

Pharma (3)

Diabetes Mellitus

The pancreas produce the peptide hormones &

- ① Glucagon → α -cells
- ② Somatostatin → δ -cells (delta)
- ③ Insulin → β -cells

لأنه ليس ياتي بيجل stimulation لـ Insulin عنده يطلع ؟

الجلوكوز بيجل depolarization ← بترفع مستوى الكالسيوم في الـ cells

→ Stimulate Insulin secretion

شوال receptor الموجود على الـ pancreas ؟

GLUT2 → Insulin independent

* بعد كذا الانسولين بيطلع وبيعطيك الـ effect تبعو ، طبعاً وين مبروح هو catabolic

Classification

T1D

* هذا داي بيمر عنده ما عندي Insulin ← بسبب autodestruction of β -cells

منه الـ autoimmune antibodies ← عنده كده insulin-dependent D.

* بيمر في الأطفال ← عنده كده Juvenile-onset Diabetes

لما فلانم نعمل screening لـ autoimmune antibodies للاطوالة

حتى لو ما كانت ظاهرة عندهم اعراض الـ diabetes

* في 2 peaks لـ T1D

① pre-scholar يعني من عمر 5-7 سنوات (دايم ما كان بيمر)

الأطفال بيجو بأعراض nausea , vomiting , abdominal pain , loss of weight

مست تعني لنو هادي gastroenteritis وتخرج البريد ، لئ دايماً دايماً افحص السكر

عند ايا صرا وفند ايا حاجة حتى لو ما كنت شاكك بـ DM ← افحص السكر

← هتفحصوا هتلقوه high واما هنا يعني acute onset يعني acute-complication

→ DKA هي

② at puberty

هنا احتياج الانسان للانسولين بيزيد ، وهو فعلاً هنا عنو انسولين ، عنده

autoimmune antibodies وبيضر عنده destruction في الـ β -cells

2] T2D

- * ينبغي مع ال adults ، وخاصة مع ال obesity ، insulin resistance
- * كل واحد عمره 45 سنة فما فوق لازم ال screening ، لأنو بيبي silent من غير متكون عارف انه غير ميكون risk factor
- * اقل من 45 سنة لازم يكون معهم risk factor ، اولاهم ال body mass index فوق ال 25 (معتدلة) overweight .
- * آخر دركة انجولت في عزة هادي السنة 90% أكثر من ال 45 سنة فما فوق كانوا overweight مع obesity .
- * في ال diagnosis لازم نعمل screening لل complications الوجودية ، كان ممكن يكون من زمان عنو diabetes وهو من عارف ، فلانهم يتخلو فحص ال retina وفحص لوظائف الكلى ← تحديد ال albumin ratio .

T1D ← بعد 5 سنين من ال diagnosis بتبدأ نعمل monitoring لل complications .

3] MODY (Maturity-onset diabetes of the young)

- ينبغي بين T1D ← يبي عن الأطفال
- و T2D ← insulin resistance

4] Gestational Diabetes

- * الحوامل لازم mandatory أوله منجل نعمل screening ، في ال 24 و 28
- * بعد متولد هيرج ال D. ربي ال 100% هيرج كافي

طبيب على أيا شكل بنعمل ال Diagnosis ؟

(بدنا نركز هنا على ال رقم مهمين جدآ)

* T1D and T2D diagnosis (non pregnant)

1] FPG (Fasting plasma glucose) ← 126 mg/dl أو أكثر

2] random plasma glucose ← 200 mg/dl أو أكثر

3] OGTT (oral glucose tolerance test) ← 45g (oral)

← بنأخذ baseline glucose وبنأخذ بعد ساعتين

وهذا بنسميه one step OGTT ← ال 100% .

في two step OGTT ← بنس من كير بنسخدمو

لو كان 200 فما أكثر يعني diabetic

العمل بنأخذ baseline
بنأخذ بعد ساعة
وبعد ساعتين

4] A1C (glycated hemoglobin) ← 6.5% فما أكثر

الجلوكوز لما يعل في الدم نسبة لنحو يعمل glycation أو يندمجها glycosylation (ارتباط الهيموجلوبين مع الجلوكوز) ← وهذا يكون ineffective

بتميز في ال retina , kidney ← Bowman's capsule , neurons

وهادي إلى هتولي ال complications ← فيتنزب ال basement membrane ← بتضع ال negative charge ياي عليه

كده هتسوف neuropathy , nephropathy , retinopathy

وهادي عبارة عن chronic complications ← micro

* بتقسم ال chronic complications إلى



(هادي لاي بتسوفها) (ازي لاي فوق)

Stroke و MI زي

وبكونه نتيجة ال atherosclerosis

يبي يسببها الجلوكوز الموجود في ال blood

* أما ال acute complications بتكون إما DKA أو hypoglycemia

* ممكن ال A1C سيكونش diagnostic عند الناس ياي عندهم recent transfusion , significant blood loss , chronic malaria , anemia

من هتستخد 2 tests

أحنا مريض symptomatic ، هتسب random (عيتو فوق ال 200 (218 مثلا))

طبيب بروفنو بدي أظاكد ← ياي بعير نفس ال test ياي يوم

أو ال هتولي نفس الوقت يعمل A1C ← عنده من محتاج صيام

في ال Gestational D. لا تعتمد ولا على حاجة من ياي فوق

لأنو هتجيني fasting السكر تبعها 92 ← هادي مسكون في الكرشا ، فوق حكتنا

ال fasting 126 ، هنا لئ ← في عن restriction أكثر على الاحوال

fasting 92 فما فوق ← بتحدد لها موعد عتاه ال OGTT

هنسب basal ونعطي 75 جلوكوز ← بعد ساعة إذا كان 180 أو أكثر

← بعد ساعتين إذا كان 153 أو أكثر

→ diabetic

اربطوا المكان
ال complication
يبي بيسر
فول في الحفظ

هادا
ال
one
step
(الخطو)

طبيب لو بردي استخدم ال two step OGTT (fasting) ، لقيتو تحت 140 ومغها منيغ .
 50g جلوكوز (بدون fasting) ، لقيتو تحت 140 ومغها منيغ .
 لو كانت 140 فما فوقه ← عندها مشكلة بجدولها موعد تيجي واعطياها
 100g ← عندها كذا مشكله 2 step .

* فحص ال OGTT ← احسن فحص وهو ال specific عنده يكون
 ال diagnosis ← correct سواء ال حوامل او غير (بشكل عام)

* Prediabetes Diagnosis →

- ① Fasting 100 - 125 mg/dl.
- ② Random 140 - 199 mg/dl.
- ③ OGTT (بدراسة) 140 - 199 mg/dl.
- ④ A1C 5.7% - 6.4%

* مرة ثانية ركزوا على الرقم كويس ← مهمين .

Goals of Diabetes Management.

← لغير الحوامل

FPG (premeal) → 80 - 130 mg/dl
 postprandial (1-2 hours) → less than 180 mg/dl
 A1C → less than 7% according ADA (AACE → 6.5% or less)
 لـ و حاجو الأوروبير كمان حكو أقل من 8%

فالأمريكان هقرروا يعتمدوا ال 8% لحالات معينة //

* الناس ياي دايما بيدخلوا في hypoglycemia ، والناس ياي عندهم
 hypoglycemia unawareness يعني بيحسوش لما بيدخلوا في ال hypoglycemia ، أو ال
 isolated (الباقيش لعالهم) أو ال homeless يعني حتى لو حسوا ما يقدرولوا ينجبوا
 حالهم .

* الناس ياي عندهم كanser ← يعني ال life expectancy بي هيجبوا
 هكسور لسنة ، (لبيش يجرموا من الدنيا وهو لها) معلى يوصل 8 .

كلهم
هنا
أولي
هو
أقل

الحوامل (goal تتغير أصعب)

FPG → 95 mg/dl or less
postprandial glucose → 140 mg/dl or less (بعد ساعة)
→ 120 mg/dl or less (بعد ساعتين)

ال goals أصعب عن غير الحوامل complications عليها خطير وصعب

مثلاً polyhydramnios or macrosomia (البيبي كبير)

فهي كلها complications أثناء الولادة

والطفل بعد ميلاده سيكون عند hypoglycemia كيف ؟
البيبي هنا diabetic ولكنه يتوصلوا أكثر كثير من الأنسولين ، فيطلع الأنسولين
كثير عن حاجة يحرقه هذا السكر (hyperinsulinism) وعندها ال
secretion للأنسولين عالي بيمر عن hypoglycemia بعد الولادة.

الآن هنتقل على ال Insulin

ال Insulin يطلع من B cells ويطلع مع amylin و ال C-peptide

→ molar to molar equivalent. بالنسبة للأنسولين 1:1

طيب هذا ال C-peptide ليس مفيد ؟ (SI)
واحد عمرو 21 أو 22 سنة و very obese يتيجي بذك تصنعو ، فزانت

كله بين type(1) و type(2).

في type(1) مس هكس تكافى C-peptide لأنو فنت عندي الأنسولين.

في type(2) لقيت ال C-peptide ... هذا type(2)

صعب هنا نقول بري الفحص الأنسولين لأنو ال half-life تبعو 5 أو 6 دقائق.

فينفحص ال C-peptide لأنو ال breakdown تبعو أطول.

في هنا حاجة اسمها preproinsulin بيمر ال cleavage إلى proinsulin

← الآن كلدنا كلو في مادة (10)

ال structure يلي قدامكو كلو على بعضو عبارة عن proinsulin

اللون الرمادي القايح هو ال C-peptide

اللون الأسود (B chain) + اللون الأزرق (A chain) هذا ال Insulin

هيفي enzymic وهو ال peptidase يعمل ال cleavage لل C-peptide

peptidase هذا في هيو (PC3) و (PC2)

بينه السلسلة الأسود والرمادي بييجي (PC3) ويسيل ال amino acid رقم (31) و (32)

بياضهم وبيكرهم.

* بين السلسلة الأثرية والرمادي في (P62)، (P63) هيشيل ال a.a رقم (65)، (64) ويكرهم.

* كما أنها تجلت breakdown ال C-peptide ال a.a، ويرضو فصلت ال C-peptide عن الإنسولين.

* يمتزج عنا A chain و B chain مربوطين مع بعض ب 2 disulfide bond وال A chain مع بعضها ب 1 disulfide bond.

← سلاية (11)

* ال receptor يتبع الإنسولين ويتكون من subunits (2 β and 2 α)

* فأكبره ال IGF-1 هو عبارة عن proinsulin والو receptor خاص فيه والإنسولين كجاء للو receptor خاص فيه.

← ال IGF-1 هو مقدره لنو يشتغل على ال receptor يتبع الإنسولين، بسبب فعمله قوية effect على البروتين، فثبت هيجل ال anabolic effect نتج الإنسولين كاملة، لأن ال association ضعيف.

← وكذلك ال Insulin قادر يشتغل على ال receptor يتبع ال IGF-1 بسبب برضو ال affinity قليلة.

← سلاية (12) الشكل الملون

* الإنسولين لما يطلع من ال β -cells يكون coiled ومكون شكل as hexamer (سوامي) وهذا هو ال inactive ياتي لازم يتكسر الى monomer عشان يصير active.

طبيب هادي النقطة كيف ممكن استفيد منها ؟

حكيانا قبل موية لنو ال half life للإنسولين قليل، فلو أنا أعطيت المريض

إنسولين على شكل (hexamer) عشانه يتكسر في الجسم ويعطي ال monomer (active) كذا خلتو long acting.

فالسرقات هنا بتلعب بتدات شغلان onset of action، peak (يعني أقصى مفعول)، duration of action

يعني أريد النسب بين ال hexamer وال monomer وأضيف عليه حاجة تخلي slowly released

هتنتهي مع التطور بالترتيب، ياتي كيف صنعوا ال humanized insulin ؟

جاءو ال E. coli (كائن وطي) وحقوقه في DNA لعملية تصنيع ال sequence للإنسولين

ومضت ال E. coli هي ياتي تطلع الإنسولين ولاحنا نغلو harvesting وكذا

تم تصنيع ال humanized insulin

وقبلها كانه من الحيوانات.

هادي

ال

DNA

technology

طبيب كيفية خلو قصبة ال short acting في البداية ؟

دوروا على الـ insulin على خلاي البنكرياس hexamer و طلع الزنك (2 Zinc)

هنا المصولة عن ال formation لل hexamer

فخلطوا موية Zinc مع الـ monomer فصار hexamer

ولكن الزنك هادا بطلنا نستخدمو ، علشان هو irritated و بيعمل مشاكل

خاصية



في عالم حاجو فكرة (أبهره وبيه) راح عالمك وأخذ منو semen (بي هو

أو protamine) و خلطوا البنسولين ، فصارنا ال half-life نتجى طولية

يعني ال duration of action طولية ولكن العكس ال onset برضو بطيئة

وهادا بي مازال مستخدم

* الأسهل عندي في ال insulin therapy لئو نلعب بالثلاث أهور

onset , peak , duration

← أحببت فكرة وخطت على a.a رقم (31)، (32) في ال proinsulin ← arginine

وهادا ال duration نتجى طولية جداً ← (Insulin glargine)

← أحببت فكرة ثانية غيرت ال sequence نتجى ال a.a رقم (28)، (29)

فكدا اصلا بنغير في الثلاثة ال onset , peak , duration

فصار عندي أنواع من البنسولين

Stimulation of α_2 adrenergic receptors inhibits insulin secretion , whereas β_2 adrenergic receptor agonists and vagal nerve stimulation enhance release.

نفهم الكلام هادا سوية سوية

* (α_2) ← دا عايشا presynaptic ، المكان الوحيد بي هتسوفها فيه postsynaptic

هو ال β -cells



الشرح المصقفة الجانبية

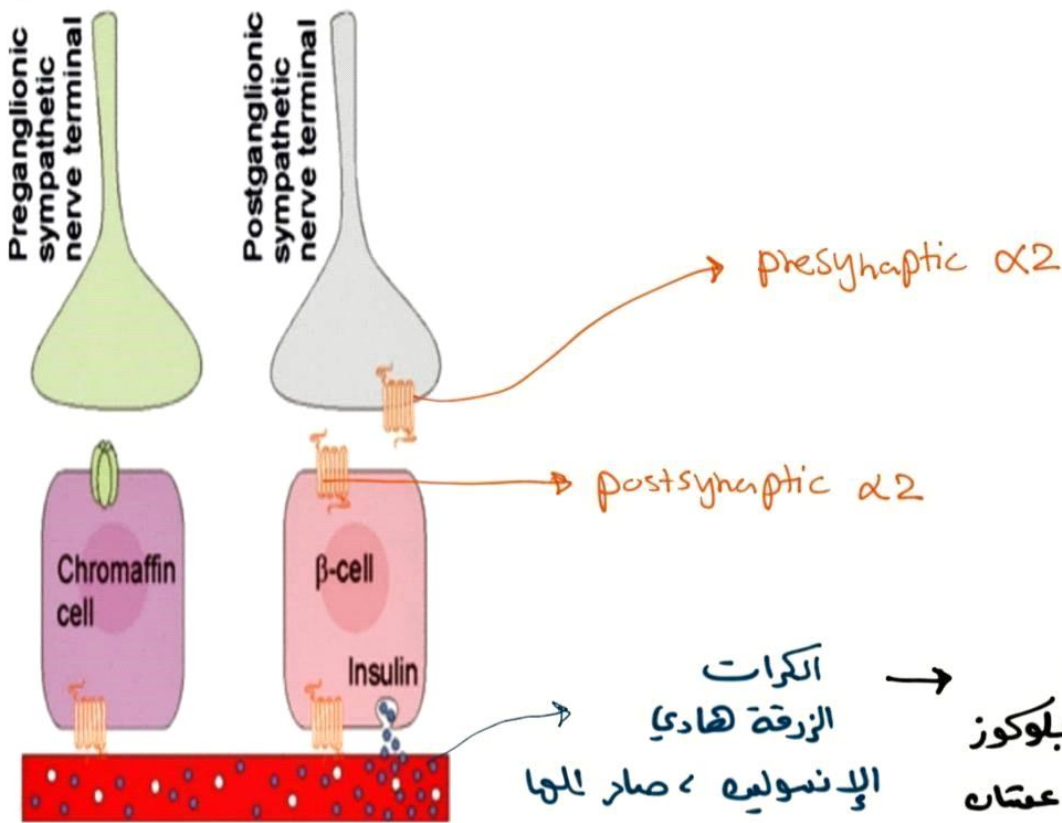
السؤال بي احب لسة ثانية كان
واحد اخذ norepinephrine ، لقينا
السكر عندو 550 ، شو السبب ؟

- ① α_2 stimulation
- ② and Insulin inhibition .
- ③ Glycogenolysis

والجاية الخطأ كانت هي

ال Gluconeogenesis

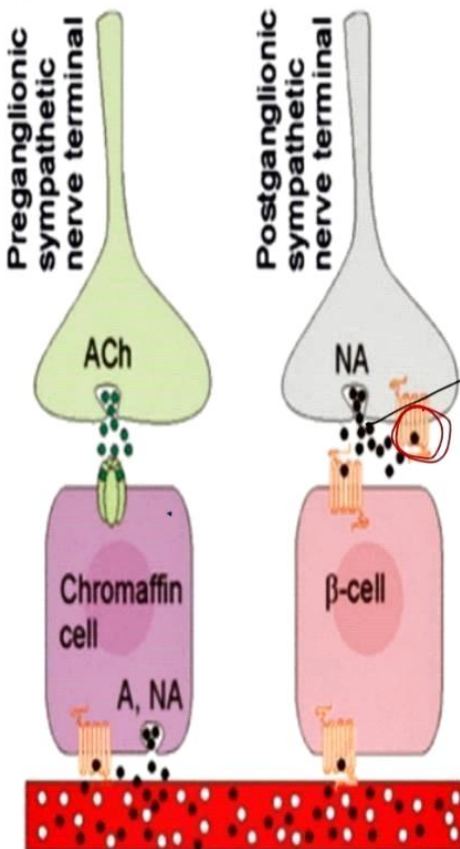
A



الكريات البيضاء
هي مستوى الجلوكوز
وعدها طبيعي عشان
صار release طبيعي
للانسولين

الكريات
الزرقاء هادي
الانسولين ، صار لها
release طبيعي
من β cells .

B



الكريات السوداء
يلي طاعة هي ال
postganglionic
adrenaline
and noreadrenaline .

↓
Stimulation صار
لل $\alpha 2$ postsynaptic
فلا β -cells بطلت تطلع
انسولين زي معنا حايضه
↓
وبرضو بنلاحظ الكريات

البيضاء يلي كينيا هيا الجلوكوز زياد عشانه فعلى لانسولين .

وبنلاحظ برضو ليزو
Stimulation لل $\alpha 2$
ال presynaptic يلي
على ال postganglionic
ورجع عليها noreadrenaline
↓
فصير inhibition
لل signals
يلي نازلة هي ال
postganglionic
على ال β cells
وهذا ا كان ساهم في تقليل
ال insulin release .

Pharmacokinetics

- * كل النوع الاقنوليه يتاخذهم subcutaneous injection
- النوع الوحيد الي يتقدر تاخذو IV هو Regular Insulin
- * فيش امكانه انهم يتاخذو orally عشان هما a.m يعني هيتكسروا ليا تاخذوا orally
- * في حاجة اموا Insulin pump هادي بتتزج تحت الجلد وبصير اعطيا basal insulin

Distribution and Degradation of Insulin

* Volume of distribution قديس بلاقيه ؟ لحد 14 لتر

لانو موجود blood and interstitial فقط

↓

لانه الreceptor يتجوعى ال cell membrane

* ال first metabolism هيكونه في ال liver ع ال enzymes هتعمل degradation

لحقى دوسم لحد ال saturation يعني يتاخذ الكمية حسب استيعابها والباقي (25%)

هتخرج على ال Kidney

↓

هيمبر للها filtration ← reabsorption ← فينترجل في ال interstitial

of Kidney ← biotransformation enzymes

الباقي metabolism

↓

يعني مريض كان يتاخذ (100 unit) في اليوم ، وفجأة صار يدخل في hypoglycemia

رجنا عكناو renal function لصتها عالية ← يعني ال renal clearance تبتو قلت

انا هياك بفهم لانو 25% الي كان بصير لهم metabolism في ال Kidney راحو

فكدا هو داخل على complications و nephropathy ... (chronic comp.)

فهتقل الجرعة بدل 100 الى 50 او حسب وكده هتقلها

بس ما تنبسط لانه قلها لانه خلاي هو داخل على chronic ومهيبة

Pathways of Insulin Signaling.

الرموز حسب المطالبين

عفا ، ياي في سلايدات

MAP kinase → mitogenesis

(17)، (18)

IRS → Protein kinase activation و stimulation

وهو لا يتم receptor activation هذا الميكانيزم هينقل
Indirect stimulation ويجعل stimulation لا (GLUT4) ويطلقوا
على ال cell membrane.

وفي نفس الوقت يتم activation لحاجة استجابة caveolar response
stimulation لا (GLUT4) ويطلقوا على ال cell membrane.

↓
Insulin-dependent

عشان يدخل الجلوكوز على الخلية وتغير عمليات

ال anabolism تبع الخلية

ال نمو ليس كيف بيطلع في الجسم؟

* الحد الأدنى للإنسولين كل ساعة هو (1 unit) من ال B cells ، ويدخل على ال

portal ويصير لـ extensive metabolism ، وينزل على ال systemic circulation.

* ال إنسولين base ولنت fasting.

* أما في ال postprandial حسب ال أنت مأكلو هيعمل ال Insulin ، وينتج هنا

Bolus Insulin لا نوع التكل.

* جينا اثنين اعطيناهم (100غم) جلوكوز ، بس واحد اعطيناهم oral

والآخر IV ، ووجدنا ان ال oral كان ال secretion للإنسولين اقل

يعني في حاجة في ال GIT يهاثر في هرمونات بتعمل stimulation لانزيم

ال إنسولين غير الجلوكوز ، ولكن متى صار هادا الذي ؟ في ال postprandial

مكتوبه كلهم في سلايد (13).

* تغيير نوع الإنسولين ← عشانه يكون ال more physiological (أقرب للطبيعي)

* وطبعاً حكتنا هيعتد على 3 شغلات ال onset ، peak ، duration.

ال جدول في سلايد (20) احفظوه زى استكمو

تعلق على الجدول 2

* rapid $\rightarrow$ ال onset تبعو بعد ربع ساعة ، يعني يبدأ جرعتو قبل الأكل بربع ساعة عا كان تستعمل الأكل.

ال peak $\rightarrow$ بعد ساعة ، ساعتو بيكونه مخصص الجسم ، هوا مكتوب لاه ثلاثة ساعة فعلياً ساعتو وبعد كده يتناقض مع ساعات ال duration .
* short $\rightarrow$ ال onset نصف ساعة ، ال peak ساعتو وال duration

* Intermediate $\rightarrow$ ال onset (ساعتو) $\rightarrow$ مريض عنا كان بياخذ infusion ويدي حولو SQ (Sub-Q) بعينه sub-Q لمدة ساعتو بعين بفضل ال duration بيكفيه فعلياً ل 12 ساعة لاه انا فعلياً بعينه twice .

* long $\rightarrow$ ال onset طويل وسامي peak
بـ ال Detemir استثناء وممكن اعطيه مريض الحقن كل 12 ساعة زي ال intermediate .



اطلع على ال Detemir في المراجعة (21) المخطط يرتقي

ما للو long duration طويل زي الباقي

بـ ما يتغير بقولتو intermediate عا كان في اختلاف .

* ال long acting كم تعتبر basal $\rightarrow$ ثابتة بتطغى وبتنزل زي ال rapid مثلاً
ياي جمع الأكل ، ولا NPH ممكن نعتبرها basal كانه عا كان ال duration طويل .

مهم للاختبار

بجنا ندخل في الانسولين (بطريقة)

أول شيء بدنا نحسب ال total daily requirement (بتأخذها نصف الوزن)

والله وزننا 100kg $\rightarrow$ يعني ال total 50 unit

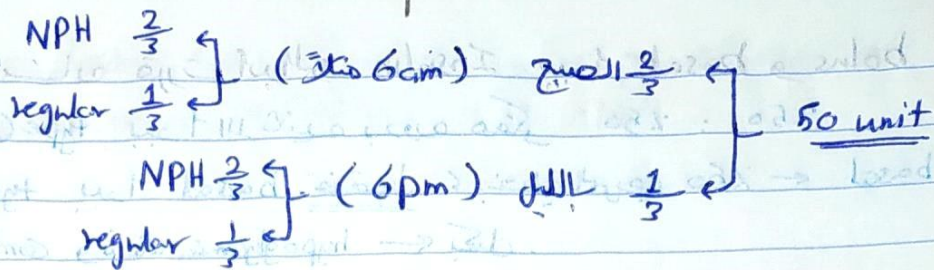
(كها بتتقسم هو 0.3 - 0.6 unit/kg/day)

هتخطي بؤتيه هو الانسولين NPH و regular (المتوفر فيه وقت عاليله)

هادا عتاهم يتدخل لهادا قريب

فعل ال basal . ال rapid

فرق 12 ساعة



يعني جرعة الصبح مثلاً ياها 50 في 12 ساعة ، نخفي بتطالع 30 مثلاً ، يعني 20 هيكونو NPH و 10 regular

* هادي الطريقة لا تعتمد على النكّل ، فمكن المريض يافدها وما ياكل او يافدها بعد النكّل ، فليما شاست دخلوا في hypoglycemia منها

← الطريقة الثانية

برضو نكل على نصف النكّل الوزن 100 ، هياخد ال total (50) unit

* هادي الطريقة مكلفة وغاليج

* هنقسمي على rapid / long يعني basal / bolus

50% rapid يعني 25 unit (يفضل انظمهم في النهار)

50% rapid ← على 3 وجبات ، كيف هنقسمهم ؟

حسب الكربوهيدرات ، هنقسم المريض بحسب

500 total ← بيطلع اكم غرام كربوهيدرات لكل 1 unit rapid

نخفي مثلاً 10 غم ، 1 unit

هناك مريض يكون ال 10 غم كثير عليه ويدخل في hypoglycemia وقتها

هناك كل 15 غم ← 1 unit

هناك مريض ثاني يكون 100 كيلو او 120 كيلو ارجع اعطيه 10 غم لكل 1 unit

نلاحظ في hyperglycemia وقتها بصر اعطيه 5 غم ← 1 unit

* هادي طبعاً كبناية بعد هيله بنظم

50 unit

* هوكد انسان قررت ابدالو Insulin ببدل basal و bolus ؟

* اذا كانه type (1) ببدل الاثنيه بدوره مفكر 1.50 : 2.50

* انما type (2) ببدل basal فقط ، بغطي الحريه 1.50 ← لbasal وبيت

لصيتو لcontrolled وفتت hypoglycemia ← بكل .

لصيت hypoglycemia ← بقلل الجرعة .

بعد تلك ت تهور لصيتو لuncontrolled و still hyper. ← هندخل بال bolus

(∴ معانا 3 مهور نخليه بي basal) .

← ال basal هناعلي كلام mandatory عليه سوال بالامتحان

* واحد قبل الغدا قستلو السكر وكانه عالي (اكثر من 130)

هادا اعتبرو fasting هه وجبة القطور .

التعديل في الجرعة وين هيكوه في جرعة ال rapid نتجت القطور

لكننا ما عطينو لموعد الغدا .

* واحد كانت المشكلة at bed time يعني آخر وجبة اخذها قبل 4 ساعات

لقينا السكر (180) ← out of range

أيا جرعة بي اتركها هنا ؟

جرعة ال rapid نتجت الحساء

* لوما كينده على regular / NPH or Glulisine / Detemir

(ال basal هادي كل 12 ساعة بنعطها) .

قينا قبل الحساء وكانه 180 ، المشكلة وبيده ؟

المشكلة في نعت الغدا ال basal ومشكلة في ال basal ياي ما عطينو

ياي ما عطينو لوقت الحساء ال 12 ساعة

(ياي اخذها الصبح)

← بنعدل وحدة منهم ، به الاسهل

لبنعدل ال basal ، ما تربطت وقتها زود جرعة ال detemir نتجت الصبح

* صافي الصبح نيكرو 200 وهو ليس fasting ، المشكلة فيه ؟
 نتجت ال NPH او ال detemir ياتي اخذها بالليل والمفروض
 غطتو ال 24 ساعة .

كم التعديل هيكون حسب نوع الانسولين ، لانو انا ظلمت راسي ال
 duration و ال peak و ال onset و عرفت مين ال بسيط وال عسلو .

♥ موفقيه
 ♥ دعواتكم ..

شي ١
 سلايدات
 ضلو للمحاضرة
 (صباح)

ال Glargine كيف بيعطينا ال slow
 release على 24 ساعة ؟
 pH نجوي القلم ← ١
 لما نطبع Sub-Q ← 7.35 - 7.45
 فاذ مسرعة ل physiological pH
 بيميلو crystallization يعني بيميل hexamer
 فكذا انا نكسب ال
 duration نجو .

Inhaled ال
 بيجل
 bronchoconstriction
 و بيجل مشاكل قسيت
 كثير محبب
 + مضامو

معلومة نسبت تحكيها على ال (T١)
 لنوع ال المري الطويل بيجل
 ↓

Osteoporosis

.. هو من أشهر الؤيع ياتي
 بيجل ال osteoporosis .

(معامزة 2)