipiride. تطرح عن طريق الكلية بشكل أساسي.

الجيل الأول: التلبوتاميد Tolbutamide: امتصاصه جيد، واستقلابه كبدي سريع.

فترة تأثيره قصيرة 6-12 ساعة (آمن لدى كبار السن).

الكلوربروباميد Chlorpropamide: فترة تأثير وعمر نصفي طويل جداً (أكثر من 60 ساعة).

نتائج استقلاب فعالة، غير آمن لدى كبار السن (قد يسبب هبوط في سكر الدم).

الجيل الثاني: توصف للمرضى بشكل أكثر شيوعاً من أدوية الجيل الأول، حيث أنها أكثر فعالية منها وأقل تداخلات. استقلالها كبدي، وبالتالي يجب الحذر في حال وجود أمراض كبدية. مدة التأثير 18-24 ساعة.

Glibenclamide: يجب تجنبه في حالات القصور الكلوي حتى الخفيفة منه، قد يؤدي إلى هبوط السكر في الدم.
Glibizide: يجب تناوله قبل الطعام بحوالي 30 دقيقة على الأقل (الطعام يبطل امتصاصه).
عمره النصفى أقصر من Glibenclamide وبالتالي هناك خطورة أقل لحدوث هبوط للسكر.
Glimepiride: يعطى بجرعة واحدة يومياً، حيث يعتبر أكثر هذه المركبات فعالية.

التداخلات الدوائية:

تتداخل هذه الزمرة الدوائية مع كل NSAIDs، الوارفارين، السلفوناميدات، الكلورامفينيكول، مثبطات أنزيم المونو أمينو أوكسيداز IMAO

تأثيراتها الجانبية Adverse effects:

هبوط سكر الدم Hypoglycemia: أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً (أكثر شيوعاً مع الكلوربرومايد و الغليبنكلاميد).
يجب الأخذ بعين الاعتبار كل من الجرعة، عمر المريض، قصور الكلية أو الكبد، العمر النصفى للدواء والتداخلات الدوائية لتلافي هذا التأثير.
زيادة الوزن وزيادة الشهية.
اضطرابات الجهاز الهضمي.

-b مركبات الميغلتيينايد Meglitinides:

منها الريباغليينيد Repaglinide و الناتيغليينيد Nateglinide .

آلية تأثيرها:

مماثلة لآلية تأثير مركبات السلفونيل يوريا لكنها أكثر انتقائية منها لخلايا بيتا البنكرياسية، حيث أنها تمتلك موقعي ارتباط على قنوات البوتاسيوم، الأول مماثل لذلك الذي تمتلكه مركبات السلفونيل يوريا والثاني خاص بها.
تمتاز بتأثيرها السريع وفترة التأثير القصيرة فتعطى قبل فترة قصيرة من الوجبة.
غالبا ما يتم إعطاؤها بالمشاركة مع مركبات البيغوانيد Biguanides أو مركبات Thiazolidindiones .

تأثيراتها الجانبية:

هبوط سكر الدم: أقل شيوعاً وأقل خطورة مما يحدث مع مركبات السلفونيل يوريا (في حالات قصور الكلية والكبد).
(ناتيغليينيد هو أقل محرضات إفراز الأنسولين تسببا لهبوط سكر الدم، لا يوجد مشكلة معه في حالة قصور الكلية في حين أن قصور الكبد يمكن أن يزيد احتمال هبوط سكر الدم).
زيادة الوزن: أقل نسبياً مما يحدث مع مركبات السلفونيل يوريا.

التداخلات الدوائية:

بشكل عام مع مثبطات و محرضات السيروتوكرومات الكبدية.

2- محسسات الأنسولين Insulin sensitizers:

a- مركبات البيغوانيد Biguanides:

مثالها مركب الميتفورمين Metformin (الدواء الوحيد المستخدم من هذه المجموعة).

آلية تأثيره:

معقدة وغير مفهومة بشكل كامل حتى الآن:
يخفض مقاومة النسيج للأنسولين: يزيد قبط الجلوكوز واستعماله في العضلات الهيكلية.
يثبط اصطناع الجلوكوز في الكبد.
يبطئ الامتصاص المعوي للجلوكوز، ويحرض تحلل الجلوكوز في الخلايا المعوية.
يخفض من مستويات الجلوكاغون في البلازما.
لا يسبب هبوط سكر الدم.

الحركية الدوائية:

لا يرتبط ببروتينات البلازما، ولا يتم استقلابه، ويتم إطراره عن طريق الكلية بشكله الفعال.

استطبابه:

يعطى لمرضى النمط الثاني من داء السكري البدينين.
يعطى مرة واحدة يوميا مع الفطور.
تم إثبات خفضه للاختلالات المزمنة ولهذا يعطى بالمشاركة مع مدرات إفراز الأنسولين Insulin secretagogues أو مع مركبات Thiazolidindiones .

التأثيرات الجانبية والسمية:

اضطرابات هضمية GIT disturbances: غثيان nausea، إقياء vomiting، إسهال diarrhea.
عوز فيتامين B12: يؤدي إلى إنقاص امتصاص vit B12 .
الحماض اللبني Lactate acidosis: نادر الحدوث، لكنه ذو تأثير سمي قاتل.
لا يؤدي إلى هبوط سكر الدم.

مضادات الاستطباب:

أمراض الكبد والكلى، تناول الكحول، قصور القلب.

b- مركبات الثيازوليدين ثيون Thiazolidindiones:

منها مركب روزيغلوتازون Rosiglitazone، ومركب بيوغليتازون Pioglitazone.

آلية التأثير:

ترتبط على المستقبلات النووية γ -PPAR (Peroxisome proliferator- activated receptor γ) الموجودة في الخلايا الشحمية والعضلية والكبدية.
تعديل التعبير الجيني للجينات المسؤولة عن استقلاب الجلوكوز والدهن.
تخفض معدل الاصطناع الكبدي للجلوكوز وتزيد قبطه إلى الخلايا الشحمية والعضلية، كما تعزز فعالية الأنسولين داخلي وخارجي المنشأ.

تأثيراتها السريرية واستعمالاتها:

فعال لدى 70% من المصابين الجدد بداء السكري من النمط الثاني. يستعمل أيضا للوقاية من داء السكري حيث يخفض نسبة الإصابة به لدى المرضى الذين تظهر لديهم أعراض ما قبل السكري. لا تسبب هبوط في سكر الدم.

الحركية الدوائية:

امتصاصها جيد، كما ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما (حوالي 99%). ويتم استقلابه إلى نواتج فعالة ذات عمر نصفي طويل.

التأثيرات الجانبية:

زيادة الوزن، احتباس السوائل fluid retention، قد يزيد سوء حالة قصور القلب، ألم في الرأس، تعب، واضطرابات هضمية.

التأثيرات السمية:

سمية كبدية hepato-toxicity، سمية قلبية cardio-toxicity.

3- مثبطات أنزيم α غلوكوزيداز α -glucosidase inhibitors :

منها الأكاربوز Acarbose و الميغليتول Miglitol.

يجب أن يتم شطر عديدات وثنائيات السكريد di- and poly saccharides أنزيميا في الأحشاء إلى سكريات أحادية-oligo saccharides لكي تصبح قابلة للامتصاص، هذه الأنزيمات تسمى أنزيمات α -glucosidases. وبالتالي فإن مثبطات هذه الأنزيمات تنقص من هضم النشاء و ثنائيات السكريد وبالتالي تخفض مستويات سكر الدم. يتم تناول هذه المركبات مباشرة قبل تناول أول دفعة من الطعام وغالبا ما تعطى بالمشاركة مع مركبات السلفونيل يوريا.

التأثيرات الجانبية:

اضطرابات هضمية: اسهالات، آلام بطن،.. قد تسبب هبوط في مستويات السكر في الدم في حالات المشاركة مع خافضات السكر الفموية الأخرى، في هذه الحالة يعطى الغلوكوز ولا يعطى السكروز.

4- مقلدات الأنكريتين Incretin- mimetics:

منها Exenatide: وهو عبارة عن مشابه صناعي للبيبتيد مشابه الغلوكاغون-1 (Glucagon like peptide 1 =GLP-1)، يعطى بالحقن تحت الجلد (s.c.). يستعمل كعلاج مساعد للمعالجة غير الكافية بمركبات السلفونيل يوريا أو الميتفورمين.

تأثيراته:

يزيد إفراز الأنسولين، ينقص تحرر الغلوكاغون، يبطئ الإفراغ الهضمي، يزيد كتلة خلايا بيتا البنكرياسية.