DIABETES MELLITUS

SIMPLE AND UPDATED

By

DR. HOSAM MOKHTAR

2022

✪ The Journey of Glucose in the Body✪

✪ Classification of Diabetes Mellitus✪

✪ Pathophysiology of Diabetes✪

✪ Pathophysiology of Complications✪

✪ Clinical Picture of Diabetes✪

✪ The International Diagnostic Criteria for Diabetes✪

✪ Risk Factors for Type 2 Dm✪

✪ Types of Diabetes Mellitus✪

✪ What Is Mody? ✪

✪ Treatment of Diabetes Mellitus✪

✪ Drug Therapy and Treatment Strategy✪

✪ Last Update: AACE 2020 & ADA 2022✪

✪ Insulin Therapy✪

✪ Insulin Regimens✪

✪ Gestational Diabetes Mellitus✪

The journey of glucose in the body

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 **Glucos**
- 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.

أنواع 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 ال carbohydrates لتتحول الى الجلوكوز ،،،
- واثناء وجود ال carbohydrates فى ال stomach وال intestine ،، بيحدث افراز هرمون اسمه

Glucagon like peptide1 (GLP1)

- وده فايدته تنبيه خلايا beta اللى موجوده فى ال pancreas لتستعد لافراز هرمون الانسولين بمجرد وصول الجلوكوز 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 Glycolysis لحد ما يرجع مستوى ال glucose فى الدم لطبيعته ،، ساعتها يفرز هرمون اخر مضاد لافراز ال GLP1 اسمه **Dipeptidyl peptidase 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 بواسطةانزيمات الامعاء زى ال lactase
- اللى بيهضم سكر اللبن lactose
- اللى بيهضم السكر العادى sucrose الsucrase
- اللى بيهضم سكر الفاكهه fructose ال fructose

- الهدف من كل العمليات الحيويه دى هو هضم كل انواع ال carbohydrates

وتحويلها الى صوره اوليه اسمها ال Glucose

- وحتى السكريات الاوليه التانيه غير ال Glucose 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 هو بيرجع 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 addition to prandial Glucose dependent insulin secretion (incretin effect of GLP1)

كيف يفرز الانسولين ؟

يفرز الانسولين كاستجابه لزيادة معدل ال glucose فى الدم سواء مع الاكل

(كميه كبيره مكافئه لكمية ال glucose 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 .

هنسمى ال insulin secretion المحطه رقم (٣) **Station 3**

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)

- ال Insulin 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 ال insulin sensitivity المحطه رقم (٤) **Station 4 A**

و محطة ال----------> receptor

Peroxisome proliferator receptor gamma

هنسميها المحطه رقم (٤) **Station 4 B**

- ال Insulin بيدخل الجلوكوز لخلايا الجسم ،، ويحفز عملية ال Glycolysis لانتاج الطاقه والنتيجه هى انقاص مستوى السكر فى الدم الى المعدل الطبيعى
- اما لو فيه جلوكوز زايد عن الحاجه ،، ال insulin بيخزنه فى ال liver عن طريق عملية ال Glycogenesis ويحوله الى Glycogen ،، ويمنع انتاج ال Glucose من مصادر تانيه زى ال free fatty acids واللى بنسميها عملية ال Gluconeogenesis،،

اخيرا بيحول ال free fatty acids واللى هيا نواتج هضم الدهون الى دهون مشبعه. lipogenesis

مما سبق نستنتج استنتاج هام جداااا 👌👌👌

- مستوى ال glucose فى الدم بيتغير حسب الاكل

بمعنى ان الواحد لو اكل ،، مستوى ال glucose هيعلى وده بنسميه Prandial Blood Glucose

- هنسمى ال prandial blood glucose الفترة (I)

Phase I

- وطبعا الانسولين بيفرز لحد ما يتعامل مع كل ال glucose الزياده اللى وصل الدم عن طريق الاكل ،، لحد ما يرجع مستوى ال glucose فى 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 لل action بتاع ال insulin ،، ويطلق عليها ايضا stress hormones
- ودى بتفرز بكميات كبيره فى وقت ال stress زى ال infections وال MI وال stroke وال surgery
- وطبعا بتعلى السكر ،، وهيا كمان اللى بتعمل ال DKA

وهنشرح الكلام ده بعدين فى ال DKA

Hepatic glucose production

هنسميه محطة رقم (٥) **Station 5**

ملحوظه هامه جدا: السكر فى الدم بين الوجبات وبعضها واثناء النوم اسمه Basal Blood Glucose وده مهم جداااا .

Basal blood glucose

هنسمية الفتره (II)

Phase II

- مؤخرا اكتشف العلماء ان فيه نوع من البروتينات على سطح خلايا ال small intestine وكمان على سطح خلايا ال tubules فى ال kidney بيشتغلوا كموصلات او بوابات لل glucose 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 **SGLT1**

واللى فى خلايا proximal tubules نوعها **SGLT2**

- ودى بقى بتدخل كل الجلوكوز المتفلتر عن طريق ال glomeruli ترجعه تانى للدم عن طريق خلايا ال proximal tubules بس اقصاها ان الجلوكوز ما يتجاوزش ١٨٠ ،، لو تجاوز الرقم ده بينزل الجلوكوز الزائد فى البول.

محطة ال SGLT 2 هنسميها المحطه رقم (٦) **Station 6**

❖ Summary of Glucose Stations in the Body

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

→ Polysaccharides & disaccharides --> glucose--> release of GLP1Agonist **(station 1)**

→ glucose absorption from intestine **(station 2)**

→ insulin secretion from Beta cells **(station 3)**

→ insulin entry into cells & sensitivity **(station4A)** & PPAR gamma **(station4B)**

→ hepatic glucose production in between meals **(station 5)**

→ SGLT2 **(station 6)**

- Glucose in blood is either postprandial **(Phase I**)
- Or In between meals & at night **(Phase II)** -->basal blood glucose

ملحوظة:👌👌👌

ال stations وال phases اصطلاحات اجتهاديه فقط ولم يرد ذكرها على انها stations او 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 1A)***

- 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 (Insulin sensitizers) ⬇️⬇️

➡️ 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)
    - Empaglifluzin (Jardiance)

2) Insulins act on phases of blood glucose (Prandial & Basal Blood Glucose)

- Drugs acting on phases (Insulins)
  - **Drugs acting on prandial blood glucose <u>(phase I)</u>**
    - 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 <u>(phase II)</u>**
    - 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 ال long 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 الانسولينreplacement

- 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

Classification, Pathogenesis, Clinical Features, Diagnostic Criteria and Complications

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 ال actions 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 الى

End organ damage

زى ↙↙

Renal failure, MI, heart failure, strokes

Leg ischemia, diabetic foot, Peripheral neuropathy, retinopathy

الى جانب ضعف المناعه

And 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 و...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 عندهم central obesity وال BMI بتاعهم اكتر من ٢٥ ،،
- 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 سبق شرحه فى امراض الصدر
- 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 + genetic predisposition

  HLA- DR/DQ alleles or idiopathic (could be post-viral)

↙↙ والنتيجه

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

This 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.B: most of patients with T2DM develop a stage of asymptomatic mild elevation of blood glucose before they develop diabetes ---> prediabetes

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

****

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 (١) : 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 بالاعراض ؟ 🔥🔥🔥🔥

- 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.

❖ انواع 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
الهيموجلوبين السكرى التراكمى Glycosylated hemoglobin (A 1C)	ده اللى بيحسب متوسط ارقام السكر على مدار ٣ شهور	Normal A 1C < 5.7

❖ What Are The International Diagnostic Criteria For Diabetes? 🌐🌐🌐

1) Fasting blood glucose ≥ 126 mg/dl تحليل السكر الصايم لازم يبقى ع الاقل ٨ ساعات

[[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 ٧٥ 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 ٢٠٠ 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) overweight or obese patients (BMI ≥ 25)

3) Physical inactivity

4) Ethnicity الاصول العرقيه

5) African american , Native americans , Hispanic and Asian Americans

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

7) BP ≥ 140/90.

8) Metabolic syndrome

9) History of Gestational Diabetes (GDM) Or delivery of a baby weighing ≥ 9 pounds)

10) History of conditions related to insulin resistance (Polycystic ovarian Syndrome in females), also 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 ،،

وهيعقد 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 ال BMI بتاعهم ٢٥ 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

🔵انواع مرض السكر وكيفية التفريق بينها🟦🟦🌟🌟

سؤال مهم : ازاى اعرف نوع السكر فى المريض المصاب بالسكر؟

==========

🔲 لو المريض اتشخص انه عنده سكر فى سن البلوغ خصوصا بعد الثلاثين ،، غالبا هنعتبره **TYPE 2**

لانه الاشهر طبعا (٨٥-٩٠ %) من كل مرضى السكر فى العالم ،،

كمان عشان النوع ده من السكر بييجى فى ال adults اكتر من الصغيرين ،، بس لابد من توافر الشروط الاتيه 🔰🔰🔰

- دايما اتأكد من وجود risk factor فى ال -------> TYPE 2 DMمهم جداااا
- غالبا هتلاقى واحد او اكتر من عوامل الخطوره المرتبطه ب TYPE 2
- عوامل الخطوره اهمها ع الاطلاق زيادة الوزن (BMI > 25) والكرش ،، والعامل الوراثى 🤞🤞🤞
- كمان حاول تشوف علامات ال insulin resistance عند المريض 🔰🔰🔰

Acanthosis nigricans in both males & females

Skin tags

Hirsutism, ovarian hyperandrogenism, PCOS in women

- وممكن تعمل تحليل ال HOMA(IR) كمان ، وده بيدعم التشخيص
- كمان اعمل screen لل metabolic syndrome فى المريض ده ،،

خصوصا لما تلاقى ال Central (visceral) obesity وقيس الضغط واعمل lipid profile

💎 **ملحوظه هاااامة (١):**

- لو مريض صغير فى السن فى سن الadolescence (العقد الثانى من العمر وما قبل العشرين) اتشخص حديثا أنه عنده سكر ولقيت ال BMI بتاعته اكتر من ٣٠ وعنده تاريخ مرضى عائلى واضح بمرض سكر من النوع التانى ،، احتمال كبير يطلع Type 2 رغم أنه سنه صغير ،
- شوف علامات ال insulin resistance وممكن تعمل ال HOMA(IR) test للتأكد ،،
- وده مهم جدا عشان ممكن تعالجه ب oral ttt بدل ما تمشيه على الأنسولين لاعتقادك أنه Type 1 عشان هو صغير وده خطأ شائع جدااا فى ممارسة الطب

💎 **ملحوظه هاااامة (٢) :**

هناك انواع من المرضى البالغين المصابين بمرض السكر وفى نفس الوقت obese

وما عندهمش علامات insulin resistance

وده اتصنف cluster 4 طبقا لتصنيف ال European investigators

وده ذكرته فى موضوع ال classification وده علاجه زى Type 2

- لو المريض اتشخص انه عنده سكر وهو طفل او فى مرحلة ال **Adolescence** (المراهقه وما قبل البلوغ)
  - وكانت اعراض السكر واضحه عنده ومعاها
  - او المريض ده دخل فى DKA ولو مره واحده ،، ده غالبا Type 1 ،،
  - ولو عاوز تثبته تعمل الاتى

Serum fasting C-peptide (low)

Positive autoantibody (Anti-GAD) antibody

- ودائما دور على

Other associated autoimmune disease

Like Hashimoto thyroiditis, Addison's, Vitiligo, celiac disease, hypoparathyroidism

- وده علاجه غالبا انسولين.

ملحوظه هاااامه :

هناك مرضى سكر صغار فى السن وينطبق عليهم كل ال criteria المذكوره سابقا بالنسبه ل Type ١ ولكن

Negative autoantibody (cluster 2)

- اما لو المريض كان سنه فوق التلاتين واتشخص انه عنده سكر من النوع التانى Type 2 DM
  - و ما عندوش risk factors واضحه ووزنه اصلا مش زايد (BMI < 25) ،،
  - ده بيخلينا لازم نستبعد ال LADA
  - و ده نوع معين من ال autoimmune DM يشبه Type 1
  - بس بيبدا متأخر غالبا بعد التلاتين ،، واسمه

Late Autoimmune diabetes of Adults

ملحوظه هاااامه: :

ممكن مريض ال LADA يكون وزنه زايد فى بعض الحالات ،، وده هيبقى صعب التشخيص ،، وهيمشى شويه على

oral treatment

بس بعد فتره صغيره هتلاقيه مش متظبط وهيحتاج انسولين بعد فتره قصيره وساعتها الافضل عمل

Autoantibody (Anti-GAD Ab)

للتأكد من تشخيصه ،، عشان يكمل على طول على انسولين بكل بروتوكولاته

✪ In LADA, there's also destruction of beta cells

But with slight preservation of Beta cell functions in comparison to classic Type 1

- وده بيحصل معاه نقص فى الانسولين بس بالتدريج بصوره ابطأ من type 1 عشان كده بييجى فى سن متأخر ،،
- وفى نفس الوقت ،، هتلاقى المريض سكره بيتظبط على diet مع oral treatment فى الاول فقط (زى Type 2) .. النوع ده خادع جداااا ✋✋✋✋
- ومن أشهر الشخصيات العالميه اللى اتشخصت بشكل خاطئ السيده تريزا ماى رئيسة وزراء بريطانيا السابقه واتضح فى الاخر انها مصابه بال LADA

💎**ملحوظه هاااامه** :

هناك مرضى كبار فى السن (خمسينات وستينات) ولسه متشخصين حديثا بمرض السكر و ال BMI اقل من ٢٥

وautoantibody : negative

وده تصنيفه صعب و ال

European investigators refer to such type by cluster 5

💎**ملحوظه اخيره** :

هناك مرضى سكر مصنفين Type 2 و بيدخلوا فى recurrent DKA شبه ال Type 1 بالظبط ولكن

Negative auto-antibodies

وده بيسمى

Ketosis prone type 2 DM

طيب امتى بالضبط نعمل تحاليل الautoantibody ؟

==========

We measure Autoantibodies when the diagnosis of Type 1 or Type 2 is uncertain by clinical presentation:

وفى حاجه من الحاجات دي ↙↙↙↙

- 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, 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).

اومال ايه هو ال MODY ؟

ده نوع من السكر الوراثى Monogenic DM اللى بييجى فى الشباب قبل سن ال ٢٥ غالبا وبيكون فيه

Strong family history

واضح فى جيلين على الأقل (أحد الآباء واباءهم) والمريض بيكون ال BMI بتاعهnot high

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

واختصاره **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)

That can be evident by US abdomen

كيف تشخص MODY ؟؟؟

لانه غالبا هيتشخص غلط انه Type 1 وبنعرف منه النوع كمان ،، ويجب تفريقه من Genetic test بيتشخص بتحليل ال insulin ،، ومش شرط Sulphonylureas بيستجيب لل MODY ،، عشان بييجى فى الصغيرين ،، وكمانType 1

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 من ٢٥

4) Negative autoantibodies (Type 1 & LADA اللى ذكرناها فى)

النوع ده محتاج اثبات ✋✋✋✋

ADA statements regarding MODY (ADA Guidance 2022)

==========

Maturity-Onset Diabetes of the Young

- ✪ MODY is frequently characterized by onset of hyperglycemia at an early age (classically before age 25 years, although diagnosis may occur at older ages).
- ✪ MODY ischaracterized by impaired insulin secretionwith minimal or no defects in insulin action (in the absence of coexistent obesity).

المريض مش بيبقى obese ، نخلى بالنا ✋

- ➲ It is inherited in an autosomal dominant pattern with abnormalities in at least 13 genes on different chromosomes identified to date
- ➲ The most commonly reported forms are
  - HNF4A-MODY (MODY1),
  - GCK-MODY (MODY2),
  - HNF1A-MODY (MODY3)

I. MODY GCK Autosomal dominant

GCK-MODY: higher glucose threshold (set-point) for glucose-stimulated insulin secretion, causing stable, nonprogressive elevated fasting blood glucose; typically it does not require treatment; microvascular complications are rare; small rise in 2-h PG level on OGTT (<54 mg/dL [3 mmol/L])

II. HNF1A Autosomal dominant

HNF1A-MODY: progressive insulin secretory defect with presentation inadolescence or early adulthood; lowered renal threshold for glucosuria; largerise in 2-h PG level on OGTT (>90 mg/dL [5 mmol/L]); sensitive to sulfonylureas

III. HNF4A Autosomal dominant

HNF4A-MODY: progressive insulin secretory defect with presentation inadolescence or early adulthood; may have large birth weight and transientneonatal hypoglycemia.

It is sensitive to sulfonylureas

IV. HNF1B Autosomal dominant

HNF1B-MODY: developmental renal disease (typically cystic); genitourinary abnormalities; atrophy of the pancreas; hyperuricemia; gout

N.B: A diagnosis of MODY should be considered in individuals who have atypical diabetes and multiple family members with diabetes not characteristic of type 1 or type 2 diabetes

TREATMENT

- Clinically, patients with GCK-MODY exhibit mild, stable fasting hyperglycemia and do not require antihyperglycemic therapy except commonly during pregnancy.
- Patients with HNF1A- or HNF4A-MODY usually respond well to low doses of sulfonylureas, which are considered first-line therapy; in some instances insulin will be required over time.

Recommendation of ADA

Children and young adultswho do not have typical characteristics of type 1 or type 2 diabetes and who often havea family history of diabetes insuccessive generations (suggestive of an autosomal dominant pattern of inheritance)should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young {A}

❖ RECENT CLASSIFICATION

✪ الجديد فى تصنيف السكر فى السنوات الاخيره ،،

أغلبنا فى ال practice ،، بنصنف السكر إلى ⬇⬇⬇

⇨ **Type 2 DM** (85 -90%) of cases
Related to obesity and insulin resistance with positive family history often in middle aged people

يليه

⇨ **Type 1 DM** (5 -10%) often presents in childhood and early adulthood with positive Ab and might be associated with other autoimmune diseases with negative family history of DM

يليه

⇨ **Gestational DM** سكر خاص بالحمل بس وليه معايير معينه

يليه

⇨ **LADA** (autoimmune type of DM presents in adults with older age in comparison to Type 1with positive Ab)

يليه

⇨ **MODY** (Maturity onset diabetes of the young)

وده نوع من السكر ذو صفه ثوارثيه سائده فى كل الأجيال وغالبا بييجى فى الشباب قبل سن ال ٢٥سنه

إنما أحيانا بتلاقى مرضى سكر لا ينطبق عليهم معايير معينه فبتحتار فيهم ،، عشان كده البحث العلمى الدائم على مستوى العالم بدأ يكشف انواع جديده وتركيبات لم تكن معروفه من قبل واليكم أبرز التصنيفات الحديثه

ADA CLASSIFICATION

➢ According to the last updated ADA guidelines 2022 , Diabetes can be classified simply into the following general categories:

1. Type 1 diabetes (due to autoimmune b-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency, including latent autoimmune diabetes of adulthood)
2. Type 2 diabetes (due to a progressive loss of adequate b-cell insulin secretion frequently on the background of insulin resistance)

3. Specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young MODY), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis and pancreatitis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as with glucocorticoid use, inthe treatment of HIV/AIDS, or after organ transplantation)
4. Gestational diabetes mellitus (diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that was not clearly overt diabetes prior to gestation)

❖ WHO CLASSIFICATION 2019

==========

💎TYPE 1 DIABETES

β-cell destruction (mostly immune-Mediated) and absolute insulin deficiency; onset most common in childhood and early adulthood

💎TYPE 2 DIABETES

Most common type, various degrees of β-cell dysfunction and insulin resistance; commonly associated with overweight and obesity

💎HYBRID FORMS OF DIABETES

🔘 **Slowly evolving, immune-mediated diabetes of adults** (previously known as LADA: late autoimmune diabetes of adults)

👉It is similar to slowly evolving type 1 in adults but more often has features of the metabolic syndrome, a single GAD autoantibody and retains greater β-cell function.

🔘 **Ketosis-prone type 2 diabetes**

Presents with ketosis and insulin deficiency, but later does not require insulin; common episodes of ketosis, notimmune-mediated

سكر من النوع التانى ومعرض للDKA

Other specific types

I. Monogenic diabetes

A. Monogenic defects of β-cell function

Caused by specific gene mutations, has several clinical manifestations requiring different treatment, some occurring in the neonatal period, others by early adulthood.

B. Monogenic defects in insulin action

Caused by specific gene mutations; has features of severe insulin resistance without obesity; diabetes develops when β-cells do not compensate for insulin resistance

II. Diseases of the exocrine pancreas

- Various conditions that affect the pancreas can result in hyperglycaemia (Trauma, tumor, inflammation, etc)

III. Endocrine disorders Occurs in diseases with excess secretion of hormones that are insulin antagonists

IV. Drug- or chemical-induced

Some medicines and chemicals impair insulin secretion or action, some can destroy β-cells

V. Infection-related diabetes some viruses have been associated with direct β-cell destruction.

VI. Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes

- Associated with rare immune-mediated diseases
- Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
- Many genetic disorders and chromosomal abnormalities increase the risk of diabetes

VII. Unclassified diabetes

Used to describe diabetes that does not clearly fit into other categories, this category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis

VIII. Hyperglycaemia first detected during pregnancy

- Diabetes mellitus in pregnancy Type 1 or type 2 diabetes first diagnosed during pregnancy
- Gestational diabetes mellitus Hyperglycaemia below diagnostic thresholds for diabetes in pregnancy

==========

EUROPEAN CLASSIFICATION

(Proposed system for classification by a panel of experts)

==========

Cluster 1 :

Severe autoimmune diabetes, early onset disease, low body mass index (BMI), Poor metabolic control, insulin deficiency,
GAD (glutamic acid decarboxylase; anti-GAD abs: positive)

Cluster 2:

Severe insulin deficient diabetes; similar to Cluster 1 but Anti-GAD Antibody: negative

Cluster 3:

Severe insulin resistant diabetes: high BMI and insulin resistance

Cluster 4:

Mild obesity related Diabetes: high BMI but no insulin resistance
obesity without insulin resistance خلى بالك

Cluster 5:

Mild age related diabetes, similar to Cluster 4 but higher age at diagnosis, and with modest metabolic derangement

سكر غير مرتبط بشئ الا تقدم العمر

Classification Of Diabetes Based On

Antibody Status A and Beta Cell Function B

A+ / B+

Presence of autoantibody with preserved Beta cell function

Example: Late autoimmune diabetes of adults (LADA)

A+ / B-

Presence of auto-antibodies and loss of beta cell function

Example: Type 1 DM

A- / B+

Abscence of Auto-antibodies and preserved Beta cell function

Example: Type 2 DM

A- / B-

Abscence of Auto-antibodies and loss of beta cell function

Example: Type 3c diabetes

Type 3c DM ➔ disease affecting exocrine part of the pancreas; pancreatic insufficiency

ملحوظه هاامه :

ارتباط السكر من النوع التانى بسن ال middle age وال old age كما كنا معتقدين من قبل اصبح هذا الكلام حاليا غير دقيق ،، لانه من الممكن أن يصاب طفل أو adolescent وفى سن ما قبل البلوغ بالسكر من النوع التانى ،،

وغالبا هتلاقيه obese وعندهinsulin resistance

TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Drug Therapy

.

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

فى الموضوع ده هنتكلم عن الادويه نفسها و عن خطة العلاج ↙

Plan of therapy according to recent updated guidelines

❖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 واحد anti-diabetic بيؤخذ عن طريق الحقن injectable

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

B] Insulin's

- وطبعا ده الانسولين وليه انواع هنذكرها بالتفصيل و والانسولين ايا كان نوعه بيؤخذ عن طريق الحقن

  او اقلام الانسولين وهنتكلم عليه فى موضوع كامل ان شاء الله🤲🤲

****

First. ORAL ANTI- DIABETIC DRUGS

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

A) INSULIN SENSITIZERS

I. Biguanides:

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

Metformin

وطبعا كلنا عارفينه

- Trade name: Glucophage (Brand)
- Concentrations: 500 mg & 1000 mg tab
- Generic: Cidophage 500, 850, 1000 mg
- **Dose:**

- بنبدأ بقرص واحد ٥٠٠ فقط يستحسن بعد العشاء وبنتابع السكر ولو احتجنا نزود الجرعه بنزود ٥٠٠ كل اسبوع وبنضيفها ع وجبه تانيه ونزود بالتدريج لحد ما نوصل للارقام اللى احنا عاوزينها فى السكر

- ✓ Target blood glucose (fasting: 80 - 130)
- ✓ Postprandial blood glucose < 180 mg/dl
- ✓ 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 ٥٠٠ بعد العشاء ولما نزود يبقى ٥٠٠ كمان بعد الفطار وبعدين ٥٠٠ بعد الغداء وهكذا لحد ما نوصل ل ٢ 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

Unexplained macrocytic anemia

3. 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 للبوست اللى كتبتبه قبل كده عن 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

وطبعا T2DM اصلا سببه الرئيسى

Insulin resistance

وال metformin كمان بيقلل

Cardiovascular risk.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
2) Generally it can be used with Creatinine up to 1.5 mg/dl
3) Liver cell failure
4) Congestive heart failure
5) Acute MI

✍ Advantages of Metformin

- Cheap
- strong reduction of A1C
- No hypoglycemia
- Neutral on weight
- Durable drug (no exhaustion of Beta cells).

II. Thiazolidinediones TZDs (Glitazones)

ودى تانى مجموعه بتشتغل على ال Insulin resistance

As "INSULIN SENSITIZERS"

طبعا المجموعه دى ليها اكتر من member

Rosiglitazone (Avandia: old):

Withdrawn from the market since > 10 years (cardiovascular risk)

اما ال member 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 ١٥ مجم مع الغداء وبالمتابعه لو مش واصلين لارقام

ال target حسب التحليل الصايم من (٨٠ - ١٣٠) ،،

والفاطر/العشوائى (اقل من ١٨٠) بنزود الى ٣٠مج

وبحد أقصى ٤٥ مج

(e.g Diabetonorm 45mg)

ازاى بيشتغل ال pioglitazone ؟

Insulin Sensitizer ده

ولكن بيشتغل على مستقبلات انزيم اسمه

Peroxisome proliferator receptor gamma

فى ال adipocytes وبيعمل activation لل receptors دى ،،

وبالتالى بيخلى الخلايا الدهنيه تاخد ال free fatty acids اللى موجوده فى ال blood

وتخزنها جوه الخلايا دى (adipocytes) وده بيجبر خلايا الجسم على استهلاك الجلوكوز كمصدر للطاقه

وبالتالى بيحسن من ال **Insulin sensitivity**

✍ Uses:

يستخدم فى علاج ال T2DM ك Insulin Sensitizer

فى حالة ان metformin

Contraindicated

او add on therapy

مع ال metformin او ال او نوع oral تانى.

✍ Side effects:

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 السعر كويس

✍ Disadvantages of Pioglitazone

1) Weight gain & fluid retension
2) Can't be used in CAD patients
3) Risk of fragility fracture in postmenopausal women.

B) INSULIN SECRETAGOGUES :

- ودى المجموعات اللى بتشتغل على خلايا beta فى البنكرياس
- وبتزود افراز الانسولين insulin secretion ودول مجموعتين

I. Sulfonylureas

II. Non- Sulfonylureas secretagogues (glinides)

SULFONYLUREAS (SU)

- ودى مجموعه مشهوره جدااا ومن اقدم المجموعات فى علاج السكر واكثرها 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 هو Glibenclamide وده كمان طبقا لدستور الادويه البريطانى BNF ،،لكن فى امريكا او اى شركه امريكيه اسمه Glyburide

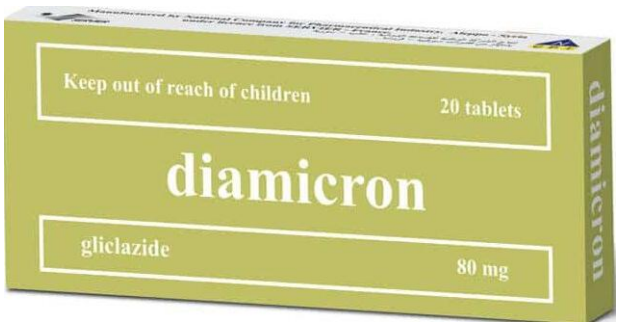
- Brand: Daonil 5 mg
- Dose:

ممكن نبدأ ب جرعة ٢.٥ او ٥ مجم يعنى نص قرص او قرص (قبل الفطار او مع الفطار)

ونزود ٢.٥ كل اسبوع لحد ما نوصل للtarget

- Maximum dose: 20 mg (divided)

2) Gliclazide



- Brand: Diamicron 80 mg tab , Diamicron MR 30,60
- Dose:

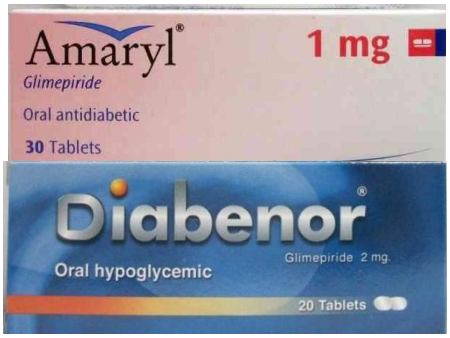
نبدأ بقرص مرتين يوميا مع الفطار والعشاء

- Maximum dose:

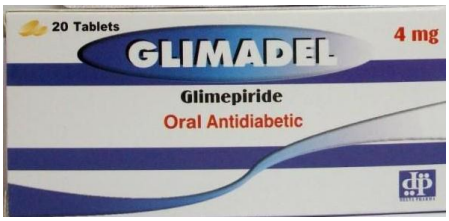
٢ قرص (٨٠) مع الفطار و ٢ قرص مع العشاء

Total (2×80 + 2× 80) = 320 / day

3rd Generation: Glimepride



- **Brand:** Amaryl (1, 2, 3, 4mg)
- **Generics:**
  - Dolcyl (1,2,3,4,6)
  - Glaryl (1, 2, 3, 4)
  - Diabenor (1, 2,3mg)
  - Glimadel (1, 2, 3, 4)



- **Dose:**

بنبدأ بجرعة ١ مجم قبل الفطار بربع ساعه مع الانواع التانيه طبقا لخطة العلاج،

وبنتابع السكر

لو مش وصلنا التارجت طبقا للتحاليل

(صايم من ٨٠ - ١٣٠) وعشوائى/فاطر اقل من ١٨٠

بنزود ١ مجم بالتدريج (كل اسبوع غالبا) لحد ما نوصل للتارجت ،،

- **Maximum dose:**

أقصى جرعه ممكنه هيا ٨ مجم فى اليوم

فى الواقع ،، احنا ما بنوصلش لجرعة ٨ احنا ممكن اقصى حاجه ٦ ،،

وكمان يفضل ما تزيدش عن ٤ مجم

لان ال hypoglycemia غالبا هتحصل بعد التركيز ده.

ملحوظه :

مجموعة ال Sulfonylureas من اكثر المجموعات استخداما فى مصر ،، خصوصا الاماريل والدياميكرون والدوانيل.

ازاى بتشتغل ال Sulfonylureas ؟

المجموعه دى Insulin secretagogues

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 T2DM ،،

وايضا فى علاج MODY ،، وينفع فى اول ٦ شهور فى ال LADA ،، لكن ما ينفعش خالص فى Type 1 DM.

Side Effects of Sulfonylureas

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 هو lipogenic ،،

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

4. Some patients have allergy to SU

Advantages of Sulfonylureas:

1. Strong reduction of A1C (potent)
2. Cheap السعر رخيص

Disadvantages of Sulfonylureas:

1. Durability: less durable drug

ودى معناه ان الدواء ده مع مرور الوقت (سنين) بيفقد قوته لانه بيشتغل ع الbeta 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 دى مش effective فى المريض اللى بقاله سنين طويله يعانى من السكر ،، خصوصا لو فضل ماشى عليها فتره طويله.

2. Hypoglycemia

ودى بتحصل لما بنزود الجرعه ،،

وكمان لو المريض اخد الدواء وما اكلش 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 ٣٥.

Glinides (Non - SU secretagogues)

والمجموعه دى شبيهه ب ال SU ،، بس التركيب الكيميائى للدواء مختلف.

* Repaglinide

- Novonorm (0.5, 1, 2 mg)

- **Generics :**
  - Diarol (0.5, 1, 2)
  - Repaglinide (0.5, 1, 2)

- **Dose**

بنبدأ ب تركيز ٠.٥ قرص قبل كل وجبه بنص ساعه

ونزود بالتدريج لحد ما نوصل التارجت اللى ذكرناه قبل كده فى الادويه السابقه ،،

واقصى جرعه ممكنه هى ١٦ مج متقسمين ع 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 هو عدا ال Sulfonylureas لان ليها نفس ال action

- **Uses :**

Used as add on therapy for treatment of T2DM

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

- **Side effects :** very similar to SU

الاعراض الجانبيه شبيهه جدا بال SU ولكن اخف

- Weight gain
- Hypoglycemia

- **Advantages & Disadvantages :** so similar to Sulfonylureas (SU)

Combinations

A) Sulfonylureas + Metformin

- Glucovance

(Glibenclamide + Metformin) 2.5/500& 5/500 & 5/1000

غالبا بنبدأ بتركيز ٢.٥/٥٠٠ قرص مع الفطار مره واحده ونزود حسب التارجت

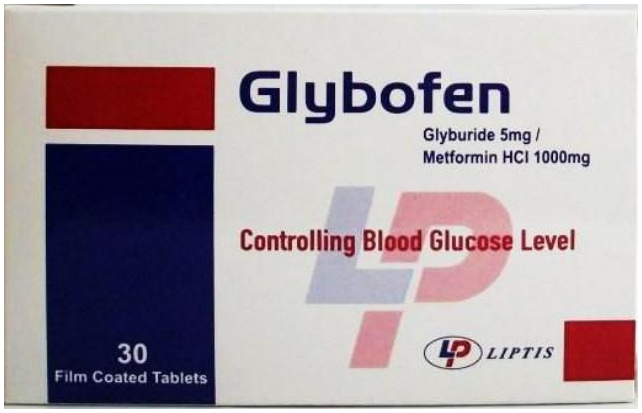
- Diavance (1.25/500 & 2.5/500 & 5/500)

- Glimet (2.5/400) & (5/800)

- Glybofen (5/1000)

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

الميزه فى الجليبوفين ان لو المريض اخد قرصين يبقى وصل لل maximum بتاع ال metformin.



- Amaryl M & Dolcyl M

(Glimepride 2mg/metformin 500 mg)

بنبدأ بقرص واحد وبنزود بالتدريج لحد ما نوصل التارجت.

B) Sulfonylureas (SU) +Glitazones TZDs

- **Glimepride + Pioglitazone**

(Glimepride 2mg /Pioglitazone 30mg & Glimepride 4mg / Pioglitazone 30mg)

- Zanoglide
- Amaglust
- Glimepride plus

⭐وميزة ال combination دى ،، انى ممكن اجمع

Insulin secretagogue +Insulin sensitizer

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

وكمان ممكن يتضافوا على Metformin اوDPP4i

ويجيبوا نتايج كويسه بدون اللجوء للانسولين

الجرعة مره واحده يوميا ،، بنبدأ ب ٣٠/٢ وبعدين لو مش واصلين التارجت بنوصل ل ٣٠/٤

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 ال combination ده ،، هو الجمع بين اثنين

Insulin Sensitizer

اللى ممكن يتضافوا على نوع SU او DPP4i مثلا ويجيبوا نتايج كويسه دون اللجوء للانسولين.

C) INCRETIN BASED THERAPY

ال incretin based therapy ،، بتشتغل على

Oral glucose dependent insulin secretion

وهما مجموعتين

- GLP1 agonists
- DPP4 inhibitors

I. GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1 AGONISTS {GLP1 agonists}

INJECTABLE THERAPY

❖ ازاى بتشتغل ال GLP1 agonists ؟

- 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

❖ Examples:

★ **Exanatide (Byetta)**

وده ما نزلش مصر (موجود فى امريكا)

★ **Liraglutide (Victoza)** 18 mg pre-filled pen (غالى جدااا)

بنبدأ بجرعة ٠.٦ بنظبطها بالقلم ،، وتتاخد تحت الجلد ،، يفضل تحت جلد البطن لمدة اسبوع كامل كبدايه ،، ثم جرعة ١.٢ يوميا ،،مع متابعة التحليل ،، وفى حالة عدم الوصول للتارجت ممكن نوصل لجرعة ١.٨ ،، طبعا لازم نبدأ بالتدريج ده ،، عشان الاعراض الجانبيه

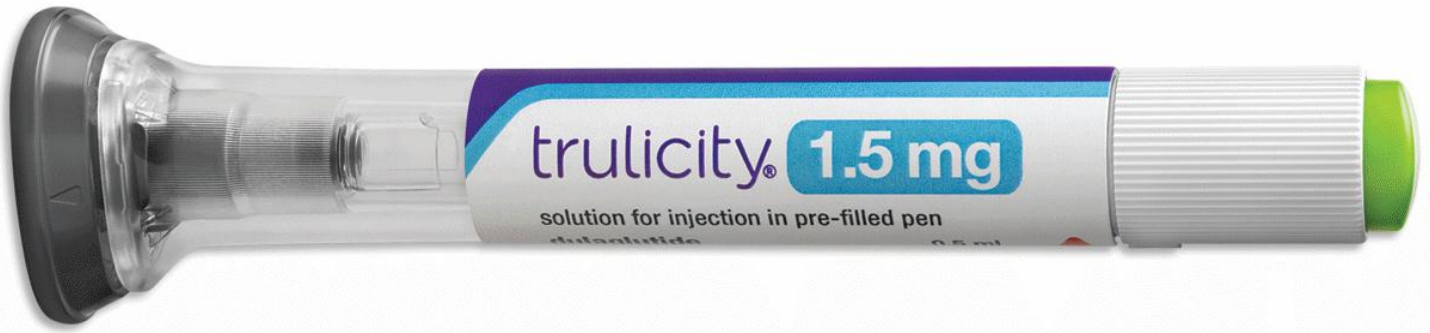
Nausea, diarrhoea, constipation, bloating ،،

وبيكون متعب للمريض نتيجة ال. 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 ٠.٧٥ ولو ما وصلناش للتارجت بناخد الجرعه الاعلى ١.٥



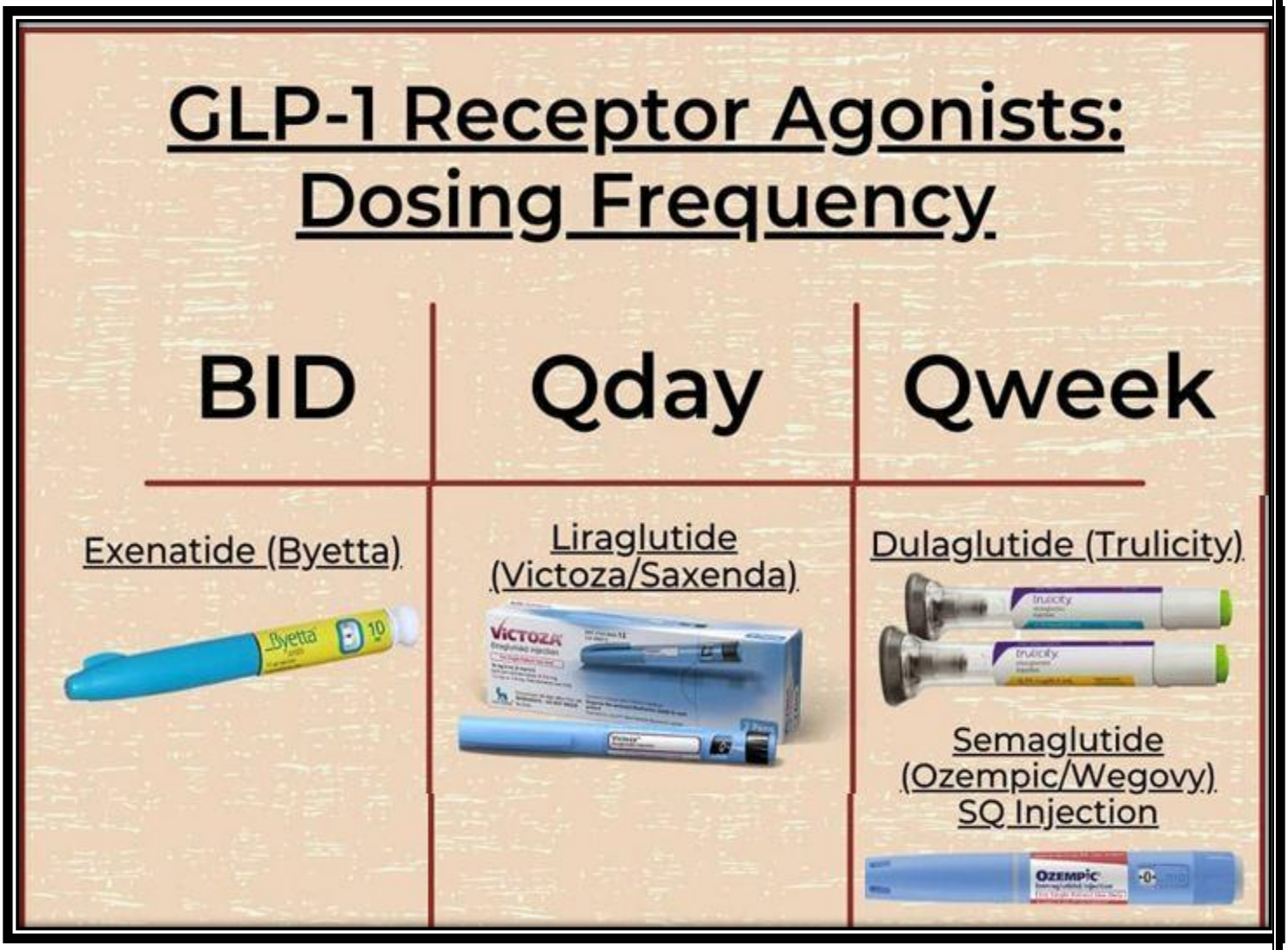
★Semaglutude (Ozempic)

Prefilled pen 0.25, 0.5 and 1 mg (expensive) 1588 L.E

Dose: 0.25 mg SC qWeek for 4 weeks initially; then increase to 0.5 mg qWeek

If glycemic control not achieved after at least 4 weeks on 0.5-mg dose, can increase to 1 mg qWeek,

Note: The initial 0.25-mg dose is intended for treatment initiation and is not effective for glycemic control



❖ Uses:

- Used in the treatment of Type 2 DM in combination with other oral drugs especially metformin and in combination 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.
- Semaglutide (Ozempic) is more potent than liragluitude (Victoza) regarding weight loss apart from less side effects

❖ Advantages :

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

  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.

II. DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS { DPP4i}

❖ ازاى بتشتغل ال DPP4i ؟

زى ما عرفنا من الموضوع بتاع " الجلوكوز فى الدم كأساس لفهم السكر "ان انزيم ال GLP1 ده 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 ال GLP1 بطريقه غير مباشره (افتكر ان نفى النفى اثبات) المجموعه ،،، اصبحت من اشهر ادوية السكر حاليا من ناحية الاستعمال.

❖ Examples:

■ 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 الSitagliptin

وبنبدأ بجرعة ٢.٥ فى اليوم ولو ما وصلناش للتارجت بنوصل ل ٥ مجم فى اليوم.

■ Vildagliptin

- Brand: (Galvus 50 mg)
- Generics: (Gliptus, Vildagluse, icandra, dibavally & sugarlo)

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.

■ Alogliptin

- Prandaglim (6.25, 12.5 & 25) once

❖ 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 (غالبا مفيش)
- No hypoglycemia
- No weight gain
- Price (Accepted, not so much خصوصا البديل المصرى
- Durable drug (no beta cell exhaustion) linagliptin

❖ Disadvantages :

- There is only small risk of aggravation of pre-existing Cardiac disease in DM particularly CAD related to Alogliptin & saxagliptin
- Low risk of pancreatitis (so rare)
- Brands (relatively expensive)

❖ Combinations with metformin 💊

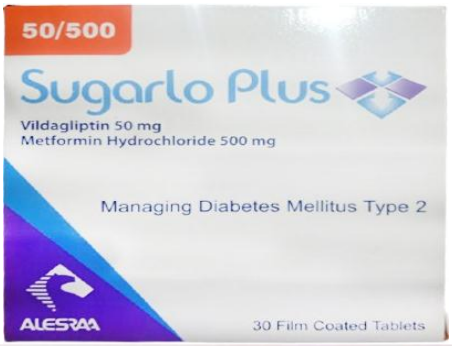
✪ Sitagliptin + metformin

- **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, Dibavally plus (50/1000 only) Sugarloplus (50/500) (50/850) (50/1000)

بنبدأ بالجرعة الصغيره 50/500 مرتين يوميا

وال maximum 50/1000 مرتين يوميا

ميزة ال Combination ده ،،

(DPP4i + Metformin)

- انه ممكن يستخدم لوحده او مع انواع تانيه لتظبيط السكر دون استخدام الانسولين ومن الممكن استخدامه مع الانسولين.
- ال combination منتشر جداا ،، خصوصا (Vildagliptin + metformin)

✪ **Alogliptin + metformin**

Prandaglim met (12.5/500 & 12.5/1000)

✪ **Alogliptin + pioglitazone**

- Prandaglim plus (25/15 & 25/30)
- Incresync (25/15 & 25/30)

III. SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS (SGLT 2 inhibitors)

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

⇨ ازاى بتشتغل SGLT2 inhibitors ؟

المجموعه دى بتعمل inhibition لل glucose reabsorption فى ال

Proximal convoluted tubules (PCT)

عن طريق inhibition of SGLT 2 ،،

والانزيم ده متواجد فى خلايا ال PCT ،،

وده بيؤدى فى النهاية الى فقدان الجلوكوز والتخلص منه فى البول

Renal glycosuria ---> ↓ blood glucose level

❖ Examples:

✪ **Dapagliflozin**

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

Generics: Gliflozino (5 & 10), Dapaglif (10) Forflozin (10)

- 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

Brand: Jardiance (10 & 25 mg)

Generics:

- Mellitofix (10 & 25 mg)
- Empacoza (10 & 25)

الجرعة :

بنبدأ بجرعة ١٠ مجم مره واحده يوميا ،،

ولو ما وصلناش التارجت بنزود ل ٢٥ مجم

❖ Combinations

✪ Dapaglifluzin + metformin

Diaflozimet (5/500, 5/1000, 10/500, 10/1000)

Dapaveldactin plus (5/1000)

✪ Empaglifluzin + meformin combination

Brand: Synjrady 12.5/1000 & 5/1000

Generics:

Mellitofix met {Empa12.5/500 metformin & 12.5/1000},

Empagliform 12.5/500& 1000 & Gliflozamet 25/1000)

✪ Empagliflizin + linagliptin

Empacyrl (25/5 & 10/5)

❖ 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& CKD ،also it is approved in the treatment of HF without DM and also it is anticipated to be used in CKD

✍ ممتاز فى المرضى الذين يعانون من سكر مع قصور بالشريان التاجى وضعف عضلة القلب و قصور وظائف الكلى و ارتفاع ضغط الدم وزيادة الوزن (من اقوى وافضل المجموعات على الاطلاق عموما) وتم دراسة ادويته، فى دراسات عالميه مثل ↙

Declare TIMI, DapaHF, CANVAS, Empareg

- 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.

❖ Disadvantages :

- 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 : يجدانواع اخرى لعلاج مرض السكر غير متوفره فى مصر مثل ↙↙↙

- Amylin Mimetics (pramlintide)
- Colesevelam , etc

TREATMENT STRATEGY

Last update: AACE 2020 & ADA 2022

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

الحقيقه ان احنا هنستند الى اخر التوصيات والارشادات العالميه فى هذا الشأن وهى توصيات الجمعيه الامريكيه للغدد الصماء

American Association of Clinical Endocrinology (AACE 2020)

و توصيات الجمعيه الامريكيه للسكر

American Diabetes Association (ADA 2022)

وده اخر updates فى السكر...

ملحوظه : قد سبق شرح بروتوكول ADA 2017 وبروتوكول ADA 2020 فى الملف القديم وكان لابد من ذكر اخر تعديل لأن العلم دائم التعديل للافضل طبقا لاحدث دراسات عالميه..

✪ **البروتوكول الاول والاكثر تنظيميا والمعتمد على A1C value هو AACE 2020**

AACE 2020 protocol

- وده 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 .
- ✪ ولكن **الجديد** هو أنه من الممكن البدأ بادويه تقلل ال CV risk قبل ال metformin

إذا كان مريض السكر لديه الاتى ⬇⬇⬇

- Established ASCVD like IHD, previous MI, heart failure, previous Stroke or TIA
- High ASCVD risk
- CKD

✪ من الممكن أن تبدأ بهذه الادويه ⬇⬇⬇

SGLT2i or GLP1 agonists

فى مريض مشخص حديثا بمرض السكر من النوع التانى ولديه عامل أو أكثر من عوامل الخطورة المذكوره سابقا

✪ اما لو كان مريض السكر من النوع التانى مشخص حديثا ولا يوجد أى co-morbidities من اللى سبق ذكرها سابقا هنعتمد على قيمة ال **A1C** من الاول

If A1C is < 7.5

❖ Step 1 :

- **Life style (diet control هاااااااام جدااا)**
- Begin with Monotherapy (Metformin is the best first line medication)
  - ومن الممكن البدأ بأحد الانواع التاليه غير ال metformin مثل⬇⬇⬇
    - SGLT4i (excellent)
    - GLP1 agonist (excellent but has S.E)
    - DPP4i (good)
    - SU & Glinides (cautious in obese patients & risk of hypoglycemia)
    - TZD (CI in IHD & HF, better to avoid in obese persons & post-menopausal women)

✪ **ملحوظه هاامة ١ :**

بعيدا عن النص الحرفي لل⬇⬇⬇

AACE protocol Algorithm

يجب اختيار الدواء بما يناسب حالة المريض بشكل كامل ، وكأنك بتفصل الدواء المناسب ليه (راجع موضوع الادويه بكل تفاصيلها) ويراعى الأخذ فى الاعتبار التكلفه الماديه للدواء قبل البدء فيه وقدرة المريض على شراء الادويه (مهم جدااا)

✪ **ملحوظه هاامة ٢ :**

لو بدأت بأى نوع اخر لانه مناسب اكتر لظروف المريض أو فى حالة ال⬇

Contra-indications to metformin

هتبدأ بأقل جرعه وتتابع قياسات السكر فى البيت (قياس يومى صائم قبل الفطار وفاطر بعد الغداء بساعتين للوصول للتارجت

AACE recommends Continuous glucose monitoring (CGM) to follow up glycemic control at home

طبعا للاسف الجهاز غير متوفر فى ال practice حتى الآن أو صعب توفيره ،، والبديل كما ذكرنا هو ال

Self-monitoring of blood glucose at home SMBG

✪ **ملحوظه هاامة ٣:**

- لو بدأنا .....METFORMIN.... 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 التارجت الصايم ما بين ٨٠ - ١٣٠
  واللي بعد الغداء بساعتين اقل من ١٧٠- ١٨٠ ،،
- واذا لم نصل الى هذه الارقام بنزود التركيز والجرعه بالتدريج الى حد اقصى ٢ جم ميتفورمين فى اليوم ،، ونكمل على المتفورمين لمدة ٣ شهور وبعدين نقيس ال A1C ،،

والتارجت بتاعنا اقل من ٦.٥ او أقل من ٧ لو بيحصله hypoglycemia ،،،

لو وصلنا للتارجت بنكمل عليه مع متابعه كل ٣ شهور للاستمرار على نفس الرقم ولو ما وصلناش بننتقل للخطوه رقم ٢

❖ Step 2 :

- Add another agent to the Monotherapy in step 1 (DUAL THERAPY)
  - طبعا اختيار النوع الاضافى بيتوقف على⬇⬇⬇
    - وجود another comorbidity.
    - وزن المريض من البدايه.
    - الابتعاد قدر الامكان عن الادويه اللى بتعمل hypoglycemia ،، واللى بتعمل weight gain
      (تم ذكر كل الامور السابق ذكرها فى موضوع الادويه)
    - اخيرا تكلفة الدواء وامكانيات المريض الماديه

GOLDEN RULE: ⬇⬇⬇

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

- يعنى هنختار واحد من الاتى ⬇⬇⬇
  - ⇨ SGLT2i. Ex --> Empacoza or Gliflozino
  - ⇨ GLP1 agonists. Ex --> Victoza or Ozempic
  - ⇨ DPP4i. Ex ---> Gliptus Or Galvus Or Januvia
  - ⇨ TZD. Ex --> Glustin or diabetonorm
  - ⇨ SU. Ex --> Amaryl or Diamicron
  - ⇨ Basal insulin. Ex: Lantus or Tresiba (cautious in obese patients)
  - ⇨ Or 2 Combination in one agent

- هنبدأ باقل جرعه ونزود بالتدريج حسب تحليل السكر بنفس الطريقة اللى قولنا عليها فى خطوه (١) ،، وبنفس التارجت ،، وبعد ٣ شهور نعمل A1C

لو وصلنا (٧ --> ٦.٥) ،، هنكمل على نفس العلاج ونتابع برضه ،، ما وصلناش ،، ننتقل للخطوه رقم (٣)

❖ Step 3 :

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

- بنضيف واحد تالت جديد لم يضاف فى خطوه ٢ وطبقا 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 or intensify insulin
- **Add <u>one</u> of basal insulin⬇⬇⬇**
  - Insulin glargine (Lantus)
  - Toujeo
  - Insulin Degludec (Tresiba)

  To

  Metformin ± other oral agents

- اضافة الانسولين القاعدى الى ال oral agent's فى حالة عدم استخدام الأنسولين القاعدة من قبل فى الخطوات السابقه
- ونقيس السكر ونتابعة بنفس الطريقه السابقه وبعد ٣ شهور ،، لو وصلنا للتارجت بنكمل على الادويه كالعاده ما وصلناش للتارجت هننتقل للخطوه رقم (٥)

Or

- **Add pre-mixed regimen** to Metformin ± other oral agents

ويستثنى من ذلك SU و الglinides

Or

- **Intensify by Basal bolus regimen** + metformin ± other oral agents except SU & glinides

❖ Step 5 :

- Combination injectable therapy

If A1C: 7.5 – 9

- In newly diagnosed patient with T2DM
  - Consider dual oral therapy from the start

ودى كانت خطوه رقم ٢" 2 STEP "

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

وبعدين بنكمل كما سبق ،،

- وبعد مرور ٣ شهور لو ال A1C ما وصلش التارجت وكمان ال FBG & PPBG ما وصلوش للتارجت ياخد ⬇⬇
  - Triple therapy

ونكمل بقية الخطوات كما ذكر سابقا

If A1C > 9

- In newly diagnosed patient with T2DM
- العلاج هيختلف حسب الSymptoms
  - **If Asymptomatic**: consider dual or triple therapy {optional)
  - **If symptomatic**: Insulin ± other agents

الافضل البدأ ب

Basal insulin + oral agents

If not controlled

➔ Pre-mixed regimen ± oral agents

والافضل على الاطلاق

Basal plus/bolus regimen ± oral agents

INSULIN THERAPY PROTOCOL IN T2DM ACCORDING TO AACE 2020 GUIDANCE

A) If basal insulin is added to oral agents

✪ if A1C < 8 :

✍ Calculate the Total daily dose (TDD) of insulin --> 0.1 - 0.2 U/kg

✍ Then insulin titration every 2 - 3 days to reach glycemic goal:

✍ وتقيس ال fasting blood glucose كل يوم ويتسجل فى جدول

• If FBG > 180	add 20 % of TDD
• If FBG: 140 - 180	Add 10% of TDD
• If FBG: 110 - 139	add 1 unit
If hypoglycemia occurs	
• If FBG < 70	reduce TDD by 10 -20%
• If FBG < 40	reduce TDD by 20 - 40%

Example:

Diabetic patient is decided to start on basal insulin (Ex: Lantus) in addition to oral agents for optimal glycemic control

His weight is 100 kg

TDD = 0.1 - 0.2 u/kg

➲ لو حسبنا على ٠.١ هيبدأ لانتوس، بجرعة ١٠ وحدات قبل النوم ويقيس كل يوم قبل الفطار وبعد ٣ ايام

1- If FBG > 180	2- If FBG: 140 - 180	If FBG: 110 - 139
add 20% of TDD 20 % of 10 = 2 unit يبقى الجرعه هتبقى ١٢ بدل ١٠	add 10% of TDD 10% of 10 = 1 unit يبقى الجرعه هتبقى ١١ بدل ١٠	add 1 unit يبقى الجرعه هتبقى ١١ بدل ١٠

➲ وطبعا هيستمر التحليل يوميا وكل ٣ ايام نشوف متوسط القياسات كام ونزود بنفس الطريقه حسب قيمة الرقم لحد ما نوصل للتارجت

⇨ Target fasting BG < 110 provided that there is no hypoglycemia

⇨ Target A1C < 7 every 3 months

✪ If A1C > 8 :

✍ calculate the total dose 0.2 - 0.3 unit /kg

وطبعا ال

Insulin titration & glycemic control

كما سبق وبنفس التارجت السابقه

B) To Intensify Insulin

❖ Add PRANDIAL CONTROL

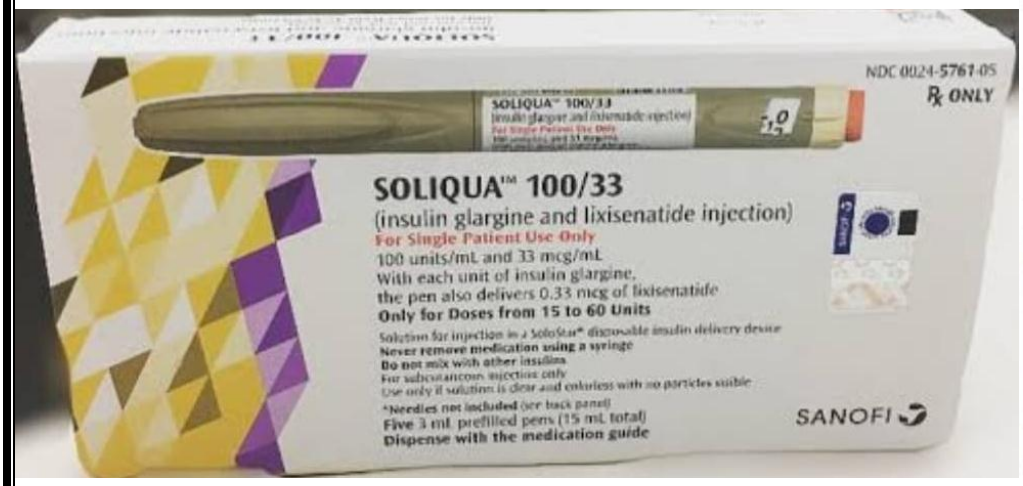
ضبط مستوى السكر المرتبط بالوجبات

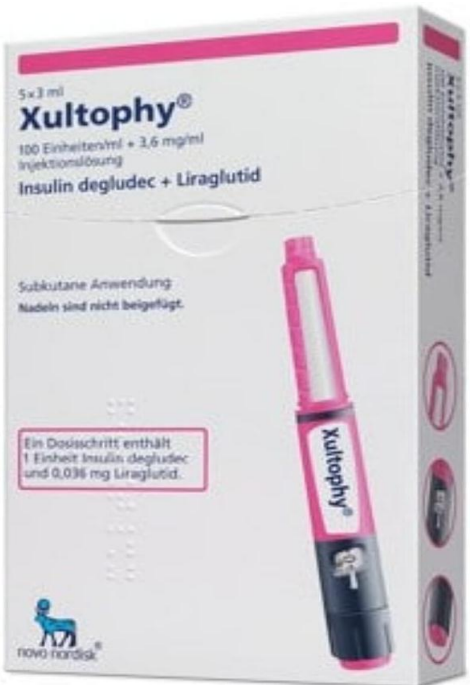
⇨ Initially you can add GLP1 agonist to basal insulin

Example:

✪ GLP1 RA + basal insulin in one pen

- Xultophy = insulin degludec + Liraglutide
- SOLIQUA 100/33 = insulin degludec +lixsenatide





⇨ Or Add SGLT2i or DPP4i to basal insulin

أما ال intensive insulin therapy بشكل رسمى فهو

I. Basal - Plus/Basal Regimen

- Initiate intensive insulin therapy in addition to oral by **Basal plus regimen (1, 2, 3)** in preference to basal bolus regimen
- Begin Prandial insulin before largest meal

- ولتكن مثلا وجبة الغداء بالاضافه لل basal insulin مع متابعة التحليل ولو ما وصلناش للتارجت بنضيف جرعة كمان قبل الوجبه التانيه ثم التالته إذا تطلب الأمر لحين ضبط السكر بشكل كامل مع الوجبات

- If you start by one dose of Prandial insulin before the largest meal, it is called "Basal plus 1", but when you add another bolus dose before another meal , it is called Basal plus 2 , and finally if the third dose is added before the last meal it is called "Basal + bolus regimen"

- كيفية حساب جرعة ال

Prandial insulin in basal /plus 1 & 2

➡Start 10% of basal dose or 5 units

Example:

If patient is decided to start on basal plus 1 regimen, his weight 100 kg, A1C: 9

- هنحسب ال basal dose الاول كما سبق شرحه سابقا

$$0.2 \times 100 = 20 \text{ unit}$$

والافضل حساب جرعة ال meal insulin على ٥ وحدات مبدئيا ثم يتم متابعة القياسات ،، وفى حالة عدم الوصول للتارجت تضاف ٥ وحدات أخرى قبل وجبه أخرى ،، ولو ما وصلش للتارجت تضاف الجرعه الاخيره ٥ وحدات قبل الوجبه التالته كبدايه ثم يتم متابعة تحليل السكر للوصول لل target أو ال glycemic control

II. Basal Bolus Strategy From The Start

- وطبعا ده ممكن نبدأ بيه على طول مع ال oral فى حالة علو الارقام بشكل يصعب معه ضبطهم على ال basal plus 1& 2 والانتظار
- كيفية حساب الجرعه فى ال

Basal bolus regimen

Step 1: calculate the TDD (0.3 - 0.5 unit/kg)

غالبا بنحسب على ٠.٥ كجرعة مبدئيه فى معظم المرضى اما جرعة ٠.٣ بنخليها لمرضى الكلى

Step 2: Divide the TDD into⬇

50 % basal

+

50 % bolus

Step 3: Divide the bolus dose into 3 equal doses before each meal

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

ملحوظة :

- الجرعات تكون 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

ومن الممكن أيضا أن نحلل السكر بعد الوجبه بساعتين لضبط جرعة ال Prandial insulin قبل الوجبه (كلاهما accepted)

III. Insulin Titration In Basal Plus & Basal Bolus Regimens

- Increase Prandial dose by 2 units every 3 days if log readings 2 hr postprandial or next pre-meal blood glucose >140
- If hypoglycemia occurs, reduce TDD of basal and/or prandial insulin by:
  - BG < 70 --> 10 - 20 %
  - BG < 40 --> 20 - 40 %

C) Pre-Mixed Regimen

➲ Pre-mixed regimen / Split mix regimen (prandial insulin:

Regular or rapid acting insulin analogues + intermediate acting agents: NPH or protamine)

+

Metformin ± other oral agents (SU & Glinides are exceptions)

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

Examples:

✪ 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)

- 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 نغير ل↓↓↓

Basal bolus regimen

ملحوظه هاامه : ارقام التارجت طبقا لل AACE اقل من ارقام التارجت بالنسبه لل ADA

ADA 2022 PROTOCOL

- وده البروتوكول الثانى (احدث حاااااجة)

بروتوكول ال ADA 2022

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

ASCVD, CKD, heart failure

ASCVD: defined as coronary heart disease, cerebrovascular disease, or peripheral arterial disease (PAD) presumed to be of atherosclerotic origin

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 ،،	لو معندوش حاجه من الحاجات دى
هتمشى فى ال	هتمشى فى ال
Pathway 1	Pathway 2

Pathway 1:↴↴↴

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

ممكن نبدأ من الاول ب ←

SGLT2i or GLP1 agonist

قبل الميتفورمين (احدث تعديل) وطبعا مش هنبدا بميتفورمين اصلا فى عيانCKD

❖ **الاحتمال الاول :**

==========

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

نبدأ ب metformin ونعمل up titration تدريجى فى الجرعه لحين الوصول لل maximum dose ←

ولوما وصلناش للتارجت ↙←

⇨ Add GLP1 agonist with proven CVD benefit

Example: ↴↴

- Victoza
- Trulicity
- Ozempic

غاالى طبعا وله اعراض جانبيه واضحه

Or Add SGLT2i

Example: ↴↴

- Forxiga
- Invokana
- Jardiance
- Mellitofix

وتتابع تحليل السكر كما سبق شرحه ،، وبعد ٣ شهور نحلل ال A1C ،، ←

لو المريض ما وصلش للتارجت ممكن نضيف ←

⇨ If the patient is on GLP1 agonist --> Add SGLT2i

While

⇨ If the patient is on SGLT2i add GLP1 agonist

وبعد ٣ شهور لو ما وصلش للتارجت ممكن نضيف TZD لو مفيش contraindications ←

وبعد ٣ شهور أخرى لو وصلناش للتارجت ←

⇨ Add or Intensify insulin

و تم شرحه فى البروتوكول الأول (AACE 2020 protocol)

❖ **الاحتمال الثاااانى**

==========

🡸 ان المريض لديه HF

لو المريض لديه HF ،، وال45 > % EF

يبقى نضيف 🡸

SGLT2i

وبعد ٣ شهور لو ال A1C ،،ما وصلش للتارجت 🡸.

⇨ Add or Intensify insulin.

❖ **الاحتمال التالت**

==========

🡸 لو المريض عنده CKD

نشوف هل معاها

Significant **albuminuria** or not

⇨ <u>If CKD with albuminuria (ACR > 200)</u>

--- > SGLT2i to reduce CKD progression

وده الجديد والدواء ده اثبت فاعليه فى وقف تطور القصور الكلوى المزمن

وبعد ٣ شهور لو لسه ما وصلناش للتارجت هنضيف 🡸

GLP1 agonist

وبعد ٣ شهور أخرى لو ما وصلناش للتارجت 🡸

⇨ Add or Intensify insulin

⇨ <u>If CKD without albuminuria</u>

If GFR < 60

Begin either

SGLT2i **<u>or</u>** GLP1 agonist

وبعد ٣ شهور لو ما وصلناش للتارجت 🡸

⇨ If patient is on SGLT2i --> Add GLP1 agonist

⇨ If the patient is on GLP1 agonists --> Add SGLT2i

وبعد ٣ شهور أخرى ،، لو ما وصلناش للتارجت 🡸

⇨ Add or Intensify insulin

Pathway 2:↴↴↴

أما لو المريض معندوش ⬇⬇⬇

Indicators of high-risk or established

ASCVD, Chronic kidney disease {CKD} or Heart failure (HF)

لو المريض ال A1C بتاعه ما اتظبطش على ال Metformin

هاندخل للخطوه التانيه (**Step 2**)

ودي 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

بعد ٣ شهور أخرى لو ما وصلناش للتارجت هنضيف انواع أخرى لم تضاف من قبل مع مراعاة معايير اختيار الأدوية طبقا لظروف المريض ،،

واخيرا ممكن نلجأ لل↙

Insulin therapy

مع علاج ال obesity لان الأنسولين هيزود الوزن اكتر

ملحوظه هاامه :

علاج ال obesity لها دور فعال جداا فى ضبط السكر إلى حد كبير ،،

وخصوصا ال

Bariatric surgery in T2DM with BMI ≥ 35

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

Pre-mixed regimen

INSULIN THERAPY

✪ الأنسولين هو أحد أهم علاجات مرض السكر

- It is the only treatment of Type 1 DM,
- It is also used in type 2 DM in certain situations
- It can also be used in LADA & MODY

الأنسولين هو

Injectable therapy used to control blood glucose

عشان كده كل الفورمات الموجوده حاليا فى مصر وفى كل دول العالم

Either vials or pens

هناك نوع من الأنسولين عن طريق الاستنشاق

Inhaled insulin

وده موجود بس فى الولايات المتحده الامريكيه

هناك محاولات لتصنيع ال oral insulin لتجنب الحقن (لان المريض بطبيعته مش بيحب الشكه بتاعت الابره) حتى لو مش مؤلمه

Oral insulin is under trial until now

****

ايه انواع الأنسولين ؟

INSULIN	Onset Of Action	Peak Of Action	Duration Of Action
I. Ultra Short (rapid) Acting Insulin - **Insulin Glulisine 100** : **Ex :** Apidra solostar pen - **Insulin Lispro 100** **Ex :** Humalog kwikpen - **Insulin Aspart 100** **Ex :** Novorapid flexpen	15 minutes	1- 2 hours	3 - 4 hours
II. Short Acting Insulin **Ex :** Actarapid (regular) **Ex :** Humulin R (regular)	30 minutes	2 - 4 hours	6-8 hours
III. Intermediate Acting Insulin **Ex :** Insulin Isophane (NPH) --> Neutral Protamine Hagedorn **Ex :** Humulin N vial	2 - 4 hours	3 - 8 hours	10 - 18 hours
IV. Long Acting Insulin - **Insulin Glargine 100** **Ex :** (Lantus) vial & pen - **Insulin Glargine U300** **Ex :** Toujeo pen - **Insulin Detemir** **Ex :** Levimir pen insulin - **Insulin Degludec** **Ex :**Tresiba pen	2 - 4 hours	Same action throughout the day	- Glargine 100: 24 hrs - Glargine 300: 36 hrs - Insulin detemir: around 20 hrs - Insulin degludec : > 24 hours upto 40 - 42 hrs

ملحوظة:

- Insulin glargine 100 & detemir = long acting, they can't exceed 24 hours in action
- But Insulin glargine 300 & insulin degludec = ultra-long as they exceed 24 hours in action = more potent
- **Ultralong acting insulin & ultra-short acting insulin**

مجموعات حديثا نوعا ما بالمقارنة ب⬋

- Regular: short
- NPH: intermediate
- Glargine: long

طب ازاى هتشتغل انواع الأنسولين دى على ال Blood Glucose وايه فائدة ال Duration Of Action ؟

زى ما عرفنا من الموضوع بتاع

Journey of glucose in the body

إن ال glucose بيبقى موجود فى الدم فى مرحلتين بيتعاقبوا على بعض كل شويه (المراحل اصطلاحات للتسهيل فقط)

Phase 1

➢ Meal related hyperglycemia or -prandial hyperglycemia

➢ ودى تمثل ارتفاع مفاجى فى مستوى الجلوكوز فى الدم بشكل تصاعدي لحين وصوله رقم معين ثم يتم نزوله تدريجيا حتى يعود إلى ال basal blood glucose

وده هيرسم منحنى شبه الجبل وله قمه peak

Phase 2

➢ Basal hyperglycemia (in between meals) = hepatic glucose production

➢ وده مستوى افقى ثابت لا يزيد ،، نتيجة انتاج كمية ثابته من الجلوكوز عن طريق الكبد ،، ودى هترسم كخط مستقيم تقريبا ومش هتعمل منحنى وبالتالى ليس لها قمه peak

☞ **Which type of insulin acts on phase 1 (-prandial glucose)?**

And

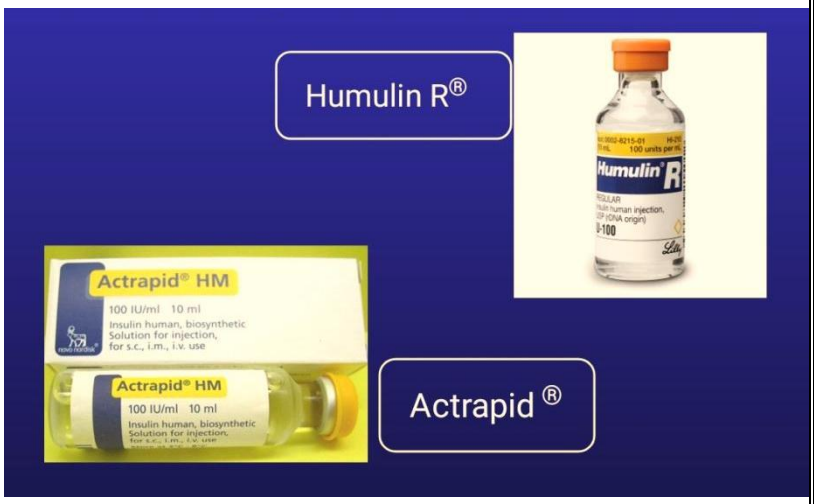
☞ **Which other types act on phase 2 (basal insulin)?**

✪ Short acting & rapid acting (ultra-short) acting insulins act on prandial blood glucose (meal related hyperglycemia) --> so they are called MEAL INSULIN

Examples

- Regular insulin
  (Actrapid & Humulin R)

- Insulin analogues
  Glulisine (Apidra)
  Lispro (humalog)
  Aspart (Novorapid)



✪ Intermediate acting insulin & long acting insulin & ultralong acting insulins act on basal blood glucose , so they are called BASAL INSULIN

Examples

- ♦ Intermediate

  NPH --> Humulin N (not used alone)

- ♦ Long acting

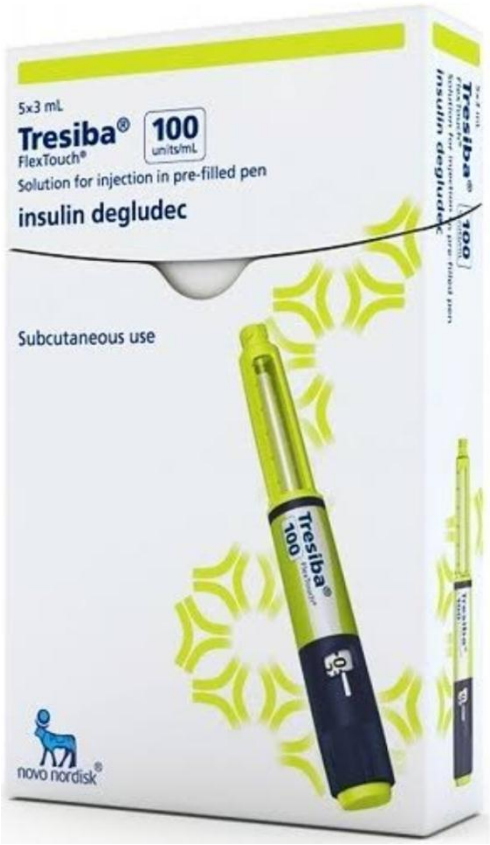
  Glargine 100 (Lantus)

  Insulin detemir (Levimir)

- ♦ Ultralong acting

  Insulin degludec (Tresiba)

  Glargine 300 (Toujeo)



طب ممكن نشوف انواع الأنسولين دى لما تشتغل هترسم منحنى وهيكون نوعه ايه!!

هنلاحظ ال

Prandial (meal) insulin **Glulisine, Lispro and Aspart**

رسمت منحنيات لها peak كمان هى أعلى peak موجوده

كمان هنلاحظ أن

Basal insulin (**Glargine** & **Detemir**)

طلعوا تصاعدى لمسافه، صغيره جداا

ثم رسم ال glargine خط مستقيم (no peak)،،

ورسم ال detemir خط منحدر ثم استقام لينزل تدريجيا إلى القاع small

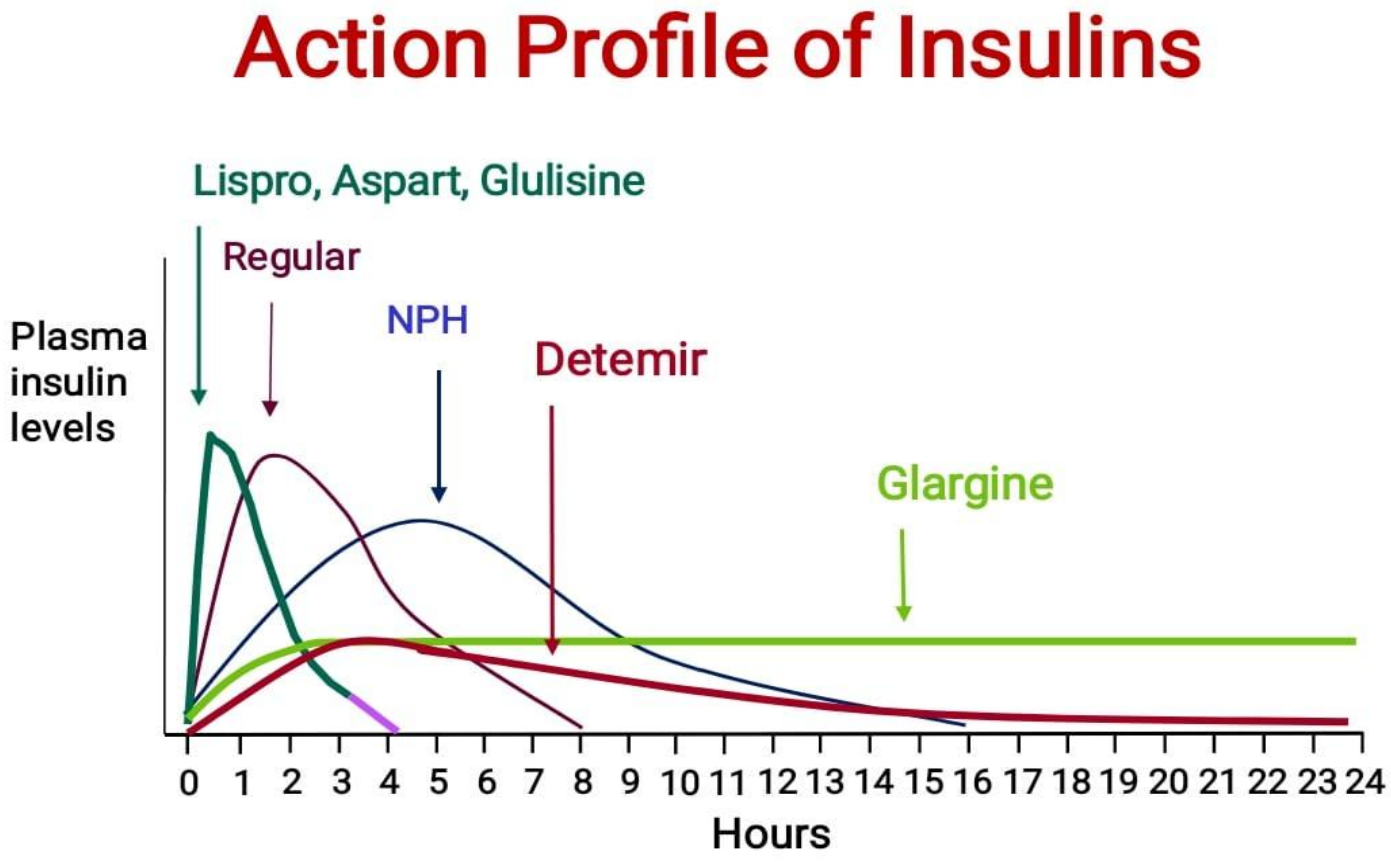
بينما رسم ال **NPH** منحنى له قمه ولكن بدرجة وسط بين ال

Prandial insulin

وال

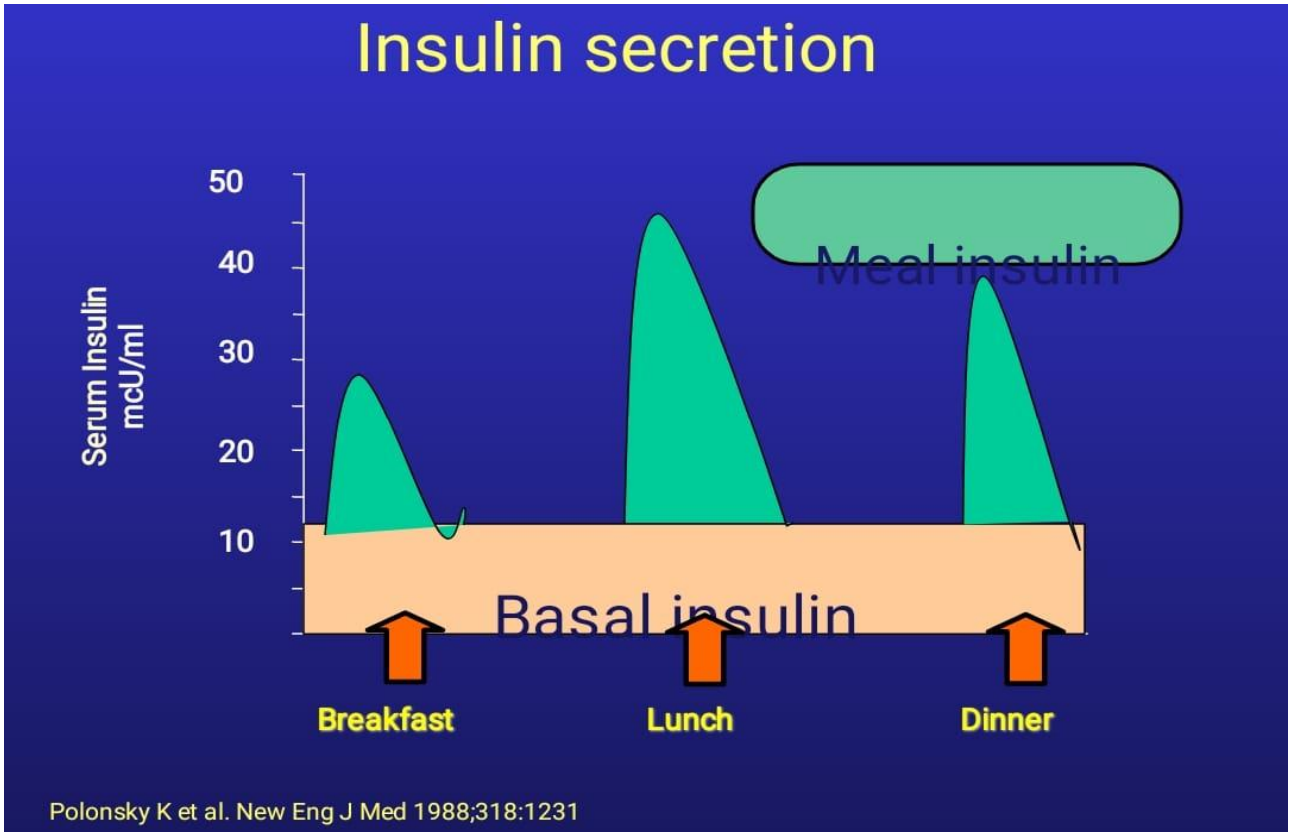
Other basal long acting insulin

ودى صورة بتوضح افراز الانسولين الطبيعى فى الجسم وعلاقته بالوجبات) ورسمه فى صورة منحنيات



Hirsch I. New Eng J Med 2005;352:174

✪ Meal insulin & Basal insulin



وبالتالى نقدر نستنتج الوقت اللى هنعطى فيه المريض كل نوع من الأنسولين!!

⇨ Meal Insulin including Regular insulin, glulisine, aspart and lispro ➔ before meals

⇨ Intermediate basal NPH ➔ before meals also as it has peak

While

⇨ Basal long acting including Lantus (glargine) & detemir (Levimir)

And

Ultralong basal insulin including Degludec (Tresiba) & Glargine 300 (toujeo)

Are not related to meals

Often used at bed time and less often at the morning (often once)

Basal insulin has no peak

N.B1:

Duration of action of ultra-short acting insulins: around 4 hours

And Onset of action: 5 minutes.

So, they can be used after meals if the patient forgot them

N.B2:

As meal insulins (Prandial insulins) and NPH (intermediate acting basal insulin) have **peaks**, so they are more potent and can cause HYPOGLYCEMIA

While Basal Long & ultralong acting insulins **have no Peak**, so they are less potent than other insulin, and often don't cause HYPOGLYCEMIA

ملحوظه٣ :

✪ بما أن الاقوى على الاطلاق هو ال Prandial insulin ،،

فمتوقع أن يكون الانسولين المستخدم فى حالة الطوارئ سواء كان

DKA, HHS & stress hyperglycemia

أحد أنواع ال Prandial insulin

وهو بالتحديد ال

Regular insulin (Insulin Actrapid)

وطبعا بيعطى عن طريق الوريد فى الحالات دى و يعطى على محلول ك infusion ،،

وهو النوع الوحيد الذى يصلح لاستخدام حالات ال

Emergency and ICU

ملحوظة٤ :

لا يمكن استخدام ال Prandial insulin لوحده حتى لو استخدم قبل كل الوجبات لضبط السكر بشكل كامل ،،

لانه مش هيضبط ال basal blood glucose

وعلى الجانب الآخر : لا يمكن استخدام ال basal insulin لوحده ايا كان نوعه لضبط السكر بشكل كامل

لانه مش هيغطى ال meal hyperglycemia

طب ازاى هاوظف إنواع الأنسولين دى واستخدمها ؟

The famous Sliding regular insulin scale is not sufficient: ADA recommends against its use in the cases of patients with hyperglycemia in inpatient wards

اللهم بلغت اللهم فاشهد

يبقى عشان يكون نظام الأنسولين كافى لتظبيط السكر لابد أن يحتوى على

- Prandial insulin + basal insulin

عشان كده تم دمج ال

Prandial insulins

+

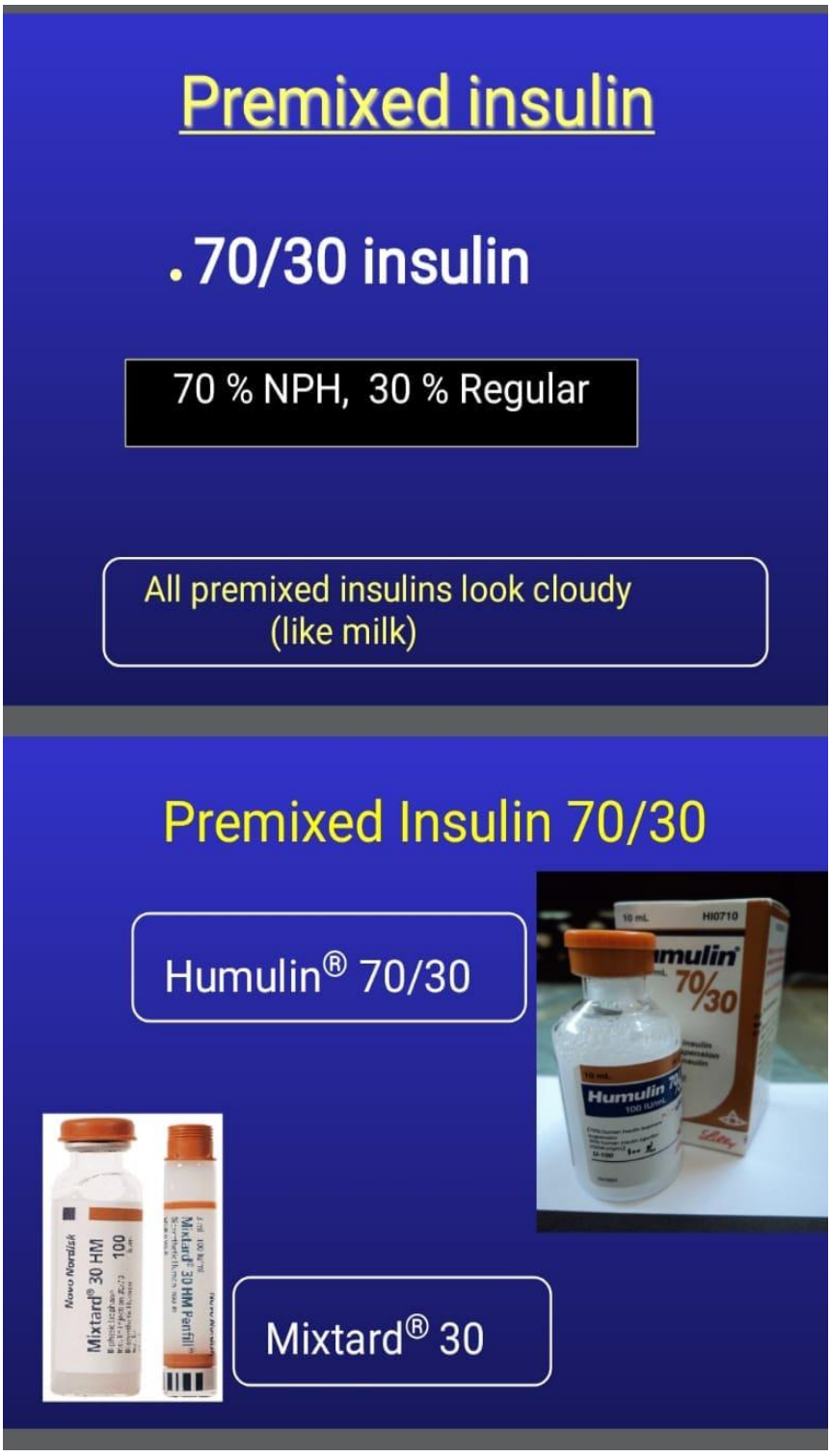
NPH (basal)

عشان يعملوا نوع اسمه

Pre-mixed insulin

(Split mix insulin)

NPH 70% + 30 % regular



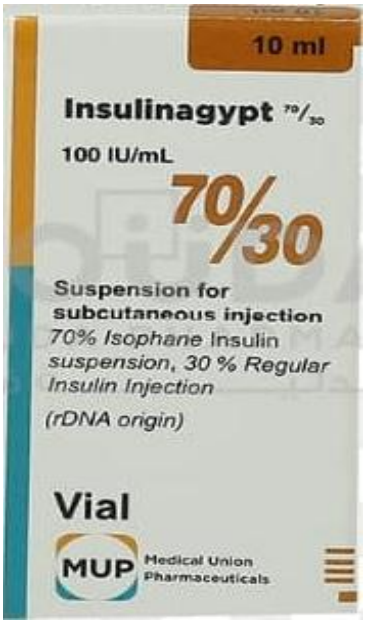
Ex:

- Insulin mixtard 30HM (100) vial

شائع الاستعمال

مستورد شركة Novo Nordisc

- Humulin 70/30 vial (Lilly)
- Insulinagypt 70/30 vial المصرى



وايضا تم دمج ال

Rapid acting insulins (insulin lispro & Aspart)

+

Intermediate protamine

Ex 1:

Novomix 30 flexpen

Aspart 30 % + aspart protamine 70%

Ex: 2

Humalog mix kwikpen

★50/50 Lispro 50 + lispro protamine 50

★25/75 lispro 25 + lispro protamine 75

✪ Insulin Regimens

==========

A) Pre-mixed (split mix) insulin regimen

I. Regular + NPH:

- mixtard 30
- Humulin 70/30 Insulinagypt 70/30

II. Rapid acting insulin + Intermediate acting insulin

- Novomix 30 flexpen
- Humalog mix (50/50 & 25/75)

B) Basal bolus regimen

I. Basal (glargine 100 or 300 or detemir or degludec)

+ Rapid acting (ultra-short) Insulins (Glulisine or Aspart or Lispro)

➲ Basal (before bed or at the morning)

- Lantus solostar 100
- Toujeou solostar 300
- Levimir flexpen 100
- Tresiba flextouch 100

➲ Bolus (Prandial or meal)

- Novorapid flexpen 100
- Or Apidra solostar 100
- Or Humalog kwikpen 100

Before meals قبل الأكل بخمس دقائق

☞ if given before 3 meals = basal bolus

☞ If given before 2 meals = basal plus 2

☞ If given before 1 meal = basal plus 1

II. Basal insulin + oral therapy is used in Type 2 DM only

N.B:

⇨ In type 1 DM, you can use either Basal bolus (preferred) or Pre-mixed regimen

⇨ But in type 2, you can use both regimens (pre-mixed & basal bolus)

Or

You can Add BASAL INSULIN only to oral therapy

✪ When To Use Insulin In Diabetic Patients?!

Answer

A) Type 1 DM (insulin dependent)

B) Type 2 DM if one or more of the following are present :

1- Failure of oral treatment to induce glycemic control

2- It may be used at the start of DM2 diagnosis if A1C > 10 or random blood glucose > 300

C) diabetes in pregnancy including GDM

D) in hospital

✪ What about vials & pens?

==========

✪ Insulin vials

- كل فيال تحتوى على ١٠ مللى انسولين بغض النظر عن نوعه ،، وكل مللى يحتوى على ١٠٠ وحدة

So each vial = 1000 unit

Ex: mixtard vial & Actrapid vial

ازاى المريض يعمل

Good care for vial

- لازم تعرفه أن الفيال دى عباره عن زجاجات صغيره تحتوى على سائل ويجب حفظها فى تلاجه refrigerator فى درجة حراره تتراوح ما بين 8 - 2درجات ولا يجب وضعها فى الfreezer
- يستمر حفظ الفيال فى التلاجه، طول فتره الاستخدام ويمكن أن تبقى حتى تاريخ ال Expiration date
- اذا تم فتح الفيال ،، فهى صالحه فقط لمدة ٤ اسابيع ،، ويمكن حفظها فى تلاجه افضل أو حفظها فى غرفه درجة حرارتها تتراوح من ١٥ - ٢٥ ولا هيفسد الأنسولين
- دائما قول للمريض أنه ما يسبش الأنسولين فى أماكن درجة حرارتها عاليه أو محطوط فى الشمس أو حتى فى فريزر التلاجه (يوضع فى التلاجه، وليس الفريزر)
- لو تاريخ الأنسولين انتهى expired فهو غير صالح للاستعمال
- لازم تأكد عليه أنه فى اليوم اللى هيفتح فيه ال vial يعد ٤ اسابيع ويسجل التاريخ ده عشان بعدها هيبقى الأنسولين غير صالح للاستخدام وغير فعال حتى لو محطوط فى التلاجه
- نبه دائما على المريض أنه قبل ما يستخدم الفيال أنه يبص على

تغير اللون ودرجة النقاء Changes in color or clarity

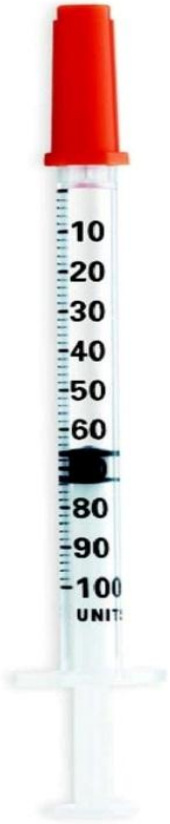
حبيبات دايبه أو ترسبات Clumps or solid white particles or crystals

- Insulin that is clear **should always be clear and never look cloudy**

لابد أنه يفضل نقى مش معكر

- نخلى بالنا الحاجات دى مهمه ،، لان الأنسولين لو باظ مش بس السكر مش هيتظبط ،، ممكن المريض يتضرر كمان
- طبعا الفيال لابد يكون معاها سرنجة انسولين عشان نسحب بيها الأنسولين بكميه محدده وبعدين نحقن بيها المريض

✪ What about Insulin Syringes?



- السرنجات نوعين فى مصر (سرنجه مدرجه إلى ٤٠ وسرنجه مدرجة إلى ١٠٠)
- هنخلينا فى سرنجه تدريج ١٠٠
- زى ما انتم شايفين التدريج من ١٠ لحد ١٠٠
- هتلاحظوا عند رقم ١٠ & ٢٠&٣٠ الخ شرطه سوداء غامقه
- بين كل رقم ورقم هناك ٤ شرطات اقل فى درجة الغمقان
- كل شرطه من دى ب ٢ وحده

✪ طيب ماذا عن ال pens (اقلام الأنسولين) ؟

هناك نوعين من الأقلام

1) Re-usable (cartridges are changed)

- وده القلم نفسه بيبقى جواه خرطوشه cartridges ودى هى اللى بتخلص ولما بتخلص بتتغير أو المريض بيجيب غيرها

2) Disposable pen

- القلم نفسه جواه كميه من الأنسولين ولما يخلص أو يبقى expired المريض لازم يجيب قلم جديد
- طبعا لابد من حفظ الأقلام بأنواعها فى التلاجه، ومن الممكن حفظها فى درجة حرارة الغرفه ولا تزيد عن ٢٥ درجه

✪ Cartridges & pen

EX: Novorapid (Insulin apart)

2 forms ده فيه منه

I. Penfill (re-usable pen) with cartridges

II. Pre-filled pen (disposable)

قلم من غير خراطيش ،،لما بيخلص المريض بيشترى غيره

ملحوظه ١ :

- هناك انواع من الأنسولين ،، الشركات المصنعه عاملالها نوعين من الأقلام

Pre-filled pen & penfill (cartridges)

وفى انواع مفيهاش غير نوع واحد من الأقلام ، وفى انواع فيها اقلام وفيال كمان

ملحوظه ٢ :

- بالنسبه لل meal Insulins أو rapid acting و كمان ال basal insulins ،،

لاحظنا أن كل الشركات المصنعه للأنواع دى لما تعمل pre-filled pen بتحطله مقطع ثابت خاص بمنتجات الشركه

- يعنى مثلا عندنا ٣ شركات عالميه اساسيه فى مجال تصنيع الأنسولين

☒ **NOVO NORDISK** شركة

- Rapid acting insulin Aspart --> NOVORAPID flexpen ✅
- Basal insulin

Degludec --> Tresiba flextouch ✅

detemir --> Levemir Flexpen ✅

وعامله حديثا

1. Degludec + aspart --> Ryzodeg flextouch ✅

هتلاحظ المقطع flex فى كل اقلام ال prefilled pen كشئ مميز لشركة NOVO

☒ **LILLY** شركة

2. Meal insulin (rapid acting)
   Lispro --> Humalog kwikpen ✅
3. Pre-mixed (NPL + lispro)
   Humalog mix kwikpen ✅

هتلاحظ المقطع kwik فى كل اقلام الشركة

☒ **SANOFI** شركة

- Insulin glulisine --> Apidra solostar ✅
- Basal

★ Glargine 100 U --> Lantus solostar ✅

★ Glargine 300 U --> toujeo solostar ✅

هتلاحظ مقطع solostar كأسم لل pre- filled pen

- الملاحظات دى مهمه جداا لتسهيل حفظ الادويه اللى موجوده فى السوق المصرى والعالمى ،،
- غالبا لو انت مش واخد بالك من الحاجات دى هتصطدم كتير بالصيدلى اللى هيخلى المريض يرجعلك يسألك انت عايز اى نوع من الأقلام ؟! وكمان لو كاتب اسم القلم غلط هيرجع المريض ليك تانى

✪ ازاى تخلى المريض يعمل good care لقلم الأنسولين ؟

- لابد أن يتم حفظه فى درجة حرارة الغرفه ولا تتعدى ٢٥ درجه ،، إذا ارتفعت درجة الحراره عن الرقم ده هيأثر على تركيز الأنسولين فى القلم
- قلم الأنسولين للاستخدام الشخصى فقط وممنوع استخدامه لأى شخص آخر غير المريض لمنع نقل العدوى زى HBV & HIV
- ممنوع سحب الأنسولين بالسرنجه من ال pen cartridge ،، لأنها ستؤدى إلى خطأ كبير فى الجرعه لأنها ليست مصممه لسحب الأنسولين منها مثل الفيال (خلى بالك فى مرضى بيعملوا كده)
- لا ينبغى للمريض أن يترك ال pen مفتوحه ومتصله بالقلم لإمكانية تسرب الهواء داخل الأنسولين ،مما يؤدى خطأ الجرعة وتلوث الأنسولين
- اى قلم انسولين يحتوى على NPH أو pre-mixed mixtures ، لابد أن يكون لون الأنسولين milky or cloudy بعد الخلط ،، وما ينفعش يكون فيه clumps عايمه جواه

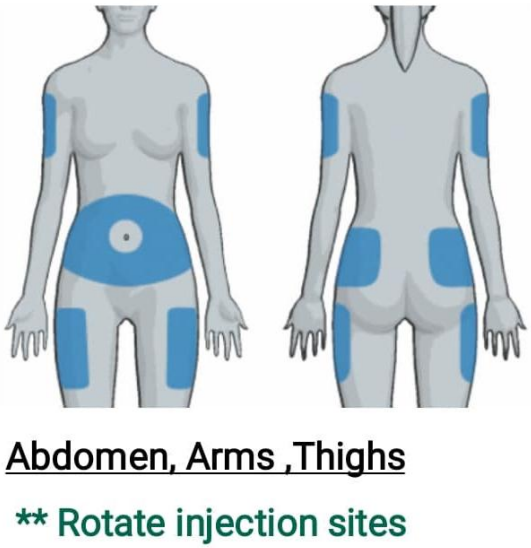
✪ كيف يتم حقن المريض بالانسولين ؟

- Technique of insulin injection is the same in Syringes or pens
- Once the patient adjust the proper required dose , either by syringe or pen

يقدر يحقن الأنسولين بنفس الطريقه فى الحالتين

- **Sites of insulin injections**

==========



Abdomen, Arms and Thighs

البطن هو أكثر وافضل الاماكن امتصاصا للأنسولين ، المفروض المريض ينوع اماكن الحقن من مره للتانيه مع جعل النصيب الأكبر البطن وتغيير الاماكن لتجنب حدوث

Insulin lipodystrophy

Particularly hypertrophy

واللى لو حصلت هتؤثر على درجات امتصاص الأنسولين أو تجمعه تحت الجلد وعدم امتصاصه فى نفس الوقت وتراكمه فى تجمعات تتسرب تدريجيا إلى الدم مما قد يتسبب فى

Unexplained bouts of hypoglycemia

مع ارتفاعات فى السكر فى أوقات أخرى

ازاى المريض بيحقن الأنسولين ؟

- بيمسك fold من ال skin بتاع جلد البطن مثلا ويدخل إبرة الأنسولين سواء بتاعة السرنجه أو بتاعة القلم يشكل عمودى وليس بميل ثم يتم حقن الكميه المحدده وتبقى الابره تحت الجلد لبضع ثوان لحين انتهاء حقن كل الأنسولين وعدم خروجه مره اخرى بعد سحب الابره

ملحوظه هاامه : دخول إبرة حقن الانسولين بميل بيؤدى إلى الم مع ال injection وكمان ضعف فى الامتصاص ،، وبالتالى ده بينعكس على ضبط مستوى السكر بالرغم من كفاية الجرعات (ناخد بالنا كويس)

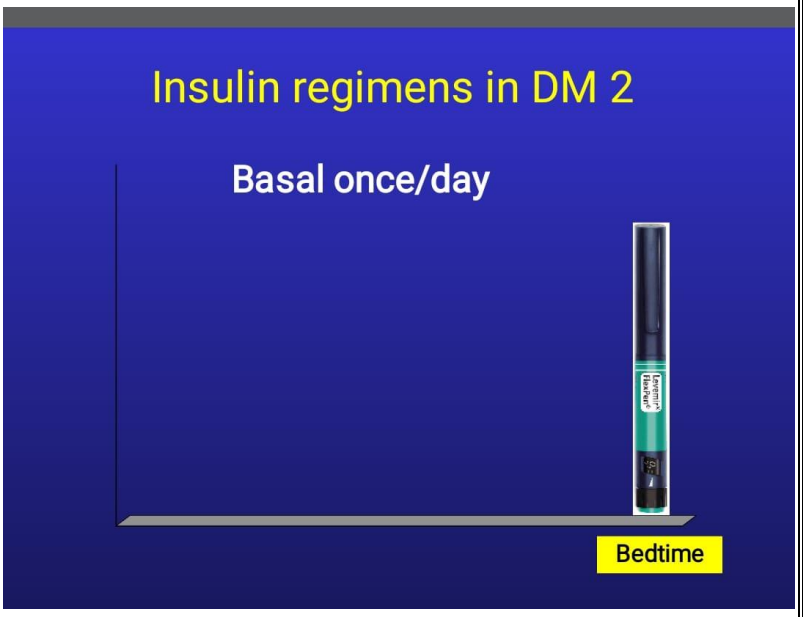
✪ Insulin Regimens in Type 2

==========

➢ Basal insulin + oral

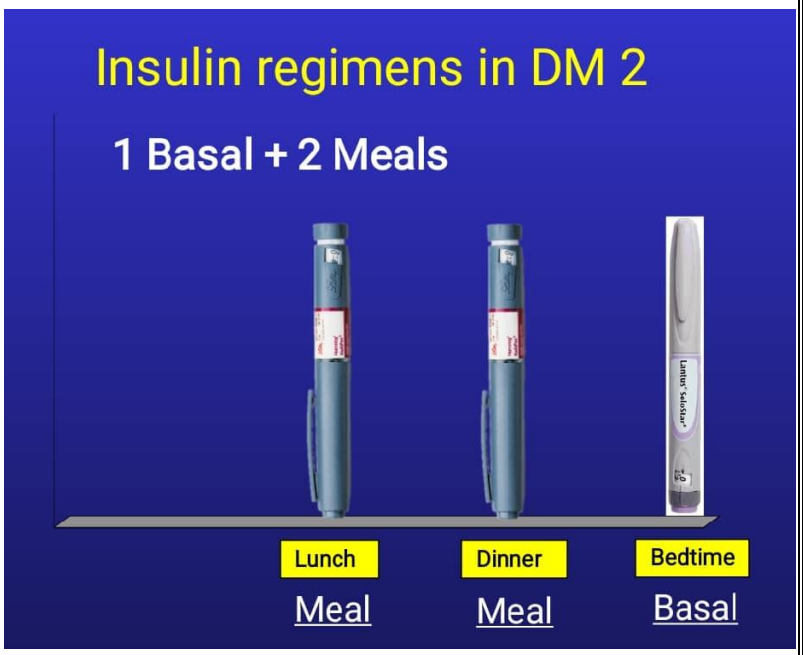
1. Basal plus 1

(Basal + main meal rapid acting insulin)



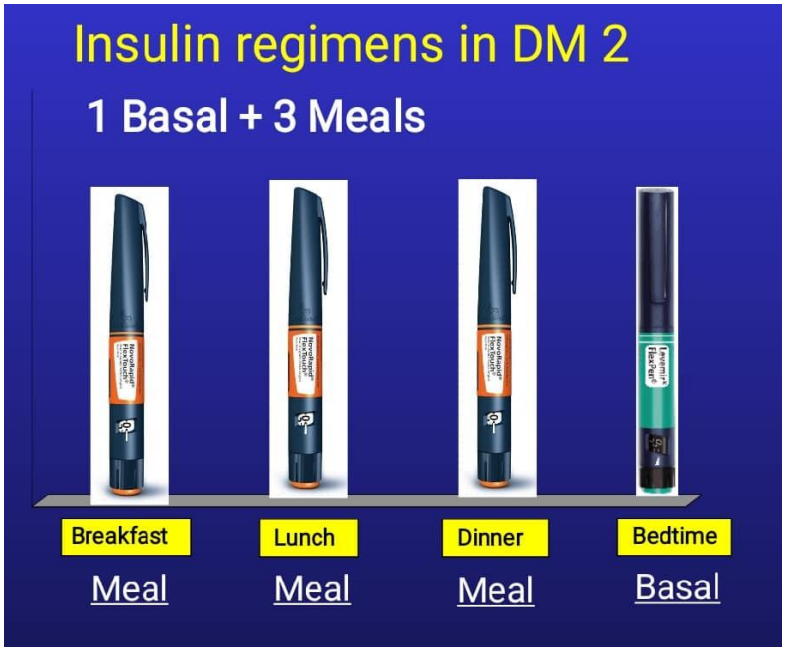
2. Basal plus 2

(Basal + prandial short acting insulin that covers 2 meals)



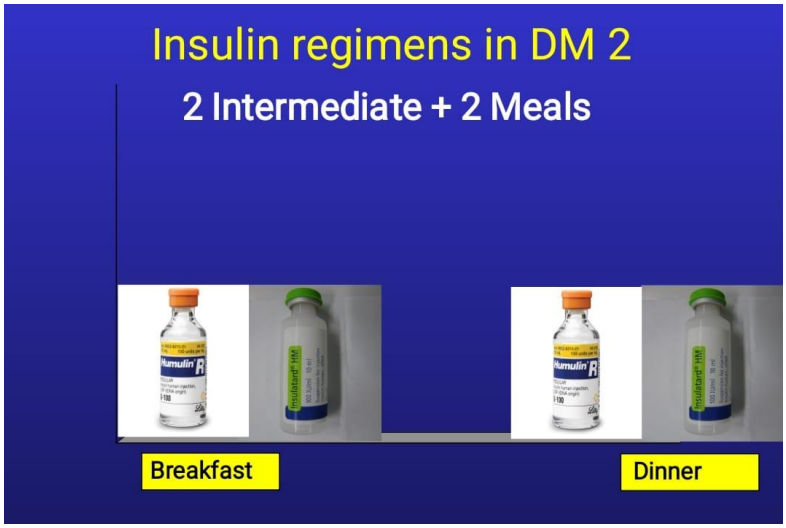
3. Basal plus 3

(basal + meal Insulin covering 3 meals}



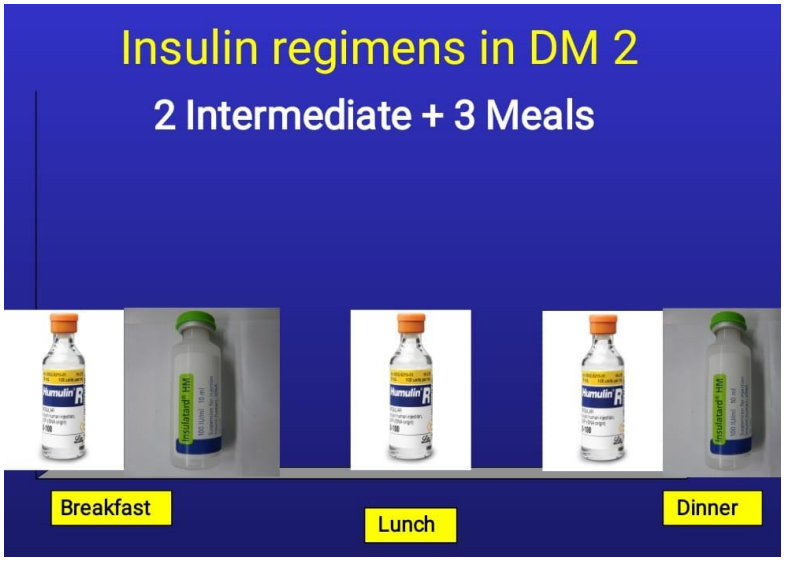
➢ **Intermediate + meal Insulins**

1. 2 intermediate + 2 meal insulin



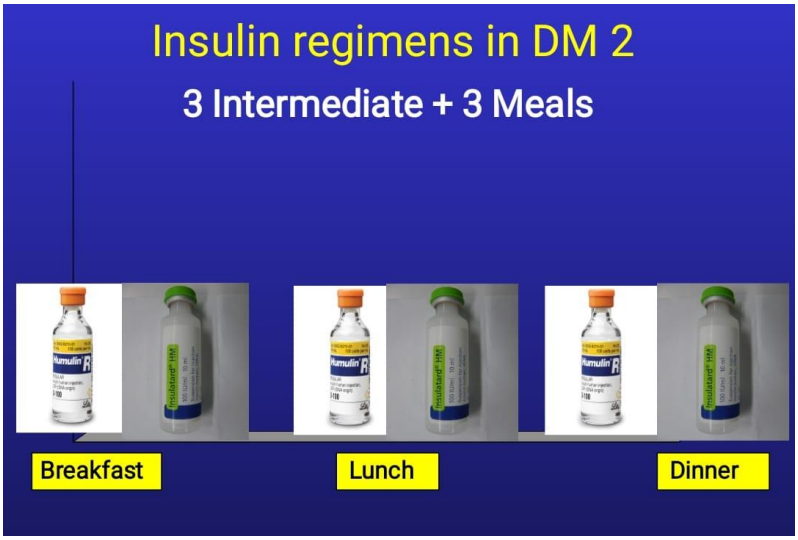
Or

2. 2 intermediate + 3 meal insulins



Or

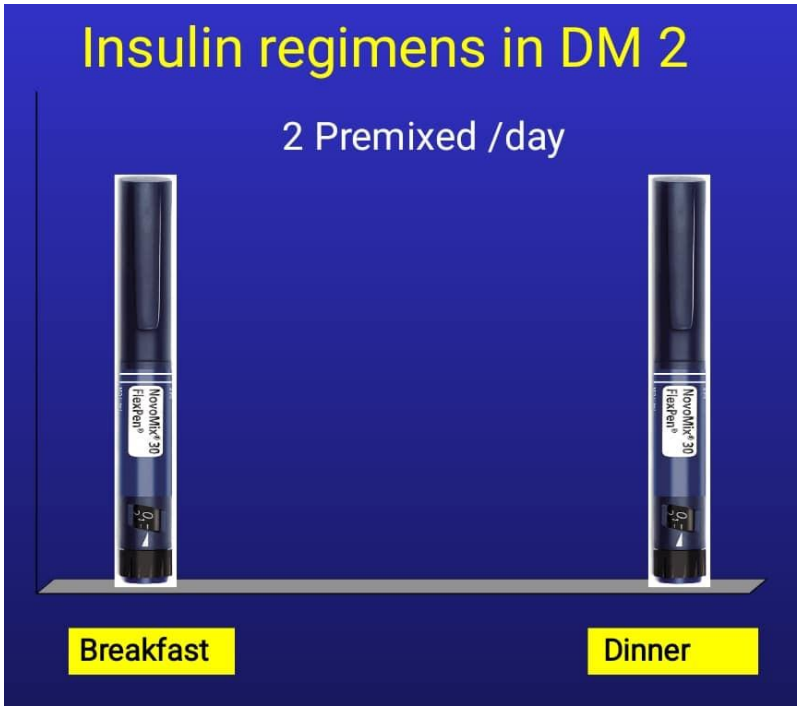
3. 3 intermediate + 3 meal Insulins



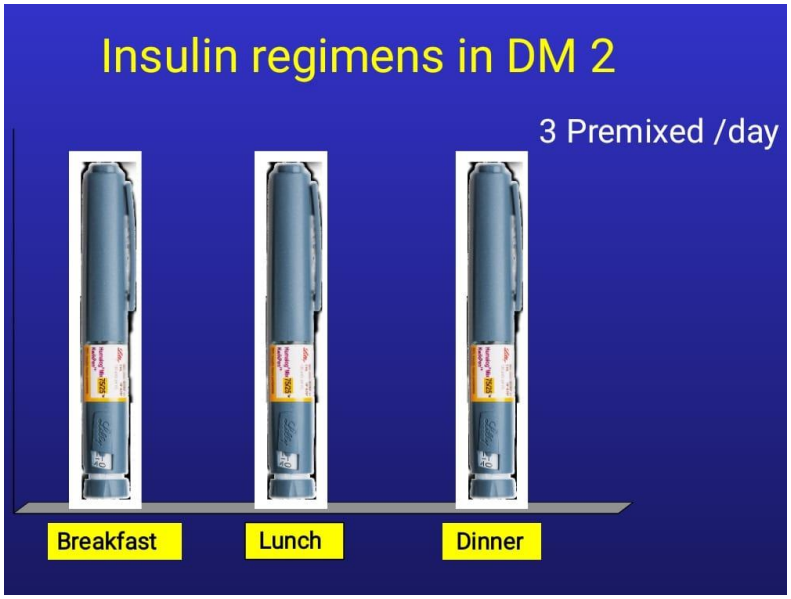
➢ **Pre-mixed**

1. Pre-mixed

(2 meals: breakfast & dinner)



2. Pre-mixed (3 meals)



✪ How to initiate and titrate insulin?

قبل ما نشرح ازاى نختار ال

Insulin regimen

وجرعاتها هنبدأها ازاى و هنضبط السكر ازاى!!

تفتكر مع بعض المفاهيم الاتيه

✅ **Basal insulin**: that insulin required to suppress hepatic glucose production overnight and between meals

والجدول ده هايلخص أنواع ال

Basal Insulins

وكام مره هيستخدم كل نوع وامتى هيبدأ يشتغل ولمده اد ايه

وليه peak

ولا لأ ،،

Action	Product	When To Take	Onset	Peak	Duration
Intermediate	• **Neutral Protamine Hagedorn** (NPH) • **Humulin N**	BID	2 - 4 hours	3 - 8 hours	10 - 18 hours
Long Acting	• **Glargine** (Lantus) • **Detemir** (Levimir)	usually at bed time	2 - 4 hours	**Glargine** No peak **Detemir** (3-9 hrs)	Up to 24 hours
Ultra Long	• **Degludec (**Tresiba)	Once daily	2 - 4 hours	No peak	Up to 24 hours

✅ **Bolus insulin:** Prandial or mealtime insulin that required utilizing glucose after eating

✅ **Correction Dose:** Additional insulin for pre-meal hyperglycemia

Bolus and Correction Insulin

Action	Product	When To Take	Onset	Peak	Duration
Rapid	**Glulisine (**Apidra) **Lispro (**Humalog) **Aspart (**Novorapid)	0-15 minutes befor meal	15 minutes	1- 2 hours	3 - 4 hours
Short	Actarapid (regular) Humulin R (regular)	30 minutes befor meal	30 minutes	2 - 4 hours	6-8 hours

✅ While **pre-mixed regimens** are as follow

- ⇨ NPH + regular

  E. g.: Mixtard 30 & Humulin 70/30
- ⇨ NPL + lispro (Humalog mix)
- ⇨ Novomix

بتستخدم مرتين قبل وجبة الفطار والعشاء بنصف ساعه BID،،

لان الأنواع دى مخلوطه ،،

ومن الممكن استخدامها قبل كل وجبه TID فى حالة عدم ضبط السكر

When to start insulin in type 1?

Answer: from the start

Which insulin regimen or protocol is convenient?

الاجابه طبعا

⇨ Basal - bolus regimen with multiple daily injections (MDI) and also called intensive insulin therapy

وده هو المناسب للنوع الأول من السكر و كمان يشبه ال action بتاع ال beta cells

اللى هيا حصلها failure فى هذا النوع

طب يا ترى هنحسب الجرعات ازاى ؟

الجرعه المبدئيه هتحسب تقريبا عن طريق الوزن

0.5 Or 0.55 of body weight

ودى هنسميها

Total daily dose of insulin (TDD)

وهتتقسم كالاتى

50 ٪ = basal (often at night once)

+

50 % divided into 3 doses covering each meal

المفروض منطقيا بعد ما نعطى الجرعات بالطريقه دى هنتابع قياسات السكر حوالى ٤ مرات عشان نقدر نقيم كل جرعه على حده

1 basal & 3 bolus

ويكون عندها حاجه تسمى بال

Glycemic Target

التارجت ده بيختلف نوعا قبل الفطار الصبح عن بعد كل أكله ،، ونفضل نزود جرعات بالتدريج خاصه بكل جرعه حساب القياس المخصص لتقييمها لحد ما نوصل للتارجت بتاع كل جرعه

ده سهل جدااا من ناحية الفهم ،، ولكن مشكلة ال bolus doses أنها مرتبطه بكمية معينه من ال Carbohydrates اللى المريض بياكلها فى الاكل ،، وبالتالى الجرعات التجريبيه هتصبح غير دقيقه لتغطية الكم المتغير من الكربوهيدرات المرتبطه بكل وجبه ،،

حلها الوحيد عشان الجرعات دى تضبط السكر المرتبط بال meal أنها تكون كميه ثابته من ال Carbohydrates فى كل وجبه محسوبه بدقه مع تغير الأكل ،، وده شئ فى منتهى الصعوبة

وبالتالى لو المريض بياكل Carbohydrates بشكل متفاوت وده هو الواقع ،، لابد من حساب جرعات اضافيه غير جرعة ال bolus محسوبه بدقه حسب كمية ال Carbohydrates الموجوده فى الوجبه اللى هياكلها

ودى مشهوره ب **Carbohydrate Counting**

فى الحقيقه يا جماعه موضوع ال

Carbohydrates counting & correction factor & insulin to carbohydrates ratio

ده موضوع مش سهل تطبيقه فى الواقع ،، لان هيتطلب ثقافه عاليه جدااا ومعرفة حساب عدد الجرامات من ال carb الموجود فى كل أكله وبعدين هيتعمل حسبه فى عدة خطوات عشان نحسب فى الاخر جرعة ال bolus الصحيحه اللى المفروض المريض ياخدها عشان يوصل للتارجت الصحيح ،،

- ده منطقيا عايز مريض مدرب على أعلى مستوى وأعتقد ده صعب فى الواقع ودكتور الدايت عايز مجهود رهيب لتدريب المرضى على مثل هذه الحسابات ،،
- الكلام اللى باقوله ده طبقا للنظام العلمى الحسابى اللى موجود فى ال textbook ،، واللى هو بيتعمل فى أمريكا والغرب ،، انا هاشرحه فى الاخر عشان الناس ما تتلخبطش

عموما انا هاشرح ال

Fixed doses

بتاعت الأنسولين وكيفية ضبطها طبقا لنظام الSMBG

Self-Monitoring Of Blood Glucose

نظام ال

Insulin titration depending on SMBG

وده عايز نظام غذائى دقيق بكميات كربوهيدرات قليله للوصول للتارجت ،،

يعنى السكر عمره ما هيتظبط لو المريض مش مظبط الدايت بتاعته

✪ Basal bolus regimen

1 - Calculate the total daily dose of insulin (TDD)

50 % of body weight (0.5 × BW)

2 -Split total insulin dose 50: 50 between basal and bolus insulin

50 % basal **+** 50 % bolus

3 - Further divide bolus insulin dose into 1/3 of bolus dose for each meal

Example 1:

Calculate insulin dose for **60 kg** person using Glargine basal insulin and regular bolus insulin!!

Answer

Total insulin dose (TDD) = 0.5 × 60 = 30

Total daily glargine = 0.5 × 30 = 15

Total regular insulin = 30 -15 = 15

Finally: Each meal needs 1/3 of total regular insulin = 1/3 × 15 = 5 units before each meal

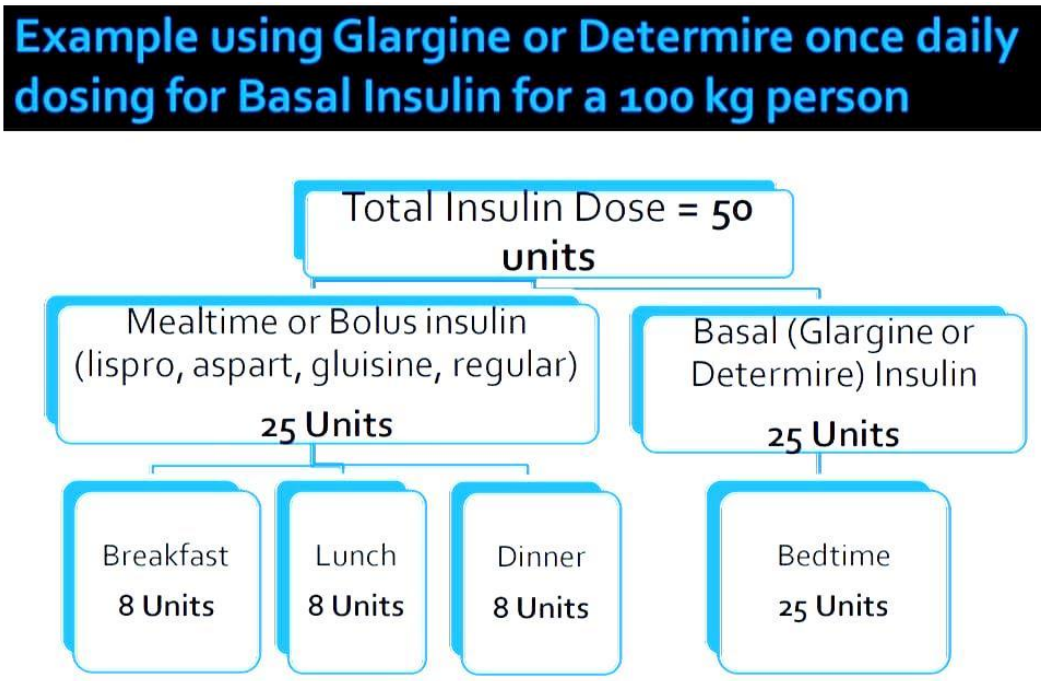
℞/ Lantus solo star vial

15 units before bedtime قبل النوم

℞/ Actrapid vial

5 units before each meal قبل الوجبات

Example 2: ➔



Initial doses طب دى كانت ال

ودى سهله طب هنوصل للتارجت ازاى وهنقيس امتى ؟

⇨ The patient should check glucose readings at least 3 times / day

- Goal fasting = 90 - 130
- 2 - 3 hours post- meal goal = < 170

➡ If fasting blood glucose > 130 ---> increase Basal insulin by 2 - 4 units /week

➡ If 2 - 3 hours post- meal is > 170 --> increase bolus dose before this meal by 2 - 4 units

⇨ Basal bolus regimen can be used in type 1 & type 2

****

✪ Pre-mixed regimen

- Used mainly in Type 2 DM

-When you give pre-mixed regimen in type 2 DM?

Please taper or discontinue other oral medications except Metformin

ملحوظه :

من الممكن أن يستخدم ال metformin مع ال pre-mixed regimen وايضا مع ال basal bolus فى T2DM

➲ Pre- mixed insulin initiation

1. Calculate total insulin dose (TDD)

0.5 unit /Kg

- Consider lower doses 0.3 unit /kg if the patient has chronic kidney disease or liver disease or elderly or very active

2. When using pre-mixed 70/30 e.g. Insulin mixtard

- Give 2/3 of TDD before breakfast & 1/3 of dose before dinner

3. Doses 20 - 30 min before meals

4. Check glucose and log readings at least twice /day pre-breakfast and Pre-dinner

قبل الفطار وقبل العشاء

5. pre-breakfast reading reflects the amount given pre - dinner While pre-dinner reading reflects the amount given pre-breakfast

بنقيس قبل الفطار عشان نقيم جرعة قبل العشاء بتاعت امبارح وبنقيس قبل العشاء عشان نقيم جرعة الفطار بتاعت النهارده

6. Monitor and log readings for 3 days

- ☞ If pre-breakfast reading is > 130 and < 200 ➔Increase pre-dinner dose by 2 units
- ☞ If pre-dinner reading is > 130 ➔ increase pre-breakfast insulin by 2 units
- ☞ If pre- breakfast reading > 200 ➔ increase pre-dinner dose by 4 units
- ☞ If pre-dinner reading is > 200 ➔increase pre-breakfast dose by 4 units
- ☞ If hypoglycemia occurs (any reading < 70) ➔decrease the insulin dose by 4 units

For example, if pre-dinner glucose is 68 that is not explained by change in eating or exercise --> decrease the pre- breakfast dose by 4 units

Example: Your patient is taking Insulinagypt 70/30

- 20 units: pre-breakfast
- 12 units: pre-dinner

Returns with the following glucose readings

Insulinagypt 70/30	Pre-breakfast readings	Pre - dinner readings
- 20 units: pre-breakfast - 12 units: pre-dinner	Day 1: 200 Day 2: 215	Day 1: 300 Day 2: 253

طبعا الأرقام قبل وجبة الفطار فى اليومين كانوا اكتر من ٢٠٠

وبالتالى هنزود جرعة الأنسولين بتاعت العشاء ٤ وحدات

والارقام قبل وجبة العشاء برضه اكتر من أو يساوى ٢٠٠ يبقى بردو هنزود جرعة قبل الفطار ٤ وحدات

Pre -breakfast dose become 20 + 4 = 24

Pre-dinner dose became 12 + 4 = 16

بعد يومين من تغيير الجرعات اصبحت القياسات كالاتى⬇

Insulinagypt 70/30	Pre-breakfast readings	Pre - dinner readings
- 24 units: pre-breakfast - 16 units: pre-dinner	Day 1: 102 Day 2: 118	Day 1: 167 Day 2: 140

هل هنحتاج نزود الجرعه ولا كده اتظبطت ؟

Pre - breakfast readings reach to the target (90 - 130)

عشان كده جرعة قبل العشاء مفيهاش تغيير هتفضل على اخر تعديل ١٦

أما ال

Pre-dinner readings: 130 - 180

عشان كده هنضطر نزود جرعة الأنسولين قبل الفطار ٢ فوق رقم 24(اخر تعديل) عشان يصبح ٢٦

بعد ما وصلنا بالجرعه إلى ٢٦ قبل الفطار و ١٦ قبل العشاء لقينا الارقام كالاتى

Insulinagypt 70/30	Pre-breakfast readings	Pre - dinner readings
- 26 units: pre-breakfast - 16 units: pre-dinner	Day 1: 92 Day 2: 127	Day 1: 115 Day 2: 129

كده وصلنا للتارجت

Fasting 80 - 130 (pre-breakfast)

تحليل ما قبل الفطار هو رقم الصائم

Post -prandial = pre-dinner < 170

✪ Basal insulin + PO medications

- النظام ده لا يصلح غير Type 2 DM ،،
- وغالبا بيستخدم فى المريض اللى ال A1C بتاعه عالى وما اتظبطش على نوع او اتنين واحيانا ٣ انواع من الoral عشان اضيف

Basal insulin to oral medications

هاتبع الخطوات الاتيه ↓↓↓

1) Continue oral agents
2) Add single dose (night time) long acting basal insulin (Glargine , detemir or degludec)
3) Begin with a single dose of 10 units at bedtime or 0.2 unit/kg

وبعدين عشان تضبط الجرعه ،، لابد تقيس السكر صباحا قبل الفطار وتسجل ارقام ال fasting لمدة ٣ ايام ↓↓

- ⇨ If log readings are > 130 ---> increase by 2 units every 3 days until blood glucose readings became < 130 and above 70
- ⇨ If hypoglycemia occurs or fasting (pre-breakfast) reading is < 70 on any one reading ---> decrease the night time basal insulin dose by 4 units

Example:

68 years old diabetic man has elevated glucose readings and A1C: 8

He is on Glucophage 1g BID, Galvus 50 BID and Diabetornorm 45 OD

Plan to add basal insulin to oral medications!!

- The patient was started on 10 units of night time Lantus 100 solostar in addition to other oral medications with the same doses

He checked fasting blood glucose every morning over 3 days

Lantus 100 solostar: 10 units	Day 1: 180	Day 2: 160	Day 3: 173

What should be done next?

You should add 2 units

So dose of Lantus will be 12 units instead of 10 units

Readings over the following 3 days are

Lantus 100 solostar: 12 units	Day 1: 140	Day 2: 138	Day 3: 145

What should be done next?

Log fasting readings still > 130, so add another 2 units, so Lantus dose will be 14 instead of 12

After checking of readings over the followings 3 days

Lantus 100 solostar: 14 units	Day 1: 110	Day 2: 125	Day 3: 129

Finally the log readings become < 130 and > 70

****

✪ How to calculate the dose of required insulin

(Rapid acting e.g Apidra, novorapid or humalog) before a meal

⇨ You should calculate the following

1) Insulin-to- carbohydrates ratio = 500 /TDD

تقسم ٥٠٠ على جرعة الأنسولين الاجماليه فى اليوم والمحسوبه بالوزن

مثلا : عيان ال

Total daily dose of insulin = 50

يبقى

Insulin - carbohydrate ratio = 500 ÷ 50 = 10

★ 1 unit of insulin /10 gm carb

2) **Correction factor** = 1800/TDD

TDD = total daily dose of insulin

والرقم اللى هيطلع ده هيعبر عن القيمه الاتيه ↓↓

كل وحدة انسولين واحده تقدر تنزل قيمة الرقم ده من pre-meal blood glucose اللى انت قيسته

مثلا : لو مريض اتحسبله ال

TDD = 60 and his pre-meal blood glucose is 230

So, Correction factor = 1800 ÷ 60 = 30

يبقى كل ١ unit من الأنسولين تقدر تنزل ال Blood glucose reading قبل الوجبه دى ٣٠ ،، يعنى

Every 1 unit can decrease 230 ---> 200

3) You must know carbohydrate count in the meal

ودى عايزه دكتور السكر أو الدايت بمعنى اصح يكون عامل ليسته للمريض بكل أكله وبتحتوى على كام جم carb بدقه

4) Calculate the required insulin (in units) that cover the total carb in the meals (in grams)

ودى هتحسبها ببساطه لو قسمت

$$\frac{\text{Total carb in the meal in grams}}{\text{Value of insulin to carb ratio}}$$

مثال: لو ال

Total carb in grams in a meal = 100 gm

Insulin - carb ratio = 10

يبقى

Required insulin = 100/10 = 10

وده معناه إن ال ١٠٠ جم carb فى الوجبه ده محتاجه ١٠ وحدات انسولين من النوفورابيد مثلا

5) Calculate how many Glucose mg/dl needed to decrease to reach to target BG

هتطرح رقم التارجت غالبا ١٢٠ من الرقم اللى قيسته قبل الوجبه وليكن على سبيل المثال 180 وده اسمه SMBG

SMBG - target BG = 180 - 120 = 60

والرقم ده هتقسمه على ال

Correction factor

وليكن طلع ٣٠ زى المثال اللى فى رقم ٢

60 ÷ 30 = 2

وده اسمه

Correction dose

6) Finally add calculated correction dose to required insulin in grams

اللى فى رقم ٤ يبقى ده ⬇

Final correct dose

مثال: لو ال correction dose طلعت ٢ وال required insulin طلع ١٠ ،، تبقى الجرعه الصحيحه النهائيه من النوفورابيد مثلا اللى هتضبط السكر فى الوجبه المحتويه على العدد المحسوب من جرامات الكربوهيدرات

الجرعه النهائيه : ١٢ وحده

Example: A diabetic patient takes 60 units /day , his pre-meal blood glucose is 180 , he is about to eat a meal with 90 gm carbohydrates , target SMBG is 120 , **what dose of rapid acting insulin should he take ?**

- Insulin carbohydrates ratio = 500 ÷ 60 = 8.33
- 1 unit insulin for each 8.33 gm
- Correction factor = 1800/60 = 30 (1 unit drops BG: 30 mg/dl
- Required insulin to cover the meal = 90 ÷ 8.33 = 10.8 ~ 11 unit
- SMBG - Target blood glucose = 180 - 120 = 60
- Correction dose = 60 ÷ 30 = 2
- **Final dose** = 11 + 2 = 13 unit

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM)

✪ What is the definition of GDM?! سكر الحمل

- American diabetes Association {ADA} Defines GDM as diabetes diagnosed in the second or the third trimester of pregnancy that was not clearly overt diabetes prior to gestation

- وده معناه ان سكر الحمل ده سكر بيبدأ فى نهاية ال second trimester او بداية ال third trimester وكان السكر كويس عند الست الحامل قبل الفتره دى بالتحديد ،، و هى ليست مريضه سكر اصلا ولابتاخد علاج ليه. واما السكر اللى بيتشخص قبل ال second trimester بنسميه **Overt diabetes**
- سكر الحمل هو سكر مؤقت مرتبط فقط بالحمل فى الفتره اللى ذكرناها ، ،، وهينهى بانتهاء الحمل بس ممكن يتكرر فى اى حمل بعدكده.
- والمريضه دى كمان معرضه للسكر من النوع التانى فى اى وقت ،،، عشان كده هتحتاج متابعة تحليل فى المستقبل.

✪ Pathophysiology Of GDM & Its Impact On The Mother & Baby:

Placenta

↓

Secretion of diabetogenic hormones as growth hormones, corticotropin releasing hormone, placental lactogen, prolactin and progesterone

+

Insulin Resistance related to pregnancy state

↓

Beta cells secretion is not sufficient to overcome such insulin Resistance

↓

Hyperglycemia

↓

Adverse outcome on the mother and the baby

↓

MOTHER

- Pre-eclampsia
- Gestational HTN

BABY

- Macrosomia
- Polyhydramnios
- Stillbirth
- Neonatal respiratory & metabolic problems
- Neonatal cardiomyopathy

✪ Risk Factors For GDM:

- GDM in previous pregnancies
- Personal history of impaired glucose tolerance (A1C > 5.7)
- BMI ≥ 30
- family history of DM (in first degree relative)
- Previous birth of an infant ≥ 4.5 kg

ازاى نشخص سكر الحمل ؟؟

طبعا اتفقنا ان مرض السكر ايا كان نوعه ،، فهو تشخيصه معملى

هناك طريقتان او استراتيجيتان للتشخيص المعملى ،،

طريقه عباره عن خطوه واحده

One step strategy

وطريقه مكونه من خطوتين اسمها

Two step strategy

هنختار هنا **One step strategy** الاكثر تداولا فى العالم

⇨ Oral glucose tolerance test (OGTT) should be done at 24 - 28 weeks of gestation in women not previously diagnosed with overt diabetes

◄ ده تحليل بيتعمل للحوامل فى الفتره ابتداءا من الاسبوع ٢٤ الى الاسبوع ٢٨ من الحمل ،، وما يكونوش عندهم سكر قبل كده.

⇨ After fasting of at least 8 hours overnight, then the patient will receive 75 gm glucose and the blood glucose will be measured at 1 & 2 hours after consumption of glucose

◄ المريضه بتصوم ٨ ساعات من بالليل وبعدين تروح المعمل الصبح ، تسحب تحليل صايم وبعدين تاخد ٧٥ جرام جلوكوز ،، وبعد ساعه نسحب تحليل سكر ،، وبعد ساعتين برضه ،، نسحب تحليل كمان مره.

Diagnosis of GDM is made when any of the following lab criteria are met:

- Fasting ≥ 92 mg/dl صايم ٩٢ او اكتر
- 1 hour ≥ 180 mg/dl فاطر بعدالجلوكوز بساعه: ١٨٠ او اكتر
- 2 hours ≥ 153 mg /dl فاطر بعد الجلوكوز بساعتين ١٥٣ او اكتر

واحد من دول ،، يشخص سكر الحمل.

بعد التشخيص،، هنبدأ العلاج ع طول ،، زى ما هنوضح لاحقا.

ملحوظة هامة :

الجمعيه الامريكيه لمرض السكر عامله توصيات معينه للحامل اللى اتشخصت بسكر الحملGDM

١) بعد الولاده فى الفتره ابتداءا من الاسبوع الرابع الى الاسبوع الثانى عشر،، المريضه هتعمل تحليل سكر تانى ، ،، عشان نتأكد ان السكر راح بعد الولاده بس بارقام السكر العاديه اللى سبق ذكرها ،، مش بارقام ال. GDM

٢) المريضه اللى جالها سكر حمل ولو مره واحده ،، هتعمل screen للسكر العادى كل ٣ سنين طول العمر

TREATMENT OF GDM:

==========

NUTRITIONAL THERAPY:

مريضة سكر الحمل محتاجه

30 Cal/kg/day

هنقلل فى الكربوهيدرات والسكريات بحيث لا تتعدى ٤٠%

من الtotal caloric requirement/day

اما البروتينات فلا تتعدى ٢٠ % ،، والدهون ٤٠%

بالنسبه للوجبات :

ينصح بتناول ٣ وجبات رئيسيه فى اليوم مع وجبات صغيره snacks من ٢ - ٤ يوميا بين الوجبات الرئيسيه.

☒ PHARMACOLOGIC THERAPY:

➲ If normoglycemia cannot be maintained by medical nutritional therapy, then antihyperglycemic agents should be initiated. We initiate therapy at any of the following thresholds:

- Fasting blood glucose concentration >95 mg/dL (5.3 mmol/L)
- One-hour postprandial blood glucose concentration >140 mg/dL (7.8 mmol/L)
- Two-hour postprandial glucose concentration >120 mg/dL (6.7 mmol/L)

➲ There are two pharmacologic options in pregnant patients who require medical therapy aimed at controlling blood glucose: insulin (and some insulin analogs) and selected oral anti-hyperglycemic agents. **We consider insulin the treatment of choice**

❑ طبقا لتوصيات الجمعيه الامريكيه للسكر ADA ، وبالتعاون مع الكليه الامريكيه لامراض النساء والتوليد

American College of Obstetricians and Gynecologists {ACOG}

Insulin therapy is preferred over Oral treatment, and it is the first line therapy in addition to nutritional therapy

➲ Dose:

- The dose of insulin varies in different individuals because of varied rates of obesity, ethnic characteristics, degree of hyperglycemia, and other demographic criteria,
- But the majority of studies have reported a total insulin dose ranging from 0.7 to 2 units per kg (present pregnant weight) to achieve glucose control.
- The dose and type of insulin used is calculated based upon the specific abnormality of blood glucose noted during monitoring

➲ Safe insulins in Pregnancy

1. **Short acting /ultrashort acting (analogues)**

Regular insulin

- Insulin lispro (Humalog)
- Insulin aspart (Novorapid)

2. **Intermediate acting /long acting insulins :**

Intermediate

- Isophane NPH (the safest) --> Humulin N

Then,

- Insulin detemir (Levimir)

⇨ **Insulin regimen should include**

Either

- Regular + Isophane NPH (Humulin N)

Or

- Humalog or Novorapid + Humulin N

Or

- Humalog or Novorapid + Levimir

➲ Insulin protocols

==========

⇨ Monitor of blood glucose readings throughout SMBG (fasting before breakfast + post-prandial measurements) with registration

- If insulin is required because the fasting blood glucose concentration is high, intermediate acting insulin, such as NPH insulin, is given before bedtime; an initial dose of 0.2 unit/kg body weight is utilized.
- If postprandial blood glucose concentrations are high, rapid-acting insulin analogs such as insulin aspart or insulin lispro are given before meals at a dose calculated to be 1.5 units per 10 g carbohydrate in the breakfast meal and 1 unit per 10 g carbohydrate in the lunch and dinner meals.

- If both preprandial and postprandial blood glucose concentrations are high, then a six injection per day regimen is utilized.

⇨ The total starting dose is 0.7 unit/kg up to week 12

- 0.8 unit/kg for weeks 13 to 26
- 0.9 unit/kg for weeks 26 to 36
- And 1.0 unit/kg for weeks 36 to term

⇨ The insulin is divided according to the following schedule:

- 50 % as NPH insulin (given in three equal doses before breakfast, before dinner and before bedtime) Humulin N
- 50 % as three preprandial rapid-acting insulin injections (novorapid)

⇨ In a severely obese woman, the initial doses of insulin may need to be increased to 1.5 to 2.0 units/kg to overcome the combined insulin resistance of pregnancy and obesity

➲ If the patient refuses insulin or develops intolerable SE, oral therapy can be used with caution خلى بالك

- Metformin (with uptitration of the dose)

If not tolerable

- Glyburide (Glibenclamide) --> Daonil

Targets:

- Fasting < 95 mg/dl
- 1 hour post prandial < 140 mg/dl
- 2 hours post prandial < 120 mg/dl

Obstetric management:

==========

- Begin twice weekly antenatal fetal monitoring at 32th week of gestation
- Ultrasound to estimate fetal weight at 37 to 39 weeks
- If fetal weight > 4.5 kg --> offer scheduled cesarean delivery at 39th week of pregnancy
- If fetal weight < 4.5 kg --> expectant management until 41th week, induce labour at that time.