DIABETES MELLITUS

SIMPLE

AND

UPDATED

By

DR. HOSAM MOKHTAR

أولا: موضوع مهم عن الجلوكوز فى الدم كأساس لفهم مرض السكروعلاجه

قبل ما نتكلم عن مرض السكر ،، هنعرف معلومات هامه عن الجلوكوز واهميته فى الانسان الطبيعى

✓ **Glucose is called # FUEL #**

يعنى هو الوقود بتاع الانسان ،، العلماء سموه كده لان مصدر الطاقه الرئيسى لخلايا الجسم كلها هو ال Glucose

بمجرد ما الانسان بياكل اكل يحتوى على carbohydrates بتتهضم ،، وتتحول الى جلوكوز وطبعا معظم اكلنا يحتوى عليها سواء نشويات زى العيش والرز الخ او سكريات زى السكر العادى بتاع قصب السكر وسكر الفاكهه وسكر اللبن.

** انواع ال Carbohydrates

- Polysaccharides

زى النشويات

- Disaccharides

زى السكر العادى ،، وسكر الفاكهه،، وسكر اللبن.

بعد عملية البلع الاكل بيوصل للمعده بما فيه ال carbohydrates

وبيفضل فيها حوالى ساعتين ،، بعد كده بيوصل لل small intestine

عشان تحدث عملية الهضم بصورة كامله لكل انواع الcarbohydrates لتتحول الى الجلوكوز ،،،

واثناء وجود ال carbohydrates

فى stomach وال intestine ،، بيحدث افراز هرمون اسمه

Glucagon like peptide1 (GLP1)

وده فايدته تنبيه خلايا betaاللى موجودة في Pancreas

لتستعد لافراز هرمون الانسولين بمجرد وصول ال glucose للدم

GLP1 enhances Glucose dependent insulin secretion

والعلماء بيسموا الوظيفة دى incretin effect ودى هنسميها المحطه رقم (١) **Station 1A**

طبعا الهرمون ده بيقف عمله بمجرد اكتمال عملية الامتصاص وافراز الانسولين اللى هيدخل الجلوكوز خلايا الجسم عشان عملية ال Glycolysisلحد ما يرجع مستوى glucose فى الدم لطبيعته ،،

ساعتها يفرز هرمون اخر مضاد لافراز الGLP 1 اسمه Dipeptidyl Peptidasee 4(DPP4)

بهدف ايقاف افراز الانسولين فى الدم حتى لا ينخفض مستوى السكر فى الدم

DDP4 ---> **station 1B**

نرجع لعملية الهضم

النشويات بتتهضم بواسطة انزيمات البنكرياس زى ال amylase

اما السكريات فبتتهضم بواسطة انزيمات الامعاء زى ال lactase اللى بيهضم سكر اللبن lactose

و sucrase اللى بيهضم السكر العادى sucrose

وfructase اللى بيهضم سكر الفاكهه الfructose

الهدف من كل العمليات الحيويه دى هو هضم كل انواع ال carbohydrate

وتحويلها الى صوره اوليه اسمها Glucose

وحتى السكريات الاوليه التانيه غير الGlucose بتخضع لعمليات

كيميائيه برضه عشان تتحول لجلوكوز ثم يمتص الجلوكوز من ال intestine

عشان يوصل للدم ويتوزع على كل خلايا الجسم والمحطه دى بتاعت ال intestinal absorption

هنسميها المحطه رقم (٢) **Station 2**

كيف يدخل الجلوكوز الى خلايا الجسم ؟!!

بيدخل عن طريق بروتينات على ال cell membrane

وهى نوع من ال transporters اسمها

GLUT

ودى اختصار كلمة Glucose transporters

وليها ١٤ نوع

GLUT 1,2,3,4, etc

ودى بتعمل channels او قنوات فى ال cell membrane

عشان تدخل ال glucose لكل خلايا الجسم

وكل نوع من انواع ال GLUT موجود فى انسجه معينه او اعضاء معينه ،،،

تقريبا مغطيه كل خلايا الجسم ،،، حتى ان خلايا البنكرياس نفسه ليها GLUT خاص بيها

وهو ده اللى بيدخل الجلوكوز من نفسه عشان يدخل لخلايا Beta عشان تفرز هرمون ال Insulin اللى هوبيرجع يشتغل على ال GLUT فى بقية اعضاء وخلايا الجسم عشان يدخل ال Glucose ليها.

[[Insulin secretion]]

افراز الانسولين من ال beta cells بيكون

Mediated by increase in blood glucose level in additionto

Prandial Glucose dependent insulin secretion

(Incretin effect of GLP1)

كيف يفرز الانسولين ؟

يفرز الانسولين كاستجابه لزيادة معدل الglucose فى الدم سواء مع الاكل

(كميه كبيره مكافئه لكمية الglucose اللى مصدره الاكل تزيد وتقل مع الوقت)

او يفرز بين الوجبات وبعضها(كميه اصغر ثابته نوعيا)

Mechanism?

Glucose ----> GLUT in cell membrane of beta cells in pancreas

↓

Closure of ATP sensitive K channels

↓

↑intracellular K ----> Calcium release

↓

Secretion of Insulin from granules

Station 3 (٣) المحطه رقم insulin secretion هنسمى ال

ACTIONS OF INSULIN

All actions of insulin has a certain goal

----> To lower blood glucose level Through the following actions

- ✓ stimulation of Glycolysis
- ✓ stimulation of Glycogenesis (synthesis of Glycogen from glucose)
- ✓ inhibition of Gluconeogenesis

(Gluconeogenesis: synthesis of Glucose from amino acids & fatty acids)

- ✓ stimulation of lipogenesis

(Synthesis of lipids from fatty acids)

الinsulin عشان يدخل الخلايا ويدخل الجلوكوز ليها بيدخل لان ليه sensitivity

وكمان عشان يشتغل على الخلايا الدهنيه وده عن طريق انزيم اسمه

Peroxisome proliferator

اللى بتستقبله receptor gamma

هنسمى الinsulin sensitivity المحطه رقم(٤) **station 4 A**

و محطة ال receptor

Peroxisome proliferator receptor gamma

هنسميها المحطه **station 4 B**

ال insulin بيدخل الجلوكوز لخلايا الجسم ،، ويحفز عملية

Glycolysis لانتاج الطاقه والنتيجه هى انقاص مستوى السكر فى

الدم الى المعدل الطبيعى

اما لو فيه جلوكوز زايد عن الحاجه ،، الInsulin ،

بيخزنه فى ال liver عن طريق عملية Glycogenesis ويحوله الىGlycogen

ويمنع انتاج ال Glucose من مصادر تانيه زى الfree fatty acids

واللى بنسميها عملية الGluconeogenesis

اخيرا ،، بيحول ال free fatty acids واللى هيا نواتج هضم الدهون الى دهون

مشبعه Lipogenesis

مما سبق نستنتج استنتاج هام جداااا

مستوى الglucose فى الدم بيتغير حسب الاكل

بمعنى ان الواحد لو اكل ،، مستوى الglucose هيعلى وده بنسمية

Prandial blood glucose

هنسمى الprandial blood glucose الفتره (I)

Phase I

وطبعا الانسولين بيفرز لحد ما يتعامل مع كل الglucose الزياده اللى

وصل الدم عن طريق الاكل ،، لحد ما يرجع مستوى ال glucose في

الدم الى مستواه الطبيعى.

يأتى هنا السؤال ؟

من يمد الجسم بالجلوكوز والطاقه بين الوجبات وبعضها وفترة النوم وفترة الصيام

الاجابه:

The liver (hepatic glucose production)

Through the reverse actions of insulin:

- Stimulation of gluconeogenesis

- Stimulation of glycogenolysis

- Stimulation of lipolysis

Free fatty acids as a source for glucose synthesis (gluconeogenesis)

وده Mediated ب هرمونات اسمها

Counter-regulatory hormones

- Glucagon
- Cortisol
- Epinephrine
- Growth hormones

والهرمونات دى هيا المضاده للaction بتاع الinsulin،، ويطلق

عليها ايضا stress hormones

ودى بتفرز بكميات كبيره فى وقت الstress زى الinfections

وال Surgery وال stroke والMI

،، وطبعا بتعلى السكر وهيا كمان اللى بتعمل ال DKA

وهنشرح الكلام ده بعدين فى ال DKA

Hepatic glucose production

Station 5 هنسميه محطة رقم (٥)

ملحوظه هامه جدا:

السكر فى الدم بين الوجبات وبعضها واثناء النوم

اسمه basal blood glucose وده مهم جداااا.

Basal blood glucoseال

Phase II (II) هنسمية الفتره

مؤخرا اكتشف العلماء ان فيه نوع من البروتينات على سطح خلايا small intestine وكمان على سطح خلايا ال tubules في ال kidney بيشتغلوا كموصلات او بوابات للglucose اسمها

Sodium dependent glucose co-transporters

او

Sodium glucose linked transporters (SGLT)

ودى عباره عن مضخات شغاله بالطاقه

Na-K ATPase pump

بتولد فرق جهد بيعدى الجلوكوز من خلالها

اللى فى ال intestine نوعها SGLT 1

واللى فى خلايا proximal tubules نوعها SGLT2

ودى بقى بتدخل كل الجلوكوز المتفلتر عن طريق الGlomeruli

ترجعه تانى للدم عن طريق خلايا ال proximal tubules

بس اقصاها ان الجلوكوز ما يتجاوزش 180 ،، لو تجاوز الرقم ده بينزل الجلوكوز الزائد فى البول.

محطة ال SGLT2 هنسميها المحطه رقم (٦) **Station 6**

Summary of glucose stations in the body

Food containing carbohydrates --> stomach ---> intestine ---> digestion

Polysaccharides & disaccharides --> glucose

--> Release of GLP1 agonist (station 1)

--> Glucose absorption from intestine (station 2)

---> Insulin secretion from Beta cells (station 3)

---> Insulin entry into cells & sensitivity station (4A) & PPAR gamma 4 B

----> Hepatic glucose production in between meals (station 5)

---> SGLT2 in the kidney (station 6)

- ✓ Glucose in blood is either postprandial >>>>> Phase (I)

Or

In between meals & at night Phase (2) -->basal blood glucose

ملحوظه :

الstations وphases اصطلاحات اجتهاديه فقط ولم يرد ذكرها على انها stations

أو phases فى ال textbook وفايدتها هنا تسهيل الفهم ليس اكثر.

Clinical significance

اهمية فهم موضوع الجلوكوز

1) Every station is a site of action of anti- diabetic drug

❖ Incretin based therapy (oral glucose dependent mediated insulin secretion) >>>>Station 1

- GLP (incretin)--> GLP1 agonists >>>>Station A1
  - Liraglutide ---> Victoza
  - Dulaglutide -->trulicity).
- DPP4 ---> inhibition (DDP4i) ---> Station 1 B
  - Staglptin -->Januvia
  - Vildagliptin --> Galvus
  - Linagliptin --> Trajenta

❖ Intestinal absorption (station 2)

- metformin (Glucophage)

❖ insulin secretion from beta cells (Insulin secretagogues) (station 3)

- Sulphonylureas
  - Glibenclamide ->Daonil
  - Gliclazide -->Diamicron
  - Glimepride --> Amaryl
- Non sulphonylureas secretagogues

Glinides:

- repaglinide –> Novonorm

❖ Insulin sensitivity And Insulin sensitizers (station 4)

- Metformin (Glucophage) station 4A
- Glitazones (Thiazolidinediones) Acting on PPAR gamma (station 4B)
  - Pioglitazone (Glustin or diabetonorm)

❖ hepatic glucose production (station 5)

- Metformin (glucophage)

❖ SGLT2 (sodium glucose linked transporters) (station 6)

- SGLT2 inhibitors
  - Dapaglifluzin (Forxiga)
  - Canaglifluzin (Invokana)
  - Emaglifluzin (Jardiance)

2) Insulins act on phases of blood glucose (prandial & basal blood glucose)

- Drugs acting on phases (Insulins)

❖ Drugs acting on prandial blood glucose (phase I)

▪ Short acting insulin

- Regular insulin (Actrapid & Humulin R)
- Ultrashort insulin
  - Insulin glulisine (Apidra)
  - Insulin Lispro (Humalog)
  - Insulin aspart (Novorapid)

❖ drugs acting on Basal blood glucose (phase II)

▪ intermediate acting insulin (isophane)

- NPH --> Humulin N

▪ long acting insulin

- Insulin glargine (Lantus)
- Insulin degludec (Tresiba)

** Insulin regimen must cover both phases of blood glucose to be effective (prandial & basal blood glucose)

بمعنى انه ،، لا يمكن ان يستعمل الانسولين قصير المفعول منفردا لضبط مستوى السكر فى الدم

ولا يمكن استعمال الlong acting insulin منفردا لضبط مستوى

السكر فى الدم اما ان يؤخذ مع الانسولين قصير المفعول او مع ادوية oral

3) destruction of pancreatic Beta cells ---> absolute insulin deficiency ---> like Type 1 DM

وعلاجه طبعا هو الانسولين --> replacement

- Oral anti- diabetic drugs are not suitable for the treatment of Type 1 DM

4) lack of insulin sensitivity ---> insulin resistance --- > Type 2 DM

DIABETES MELLITUS

Introduction:

بعد ما عرفنا معلومات هامه عن ال glucose

ورحلته فى الجسم فى الانسان الطبيعى ، نبدأ نعرف ايه هو مرض

السكر وانواعه وايه الخلل اللى بيؤدى الى حدوث كل نوع وايه هيا مضاعفات كل نوع.

Definition of Diabetes:

Group of chronic metabolic disorders characterized by

Abnormalities in insulin secretion or action (or both)

The resulting hyperglycemia is associated with disturbed carbohydrates, fat and protein metabolism which lead to long term organ dysfunction

من تعريفه هو مش مجرد مرض عادى وخلاص ،، ده مجموعه من الامراض المزمنه والناتجه عن نقص هرمون الانسولين او عدم فاعليته ،، واللى بيترتب عليها اختلال فى كل الactions بتاعت الانسولين اللى شرحناها قبل كده

1) Hyperglycemia

2) Hyperlipidemia

3) Protein catabolism (in severe cases)

الاضطرابات دى على مدى سنوات ،، بتعمل مضاعفات على كل الاوعيه الدمويه فى الجسم تقريبا

اللى بيؤدى الىend organ damage زي

Renal failure, MI, heart failure,

Strokes, Leg ischemia, diabetic foot,

Peripheral neuropathy, Retinopathy

الى جانب ضعف المناعه

و increased risk of infection

Classification:

---

1) **Type 1 diabetes:**

Absolute deficiency of insulin secretion due to beta cell destruction

Beta cell loss is either immune mediated (90%)

Or idiopathic (10%)

- All patients require insulin, typically are non-obese , prone to ketoacidosis

السكر من النوع الاول : غالبا بيبدا فى سن الطفوله childhood وسن المراهقه adolescence

And early adulthood..

سببه فشل كامل فى انتاج الانسولين بواسطة خلايا beta لسبب مناعى غالبا او سبب غير معروف (هنشرح نظام علاجه بالانسولين بالتفصيل)

2) **Type 2 diabetes** :

Combination of insulin resistance and relative insulin deficiency (progressive insulin secretory defect), often preceded by a period of abnormal carbohydrate metabolism (pre-diabetes)

Patients are typically obese, may not immediately require insulin, and are not prone to ketoacidosis.

النوع التانى من السكر : يمثل ٨٥ ٪ من كل حالات السكر فى العالم ،،

بيبدا فى فتره البلوغ،، غالبا فى الثلاثينات والاربعينات ،، اغلب المرضى

لديهم سمنه او على الاقل عندهمcentral obesity والBMI

بتاعهم اكتر من 25 ،، النوع ده بيستحيب للادويه ال oral

على الاقل فى بدايات المرض(وممكن يحتاج انسولين فيما بعد او من بداية

التشخيص (هنشرح نظام علاجه بالتفصيل)

3) **Gestational diabetes mellitus** (GDM)

ده سكر مرتبط بالحمل فقط (هنشرحه لاحقا)

4) **Specific types of Diabetes due to other causes**

a) Monogenic diabetes: Maturity onset diabetes of the young (MODY)

نوع من مرض السكر بييجى قبل سن الخمسه وعشرين ولازم يكون فى تاريخ مرضى قوى للسكر فى احد الوالدين لانه مرض وراثى وليس مناعى

وليه انواع حسب الجين المصاب <<<< HNF 1 A, HNF 4 A, Glucokinase (GCK)

b) Disease of the pancreas

وده نوع ثانوى من السكر بيجى نتيجة مرض بيصيب غدة البنكرياس ككل وبيعمل تلف كمان فى خلايا beta ،، بيؤدى الى حدوث سكر الى جانب الاعراض الاخرى

Examples

- Chronic pancreatitis (steatorrhea + Epigastric pain + diabetes)
- Cystic fibrosis الصدر امراض فى شرحه سبق
- Hemochromatosis (iron overload)

(Liver affection + DM+ bronzed skin + hypogonadism + arthropathy + heart affection).

c) Endocrinopathies

ودى امراض فى الغدد الدرقيه تؤدى الى حدوث سكر ثانوى

ودى عباره عن زيادة فى افراز الهرمونات المضاده للانسولين (Counter-regulatory hormones)

واللى بتعلى الجلوكوز فى الدم زى

Acromegaly (↑Growth hormone)

Cushing Syndrome (↑Cortisol)

Glucagonoma (↑Glucagon)

d) Drug induced or chemical induced:

Thiazide, steroids, Niacin, atypical anti-psychotic drugs and others

ودى ادويه بتعلى السكر فى الدم خصوصا لو المريض فى مرحلة ما قبل السكر(pre-diabetes) واستعملها

e) other genetic rare syndromes

ودى امراض وراثيه نادره بتكون مصاحبه بسكر

- Friedreich's ataxia
- Myotonic dystrophy
- Wolfram syndrome (DIDMOAD)
- Glycogen storage disease

+ Others

Pathophysiology of Diabetes

ايه اللى بيحصل بالضبط فى مرض السكر ؟

A. Type 1 DM

زى ما ذكرنا انه بيحصل فيه

☑ Beta cell destruction due to either autoantibody or genetic predisposition

HLA- DR/DQ alleles

Or idiopathic (could be post-viral)

⬇ والنتيجة

Absolute insulin deficiency
Marked Hyperglycemia

Blood glucose exceeds the Capacity of kidney tubules

⬇

Spilled into the urine

⬇

Glycosuria

⬇

Osmotic diuresis (polyuria)

⬇

Excessive thirst (polydipsia)

On the other hand

☑ Lack of the fuel (glucose) in the Cells as a source of energy (↓ Glycolysis)

⬇

The body uses another source of energy (Fat)

⬇

Lipids catabolism (lipolysis)

⬇

Weight loss (significant)

☑ In severe cases of hyperglycemia

⬇

Acute marked lipolysis

⬇

Production of ketone bodies in the body & blood (acids)

⬇

Acidosis (diabetic Ketoacidosis: DKA)

Type 1 DM is prone to Ketoacidosis.

B. Type 2 DM :

Visceral obesity ± genetic predisposition
↓↓↓↓↓
Insulin Resistance
↓↓↓↓
Lack of glucose utilization
+
Lack of insulin utilization
↓↓↓↓
Hyperglycemia
+
Hyperinsulinemia
↓↓↓↓
More stimulation of beta cells to secrete more insulin
↓↓↓↓
Glucotoxicity With
More insulin secretion which Results in progressive decline
in the beta cell mass over the time
>> programmed cell death
>> Apoptosis mediated by TNF a
↓↓↓
(Relative insulin deficiency)
↓↓↓↓↓
Failure of glucose utilization
↓↓↓↓↓
Utilization of another source of
Energy (lipids)
↓↓↓↓↓
Lipolysis
↓↓↓↓↓
Hypertriglyceridemia/↑Free FA
+
Accumulation of small dense LDL (C) ---> athergenic
(Occurs also in T1DM)
Lipotoxicity
↓↓↓↓↓
Atherosclerosis & risk of ASCVD (CAD & strokes)

#On the other hand

Hyperglycemia
↓↓↓↓
Glycosuria
↓
Osmotic diuresis
↓
Polyuria + Polydipsia
↓
Weight loss (less marked in T2DM)

N.B1:

Most of patients with T2DM develop a stage of asymptomatic mild elevation of blood glucose before they develop diabetes ---> prediabetes

N.B2:

It is estimated that, at the time of Type 2 diabetes diagnosis ----> patients have lost about 50% of their secreting beta cells.

Pathophysiology of Complications

---------- (any type of diabetes)

Long standing Hyperglycemia
↓↓↓↓
Glucose enters abnormal pathogenic pathways
(Polyol & sorbitol) Pathways
↓↓↓↓
Formation of Advanced glycation End products (AGEs)
↓↓↓↓

☑ Toxic to blood vessels particularly microvessels in essential organs

↓↓↓↓
Retina ---> Retinopathy
Kidney ---> Nephropathy
Peripheral nerves --> Neuropathy

☑ In addition to affection of macrovessels

↓↓↓↓
Coronary artery --> CAD.
Cerebral vessels --> Strokes.
Limb vessels --> Ischemia.

What is the clinical picture of Diabetes?

Both type 1 and type 2 shares the same classic features:

- Polyuria
- Polydipsia
- Weight loss

ملحوظه : نزول الوزن موجود فى النوعين الاساسيين للسكر (Type1&Type2) بس بيكون ملحوظ اكتر فى النوع الاول

Other features:

- Polyphagia
- Fatigue
- Blurring of vision

ملحوظه هامة (1): من الممكن ان يكون ال

First presentation of Type 1 DM is

DKA

هييجى المريض بالم بالبطن مع قئ مع tachypnea

نتيجة ال kaussmal breathing وممكن confusion

طبعا مع الاعراض دى هتلاقى كمان

Marked polyuria, polydipsia

+ Evidence of dehydration

ملحوظه هامة (٢): من الممكن ان يكون مريض السكر من النوع التانى

Type 2 DM --> Asymptomatic

وده بقى بيتشخص بالصدفه وهو بيعمل تحليل او الاصح انه يتعمله screening

حسب ADA guidelines

وطبعا ذكرنا انه على ما بال ما يبقى مريض

Type 2 DM --> Symptomatic

بيكون فقد حوالى ٥٠ ٪ من ال beta cell mass

هل يشخص مرض السكر بالأعراض ؟

مرض السكر لا يتم تشخيصه ولا التأكد منه الا بالتحليل

It is a laboratory diagnosis

الاعراض بترشدنا بس ان احنا نفكر فيه ونعمل التحليل للتأكد من التشخيص.

أنواع تحاليل السكر

- تحليل صايم (Fasting blood glucose)

المريض بيصوم على الاقل ٨ ساعات

Normal fasting B G (FBG): 70 - 100 mg/dl

- تحليل فاطر (postprandial blood glucose)

بعد الاكل بساعتين

Normal PPBG: 80 - 140 mg/dl

- تحليل عشوائى (Random blood glucose)

فى اى وقت

Normal random blood glucose: 80 - 140 mg/DL

- Glycosylated hemoglobin (A1C)

ده الهيموجلوبين السكرى التراكمى اللى بيحسب متوسط ارقام السكر على مدار ٣ شهور

Normal A1C < 5.7

What are the international diagnostic criteria for Diabetes?

1) Fasting blood glucose ≥ 126 mg/dl

[[OR]]

2) 2 hours postprandial blood glucose ≥ 200 mg/dl

During Oral glucose tolerance test (OGTT)

تحليل الفاطر بيبقى بعد الاكل بساعتين وبيبقى المريض واخد 75 جرام. Glucose dissolved in water

[[OR]]

3) HbA1C ≥ 6.5

تحليل هيموجلوبين سكرى تراكمى ،، وبيكون نظام التحليل مطابق للمواصفات العالميه وكمان

Certified from NGSP & standardized to the DCCT assay.

[[OR]]

4) Patients with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis

+ Random blood glucose ≥ 200 mg/dl

- اغلب المرضى اللى بنشوفهم بيبقوا جايين لينا العيادات باعراض السكر الصريحه زى ما ذكرناها قبل كده ،، والتحليل العشوائى بتاعهم بيبقى معدى ال 200 زى ال criteria رقم (٤)

- بعد ما تشخصهم ان عندهم سكر ،،الصح انك تعمل تراكمى قبل بداية العلاج ،،،،،، لان قيمة التراكمى ليها فايده فى اختيار نوعية العلاج ونظامه طبقا لاخر تعديلات فى
American Diabetes Association {ADA} guidelines

Criteria of Prediabetes:

---

1) Fasting blood glucose (100 - 125) mg/dl

2) PPBG or OGTT: 140 - 199 mg/dl

3) A1C: 5.7 - 6.4 %.

What are the risk factors for Type 2 DM?

---

1) Family history of Diabetes

2) Overwight or obese patients (BMI ≥ 25)

3) Physical inactivity

4) Ethnicity العرقيه الاصول

African american, Native americans, Hispanic and Asian Americans

5) History of impaired glucose tolerance or pre-diabetes.

6) BP ≥ 140/90.

7) Metabolic syndrome

8) History of Gestational Diabetes (GDM)

Or delivery of a baby weighing ≥ 9 pounds)

9) History of conditions related to insulin resistance

- Polycystic ovarian Syndrome in females

- History of Acanthosis Nigricans in males or females

- عوامل الخطوره اللى ذكرناها دى بتخلى الاشخاص معرضين لحدوث السكر … يعنى لو مريض بيشتكى من

Classic Symptoms of diabetes

Polyuria + polydipsia ± weight loss

لازم نعمل احد التحاليل اللى ذكرناها قبل كده طبقا للمعايير العالميه لتشخيص السكر.

- على الجانب الاخر ،، انا قولت فى Type 2 DM

ان ممكن يكون المريض مصاب بالسكر ومش حاسس باى اعراض ،، ودى كارثه لانه لو ما عملش تحاليل مش هيعرف ،، وهيقعد فتره على كده و ده بيسرع من حدوث مضاعفات ،،

طب العلماء وجدوا حل للموضوع ده ؟

ايوه طبعا الحل هو…

Screening of diabetes in asymptomatic patients {ADA guidelines}

هل نعمل تحاليل سكر للناس اللى معندهاش اعراض فى كل الناس و فى كل الاعمار ؟

الاجابه : لا ،، طبعا

لكل المرضى البالغين اللى الBMI بتاعهم 25 او اكتر لو كان عندهم

One or more of the aforementioned risk factors

يعنى عامل خطوره او اكتر من عوامل الخطوره اللى ذكرناها ،،

ولو طلع التحليل سليم يتعاد كل ٣ سنين

لو مريض عمره ٤٥ سنه او اكتر ده فى حد ذاته Risk factor

مش محتاج يكون معاه اى risk factor تانى ده لازم يعمل

Screening for diabetes

ولو ماطلعش عنده ،، نعيد التحليل كل ٣ سنين برضه

انواع مرض السكر وكيفية التفريق بينها

ازاى اعرف ان المريض عنده Type1 ولا Type 2 ؟

- لو المريض اتشخص انه عنده سكر فى سن البلوغ خصوصا بعد الثلاثين ،، غالبا هنعتبره Type 2

لانه الاشهر طبعا 85 - 90 % من كل مرضى السكر فى العالم ،، كمان عشان النوع ده من السكر بييجى فى ال adults

بس غالبا هتلاقى واحد او اكتر من عوامل الخطوره اللى ذكرناها قبل كده

عوامل الخطوره اهمها ع الاطلاق زيادة الوزن (BMI > 25) والكرش ،، والعامل الوراثى

دايما اتأكد من وجود risk factor فى ال Type 2 DM مهم جداااا

بعكس Type1اللى هو غالبا بيبدأ فى ال childhood او adolescence

- لو المريض اتشخص انه عنده سكر وهو طفل او فى مرحلة ال المراهقه وما قبل البلوغ (adolescence) وكانت اعراض السكر واضحه عنده ومعاها

Significant weight loss & negative family history

او المريض ده دخل فى DKA ولو مره واحده ده غالبا Type 1

وده مش محتاج اثبات ،، وده علاجه غالبا انسولين.

- اما لو المريض كان سنه فوق التلاتين واتشخص انه عنده سكر من النوع التانى Type 2و ما عندوش risk factors واضحه ووزنه مش زايد (BMI <٢٥) ده بيخلينا نشك فى ان ده التشخيص مش دقيق

It is not Type 2 Diabetes

ده نوع معين منType 1 وبرضه autoimmune

بس بيبدا متأخر غالبا بعد التلاتين ،، واسمه Late Autoimmune diabetes of Adults

وده اختصاره LADA

وده برضه بيحصل فيه Destruction of beta cells

وبيحصل نقص فى الانسولين بس بالتدريج بصوره ابطأ من type1

عشان كده بييجى فى سن متأخر ،، وفى نفس الوقت ،، هتلاقى

المريض سكره بيتظبط على diet مع oral treatment

فى الاول فقط زى Type2 النوع ده خادع جدا

وبعد فتره مش كبيره (شهور قليله) لا يستجيب المريض الا للانسولين

ده عشان نتأكد منه لازم نعمل

Autoantibody + C-Peptide

النوع ده محتاج اثبات

طيب امتى بالضبط نعمل تحاليل تأكيديه للتفريق بين Type 1 and Type 2 ؟

We measure Autoantibodies when the diagnosis of

Type 1 or Type 2 is uncertain by clinical presentation:

وفى حاجه من الحاجات

- Thin patient with age < 50 with poor response to

initial therapy with Sulphonylureas or Metformin.

- Personal or Family history of autoimmune disease

(Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis,

Celiac disease, Addison's disease)

وجود تاريخ مرضى بمرض مناعى فى الغده الدرقيه او الغده الكظريه.

- Overweight or Obese Children or Adolescents

Presenting with apparent Type 2 diabetes, who

actually may have an early presentation of Type 1 .

بنطلب ايه بالظبط ؟

على الاقل واحد من التحاليل دى

- Anti- GAD 65 antibody

- Anti- Islet cell antibody

- Anti- insulinoma associated protein 2(IA-2 antibody).

+

Serum C- peptide (predicted to be low)

What is MODY?

It is the most common type of Monogenic diabetes, it is inherited as an autosomal dominant pattern. There is primary genetic defect in Insulin Secretion

ده نوع من مرض السكر الوراثى وليه gene معين خاص بكل نوع من المرض ده ،، وسموه باسمه ده

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

It has 5 types

1) MODY 1

وده بيبقى فيه mutation فى ال

Hepatic nuclear factor 4 A (HNF4A)

The Secretory defect is progressive, the patients typically has hyperglycemia in adolescence or early childhood.

المريض ده فى الاول بيستجيب لل Sulfonylureas

بعد فتره استجابته بتضعف ،، وبيحتاج insulin

2) MODY 2

Mutation in Glucokinase gene (GCK gene)

The hyperglycemia in such type is minimal and stable

Patients with GCK gene (MODY 2) can often be controlled with diet alone

فى النوع ده ،، السكر بيكون بسيط وممكن يتضبط بتنظيم الاكل فقط.

3) MODY 3

The mutation is in HNF 1A gene

- It is sensitive to Sulfonylureas

4) MODY 4

The mutation is in Insulin promoter factor 1 (IPF 1)

5) MODY 5

The mutation is in HFN1B

It is associated with pancreatic atrophy (can be evident on CT abdomen)

Renal involvement (dysplasia, cysts)

This can be evident by US abdomen

كيف تشخص MODY ؟؟؟

بيتشخص بتحليل ال Genetic test وبنعرف منه النوع كمان

ويجب تفريقه من Type1 لانه غالبا هيتشخص غلط انه Type 1

عشان بييجى فى الصغيرين ،، وكمان MODY بيستجيب لل Sulphonylureas

ومش شرط insulin

امتى نعمل التحليل ؟ مهم جداا!

When there is high index of suspicion?

1) Familial diabetes with autosomal dominant pattern

Of inheritance > 2 generations

يعنى السكر ده وراثى وظاهر فى جيلين

الجيل الاول : الاباء والاعمام (او) الامهات والاخوال

الجيل التانى : الاجداد للاباء او الامهات.

2) Onset < 25 years

السكر بادئ قبل سن الخمس والعشرين.

3) Non - Obese

بمعنى ان ال BMI بتاعه اقل من25

4) Negative autoantibodies

اللى ذكرناها فى Type 1 &LADA

النوع ده محتاج اثبات

TREATMENT OF DM

الادويه المستخدمه فى علاج السكر

بعد ما اتكلمنا عن مرض السكر وكيفية تشخيصه وانواعه ،، هنتكلم عن علاجه.

عشان نعالج مرض السكر لازم نعرف الادويه المستخدمه فى علاجه الاول وبعدين نعرف خطة العلاج طبقا لنوع مرض السكر.

هنتكلم عن الادويه نفسها

الادويه المستخدمه فى علاج مرض السكر نوعان

A]] Oral anti- diabetic drugs:

ودى ادويه بتؤخذ عن طريق الفم عشان تظبط مستوى السكر فى الدم ،،

بس هنذكر معاها نوع واحدanti-diabetic

بيؤخذ عن طريق الحقن injectable

او الاصح انها مجموعه واسمها..... GLP1 agonists

B]] Insulins

وطبعا ده الانسولين وليه انواع هنذكرها بالتفصيل ،، والانسولين ايا كان نوعه بيؤخذ عن طريق الحقن او اقلام الانسولين وهنتكلم عليه بالتفاصيل بعد كده ان شاء الله

A. ORAL DRUGS

هنذكر الادويه بالترتيب من الاقدم للاحدث واسم المجموعه واسماء الادويه فى كل مجموعه

I. INSULIN SENSITIZERS:

A. Biguanides :

ودى من اوائل المجموعات اللى استخدمت فى علاج السكر والنوع اللى مستخدم منها اسمه Metformin

وطبعا كلنا عارفينه التجارى

Trade name: Glucophage (Brand)

Concentrations: 500 mg & 1000 mg tab

Generic: Cidophage 500, 850, 1000 mg

Dose:

بنبدأ بقرص واحد 500 فقط يستحسن بعد العشاء وبنتابع السكر ولو احتجنا نزود الجرعه بنزود 500 كل اسبوع وبنضيفها ع وجبه تانيه ونزود بالتدريج لحد ما نوصل للارقام اللى احنا عاوزينها فى السكر ،،

Maximum dose: should not exceed 2 gm /day, in some textbooks (old editions, dose may reach up to 2.5 - 3 gm) but side effects will occur with such doses.

So, keep in your mind that maximum dose is 2 gm.

وطبعا الجرعه بتتقسم على الوجبات ،،يعنى نبدأ بواحده 500 بعد العشاء ولما نزود يبقى 500 كمان بعد الفطار وبعدين 500 بعد الغداء

وهكذا لحد ما نوصل ل 2 جم فى اليوم maximum

الكلام ده طبقا لل NICE (UK) ، وتقريبا نفس الكلام من المصادر الامريكيه

وفايدة التدريج فى الجرعه هو التقليل من ال Side effects

☒ Side Effects

1- GIT upset

ودى بتحصل فى صورة مغص وغثيان واحيانا اسهال ،، والسبب غالبا

بيكون تناول جرعه كبيره نسبيا من اول يوم ،، عشان كده العلماء اكدوا

على نظام التدريج فى الجرعه زى ما ذكرنا.

2- Vitamin B12 deficiency

وده بيحصل بعد فتره فى نسبة من المرضى مش كلهم ،، ويعتبر نادر

نوعا ما ،، وممكن يخلى المريض يشتكى من اعراض

Peripheral neuropathy

ما بتتحسنش مع العلاج وكمان

3- Unexplained macrocytic anemia

4- lactic acidosis

ودى ما بتحصلش غير فى المريض اللى بياخد

Metformin

وعنده renal insufficiency عشان كده هو

Contra-indicated in such patients

☑ ازاى ال metformin بيشتغل ؟

طبعا لو رجعنا لموضوع الجلوكوز فى الدم كأساس لمرض السكر

هنعرف هو بيشتغل على اى station بالتحديد ؟

Mechanism of action of Metformin:

1) It increases the insulin sensitivity (Major insulin sensitizer)

i.e: it decreases the insulin resistance in Type 2 Diabetes.

2) It decreases intestinal absorption of glucose (so it is beneficial in weight stabilization)

3) It decreases hepatic glucose production

ايه مميزات الدواء ده واستخداماته ؟

Metformin is used in the treatment of T2DM

مش كده وبس،، ده هو كمان اللى بنبدأ بيه العلاج دايما سواء كان

لوحده او مع الادوية التانيه لان ال

Metformin is a major insulin sensitizer

Insulin resistanceوطبعا T2DM اصلا سببه الرئيسى

.Cardiovascular riskوكمان بيقلل ال

فلازم يكون مكون اساسى من العلاج وكمان اول الادويه استخداما.

امتى ما نستخدمش ال metformin ؟

لو فى contraindications لاستخدامه

☒ Contraindications of metformin?

1. Renal impairment when GFR < 30
   Generally it can be used with Creatinine up to 1.5 mg/dl
2. liver cell failure
3. congestive heart failure
4. acute MI

☑ Advantages of Metformin

- Cheap

- Strong reduction of A1C

- No hypoglycemia

- Neutral on weight

- Durable drug (no exhaustion of Beta cells).

B. Thiazolidinediones TZDs (Glitazones)

ودى تانى مجموعه بتشتغل على الinsulin resistance

As "INSULIN SENSITIZERS"

طبعا المجموعه دى ليها اكتر منmember

- Rosiglitazone (Avandia : old) : withdrawn from market since > 10 years

(Cardiovascular risk)

اما الmember اللى موجود حاليا اسمه

- Pioglitazone

Brand: Glustin (15 & 30 mg) Actos (15&30)

Generics:

Actozone (15, 30, 45 mg)

Piojet (30 mg)

Diabetonorm (45 mg)

Dose: we start by 15 mg once daily

بنبدأ بجرعة 15 مجم مع الغداء وبالمتابعه لو مش واصلين لارقام ال target حسب التحليل

الصايم من(٨٠-١٣٠) والفاطر/ العشوائي أقل من ١٨٠ بنزود الى 30mg وبعدين

Maximum ---> 45 mg

E.g. Diabetonorm (45 mg)

ازاى بيشتغل ال Pioglitazone ؟

ده insulin sensitizer ولكن بيشتغل على مستقبلات انزيم اسمه

Peroxisome proliferator receptor gamma

فى ال adipocytes و.بيعمل activation لل receptors دي

وبالتالى بيخلى الخلايا الدهنيه تاخد الfree fatty acids

موجوده فى ال Blood

وتخزنها جوه الخلايا دى ،، وده بيجبر خلايا الجسم على استهلاك

الجلوكوز كمصدر للطاقه وبالتالى بيحسن من الInsulin sensitivity

Uses

يستخدم علاج ال T2DM ك insulin sensitizer فى حالة إن Metfomin كان Contraindicated

او add on therapy مع metformin او أي نوع Oral تانى

Side effects of pioglitazone

1) Fluid retention & weight gain particularly in patients With IHD & Heart failure (contraindicated in CAD & CHF)

2) Osteoporosis & fragility fractures (better avoid in postmenopausal women)

3) Risk of cancer bladder (low risk)

Advantages of Pioglitazone

1) Strong reduction of A1C

2) No risk of hypoglycemia

3) Beneficial if DM is associated with NASH (Non -alcoholic steatohepatitis)

مريض دهون الكبد مع ارتفاع انزيماته

4) Durable (no exhaustion of Beta cells)

5) Price: reasonable كويس السعر

Disadvantages of Pioglitazone

1) Weight gain & fluid retension

2) Can't be used in CAD patients

3) Risk of fragility fracture in postmenopausal women.

••

II. INSULIN SECRETAGOGUES :

ودى المجموعات اللى بتشتغل على خلايا beta فى البنكرياس وبتزود

افراز الانسولين insulin secretion ودول مجموعتين

- Sulfonylureas

- Non- Sulfonylureas secretagogues (glinides)

A. Sulfonylureas (SU)

ودى مجموعه مشهوره جدا ومن اقدم المجموعات فى علاج السكرواكثرها استخداما

المجموعه طلع منها generations

☑ **First generation** : Tolbutamide , Acetohexamide : old drugs

الجيل الاول ده لم يعد يستخدم فى علاج السكر ع الاطلاق.

☑ **Second Generation** :

1) Glibenclamide (Glyburide in USA)

اسمه الشهير عالميا هوGlibenclamide وده كمان طبقا لدستور الادويه البريطانىBNF

لكن فى امريكا او اى شركه امريكيه اسمه ،،Glyburide

Brand: Daonil 5 mg

Dose:

ممكن نبدأ ب جرعة 2.5 او 5 مجم يعنى نص قرص او قرص قبل الفطار او مع الفطار

ونزود 2.5 كل اسبوع لحد ما نوصل للtarget

Maximum dose: 20 mg (divided)

2) Gliclazide

Brand: Diamicron 80 mg tab

نبدأ بقرص مرتين يوميا مع الفطار والعشاء

Maximum dose:

٢قرص (80mg) مع الفطار و ٢ قرص مع العشاء

Total (2×80 + 2× 80) = 320 / day

☑ **3rd Generation:**

- Glimepride

Brand: Amaryl (1, 2, 3, 4mg)

Generics:

Glaryl (1, 2, 3, 4) Diabenor (1, 2,3mg)

Dolcyl (1, 2, 3, 4) Glimadel (1, 2, 3, 4)

Dose:

بنبدأ بجرعة ١ مجم قبل الفطار بربع ساعه مع الانواع التانيه طبقا لخطة العلاج، وبنتابع السكر ولو مش واصلين التارجت طبقا للتحاليل صايم من (٨٠- ١٣٠) وعشوائى/فاطر اقل من ١٨٠ بنزود ١ مجم بالتدريج كل اسبوع غالبا ،، لحد ما نوصل للتارجت ،، واقصى جرعه ممكنه هيا ٨ مجم فى اليوم .... فى الواقع ،، احنا ما بنوصلش لجرعة ٨ مج احنا ممكن اقصى حاجه ٦ ،، وكمان يفضل ما تزيدش عن ٤ مجم لان الغالبا هتحصل بعد التركيز ده Hypoglycemia .

ملحوظه:

مجموعة ال Sulfonylureas من اكثر المجموعات استخداما في مصر ،، خصوصا الاماريل والديابيكرون والدوانيل.

ازاى بتشتغل ال Sulfonylureas ؟

Insulin secretagogues المجموعه دى.

يعنى بالعربى محفزة لافراز الانسولين من خلايا beta اللى موجوده فى البنكرياس ، عن طريق الآتى

Closure of ATP sensitive channels

⬇

↑intracellular K

⬇

Calcium release

⬇

Insulin secretion

Uses:

يستخدم فى علاج النوع التانى الشهير من مرض السكر T2DMوايضا فى علاج ،،MODY

وينفع فى اول ٦ شهور في ال LADA

لكن ما ينفعش خالص فى Type 1 DM.

Side Effects

1) Hypoglycemia

ودى اسوأ الاعراض الجانبيه ،، وطبعا عشان الادوية دى بتحفز افراز الانسولين ،،

وحلها ان احنا بنبدأ باصغر جرعه ممكنه زى ما شرحنا وبنزود بالتدريج

2) Weight gain

وده سببه زيادة افراز الانسولين ،، اللى هوlipogenic وبالتالى

الوزن بيزيد ،، وده مش حلو فى مريض السكر

3) Not safe in patient with renal insufficiency and chronic liver disease as well.

عشان كده مش بنديه فى الناس اللى عندهم

Chronic renal failure (CKD)

Chronic liver disease وكذلك اللى عندهم

4) Some patients have allergy to SU

Advantages of SU:

- Strong reduction of A1C (potent)

- Cheap رخيص السعر

Disadvantages of SU:

1) **Durability** : less durable drug

ودى معناه ان الدواء ده مع مرور الوقت (سنين)بيفقد قوته لانه بيشتغل ع ال beta cells وبيعملها Exhaustion ،، وبالتالى بيقلل ال beta cell mass واحنا قولنا قبل كده ،، ان المريض بمجرد انه اتشخص ان عنده سكر مصاحب باعراض بيكون فقد ع الاقل ٥٠ ٪ من ال beta cell mass وبالتالى هتبقى المجموعة دي مش effective فى المريض اللى بقاله سنين طويله يعانى من السكر خصوصوا لو فضل ماشي عليها فترة طويلة

2) **Hypoglycemia**

ودى بتحصل لما بنزود الجرعه ،، وكمان لو المريض اخد الدواء ومااكلش او كان بيعانى من مرض مزمن فى الكلى او الكبد

3) **Weight gain**

وده مش كويس فى مريض السكر ،، لانه غالبا السمنه هى السبب الرئيسى للسكر ،، ومن ضمن اهم خطوات العلاج ،، تخسيس الوزن مش زيادته ،، وبالتالى هيبقى اختيار سئ فى مريض BMI بتاعه معدى 35 .

B. Glinides (Non - SU secretagogues)

والمجموعه دى شبيهه ب ال SU بس التركيب الكيميائى للدواء مختلف

- Repaglinide

Brand: Novonorm (0.5, 1, 2 mg)

Generics: Diarol (0.5, 1, 2)

Repaglinide (0.5, 1, 2)

Dose

بنبدأ ب تركيز 0.5 قرص قبل كل وجبه بنص ساعه ونزود بالتدريج لحد ما نوصل التارجت اللى ذكرناه قبل كده فى واقصى جرعه ممكنه هى 16 mg متقسمين ع الادويه السابقه التلات وجبات ،،، طبعا ما بنوصلش الجرعه دى غالبا.

ازاى بتشتغل ال Glinides ؟

نفس ال mechanism of action بتاعة ال Sulfonylureas

Closure of ATP dependent K channels

---> ↑intracellular K --> release of Ca

---> Insulin secretion

العلماء بيسموها Prandial blood glucose regulators

وميزتها انها بتظبط السكر فى الناس اللى مش محافظه فى نظام الاكل ،، ومش منتظمه فى المواعيد فى نفس الوقت ،، بس طبعا بتتضاف ع الادويه التانيه ما عدا ال Sulfonylureas لان ليها نفس action

Uses of Glinides:

Used as add on therapy for ttt of T2DM

ملحوظه : لم تعد هذه المجموعه تستخدم الا نادرا ،، ولم تعد تذكر فى الguidelines كمجموعه رئيسيه

Side effects: very similar to SU

الاعراض الجانبيه شبيهه جدا بالSU ولكن اخف

- Weight gain
- Hypoglycemia

Advantages & Disadvantages: so similar to Sulfonylureas (SU)

Combinations

A. Sulfonylureas + Metformin

★ Glucovance (Glibenclamide + Metformin) 1.25/250 & 2.5/500

غالبا بنبدأ بتركيز 2.5/ 500 قرص مع الفطار مره واحده ونزود حسب التارجت.

★Diavance (1.25/250 & 2.5/500 & 5/500)

زى الجلوفانس بس هنا فى تركيز 5/500 مش موجود فى الجلوفانس

★ Glybofen (5/1000)

(Glyburide 5 + Metformin 1000 mg)

N.B: Glyburide (USA) = Glibenclamide (UK)

الميزه فى الجليبوفين ان لو المريض اخد قرصين يبقى وصل لل

Metformin بتاع ال maximum

B. Sulfonylureas (SU) +Glitazones TZDs

Glimepride + Pioglitazone

★ Zanoglide (Glimepride 2/Pioglitazone 30 & Glimepride 4/ Pioglitazone 30)

★ Amaglust (Glimepride 2/30 pio & Glimepride 4/30 pio) زي الزانوجليد

★ Glimepride plus (Glime2/30 pio & Glime4/30 pio) زى النوعين اللي فوق

ميزة ال combination دي ،، انى ممكن اجمع insulin secretagogue + Insulin sensitizer

فى نوع واحد وكمان تدريج الجرعه ٢/٣٠ و ٤/٣٠

وكمان ممكن يتضافوا على Metformin أو DPP4i

ويجيبوا نتايج كويسه بدون اللجوء للانسولين

الجرعة مره واحده يوميا بنبدأ ب30 /2 وبعدين لو مش واصلين التارجت بنوصل ل30 /4

C. Metformin + pioglitazone

★ Bioglita plus (Metformin 500 + Pioglitazone 15)

بنبدأ بقرص واحد وممكن نزود الى قرصين حسب التارجت

★ Pioglumet (Metformin 850 + Pioglitazone 15)

هنا تركيز ال metformin اعلى شويه

ميزة الcombination ده هو الجمع بين اتنين insulin sensitizer

اللى ممكن يتضافوا على نوع SU أو DPP4i مثلا ويجيبوا نتايج كويسة دون اللجوء للانسولين

.

III. INCRETIN BASED THERAPY

احنا شرحنا موضوع ال incretin ده قبل كده فى بوست الجلوكوز في الدم كأساس لفهم مرض السكر

وال incretin based therapy هيا مجموعتين بتشتغل على

Oral glucose dependent insulin secretion

وهما مجموعتين

1- GLP1 agonists
2- DPP4 inhibitors

1) Glucagon Like Peptide 1 Agonists { GLP1 agonists }

(Injectable therapy)

ازاي بتشتغل ال GLP1 agonist's؟

المجموعة دى بتنبه خلايا البنكرياس لافراز ال insulin بمجرد

امتصاص الجلوكوز من الامعاء بعد اتمام عملية الهضم ،، وبتشتغل على هرمون ال GLP1

GLP1 agonists are called GLP1 mimetics

I.e, they do the same action of GLP1

They cause delayed gastric emptying

والادوية دى بتستخدم عن طريق الحقن تحت الجلد بواسطة اقلام جاهزه ومدرج عليها ارقام حسب الجرعه

★ Exanatide (Byetta)

وده ما نزلش مصر (موجود فى امريكا)

★ Liraglutide (Victoza) 18 mg pre-filled pen

غالى جدااا 1350 جنيه

بنبدأ بجرعة 0.6 بنظبطها بالقلم ،، وتتاخد تحت الجلد ،، يفضل تحت جلد البطن لمدة اسبوع كامل كبدايه ،،

ثم جرعة 1.2 يوميا ،،مع متابعة التحليل ،، وفى حالة عدم الوصول للتارجت ممكن نوصل لجرعة 1.8 ،،

طبعا لازم نبدأ بالتدريج ده ،، عشان الاعراض الجانبيه زيbloating, nausea,diarrhoea,constipation

وبيكون متعب للمريض نتيجة Delayed gastric emptying

★ Dulaglutide (Trulicity) prefilled pen

0.75 & 1.5 (monthly cost 4 pens: 2000 L.E)

ده بقى بيتاخد مره واحده فى الاسبوع تحت الجلد برضه ،، بقلم جاهز بجرعة ثابته تستخدم لمره واحده فقط ،،

ونبدأ بجرعة 0.75 ولو ما وصلناش للتارجت بناخد الجرعه الاعلى1.5

Uses:

- Used in the treatment of Type 2 DM in combination with other oral drugs especially metformin and inCombination with insulin particularly basal insulin.
- GLP1agonists, Particularly Liraglutide (Victoza) induces weight loss throughout sense of satiety due to delayed gastric emptying, it is FDA approved in the treatment of obesity with BMI ≥ 30 .

Advantages:

- Induction of weight reduction, so they are beneficial in obese & morbid obese patients.
- reduce the cardiovascular risk (CAD, MU and strokes) ميزه

, So they are recommended by the last updated ADA guidelines in the treatment of DM with associated ASCVD.

- No hypoglycemia at all
- Durable drug (no exhaustion of Beta cells)

Disadvantages:

- So expensive غالى جدااا
- Modest reduction of A1C
- Side effects (ذكرناها فوق)
- Injectable (بيؤخذ عن طريق الحقن)
- Low risk of pancreatitis.

2) DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS { DPP4i}

ازاى بتشتغل الDPP4i ؟

زى ما عرفنا من موضوع بتاع " الجلوكوز فى الدم كأساس لفهم السكر"

ان انزيم ال GLP1 مش بيفضل شغال طول الوقت وان فى انزيم مضاد ليه

اسمه DPP4i بيفرز عشان يوقف مفعوله ،، ،،

،، عشان كده ال DPP4i هى مضاده للانزيم ده وبالتالى يفرز الGLP1

(بطريقه غير مباشره) للفهم افتكر ان نفى النفى اثبات

المجموعه ،،، اصبحت من اشهر ادوية السكر حاليا من ناحية الاستعمال.

❖ **Sitagliptin**

- Brand (Januvia 100 mg)
- Generic (Gliptivia 100)

وده بيتاخد مره واحده فى اليوم مع الاكل (فطار او غداء)

❖ **Saxagliptin**

- Brand (Onglyza 2.5 & 5 mg)

وده بيتاخد مره واحده فى اليوم زى ال Sitagliptin وبنبدأ بجرعة

2.5 مجم فى اليوم ولو ما وصلناش للتارجت بنوصل ل 5 مجم فى اليوم

❖ **Vildagliptin**

- Brand (Galvus 50 mg)
- Generics (Gliptus, Vildagluse, icandra)

الجرعه هنا قرص مع الفطار وقرص مع العشاء

❖ **Linagliptin**

Brand: Trajenta 5 mg (329 L.E)

Generics: Linajenta, Prevaglip

الجرعه : يؤخذ مره واحده يوميا مع الاكل (او فى اى وقت)

N.B: Linagliptin is safe in patients with renal impairement, so No adjustment in the dose

While the doses of other DPP4i should be adjusted in patients with renal insufficiency

Uses:

- DPP4i are used in the treatment of Type 2 DM

In combination with other oral drugs and also basal Insulin

Advantages:

- Little side effects (مفيش غالبا)
- No hypoglycemia
- No weight gain
- Price (Accepted, not so much)

خصوصا البديل المصرى.

- Durable drug (no beta cell exhaustion) linagliptin

Disadvantages:

- Aggravate heart failure in cardiac patients, Particularly in CAD patients (CI)

تجنب استخدامه فى مرضى قصور الشريان التاجى وكذلك ضعف عضلة القلب لاى سبب.

- Low risk of pancreatitis (so rare)
- Brands (relatively expensive)

❖ Combinations with metformin

- **Sitagliptin + metformin**

Brand: Janumet 50/500 & 50/850 & 50/1000

بيستخدم مره واحده يوميا ،، بنبدا باقل جرعه ولما ما وصلناش التارجت بنزود بحيث ما نزيدش عن

100 mg Sitagliptin & 2000 mg metformin

- **Vildagliptin + metformin**

Brand: Galvus met (50/500 & 50/850 & 50/1000)

Generics: Gliptus plus, Vildagluse plus, Icandra plus (50/1000 only)

بنبدأ بالجرعة الصغيرة 50/500 مرتين يوميا وال maximum

50/1000 مرتين يوميا

- **Linagliptin + metformin**

Prevaglip plus (2.5/500 & 2.5/850 & 2.5/1000)

كالعاده بنبدأ بالجرعه الاصغر ونزود بالتدريج لحد ما نوصل للتارجت

ملحوظة: ميزة ال combination ده (DPP4i + Metformin)

،، انه ممكن يستخدم لوحده او مع انواع تانيه لتظبيط السكر دون استخدام الانسولين ومن الممكن استخدامه مع الانسولين.

خصوصا ال combination بتاع (Vildagliptin + metformin) منتشر جدا

IV. SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 2 inhibitors

(SGLT 2 inhibitors) واختصارها

ودى من احدث المجموعات اللى ظهرت مؤخرا ،،وتسمى ايضا **Gliflozins**

بتشتغل ازاى SGLT2 inhibitors ؟

المجموعه دى بتعمل inhibition لل glucose reabsorption في ال

Proximal convoluted tubules (PCT)

عن طريق inhibition of SGLT2 والانزيم ده متواجد فى خلايا الPCT

وده بيؤدى فى النهاية الى فقدان الجلوكوز والتخلص منه فى البول

Renal glycosuria ---> ↓ blood glucose level

- **Dapagliflozin**

Forxiga (5 & 10 mg) price: 333 L.E

الجرعة بنبدأ بقرص واحد ٥ مجم فى اليوم(مع الاكل او قبل الاكل)

ولما نزود نوصل ١٠ مجم.

- **Canagliflozin**

Invokana (100 & 300 mg) price: 436 L.E

الجرعه : بنبدا بجرعة ١٠٠ مره واحده ولما نزود نزود ل ٣٠٠.

- **Empagliflozin**

Jardiance (10 & 25 mg)

الجرعة : بنبدأ بجرعة 10 مجم مره واحده يوميا ،،

ولو ما وصلناش التارجت بنزود ل 250 مجم

ملحوظه : هناك انواع اخرى من المجموعة دى ،، لكن غير متوفرين في بمصر.

Uses:

Used in the treatment of T2DM in combination with other oral medications and also with insulin

Advantages:

- Effective reduction of BG.

- Great benefit on cardiovascular risk, so it is the drug

of choice in diabetic patients with CAD & CHF (ADA 2019)

ممتاز فى المرضى الذين يعانون من سكر مع قصور بالشريان التاجى خصوصا invokana & Jardiance

- Also in CKD, but dose is adjusted if GFR < 60 (ADA 2019)

- Weight reduction ---> ميزه

- Blood pressure reduction

ممتاز فى المرضى الذين يعانون من .سكر مع ضغط

Disadvantags:

- Recurrent UTI (common Side effect)

التهابات بسيطه ،، والمرضى بيتعودوا عليها ،، وسببها وجود سكر كتير فى البول طبعا ،،

---> Vulvovagnitis in females

- Risk of DKA (low)

- Lower limb amputations (rare)

- Dehydration.

- EXPENSIVE

.المجموعه دى كلها غاليه

ملحوظه : يوجد انواع اخرى لعلاج مرض السكر غير متوفره فى مصر

مثل

- Amylin Mimetics (pramlintide), Colesevelam, etc

ولم تذكرها ال ADA guidelines فى البروتوكول المقترح لديها لعلاج

السكر ،، لكنها ذكرت فقط فى ال AACE guidelines

American association of clinical Endocinologists (AACE)

ازاى توظف ادوية السكر وازاى تستخدمها فى علاج مرض السكر من النوع التانى ؟ خطة العلاج!!

TREATMENT STRATEGY

==========

بعد ما عرفنا ازاى نشخص السكر و بعد ما نعمل تحليل تراكمى A1C ،، مهم جداااا اننا نعرف نبدأ بايه من الادويه ونختارهم ازاى بعد ما عرفنا كل الادويه

الحقيقه ان احنا هنستند الى توصيات الجمعيه الامريكيه للسكر ADA ،، واللى عملت طريقتين او نظامين لكيفية اختيار العلاج ،، هنقولهم ونحاول ندمج ما بينهم باسلوب سهل ومبسط

البروتوكول الاول (الاسهل)

==========

ADA 2017 protocol

واللى فكرته ان اختيار عدد الادويه وكمان اختيار الانسولين بيتوقف على قيمة ال A1C من الاول ،، على ان يكون ال Metformin هو الدواء الذى نبدأ به بشرط عدم وجود contraindications لاستخدامه.

I- If A1C is < 9

Step 1

- **Life style (diet control هاااااااام جداا)**

- Begin with Meformin alone (Metformin MONOTHERAPY)

هنبدأ باقل جرعه ونزود بالتدريج اذا احتاجنا بناءا على متابعة تحليل السكر فى البيت قبل الفطار (الصايم) وبعد الغداء بساعتين بشكل يومى مع كل جرعه جديده لمدة اسبوع الى اسبوعين (اختيارى)

بحيث يكون ال target fasting ما بين ٨٠ - ١٣٠

وال target post-prandial BG اقل من ١٧٠- ١٨٠

،، واذا لم نصل الى هذه الارقام بنزود التركيز والجرعة بالتدريج الى حد اقصى ٢ جم ميتفورمين فى اليوم ،، ونكمل على المتفورمين لمدة ٣ شهور وبعدين نقيس ال A1C ،، والتارجت بتاعنا اقل من ٧ ،،، لو وصلناله بنكمل عليه مع متابعه كل ٣ شهور للاستمرار على نفس الرقم ولو ما وصلناش بننتقل للخطوه رقم ٢

Step 2

- Add another agent to Metformin (DUAL THERAPY)

طبعا اختيار النوع الاضافى بيتوقف على

١ _وجود. another comorbidity

٢ _وزن المريض من البدايه.

٣ _الابتعاد قدر الامكان عن الادويه اللى بتعمل hypoglycemia ،، واللى بتعمل weight gain (تم ذكر كل الامور السابق ذكرها فى موضوع الادويه)

٤ _اخيرا تكلفة الدواء وامكانيات المريض المادية

GOLDEN ROLE

هنفصل للمريض ادويه على مقاسه (تناسبه من كل النواحى) طبقا لل parameters السابق ذكرها

يعنى هنختار واحد من الاتى

DPP4i. Ex --> Galvus

SGLT2i. Ex --> Forxiga

GLP1 agonists. Ex --> Victoza

TZD. Ex --> Glustin

SU. Ex --> Amaryl

Or

2 Combination in one agent (راجع بوست الادويه)

هنبدأ باقل جرعه ونزود بالتدريج حسب تحليل السكر بنفس الطريقة اللى قولنا عليها فى خطوه (١) ،، وبنفس ال Targets ،، وبعد ٣ شهور نعملA1C

لو وصلنا اقل من٧ ،، هنكمل على نفس العلاج ونتابع برضه ،، ما وصلناش ،، ننتقل للخطوه رقم (٣)

Step 3

- Add a third agent to the above combination (Triple Therapy)

طبقا لل parameters السابقه ايضا ،، وبرضه واحد من المجموعات السابق ذكرها او combinations ،، ونتابع تحليل السكر الصايم والفاطر والتراكمى بعد ٣ شهور ،، وفى حالة الوصول للتارجت بنكمل على نفس الادويه ،، اما فى حالة عدم الوصول للتارجت بننتقل للخطوه رقم (٤)

Step 4

- Add basal insulin

Insulin glargine (Lantus) Or Insulin Degludec (Tresiba)

To

Metformin ± another non-insulin agents

(اضافة الانسولين القاعدى الى المتفورمين مع او بدون الاضافات السابقه)

ونقيس السكر ونتابعة بنفس الطريقه السابقه وبعد ٣ شهور ،، لو وصلنا للتارجت بنكمل على الادويه كالعاده ما وصلناش للتارجت هننتقل للخطوه رقم (٥)

Step 5

- Combination injectable therapy

ودى ليها اختيار من (٣)

الاختيار الاول

==========

A] Add rapid acting insulin to basal insulin + Metformin

Basal insulin (Lantus or Toujeo or Tresiba)

+

Prandial insulin (rapid acting acting agents)

Ex. Humalog or Apidra or Novorapid

يستحسن نبدأ ب↴↴↴↴

Basal + one dose of prandial insulin before largest meal -> basal plus 1

لو مش متظبط على كده يبقى↴↴↴

Switch to ↴

Basal + 2 meal doses of prandial insulin before 2 meals (Basal plus 2)

لو مش متظبط على كده يبقى↴↴↴

Switch to ↴

Basal + 3 meal doses of prandial insulin before 3 meals (basal - bolus regimen) الشهير

ملحوظه : من الممكن ان تبدأ مباشرة ب نظام

Basal - bolus regimen

مره واحده من غير ما تعدى على نظام الplus

على ان تحسب الجرعه على مدار ٢٤ ساعه ثم تقسم كالأتى ↴↴↴↴

50% --> basal insulin

50% --> bolus

ثم تقسم ال

Bolus ÷ 3 meals

مثال :

لو مريض وزنه ٦٠ كيلو يبقى ال

Total insulin dose/day

اللى هنبدأ بيها هتبقى ٣٠ وحده ،، هنقسمها الى

Basal --> 15 units before bed

Ex: Lantus 15 unit before bed time

+

Apidra Solostar

5 units before each meal

↴↴↴↴ (جرعات مقسمه بالتساوى)

بشرط توازن كمية الاكل فى الوجبات مع الالتزام بنظام الدايت المناسب لمرضى السكر ،، ومن الممكن اننا نزود جرعة الغداء شويه عن بقية الوجبات بحيث تكون مقسمه بدون تساوى ،، فى حالة عدم توازن كمية الاكل فى الوجبات (اكل كميه كبيره نسبيا فى الغداء بالمقارنه بالفطار والعشاء)

- طبعا بنحلل السكر قبل الفطار عشان نظبط جرعة ال basal قبل النوم ،، ونحلل قبل الغداء عشان نظبط جرعة الفطار ونحلل قبل العشاء عشان نظبط جرعة الغداء ونحلل قبل النوم عشان نظبط جرعة قبل العشاء.

ملحوظه: هنشرح تفاصيل الانسولين بانواعه ،، بجرعاته بكل شئ فى موضوع منفصل لوحده بإذن الله...

الاختيار الثانى

==========

B] Add injectable GLP1 agonists to basal insulin

+

Metformin

نستخدم مثلا

Victoza or Trulicity

✚

Lantus or Tresiba

ملحوظه : فى دواء جديد نزل فى امريكا ،، عباره عن

GLP1 RA + basal insulin in one pen

- iDegLira = insulin degludec + Liraglutide
- iGlarLixi = insulin degludec + lixsenatide

بعد ٣ شهور من العلاج ،،لو ما وصلناش للتارجت بنقلب على نظام ال Basal bolus regimen

الاختيار الثالث

==========

C] Change basal insulin to

Pre-mixed regimen/Split mix regimen (prandial insulin: regular or rapid acting insulin analogues + intermediate acting agents: NPH or protamine)

± Metformin

مبدأئيا لازم نحسب كمية الانسولين على مدار ٢٤ ساعه حسب وزن المريض ،، بنبدأ بجرعة ٠.٥ unit لكل كيلوجرام ،، وفى مرضى قصور وظائف الكلى او مرضى تليف الكبد او المرضى كبار السن ،، بنحسب على ٠.٣ unit لكل كيلو جرام

مثلا : لو وزن المريض ١٠٠ كجم ،، يبقى كمية الانسولين اللى هنبدأ بيها على مدار ٢٤ ساعه هتكون ٥٠ وحده...

الجرعه تقسم على مرتين فى اليوم قبل الفطار والعشاء (٣/٢ الجرعه قبل الفطار وال ٣/١ قبل العشاء او نص ونص ،، حسب المثال اللى فوق ،، يبقى ياما نبدأ ب ٣٣ وحده قبل الفطار (٣٥ تقريبا) و ١٧ قبل العشاء (تقرب الى ١٥ للتسهيل) وممكن تكون ٢٥ وحده قبل الفطار و ٢٥ وحده قبل العشاء

Ex

➡ Regular insulin +NPH intermediate) ↴↴

Mixtard vial الشهير المستورد والرخيص نسبيا

Insulinagypt 70/30 المصرى

Humulin 70/30 vial مستورد

Or

➡ Rapid acting insulin analogues + intermediate acting insulin (protamine)

Ex

Humalog mix pen (Expensive)

Novomix pen (Expensive)

..ونتابع تحاليل السكر ،، قياس قبل الفطار لضبط جرعة قبل العشاء وقياس قبل العشاء لضبط جرعة قبل الفطار ،،، بحيث يكون التارجت قبل الفطار من ٨٠ - ١٣٠ ،، والتارجت قبل العشاء اقل من ١٧٠ -١٨٠ ،،، وبعد ٣ شهور ،، لو وصلنا للتارجت (A1C < 7) ،، يبقى نكمل على نفس العلاج ،، ما وصلناش ،، يبقى نقسم الجرعات على ٣ مرات قبل ال ٣ وجبات ،، ونتابع السكر بنفس الطريقه ،، وصلنا للتارجت !! بنكمل زى ما احنا ،، ما وصلناش بعد ٣ شهور ،،بنغير الى Basal bolus regimen

اللى سبق شرحه

II- If A1C: 9 - 10

Consider dual oral therapy from the start

ودى كانت خطوه رقم ٢" STEP 2 "

ابدأ ب comb على ان يكون ال Metformin واحد منهم مع تدرج زيادة الجرعه حسب التحاليل.

وبعدين بنكمل كما سبق

III- If A1C > 10 or random B.G > 300

Consider combination injectable therapy from the start

ودى كانت خطوه رقم ٥ STEP 5

ونكمل كما سبق شرحه

البروتوكول الثانى

==========

(احدث حاجه)

وده بروتوكول ال**{{ ADA 2020 }}**

والعلماء فى البروتوكول ده حطوا نظام لاختيار علاج المريض حسب وجود عوامل خطوره عند المريض او مضاعفات زى

ASCVD, CKD, heart failure

او ---------- لا

ASCVD: Atherosclerotic cardiovasuclar diseases e.g Coronary artery disease, stroke, TIA, carotid stenosis > 50% by duplex scan, lower limb ischemia and LVH...

in patients ≥ 55 years old.

STEP 1

========

Begin with [metformin] unless contraindicated + Diet control /life style measures

هنبدأ بنفس الطريقه اللى اتشرحت قبل كده بالنسبه لل metformin ،، وبعد ٣ شهور ،،لو المريض ال A1C ،،بتاعه وصل للتارجت هنكمل على نفس العلاج ،، ما وصلش ،، هننتقل للخطوه رقم (٢)

STEP 2

=======

هتشوف المريض عنده

Indicators of high-risk or established ASCVD, Chronic kidney disease {CKD}

or Heart failure (HF)

Or Not

لو عنده حاجه من الحاجات دى ،،

هتمشى فى

Pathway 1

لو معندوش حاجه من الحاجات دى

هتمشى فى

Pathway 2

Pathway 1:↴↴↴

=========

The patient has indicators of high risk or Established ASCVD, Chronic kidney disease {CKD} or Heart failure {HF}

الاحتمال الاول

==========

- المريض لديه ASCVD ،، بدون heart failure ،، وبدون قصور فى وظائف الكلى...

➡ add GLP1 agonist with proven CVD benefit

Ex:

Victoza / Trulicity

Or

➡Add SGLT2i ↴↴

Ex:

Forxiga / Invokana / Jardiance / Mellitofix

- وتتابع تحليل السكر كما سبق شرحه ،، وبعد ٣ شهور نحلل ال A1C ،، لو المريض ما وصلش للتارجت ،، اختار ⬇⬇⬇
  - if the patient on GLP1 agonist

▸Add SGLT2i

  - if the patient is not on GLP1 agonist

▸ Add DPP4i (e.g Galvus)

Or

▸Add basal insulin eg Lantus or Tresiba

Or

▸Add TZD (pioglitazone) : cheap

Or

▸ Add Sulfonylurea {SU} e.g Amaryl: cheap

- وبعد ٣ شهور ،، لو ال A1C ما وصلش للتارجت ،،
  - ➢ Switch to {{ Injectable therapy }}

تم شرحه فى البروتوكول الاول

الاحتمال الثانى

==========

- ان المريض لديه HF اوCKD

لو المريض لديه HF ،، وال45% > EF

او لديه CKD ،، وال 60 - 30 : GFR او ال

ACR > 30, particularly if ≥ 300

يبقى نضيف

↴↴↴↴↴↴

SGLT2i

- لو العيان مقدرش يستحمل المجموعه دى ،،او حصله اعراض جانبيه منها ،، ساعتها نضيف

GLP 1 agonist

بدلا من ال SGLT2i

- وبعد ٣ شهور لو ال A1C ،،ما وصلش للتارجت ،، هنضيف واحد من الاختيارات دى

⬇⬇⬇

- if patient on SGLT2i add GLP1 agonist

Or

- Add DPP4i (except Saxagliptin {Onglyza} if there is HF

Or

- Add basal insulin

Or

- Add Sulfonylurea

ملحوظه هاااامه :

ممنوع منعا باتا ،،استخدام ال TZD ،، فى مرضى ال heart failure اطلاقا.

- بعد ٣ شهور ،، لو ال ,,A1C ما وصلش للتارجت ،،

  - Switch to injectable therapy

➢ اما لو المريض معندوش⬇⬇⬇⬇⬇⬇

Indicators of high-risk or established ASCVD, Chronic kidney disease {CKD} or Heart failure

هنمشى فى ال

Pathway 2:↴↴↴

==========

لو المريض ال A1C بتاعه ما اتظبطش على ال Metformin

هتبقى الخطوه التانيه ↴↴↴

STEP 2

هيا تعتمد على ٣ عناصر مهمه

العنصر الاول

==========

هل المريض obese or not ؟

لو المريض obese ،، او انا عاوز امنع زيادة وزنه يبقى اختار واحد من اتنين يضاف للميتفورمين

- GLP1 agonist

Or

- SGLT2i

➲ وبعد ٣ شهور ،،لو ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،، يبقى اعمل الاتى⬇⬇⬇⬇⬇

- Add SGLT2i if the patient was on GLP1 agonist
- Add GLP1 agonist if the patient was on SGLT2i

➲ وبعد ٣ شهور ،،لو ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،، يبقى اعمل الاتى⬇⬇⬇⬇⬇

- Add DPP4i if the patient was not on GLP1 agonist

لو المريض كان على GLP 1 agonist ،، او ال

DPP4i: contraindicated or not tolerated

يبقى اختار اضيف واحد من تلاته ،، يضافوا بحذر لانهم بيزودوا الوزن!!

- Add SU

Or

- Add TZD

Or

- Add Basal insulin

العنصر الثانى

========

ابعد عن الادويه التى تسبب انخفاض مستوى السكر فى الدم hypoglycemia قدر الامكان!!

عشان كده لو المريض ما اتظبطش على ال Metformin هنختار نضيف واحد من اربعة

- DPP4i
- GLP1agonist
- SGLT2i
- TZD

- وبعد ٣ شهور ،،لو ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،، يبقى اعمل الاتى⬇⬇⬇⬇⬇

➡ if the patient was on Metformin + DPP4i

- Add ---> SGLT2i or TZD

➡ if the patient was on Metformin + GLP1 agonist

- Add --> SGLT2i or TZD

➡ If the patient was on Metformin + SGLT2i

- Add GLP1 RA or DPP4i or TZD

➡ If the patient was on Metformin + TZD

- Add GLP1 RA or SGLT2i or DPP4i

ملحوظه : ممنوع الجمع ما بين ال

GLP1 RA (agonist) and DPP4i

- وبعد ٣ شهور ،،لو ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،،

يبقى اضيف واحد من اللى ما اتضافوش قبل كده وذكروا فوق

- وبعد ٣ شهور تانيين ،،لو ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،، رغم اضافة كل اللى فوق ،، هنختار واحد من اتنين

- Add SU with least hypoglycemic effect (Glimepride: Amaryl)

Or

- Basal insulin with lowest hypoglycemic effect (Insulin degludec: Tresiba)

العنصر الثالث

==========

لو المريض يعانى من مشاكل ماديه وما يقدرش يشترى غير الادويه الرخيصه او معندوش تأمين صحى يغطى تكلفة الادويه المذكوره سابقا [**Poor patients**]

- وبعد ٣ شهور من الميتفورمين ،، ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،،
  يبقى اعمل الاتى ،، اختار اضيف واحد من اتنين

▸ Add SU

Or

▸ Add TZD

- وبعد ٣ شهور ،،لو ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،، يبقى اعمل الاتى⬇⬇⬇⬇⬇

➡ If the patient was on Metformin + SU

▸ Add TZD

➡ if the patient was on Metformin + TZD

▸ Add SU

- وبعد ٣ شهور ،،لو ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،، يبقى اعمل الاتى⬇⬇⬇⬇⬇

▸ Add basal insulin with lowest cost

اقل واحد فى التكلفه

Or

▸DPP4i with lowest cost اقل تكلفه

Or

▸SGLT2i اقل تكلفه

- لو استوفيت ال ٣ عناصر اللى سبق ذكرهم ،، ووصلت لنهاية ال Pathway 2
  و ال A1C ما وصلش للتارجت بتاعه ،، يبقى استخدم

➢ Combination injectable therapy