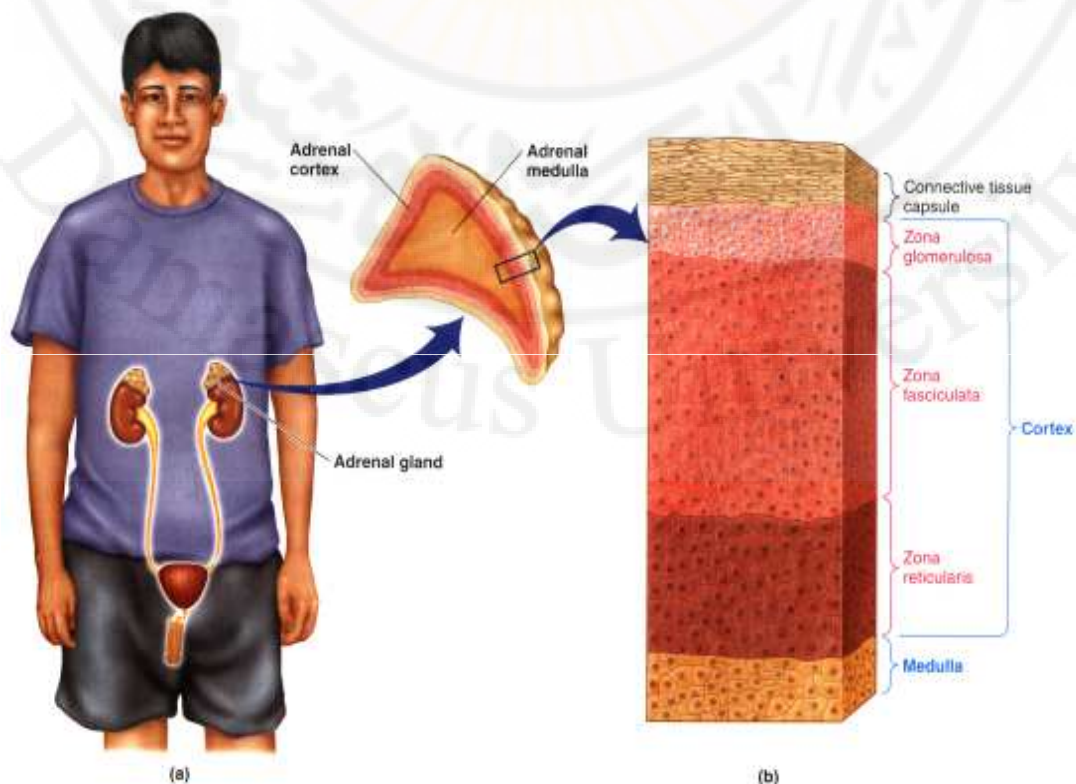


Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists

Dr. Shadi HOMSI

5/3/2016

Adrenal Histology



Adrenocorticosteroids

- The adrenal cortex releases a large number of steroids into the circulation.
- Some have minimal biologic activity and function primarily as precursors, and there are some for which no function has been established.
- The hormonal steroids may be classified as those having important effects on intermediary metabolism (glucocorticoids), those having principally salt-retaining activity (mineralocorticoids), and those having androgenic or estrogenic activity.
- In humans, the major glucocorticoid is cortisol and the most important mineralocorticoid is aldosterone.
- Quantitatively, dehydroepiandrosterone (DHEA) is the major adrenal androgen. However, DHEA and two other adrenal androgens, androstenediol and androstenedione, are weak androgens or estrogens, mostly by peripheral conversion to testosterone and dehydrotestosterone or estradiol and estrone.
- Adrenal androgens constitute the major endogenous precursors of estrogen in women after menopause and in younger patients in whom ovarian function is deficient or absent.

Hormones of adrenal gland

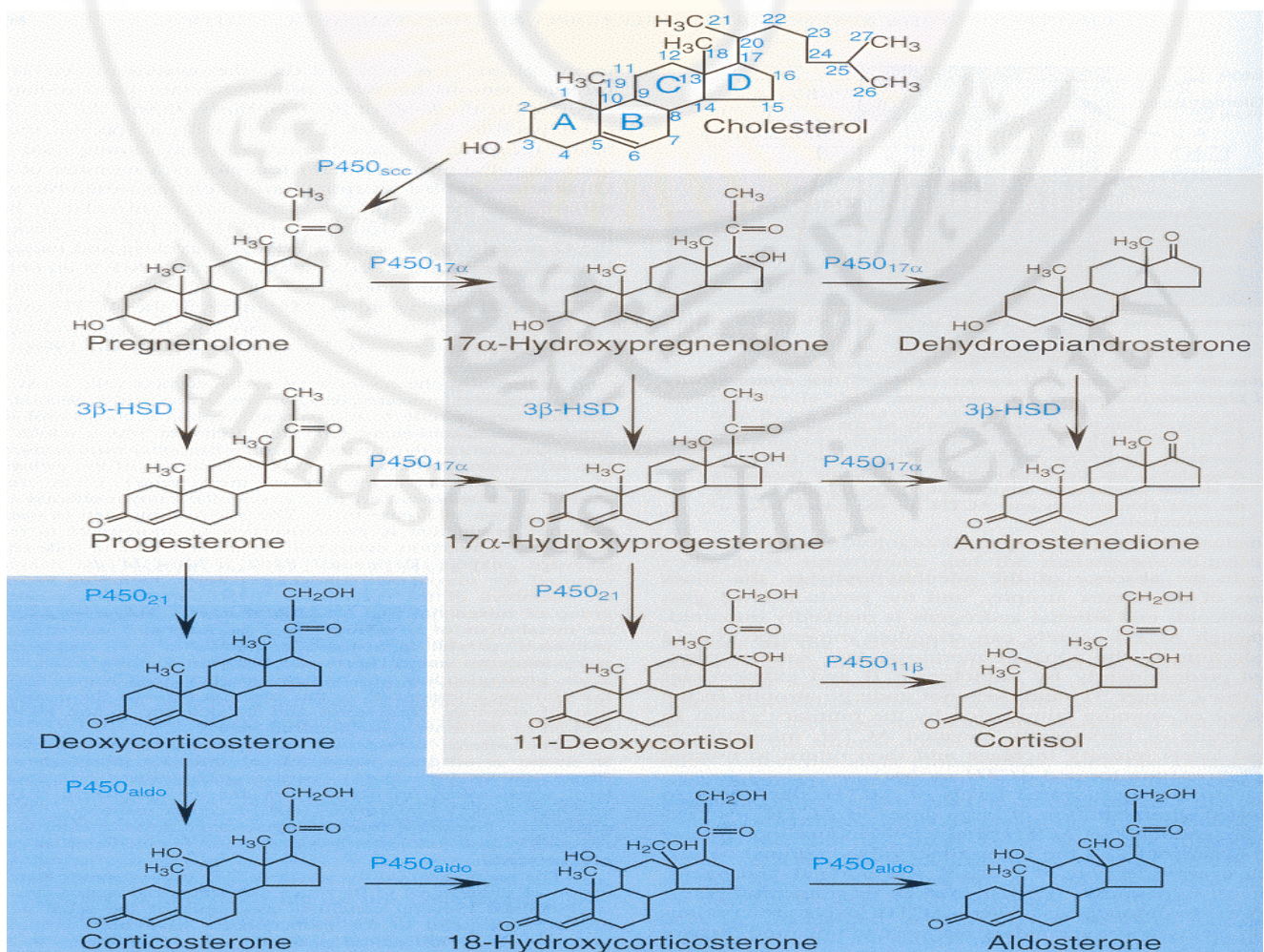
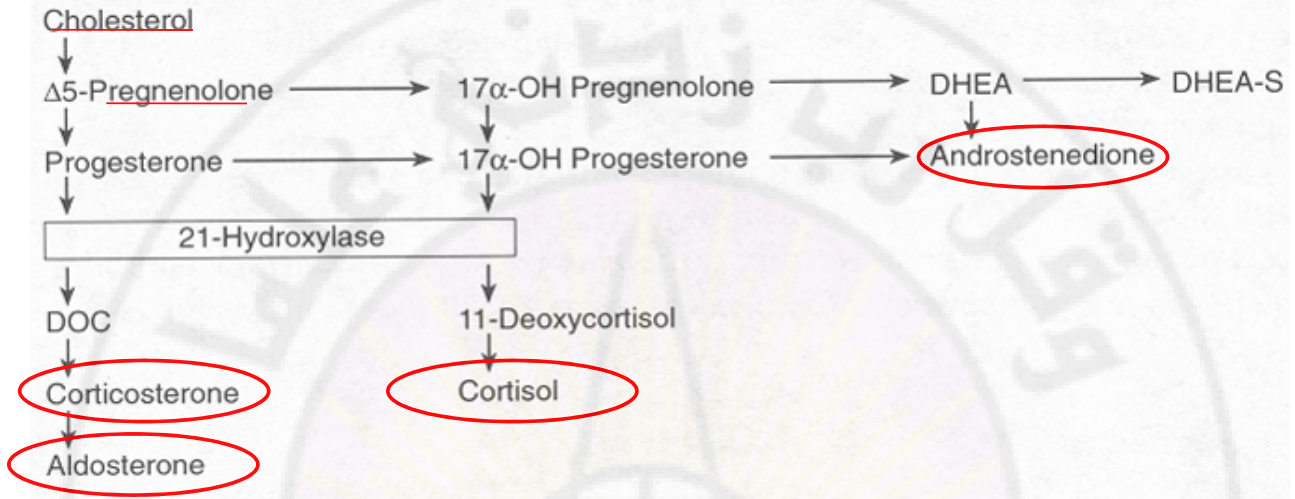
- Adrenal gland produces two types of hormones:
 - Adrenocorticosteroides (produced by adrenal cortex)
 - Catecholamines (produced by adrenal medulla)

TABLE 18-5 The Adrenal Hormones				
Region/Zone	Hormone(s)	Primary Targets	Hormonal Effects	Regulatory Control
CORTEX				
Zona glomerulosa	Mineralocorticoids (primarily aldosterone)	Kidneys	Increase renal reabsorption of Na^+ and water (especially in the presence of ADH) and accelerate urinary loss of K^+	Stimulated by angiotensin II, elevated plasma K^+ , or a fall in plasma Na^+ ; inhibited by (ANP and BNP)
Zona fasciculata	Glucocorticoids [cortisol (hydrocortisone), corticosterone]	Most cells	Release amino acids from skeletal muscles and lipids from adipose tissues; promote liver formation of glucose and glycogen; promote peripheral utilization of lipids; anti-inflammatory effects	Stimulated by ACTH from anterior lobe of pituitary gland
Zona reticularis	Androgens		Not important in adult men.	Stimulated by ACTH
MEDULLA				
	Epinephrine, norepinephrine	Most cells	Increases cardiac activity, blood pressure, glycogen breakdown, blood glucose levels; releases lipids by adipose tissue	Stimulated during sympathetic activation by sympathetic preganglionic fibers

Biosynthesis

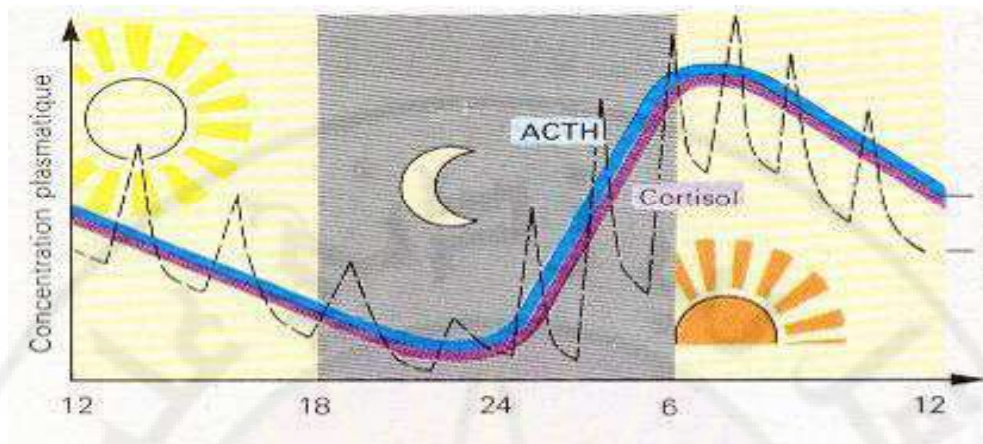
- Cholesterol forms pregnenolone
- Pregnenolone is the common precursor for the synthesis of all steroid hormones.

NORMAL STEROID SYNTHESIS



Cortisol

- Cortisol basic secretion : circadien and ultradien rythmes



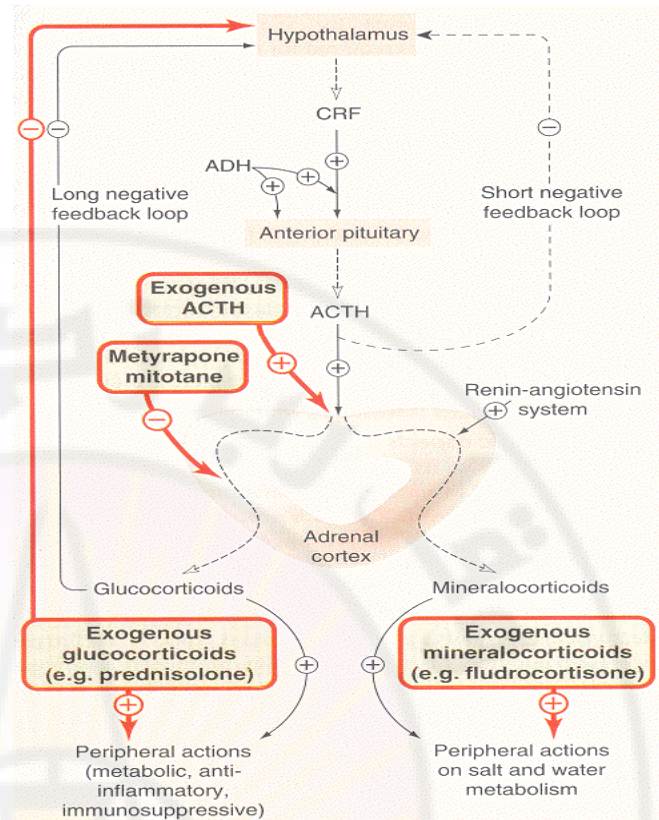
- Secretion 20 mg/day
- plasmatic concentration = 4 µg/dl mid night
20µg/dl à 8h morning

Cortisol

- Cortisol (also called hydrocortisone, compound F) exerts a wide range of physiologic effects, including regulation of intermediary metabolism, cardiovascular function, growth, and immunity.
- Its synthesis and secretion are tightly regulated by the CNS, which is very sensitive to negative feedback by the circulating cortisol and exogenous (synthetic) glucocorticoids.
- Cortisol is synthesized from cholesterol.
- In the normal adult, in the absence of stress, 10–20 mg of cortisol is secreted daily.
- The rate of secretion follows a circadian rhythm governed by pulses of ACTH that peak in the early morning hours and after meals.

Control of Glucocorticoid Secretion (The hypothalamic/pituitary/adrenal (HPA) axis)

In health, when there is not stress, cortisol suppresses secretion of CRH and ACTH by a negative feedback mechanism



Pharmacokinetics

- In plasma, cortisol is bound to circulating proteins. Corticosteroid-binding globulin (CBG), which is synthesized by the liver, binds 90% of the circulating hormone under normal circumstances. The remainder is free (about 5–10%) or loosely bound to albumin (about 5%) and is available to exert its effect on target cells.
- Synthetic corticosteroids such as dexamethasone are largely bound to albumin rather than CBG.
- The half-life of cortisol in the circulation is normally about 60–90 minutes; half-life may be increased when hydrocortisone is administered in large amounts or when stress, hypothyroidism, or liver disease is present.
- Only 1% of cortisol is excreted unchanged in the urine as free cortisol.
- Many cortisol metabolites are conjugated with glucuronic acid or sulfate in the liver; they then reenter the circulation and are excreted in the urine.

Mechanism of Action

- Most of the known effects of the glucocorticoids are mediated by widely distributed glucocorticoids receptors. These proteins are members of the superfamily of nuclear receptors. All these receptors interact with the promoters and regulate the transcription of target genes.
- Free hormone from the plasma and interstitial fluid enters the cell and binds to the receptor, inducing conformational changes. The ligand-bound receptor complex then is actively transported into the nucleus, where it interacts with DNA and nuclear proteins.
- The ligand-bound receptor also forms complexes with and influences the function of other transcription factors, such as NF- κ B, which contribute to the regulation of transcription of their responsive genes.
- These transcription factors have broad actions on the regulation of growth factors, proinflammatory cytokines, etc, and mediate the anti-growth, anti-inflammatory, and immunosuppressive effects of glucocorticoids.
- The effects of glucocorticoids are mainly due to proteins synthesized from mRNA transcribed by their target genes.
- Some of the effects of glucocorticoids can be attributed to their binding to aldosterone receptors (AR). Indeed, ARs bind aldosterone and cortisol with similar affinity.

Metabolic Effects

- The glucocorticoids have important dose-related effects on carbohydrate, protein, and fat metabolism.
- The net results of these actions are most apparent in the fasting state, when the supply of glucose from gluconeogenesis, the release of amino acids from muscle catabolism, the inhibition of peripheral glucose uptake, and the stimulation of lipolysis all contribute to maintenance of an adequate glucose supply to the brain.
- Glucocorticoids increase serum glucose levels and thus stimulate insulin release and inhibit the uptake of glucose by muscle cells.

Catabolic and Antianabolic Effects

- Although glucocorticoids stimulate protein and RNA synthesis in the liver, they have catabolic and antianabolic effects in lymphoid and connective tissue, muscle, fat, and skin.
- Supraphysiologic amounts of glucocorticoids lead to decreased muscle mass and weakness and thinning of the skin.
- Catabolic and antianabolic effects on bone are the cause of osteoporosis in Cushing's syndrome and impose a major limitation in the long-term therapeutic use of glucocorticoids.
- In children, glucocorticoids reduce growth. This effect may be partially prevented by administration of growth hormone in high doses.

Anti-Inflammatory and Immunosuppressive Effects

- Glucocorticoids dramatically reduce the manifestations of inflammation.
- This is due to their profound effects on the function of peripheral leukocytes and to their suppressive effects on the inflammatory cytokines and chemokines and on other mediators of inflammation.
- Glucocorticoids also inhibit the functions of tissue macrophages and other antigen-presenting cells.
- Glucocorticoids influence the inflammatory response by reducing the prostaglandin, leukotriene, and platelet-activating factor synthesis that results from activation of phospholipase A2.
- Complement activation is unaltered, but its effects are inhibited.
- Antibody production can be reduced by large doses of steroids, though it is unaffected by moderate dosages.
- Glucocorticoids decrease capillary permeability by reducing the amount of histamine released by basophils and mast cells.

Other Effects

- **On the nervous system:** Adrenal insufficiency is associated with depression. Increased amounts of glucocorticoids often produce behavioral disturbances.
- Glucocorticoids given chronically suppress the pituitary release of ACTH, GH, TSH, and LH.
- Large doses of glucocorticoids induce the development of peptic ulcer.
- They also promote fat redistribution in the body, with increase of facial, and supraclavicular fat.
- They increase the number of platelets and red blood cells.
- In the absence of physiologic amounts of cortisol, renal function is impaired, vasopressin secretion is augmented.
- Glucocorticoids have important effects on the development of the fetal lungs. Indeed, the structural and functional changes in the lungs near term are stimulated by glucocorticoids.

Synthetic Corticosteroids

Pharmacokinetics

- The synthetic corticosteroids are in most cases rapidly and completely absorbed when given by mouth.
- The compounds are excreted in the free form.
- In some cases, the agent given is a prodrug - eg, prednisone is rapidly converted to the active product prednisolone in the body.

Pharmacodynamics

- The actions of the synthetic steroids are similar to those of cortisol.
- They bind to the specific intracellular receptor proteins and produce the same effects but have different ratios of glucocorticoid to mineralocorticoid potency.

How Administered

- Topical – skin rashes - hydrocortisone
- Eye drops / ear drops: cortisone ear drops or Prednisolone Ophthalmic suspension
- Nasal – Nasonex
- Tablet or liquid form – prednisone, Decadron
- IV – methyl prednisone or Solu-medrol
- Inhaled - asthmatic

Clinical Pearl

- Whenever possible the physician / nurse practitioner will prescribe a topical, nasal spray, eye drops or inhaled dosage before going to an oral route or intravenous route.
- Oral and intravenous routes are usually higher dosages and more likely to have side effects.

Classification of Corticosteroids

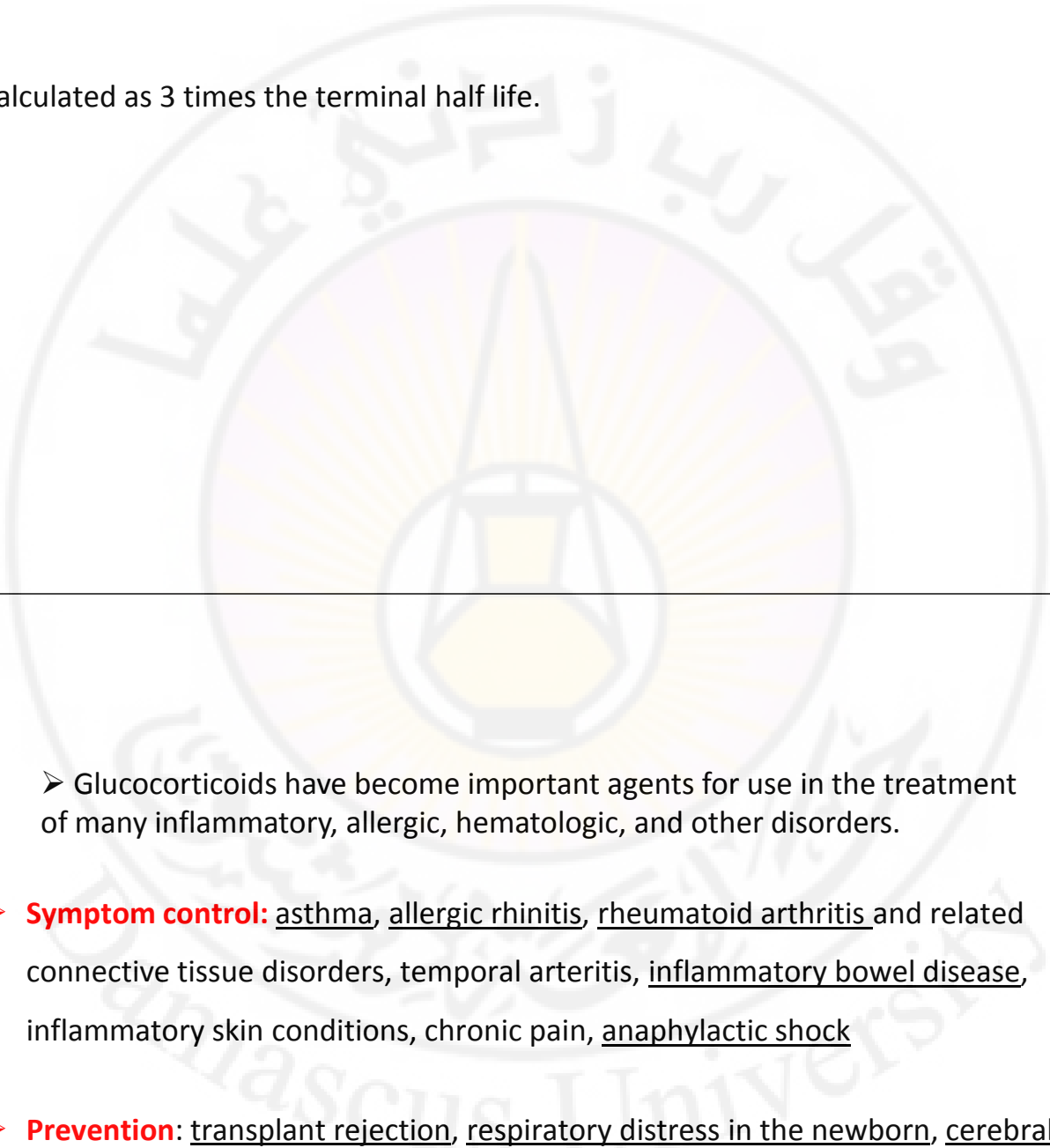
ORAL CORTICOSTEROIDS

Glucocorticoid Effect (dose equivalent)		Mineralocorticoid effect	Duration of effect (in hours)
• SHORT ACTING			
• Cortisone	25mg	++++	8-12 hours
• Hydrocortisone	20mg	++++	8-12 hours
• INTERMEDIATE-ACTING			
• Prednisolone	5mg	++	18-36 hours
• Triamcinolone	4mg	-	18-36 hours
• Methylprednisolone	4mg	-	18-36 hours
• Fludrocortisone	-	++++	24-36 hours
• LONG-ACTING			
• Dexamethasone	750 micrograms	-	36-54 hours
• Betamethasone	750 micrograms	-	36-54 hours

INHALED CORTICOSTEROIDS

	dose equivalent for adverse effects	Time in circulation*
• Beclometasone	1000 micrograms -	19.5 hours
• Budesonide	1000 micrograms -	6.9 hours
• Fluticasone propionate	500 micrograms -	43.2 hours

*calculated as 3 times the terminal half life.

- 
- Glucocorticoids have become important agents for use in the treatment of many inflammatory, allergic, hematologic, and other disorders.
 - **Symptom control:** asthma, allergic rhinitis, rheumatoid arthritis and related connective tissue disorders, temporal arteritis, inflammatory bowel disease, inflammatory skin conditions, chronic pain, anaphylactic shock
 - **Prevention:** transplant rejection, respiratory distress in the newborn, cerebral oedema
 - **Treatment:** certain tumours, hyperkalaemia, some blood disorders
 - **Replacement therapy** in Addison's disease (under-activity of the adrenal cortex).

Diagnosis and Treatment of Disturbed Adrenal Function

- Chronic Adrenocortical Insufficiency (Addison's Disease)
- Acute Adrenocortical Insufficiency
- Congenital Adrenal Hyperplasia
- Cushing's Syndrome
- Aldosteronism
- Corticosteroids and Nonadrenal Disorders
- Use of Glucocorticoids for Diagnostic Purposes

Chronic Adrenocortical Insufficiency (Addison's Disease)

- Is characterized by weakness, fatigue, weight loss, hyperpigmentation, hypotension and inability to maintain the blood glucose level during fasting.
- In primary adrenal insufficiency, about 20–30 mg of hydrocortisone must be given daily, with increased amounts during periods of stress.
- Although hydrocortisone has some mineralocorticoid activity, this must be supplemented by an appropriate amount of a salt-retaining hormone such as fludrocortisone.
- Long-acting synthetic glucocorticoids should not be administered to these patients.

Acute Adrenocortical Insufficiency

- When acute adrenocortical insufficiency is suspected, treatment must be instituted immediately.
- Therapy consists of correction of fluid and electrolyte abnormalities and treatment of precipitating factors in addition to large amounts of parenteral hydrocortisone.

Congenital Adrenal Hyperplasia

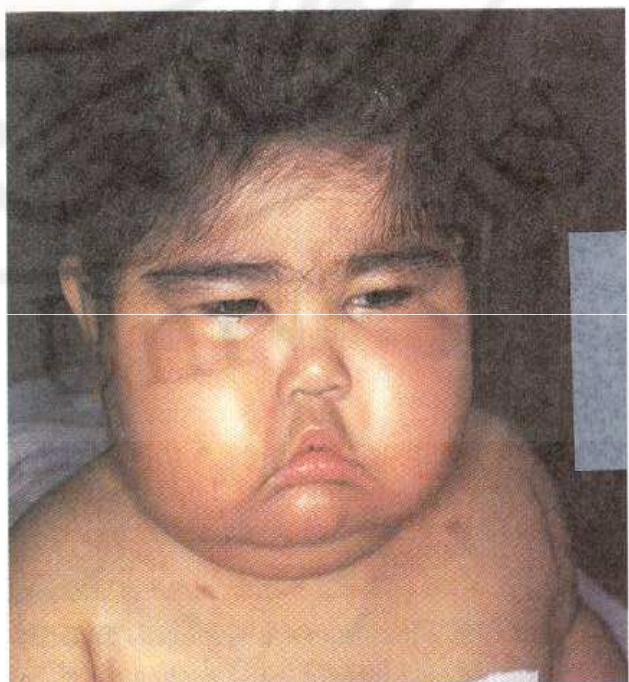
- This group of disorders is characterized by specific defects in the synthesis of cortisol. The most common defect is a decrease in or lack of P450c21 (21-hydroxylase) activity.
- This would lead to a reduction in cortisol synthesis and produce a compensatory increase in ACTH release. The gland becomes hyperplastic and produces abnormally large amounts of precursors such as 17-hydroxyprogesterone that can be diverted to the androgen pathway.
- In pregnancies at high risk for congenital adrenal hyperplasia, fetuses can be protected from genital abnormalities by administration of dexamethasone to the mother.
- However, the most reliable method of detecting this disorder is the increased response of plasma 17-hydroxyprogesterone to ACTH stimulation.

Cushing's Syndrome

- Is usually the result of bilateral adrenal hyperplasia secondary to an ACTH secreting pituitary adenoma but occasionally is due to tumors or ectopic production of ACTH by other tumors.
- The manifestations are those associated with the chronic presence of excessive glucocorticoids.
 - a rounded face and trunk obesity are striking in appearance.
 - The manifestations of protein loss include muscle wasting, thinning,
 - and poor wound healing,
 - and osteoporosis.
 - mental disorders,
 - hypertension,
 - and diabetes.
- Is treated by surgical removal of the tumor producing ACTH or cortisol, irradiation of the pituitary tumor, or resection of one or both adrenals.

Moon Face

High-dose corticosteroid therapy produces a characteristic "moon face" appearance.



Aldosteronism

- Primary aldosteronism usually results from the excessive production of aldosterone by an adrenal adenoma. However, it may also result from abnormal secretion by hyperplastic glands or from a malignant tumor.
- The clinical findings of hypertension, weakness, and tetany are related to the continued renal loss of potassium, which leads to hypokalemia, alkalosis, and elevation of serum sodium concentrations.
- these patients have low (suppressed) levels of plasma renin activity and angiotensin II.
- It may be detected by an increased ratio of plasma aldosterone to renin.
- Patients are generally improved when treated with spironolactone.

Corticosteroids and Nonadrenal Disorders

- The synthetic analogs of cortisol are useful in the treatment of a diverse group of diseases unrelated to any known disturbance of adrenal function.
- The usefulness of corticosteroids in these disorders is a function of their ability to suppress inflammatory and immune responses.
- In general, attempts should be made to bring the disease process under control using medium- to intermediate-acting glucocorticoids such as prednisone and prednisolone.
- Therapy should not be decreased or stopped abruptly.
- The presence of diabetes, peptic ulcer, osteoporosis, and psychologic disturbances should be taken into consideration, and cardiovascular function should be assessed.

Use of Glucocorticoids for Diagnostic Purposes

- It is sometimes necessary to suppress the production of ACTH in order to identify the source of a particular hormone or to establish whether its production is influenced by the secretion of ACTH.
- In these circumstances, it is advantageous to employ a very potent substance such as dexamethasone.
- The **dexamethasone suppression test** is used for the diagnosis of Cushing's syndrome.

Toxicity

- The major undesirable effects of the glucocorticoids are the result of their hormonal actions, which lead to Cushing's syndrome.
- When the glucocorticoids are used for short periods (less than 2 weeks), it is unusual to see serious adverse effects even with moderately large doses.
- However, insomnia, behavioral changes, and acute peptic ulcers are occasionally observed even after only a few days of treatment.

Side Effects

- Moon face, buffalo hump, obese trunk (love handles), acne, weight gain
 - CNS: nervousness, insomnia, depression, aggravation of pre-existing mental disorders
 - Musculoskeletal: long term use can cause osteoporosis, muscle weakness and atrophy
 - GI: peptic ulcer, increased appetite
 - Cardiovascular: fluid retention
 - Ocular: increased intraocular pressure, glaucoma, cataracts
- In general, patients treated with corticosteroids should be on high protein and potassium-enriched diets.

Adrenal Suppression

- When corticosteroids are administered for more than 2 weeks, adrenal suppression may occur.
- If treatment extends over weeks to months, the patient should be given appropriate supplementary therapy.
- It may take 2–12 months for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to function acceptably, and cortisol levels may not return to normal for another 6–9 months.
- The glucocorticoid-induced suppression is not a pituitary problem, and treatment with ACTH does not reduce the time required for the return of normal function.

Contraindications & Cautions

Special Precautions

- Patients receiving these drugs must be monitored carefully for the development of hyperglycemia, glycosuria, sodium retention with edema or hypertension, hypokalemia, peptic ulcer, osteoporosis, and hidden infections.
- The dosage should be kept as low as possible, and intermittent administration (eg, alternate-day) should be employed.

Contraindications

- These agents must be used with great caution in patients with peptic ulcer, heart disease or hypertension with heart failure, certain infectious illnesses such as varicella and tuberculosis, psychoses, diabetes, osteoporosis, or glaucoma.

Interactions (Not a complete list)

- The effects of some drugs and appliances are antagonised: anti-epileptics, anti-diabetics, anti-hypertensives, growth hormone, intra-uterine contraceptive devices.
- The dose of corticosteroids is effectively reduced by:
 - co-administration with antacids, within 2 hours
 - carbamazepine, phenytoin, rifampicin, theophylline
- The dose of corticosteroids is effectively increased by:
 - erythromycin, ketoconazole, itraconazole, ciclosporin, some anti-virals

Antagonists of Adrenocortical Agents

Synthesis Inhibitors & Glucocorticoid Antagonists

Metyrapone

- Metyrapone is a relatively selective inhibitor of steroid synthesis.
- Inhibits 11- hydroxylation, interfering with cortisol and corticosterone synthesis.
- In the presence of a normal pituitary gland, there is a compensatory increase in 11-deoxycortisol secretion.
- This agent has not been widely used for the treatment of Cushing's syndrome. It may be useful in the management of severe manifestations of cortisol excess in conjunction with radiation or surgical treatment.
- It is the only adrenal-inhibiting medication that can be administered to pregnant women with Cushing's syndrome.
- The major adverse effects observed are salt and water retention and hirsutism resulting from androgen synthesis.
- The drug has been withdrawn from the market in the USA.

Aminoglutethimide

- Aminoglutethimide blocks the conversion of cholesterol to pregnenolone and causes a reduction in the synthesis of all hormonally active steroids.
- Aminoglutethimide can be used in conjunction with metyrapone or ketoconazole to reduce steroid secretion in patients with Cushing's syndrome.
- It has been shown to enhance the metabolism of dexamethasone.

Ketoconazole

- Ketoconazole, an antifungal imidazole derivative, is a potent and rather nonselective inhibitor of adrenal and gonadal steroid synthesis.
- Its inhibitory effects on steroid biosynthesis are seen only at higher doses than that needed to treat fungal infections.
- This compound inhibits P450c17, and P450c11 enzymes required for steroid hormone synthesis.
- Ketoconazole has been used for the treatment of patients with Cushing's syndrome due to several causes.

Mifepristone

- This compound is a glucocorticoid receptor antagonist.
- High doses of mifepristone exert antiglucocorticoid activity by blocking the glucocorticoid receptors.
- To date, the application of mifepristone can only be recommended for inoperable patients with ectopic ACTH secretion or adrenal carcinoma who have failed to respond to other therapeutic manipulations.

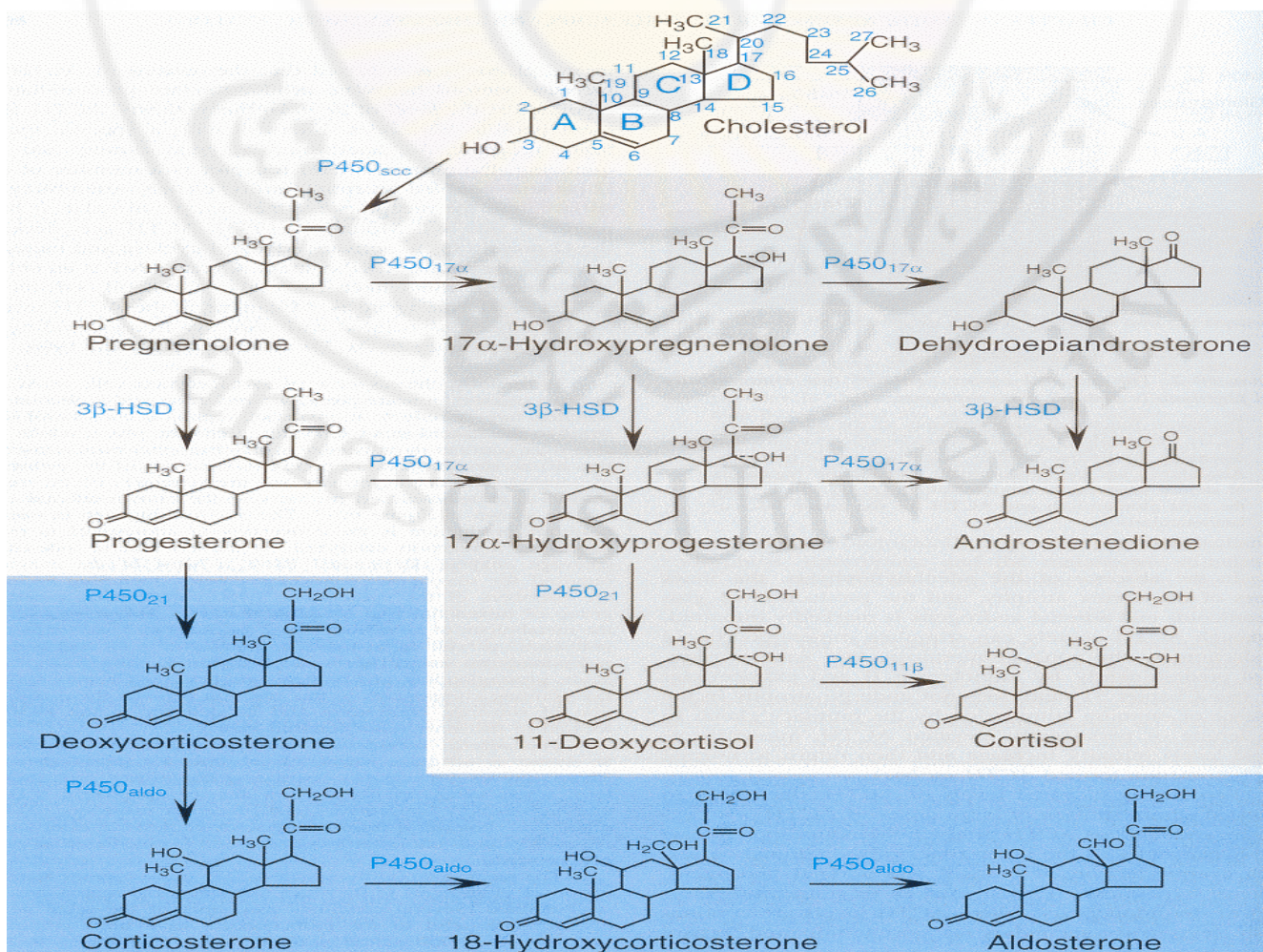
Mitotane

- Mitotane has adrenolytic properties.
- About one-third of patients with adrenal carcinoma show a reduction in tumor mass.
- In 80% of patients, the toxic effects are sufficiently severe to require dose reduction.
- The drug has been withdrawn from the market in the USA.

Trilostane

➤ Trilostane is a 17 hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor that interferes with the synthesis of adrenal and gonadal hormones and is comparable to aminoglutethimide.

➤ Its side effects are predominantly gastrointestinal.



Mineralocorticoids **(Aldosterone, Deoxycorticosterone, Fludrocortisone)**

- The most important mineralocorticoid in humans is aldosterone.
- However, small amounts of deoxycorticosterone (DOC) are also formed and released.
- Fludrocortisone, a synthetic corticosteroid, is the most commonly prescribed salt-retaining hormone.

Aldosterone

- The rate of aldosterone secretion is subject to several influences.
- ACTH produces a moderate stimulation of its release, but this effect is not sustained for more than a few days in the normal individual.
- Although aldosterone is no less than one third as effective as cortisol in suppressing ACTH, the quantities of aldosterone produced by the adrenal cortex and its plasma concentrations are insufficient to participate in any significant feedback control of ACTH secretion.
- In the absence of ACTH, aldosterone secretion falls to about half the normal rate, indicating that other factors, eg, angiotensin, are able to maintain and perhaps regulate its secretion.

Physiologic & Pharmacologic Effects

- Aldosterone and other steroids with mineralocorticoid properties promote the reabsorption of sodium from the distal convoluted and cortical collecting renal tubules, loosely coupled to the excretion of potassium and hydrogen ion.
- Excessive levels of aldosterone produced by tumors or overdosage with synthetic mineralocorticoids lead to hypernatremia, hypokalemia, metabolic alkalosis, increased plasma volume, and hypertension.
- Mineralocorticoids act by binding to the mineralocorticoid receptor in the cytoplasm of target cells, especially principal cells of the distal convoluted and collecting tubules of the kidney.

Deoxycorticosterone (DOC)

- DOC, serves as a precursor of aldosterone. Its half-life when injected into the human circulation is about 70 minutes.
- The control of its secretion differs from that of aldosterone in that the secretion of DOC is primarily under the control of ACTH.

Fludrocortisone

- Is a potent steroid with both glucocorticoid and mineralocorticoid activity, is the most widely used mineralocorticoid.
- Used in the treatment of adrenocortical insufficiency associated with mineralocorticoid deficiency.

Mineralocorticoid Antagonists

- In addition to agents that interfere with aldosterone synthesis, there are steroids that compete with aldosterone for binding sites and decrease its effect peripherally.

Spironolactone

- Its onset of action is slow, and the effects last for 2–3 days after the drug is discontinued.
- It is used in the treatment of primary aldosteronism.
- This agent is also useful in preparing these patients for surgery.
- Spironolactone is also an androgen antagonist and as such is used in treatment of hirsutism in women.
- Spironolactone can be used also as a diuretic. The drug has benefits in heart failure greater than those predicted from its diuretic effects alone.
- Adverse effects of spironolactone include hyperkalemia, cardiac arrhythmia, menstrual abnormalities, sedation, headache, gastrointestinal disturbances, and skin rashes.

The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. It is a circular emblem with a central yellow sunburst and a stylized building. The text "جامعة دمشق" (University of Damascus) is written in Arabic script around the top half, and "Damascus University" is written in English around the bottom half.

Oral Antidiabetic Agents

Dr. Shadi HOMSI

20/ 3/2016

Oral Antidiabetic Agents

- Four categories of oral antidiabetic agents are now available:
- insulin secretagogues (sulfonylureas, meglitinides, D-phenylalanine derivatives),
 - biguanides,
 - thiazolidinediones,
 - alpha- glucosidase inhibitors.

Oral Antidiabetic Agents

- The sulfonylureas and biguanides have been available the longest and are the traditional initial treatment choice for type 2 diabetes.
- Novel classes of rapidly acting insulin secretagogues, the D-phenylalanine derivatives and meglitinides, are alternatives to the short-acting sulfonylurea, tolbutamide.
- The thiazolidinediones are very effective agents that reduce insulin resistance.
- alpha-Glucosidase inhibitors have a relatively weak antidiabetic effect and significant adverse effects, and they are used primarily as adjunctive therapy in individuals who cannot achieve their glycemic goals with other medications.

Insulin Secretagogues

Sulfonylureas

Mechanism of Action

- The major action of sulfonylureas is to increase insulin release from the pancreas.
- Two additional mechanisms of action have been proposed:
 - a reduction of serum glucagon levels
 - and closure of potassium channels in extra pancreatic tissues (is of unknown clinical significance).

Regulation of Insulin Release in Humans

➤ **Stimulants of insulin release**

- Glucose, mannose
- Leucine
- Vagal stimulation
- Sulfonylureas

➤ **Amplifiers of glucose-induced insulin release**

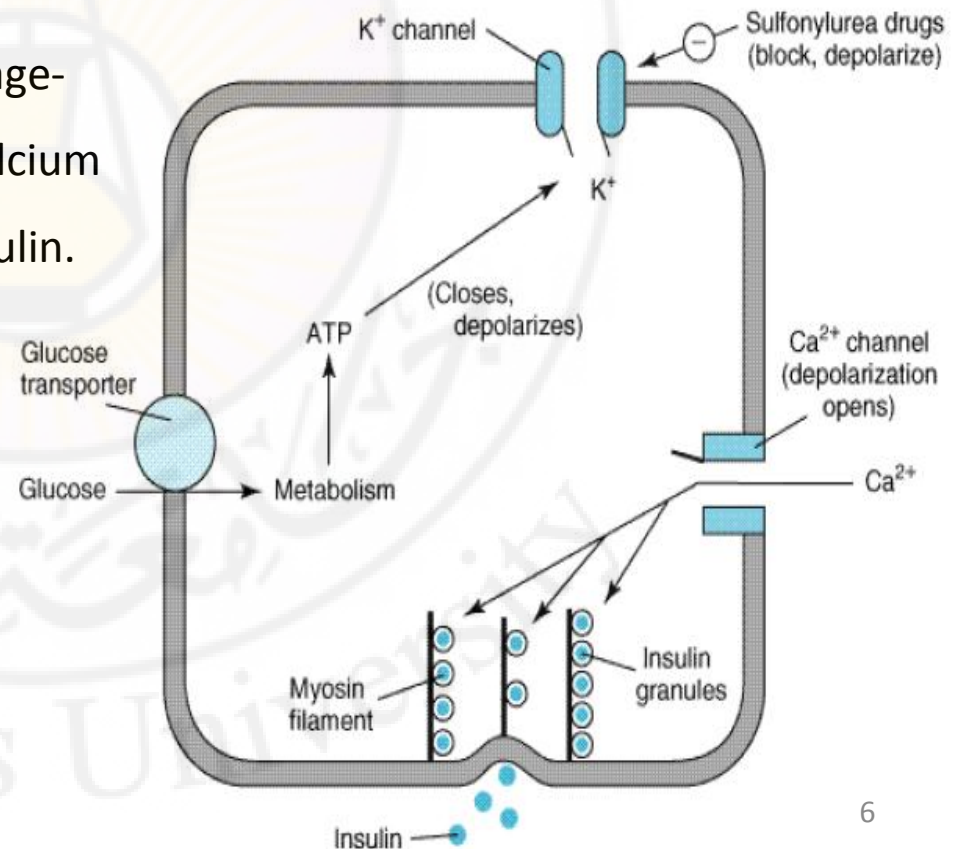
- Enteric hormones:
 - Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
 - Gastrin inhibitory peptide
 - Cholecystokinin
 - Secretin, gastrin
- Neural amplifiers:
 - beta-Adrenoceptor stimulation
- Amino acids:
 - Arginine

➤ **Inhibitors of insulin release**

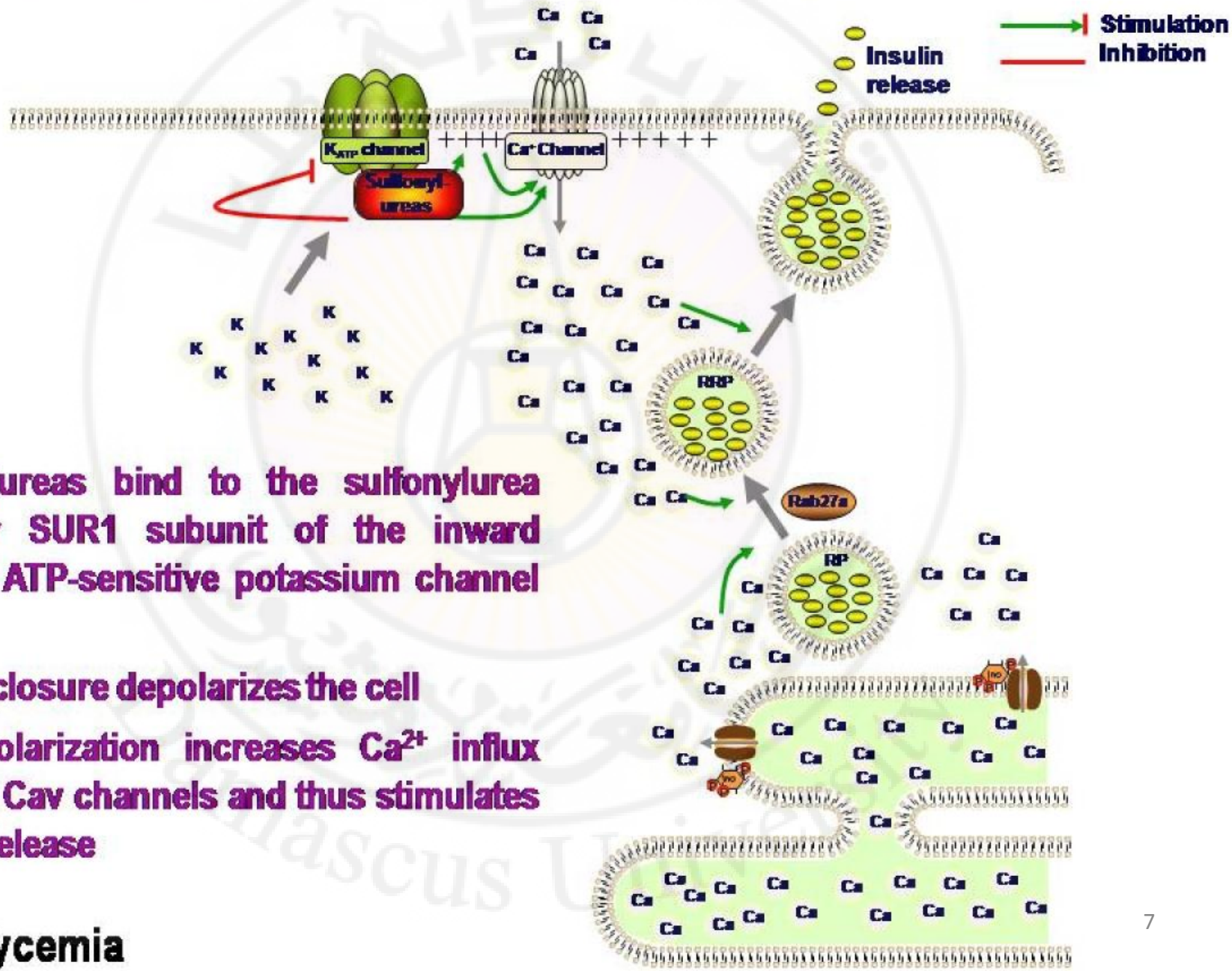
- Neural: alpha-Sympathomimetic effect of catecholamines
- Humoral: Somatostatin
- Drugs: Diazoxide, phenytoin, vinblastine, colchicine

Insulin Release from Pancreatic B Cells

- Sulfonylureas bind to a high-affinity sulfonylurea receptor that is associated with a B cell inward rectifier ATP-sensitive potassium channel.
- Binding of a sulfonylurea inhibits the efflux of potassium ions through the channel and results in depolarization.
- Depolarization, in turn, opens a voltage-gated calcium channel and results in calcium influx and the release of preformed insulin.



Sulfonylureas increase insulin release



Sulfonylureas bind to the sulfonylurea receptor SUR1 subunit of the inward rectifier ATP-sensitive potassium channel Kir6.2

- K_{ATP} closure depolarizes the cell
- Depolarization increases Ca^{2+} influx through Cav channels and thus stimulates insulin release

Hypoglycemia

Reduction of Serum Glucagon Concentrations

- Chronic administration of sulfonylureas to type 2 diabetics reduces serum glucagon levels, which may contribute to the hypoglycemic effect of the drugs.
- The mechanism for this suppressive effect of sulfonylureas on glucagon levels is unclear but appears to involve indirect inhibition due to enhanced release of both insulin and somatostatin, which inhibit A cell secretion.

Potassium Channel Closure in Extrapancreatic Tissues

- Insulin secretagogues bind to sulfonylurea receptors in potassium channels in extrapancreatic tissues but the binding affinity varies among the drug classes and is much less avid than for the B cell receptors.
- The clinical significance of extrapancreatic binding is not known.

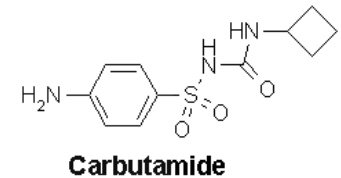
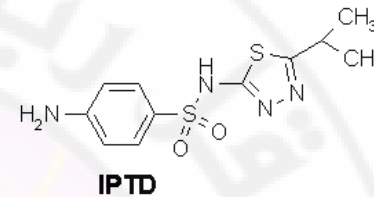
Efficacy & Safety of the Sulfonylureas

- They are conventionally divided into first-generation and second-generation agents, which differ primarily in their potency and adverse effects.
- The second-generation agents become generic and less expensive, so the earlier compounds (first-generation sulfonylureas) probably will be discontinued.

Sulfonylureas :

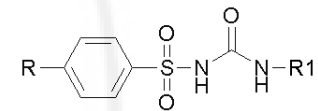
stimulate β cells to produce more insulin

- Rel. Potency $\downarrow$
- 1st generation
 - (1) Orinase (tolbutamide)
 - (3) Tolinase (tolazamide)
 - (6) Diabinese (chlorpropamide)
 - $\therefore$ may become dislodged $\rightarrow$ delayed activity
 - 2nd generation
 - (75) Glucotrol (glipizide)
 - (150) Glucotrol XL (ex. rel. glipizide)
 - (150) Micronase, Diabeta (glyburide)
 - (250) Glynase (micronized glyburide)
 - (350) Amaryl (glimepiride)

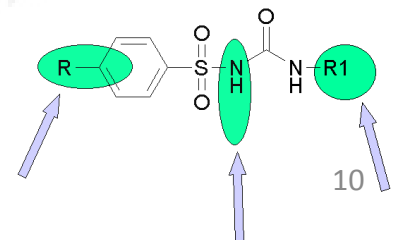


2-(p-aminobenzenesulfonamido)-5-isopropyl -thiadiazole (**IPTD**) was used in treatment of typhoid fever in 1940's $\rightarrow$ hypoglycemia

Currently > 12,000



name	R	R1
Tolbutamide	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
Chlorpropamide	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
Tolazamide	-CH ₃	-N(CH ₂) ₈
Acetohexamide	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
Glyburide	-Cl	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
Glipizide	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
Glimepiride	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃



*Hydroxylation of the aromatic ring appears to be the most favored metabolic pathway

*Hydroxylated derivatives have much lower hypoglycemic activity

First-Generation Sulfonylureas

➤ **Tolbutamide**

- Its duration of effect is relatively short, with an elimination half-life of 4–5 hours.
- Because of its short half-life, it is the safest sulfonylurea for use in elderly diabetics.
- Prolonged hypoglycemia has been reported rarely.

➤ **Chlorpropamide**

- has a half-life of 32 hours and is slowly metabolized in the liver to products that retain some biologic activity.
- is contraindicated in patients with hepatic or renal insufficiency.
- Prolonged hypoglycemic reactions are more common in elderly patients, and the drug is contraindicated in this group.

➤ **Tolazamide**

- is comparable to chlorpropamide in potency but has a shorter duration of action.
- is more slowly absorbed than the other sulfonylureas. Its half-life is about 7 h.
- is metabolized to several compounds that retain hypoglycemic effects.

Second-Generation Sulfonylureas

- The second-generation sulfonylureas are more frequently prescribed than the first generation agents because they have fewer adverse effects and drug interactions.
- These potent sulfonylurea compounds - glyburide, glipizide, and glimepiride - should be used with caution in patients with cardiovascular disease or in elderly patients, in whom hypoglycemia would be especially dangerous.
- **Glyburide**
 - is metabolized in the liver into products with very low hypoglycemic activity.
 - has few adverse effects other than its potential for causing hypoglycemia.
 - is contraindicated in the presence of hepatic impairment and in patients with renal insufficiency.

➤ Glipizide

- Has the shortest half-life (2–4 hours) of the more potent agents, therefore, glipizide is much less likely than glyburide to produce serious hypoglycemia.
- For maximum effect in reducing postprandial hyperglycemia, this agent should be ingested 30 minutes before breakfast.
- Glipizide therapy is contraindicated in patients with significant hepatic or renal impairment, who would therefore be at high risk for hypoglycemia.

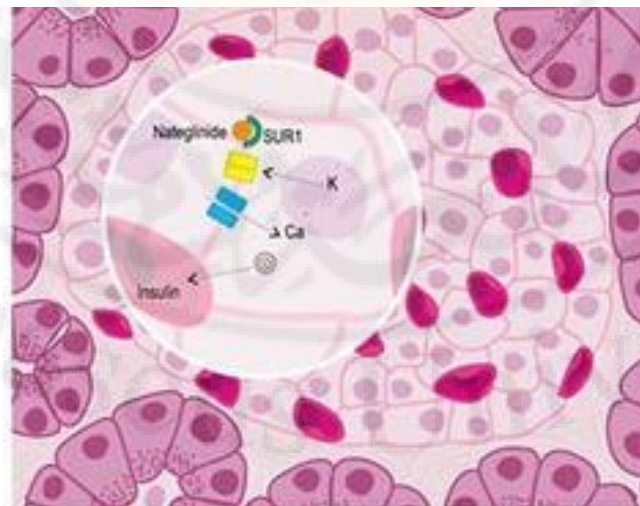
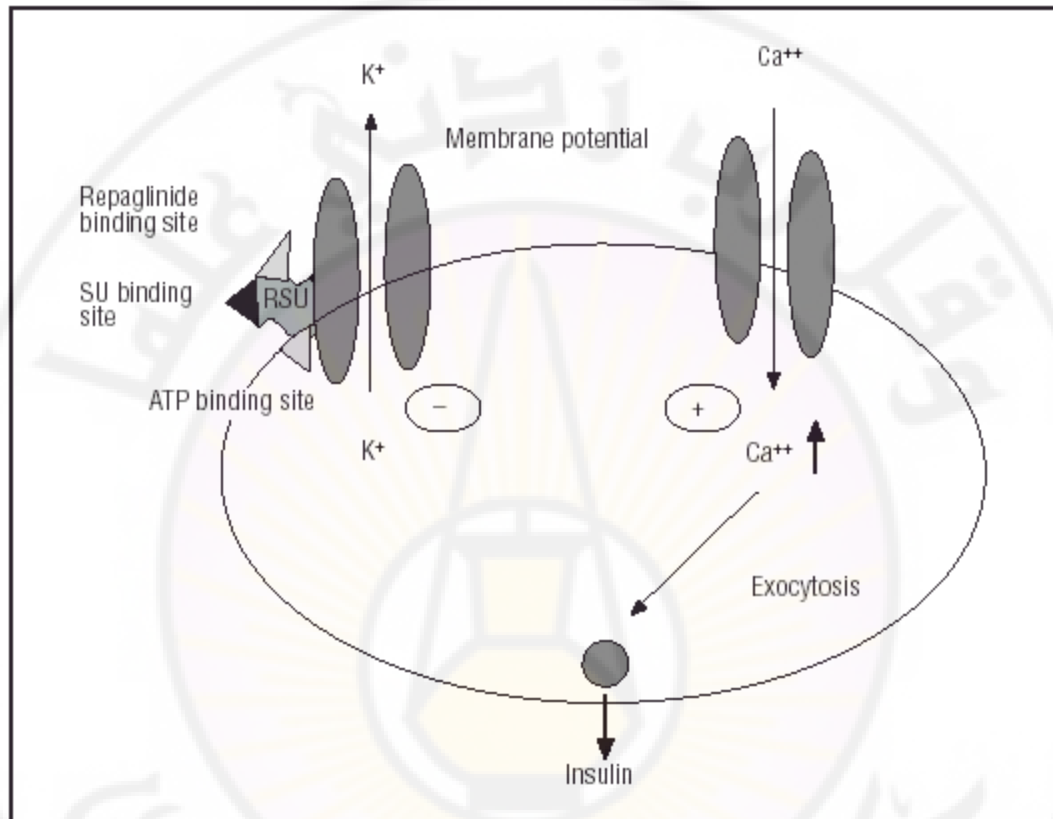
➤ Glimepiride

- Is approved for once-daily use as monotherapy or in combination with insulin.
- Lowers blood glucose with the lowest dose of any sulfonylurea compound.
- It has a long duration of effect, allowing once-daily dosing and thereby improving compliance.
- It is completely metabolized by the liver to inactive products.

Insulin Secretagogues

Meglitinides

- The meglitinides are a relatively new class of insulin secretagogues.
- Repaglinide, the first member of the group.
- These drugs modulate B cell insulin release by regulating potassium efflux through the potassium channels.
- There is overlap with the sulfonylureas in their molecular sites of action since the meglitinides have two binding sites in common with the sulfonylureas and one unique binding site.
- Unlike the sulfonylureas, they have no direct effect on insulin exocytosis.



➤ Repaglinide

- Has a very fast onset of action, with a peak concentration and peak effect within approximately 1 hour after ingestion, but the duration of action is 5–8 hours.
- It is hepatically cleared by CYP3A4 with a plasma half-life of 1 hour.
- Because of its rapid onset, repaglinide is indicated for use in controlling postprandial glucose excursions.
- It should be taken just before each meal; hypoglycemia is a risk if the meal is delayed or skipped or contains inadequate carbohydrate.
- It should be used cautiously in individuals with renal and hepatic impairment.
- It is approved as monotherapy or in combination with biguanides.

Insulin Secretagogue

D-Phenylalanine Derivative

➤ Nateglinide,

- Is a D-phenylalanine derivative, is the latest insulin secretagogue to become clinically available.
- Stimulates very rapid and transient release of insulin from B cells through closure of the ATP-sensitive K⁺ channel.
- May have a special role in the treatment of individuals with isolated postprandial hyperglycemia, but it has minimal effect on overnight or fasting glucose levels.
- Nateglinide is ingested just prior to meals.
- The overall duration of action is less than 4 hours.
- It is efficacious when given alone or in combination with nonsecretagogue oral agents (such as metformin).

➤ **Nateglinide,**

- Nateglinide amplifies the insulin secretory response to a glucose load but has a markedly diminished effect in the presence of normoglycemia.
- The incidence of hypoglycemia may be the lowest of all the secretagogues, and it has the advantage of being safe in individuals with very reduced renal function.

Biguanides

- Metformin is the only biguanide used for the treatment of type 2 diabetes .
- Phenformin (an older biguanide) was discontinued in the USA because of its association with lactic acidosis and because there was no documentation of any long-term benefit from its use.

Metabolism & Excretion

- Metformin has a half-life of 1.5–3 hours, is not bound to plasma proteins, is not metabolized, and is excreted by the kidneys as the active compound.
- As a consequence of metformin's blockade of gluconeogenesis, the drug may impair the hepatic metabolism of lactic acid.
- In patients with renal insufficiency, biguanides accumulate and thereby increase the risk of lactic acidosis, which appears to be a dose-related complication.

Biguanides

Mechanisms of Action

- A full explanation of the biguanides' mechanism of action remains elusive.
- These agents are therefore more appropriately termed "euglycemic" agents.
- Currently proposed mechanisms of action include:
 - (1) direct stimulation of glycolysis in tissues;
 - (2) reduced hepatic gluconeogenesis;
 - (3) slowing of glucose absorption from the GIT;
 - and (4) reduction of plasma glucagon levels.

Clinical Use

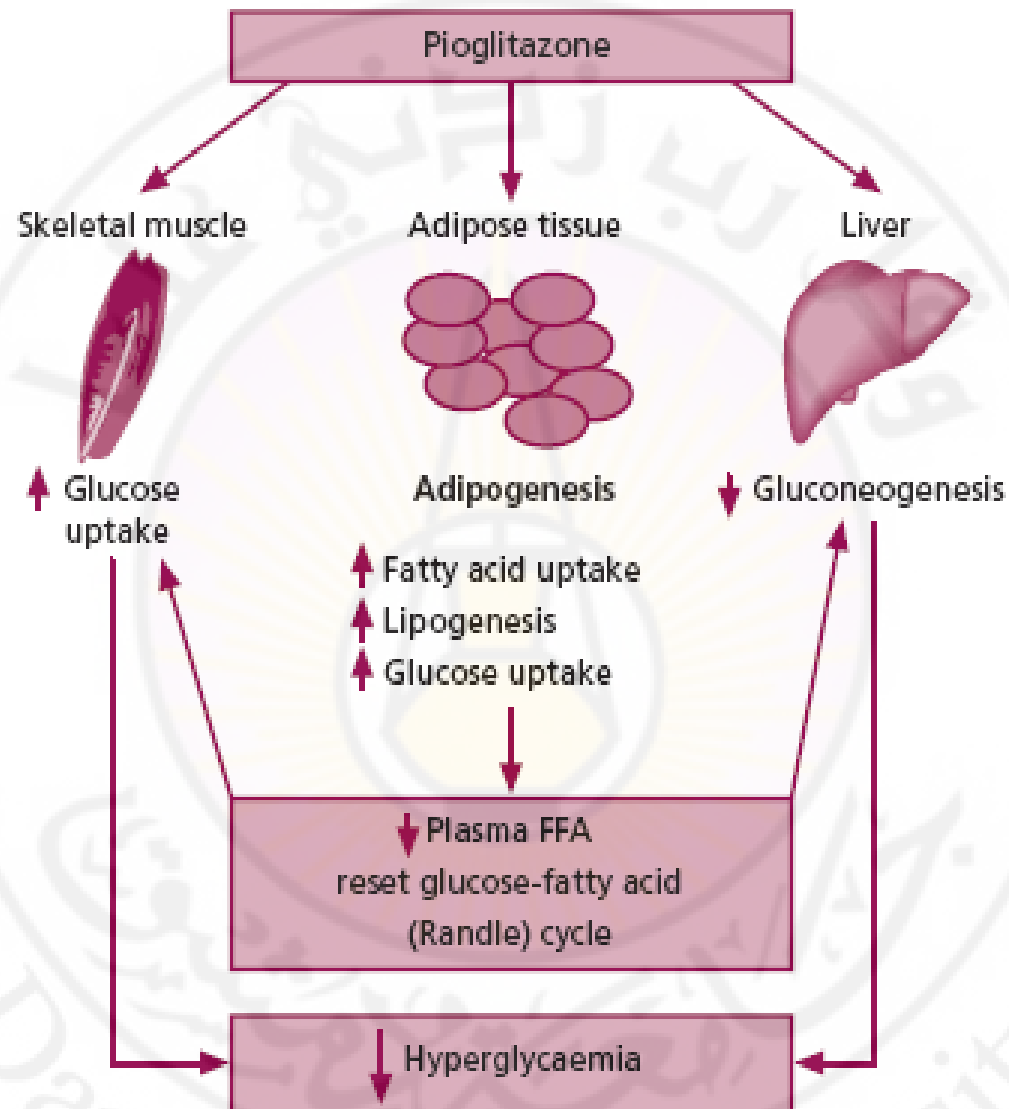
- Biguanides have been most often prescribed for patients whose hyperglycemia is due to ineffective insulin action, ie, insulin resistance syndrome.
- Metformin does not increase weight or provoke hypoglycemia, it offers obvious advantages over insulin or sulfonylureas in treating hyperglycemia in such individuals.
- Metformin therapy decreases the risk of macrovascular as well as microvascular disease; this is in contrast to the other therapies.
- Metformin is efficacious in preventing the new onset of type 2 diabetes in middle-aged, obese individuals with impaired glucose tolerance and fasting hyperglycemia.

Toxicities

- The most frequent toxic effects of metformin are gastrointestinal (anorexia, nausea, vomiting, abdominal discomfort, diarrhea).
- Absorption of vitamin B12 appears to be reduced during long-term metformin therapy.
- In the absence of hypoxia or renal or hepatic insufficiency, lactic acidosis is less common with metformin therapy than with phenformin therapy.
- Biguanides are contraindicated in patients with renal disease, alcoholism, hepatic disease, because of an increased risk of lactic acidosis induced by biguanide drugs in the presence of these diseases.

Thiazolidinediones

- Thiazolidinediones (Tzds) act to decrease insulin resistance.
- Their primary action is the nuclear regulation of genes involved in glucose and lipid metabolism and adipocyte differentiation.
- Tzds are ligands of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ), part of the steroid and thyroid superfamily of nuclear receptors.
- These PPAR receptors are found in muscle, fat, and liver.
- In addition to targeting adipocytes, myocytes, and hepatocytes, Tzds also have significant effects on vascular endothelium, the immune system, the ovaries, and tumor cells. Some of these responses may be independent of the PPAR- γ pathway.
- In persons with diabetes, a major site of Tzd action is adipose tissue, where the drug promotes glucose uptake and utilization and modulates synthesis of lipid hormones or cytokines and other proteins involved in energy regulation.



Key: FFA = free fatty acids

Adapted with permission from Bailey CJ, Feher MD, Therapies for Diabetes, Sherborne Gibbs, Birmingham UK, 2004

➤ Two thiazolidinediones are currently available: pioglitazone and rosiglitazone.

➤ **Pioglitazone**

- It is absorbed within 2 hours of ingestion; although food may delay uptake, total bioavailability is not affected.
- Pioglitazone may be taken once daily.
- The TGs lowering effect is more significant than that observed with rosiglitazone.
- Pioglitazone is approved as a monotherapy and in combination with metformin, sulfonylureas, and insulin for the treatment of type 2 diabetes.

➤ **Rosiglitazone**

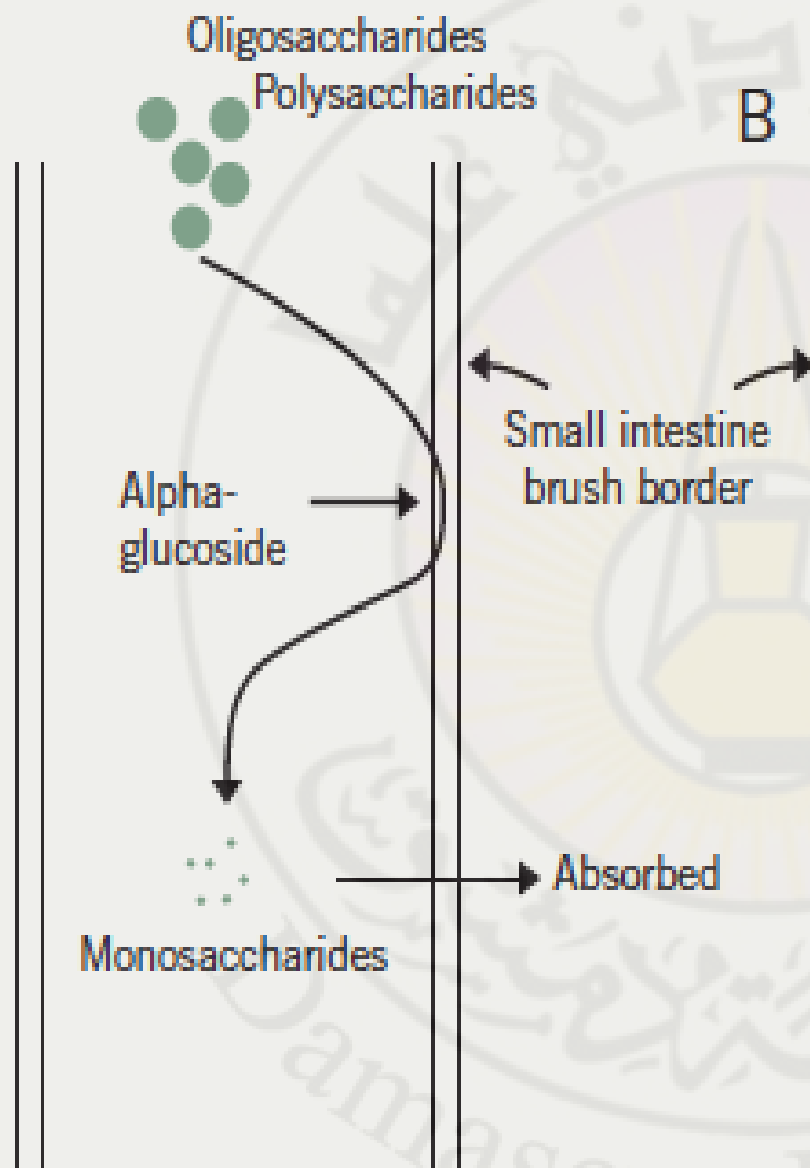
- Is rapidly absorbed and highly protein bound.
- It is administered once or twice daily.
- The drug is approved for use in type 2 diabetes as monotherapy or in combination with a biguanide or sulfonylurea.

- Tzds are considered "euglycemics" and are efficacious in about 70% of new users.
- Individuals experiencing secondary failure to other oral agents should benefit from the addition (rather than substitution) of a Tzd.
- Because their mechanism of action involves gene regulation, the Tzds have a slow onset and offset of activity over weeks or even months.
- Combination therapy with sulfonylureas and insulin can lead to hypoglycemia and may require dosage adjustment.
- An adverse effect common to both Tzds is fluid retention especially when used in combination with insulin or insulin secretagogues.
- Many users have a dose-related weight gain, which may be fluid-related.
- These agents should not be used during pregnancy, in the presence of significant liver disease, or if there is a concurrent diagnosis of heart failure.

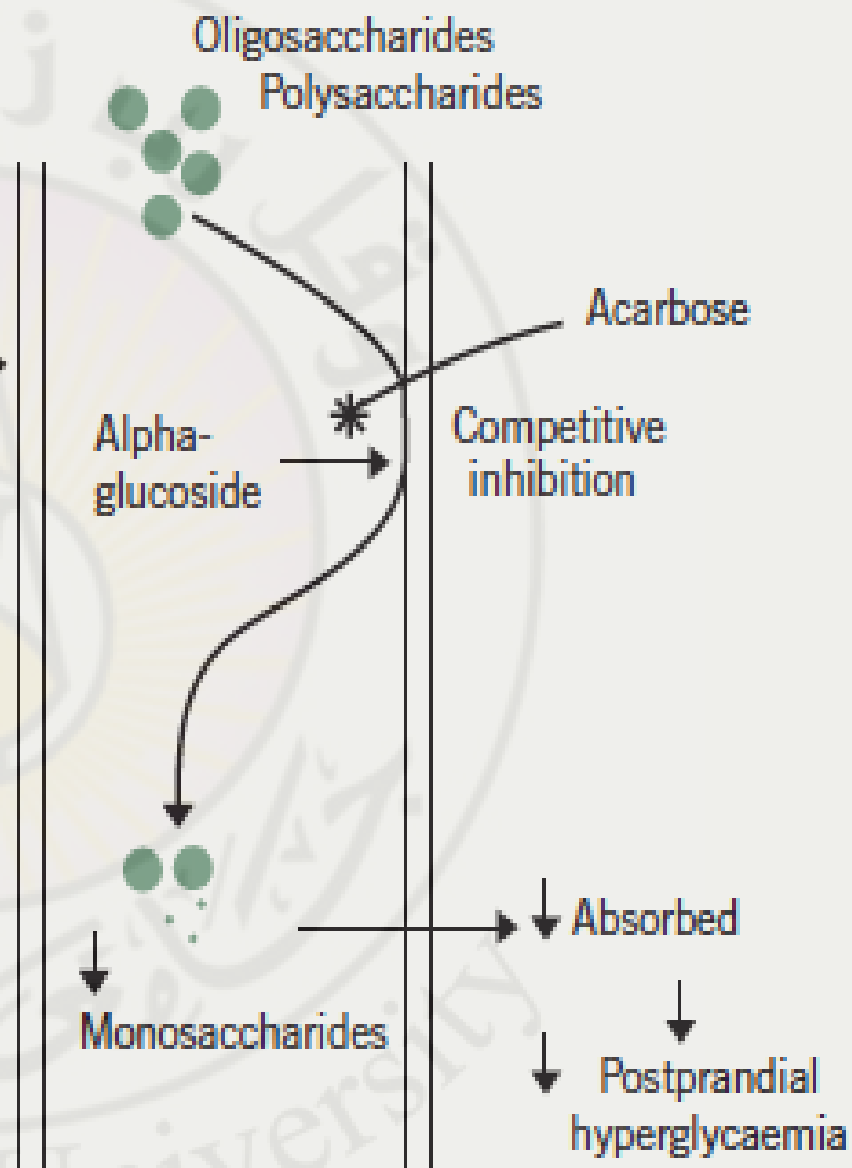
Alpha Glucosidase Inhibitors

- Only monosaccharides, such as glucose and fructose, can be transported out of the intestinal lumen and into the bloodstream.
- The digestion of complex starches, oligosaccharides, and disaccharides is facilitated by enteric enzymes, including pancreatic α -amylase, and α -glucosidases.
- Acarbose and miglitol are competitive inhibitors of the intestinal α -glucosidases and reduce the postprandial digestion and absorption of starch and disaccharides, thereby lowering postmeal glycemic excursions as much as 45–60 mg/dL.
- Acarbose and miglitol are taken just prior to ingesting the first portion of each meal.
- Although the binding affinity of the two compounds differs, acarbose and miglitol both target the α -glucosidases: sucrase, maltase, glycoamylase, dextranase.

A



B

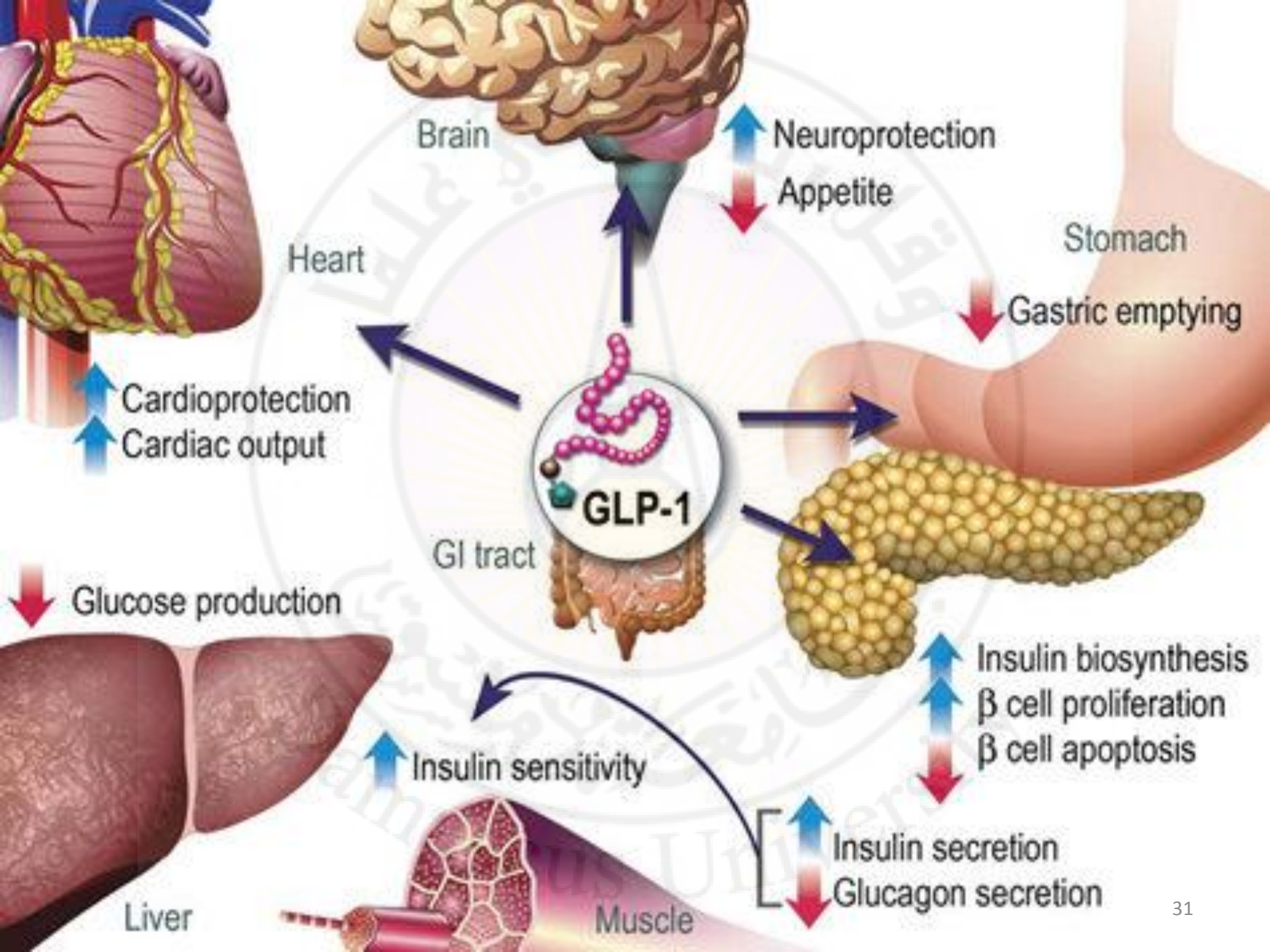


- Prominent adverse effects include diarrhea, and abdominal pain and result from the appearance of undigested carbohydrate in the colon that is then fermented.
- Although not a problem with monotherapy or combination therapy with a biguanide, hypoglycemia may occur with concurrent sulfonylurea treatment.
- Hypoglycemia should be treated with glucose (dextrose) and not sucrose, whose breakdown may be blocked.
- These drugs are contraindicated in patients with inflammatory bowel disease or any intestinal condition that could be worsened by gas and distention.
- Diabetes prevention may become a further indication for this class of medications.

Combination Therapy with Oral Antidiabetic Agents & Insulin

Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

- Bedtime insulin has been suggested as an adjunct to oral antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes who have not responded to maximal oral therapy.
- Clinical practice has evolved to include sulfonylureas, meglitinides, D-phenylalanine derivatives, biguanides, thiazolidinediones, or alpha-glucosidase inhibitors given in conjunction with insulin.
- Individuals unable to achieve glycemic control with bedtime insulin generally require full insulin replacement and multiple daily injections of insulin.
- When oral agents are added to the regimen of someone already taking insulin, the blood glucose should be closely monitored and the insulin dosage decreased as needed to avoid hypoglycemia.



Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, and sitagliptin.)

1. Mechanism of action:

- These drugs inhibit the enzyme DPP-4, which is responsible for the inactivation of incretin hormones such as GLP-1.
- Prolonging the activity of incretin hormones increases insulin release in response to meals and reduces inappropriate secretion of glucagon.
- DPP-4 inhibitors may be used as monotherapy or in combination with sulfonylureas, metformin, TZDs, or insulin.
- *Unlike incretin mimetics, these drugs do not cause satiety, or fullness, and are weight neutral.*

2. Pharmacokinetics and fate:

- The DPP-4 inhibitors are well absorbed after oral administration.
- Food does not affect the extent of absorption.
- *Alogliptin and sitagliptin are mostly excreted unchanged in the urine.*
- *Saxagliptin is metabolized via CYP450 3A4/5 to an active metabolite.*
- The primary route of elimination for *saxagliptin and the metabolite is renal*.
- *Linagliptin* is primarily eliminated via the enterohepatic system.
- All DPP-4 inhibitors except linagliptin require dosage adjustments in renal dysfunction.

3. Adverse effects:

- In general, DPP-4 inhibitors are well tolerated, with the most common adverse effects being nasopharyngitis and headache.
- Strong inhibitors of CYP450 3A4/5, such as *ritonavir, atazanavir, itraconazole, and clarithromycin*, may increase levels of *saxagliptin*. Therefore, reduced doses of saxagliptin should be used.

Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors (Canagliflozin and dapagliflozin)

1. Mechanism of action:

- The sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) is responsible for reabsorbing filtered glucose in the tubular lumen of the kidney.
- By inhibiting SGLT2, these agents
 - decrease reabsorption of glucose, increase urinary glucose excretion, and lower blood glucose.
 - decreases reabsorption of sodium and causes osmotic diuresis. Therefore, SGLT2 inhibitors may reduce systolic blood pressure. However, they are not indicated for the treatment of hypertension.

2. Pharmacokinetics and fate:

- Given once daily in the morning.
- *Canagliflozin should be taken before the first meal of the day.*
- Both drugs are mainly metabolized by glucuronidation to inactive metabolites.
- While the primary route of excretion for *canagliflozin* is via the feces, about one-third of a dose is renally eliminated.
- These agents should be avoided in patients with renal dysfunction.

3. Adverse effects:

- The most common adverse effects are female genital mycotic infections (for example, candidiasis), urinary tract infections, and urinary frequency.
 - Hypotension has also occurred, particularly in the elderly or patients on diuretics.
- Thus, volume status should be evaluated prior to starting these agents.

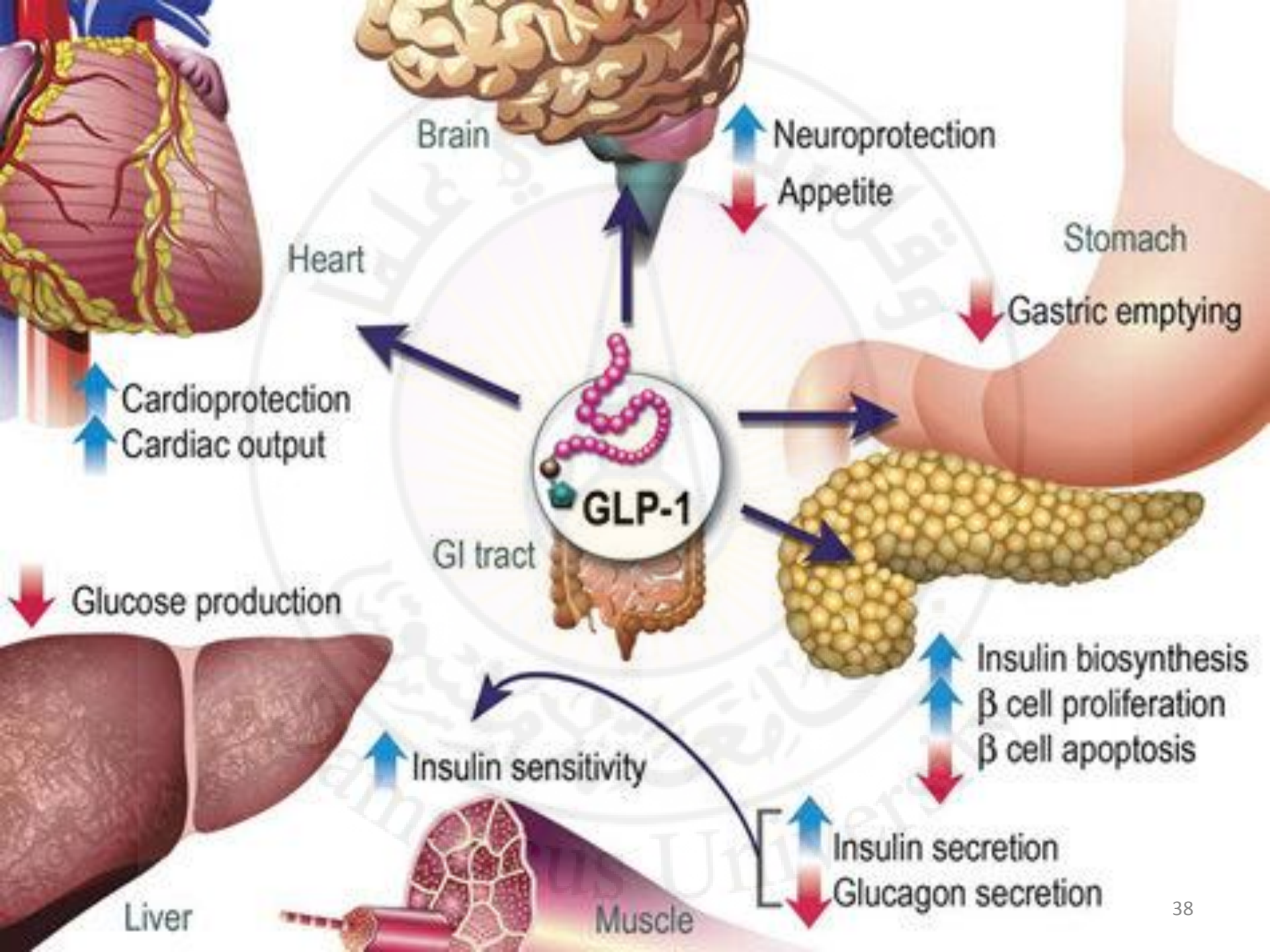
Combination Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus

- There is no indication for combining insulin with insulin secretagogues in individuals with type 1 diabetes.
- Type 1 diabetics with diets very high in starch may benefit from the addition of alpha-glucosidase inhibitors, but this is not typically practiced.

Glucagon

Chemistry & Metabolism

- Glucagon is synthesized in the A cells of the pancreatic islets of Langerhans.
- Glucagon is a peptide consisting of a single chain of 29 amino acids.
- Glucagon is extensively degraded in the liver and kidney as well as in plasma, and at its tissue receptor sites.
- Its half-life in plasma is between 3 and 6 minutes, which is similar to that of insulin.
- The intestinal cells secrete enteroglucagon, a family of glucagon-like peptides, along with glucagon-like peptides 1 and 2 (GLP-1 and GLP-2).
- A derivative of GLP-1 **Exenatide** is a potent stimulant of insulin release and has been termed "insulinotropin".
- It has been considered as a potential therapeutic agent in type 2 diabetes.
- However, it requires continuous subcutaneous infusion to produce a sustained lowering of both fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetic patients; therefore, its clinical usefulness is limited.



Pharmacologic Effects of Glucagon

Metabolic Effects

- The first six amino acids at the amino terminal of the glucagon molecule bind to specific receptors on liver cells.
- This leads to a Gs protein-linked increase in adenylyl cyclase activity and the production of cAMP, which facilitates catabolism of stored glycogen and increases gluconeogenesis and ketogenesis.
- The immediate pharmacologic result of glucagon infusion is to raise blood glucose at the expense of stored hepatic glycogen.
- There is no effect on skeletal muscle glycogen, presumably because of the lack of glucagon receptors on skeletal muscle.
- Pharmacologic amounts of glucagon cause release of insulin from normal pancreatic B cells, catecholamines from pheochromocytoma, and calcitonin from medullary carcinoma cells.

Cardiac Effects

- Glucagon has a potent inotropic and chronotropic effect on the heart, mediated by the cAMP mechanism.
- Thus, it produces an effect very similar to that of β -adrenoceptor agonists without requiring functioning β -receptors.

Effects on Smooth Muscle

- Large doses of glucagon produce profound relaxation of the intestine.
- In contrast to the above effects of the peptide, this action on the intestine may be due to mechanisms other than adenylyl cyclase activation.

Clinical Uses

Severe Hypoglycemia

- The major use of glucagon is for emergency treatment of severe hypoglycemic reactions in patients with type 1 diabetes when unconsciousness precludes oral feedings and use of intravenous glucose is not possible.
- Recombinant glucagon is currently available in 1 mg vials for parenteral use.
- Nasal sprays have been developed for this purpose.

Beta-Blocker Poisoning

- Glucagon is sometimes useful for reversing the cardiac effects of an overdose of beta-blocking agents because of its ability to increase cAMP production in the heart.

Adverse Reactions

- Transient nausea and occasional vomiting can result from glucagon administration.
- These are generally mild, and glucagon is relatively free of severe adverse reactions.

Eplerenone,

- a new aldosterone antagonist, has been approved for the treatment of hypertension.
- This aldosterone receptor antagonist is somewhat more selective than spironolactone and has no reported effects on androgen receptors.
- The most common toxicity is hyperkalemia but this is usually mild.

Drospirenone,

- a progestin in a new oral contraceptive, also antagonizes the effects of aldosterone.

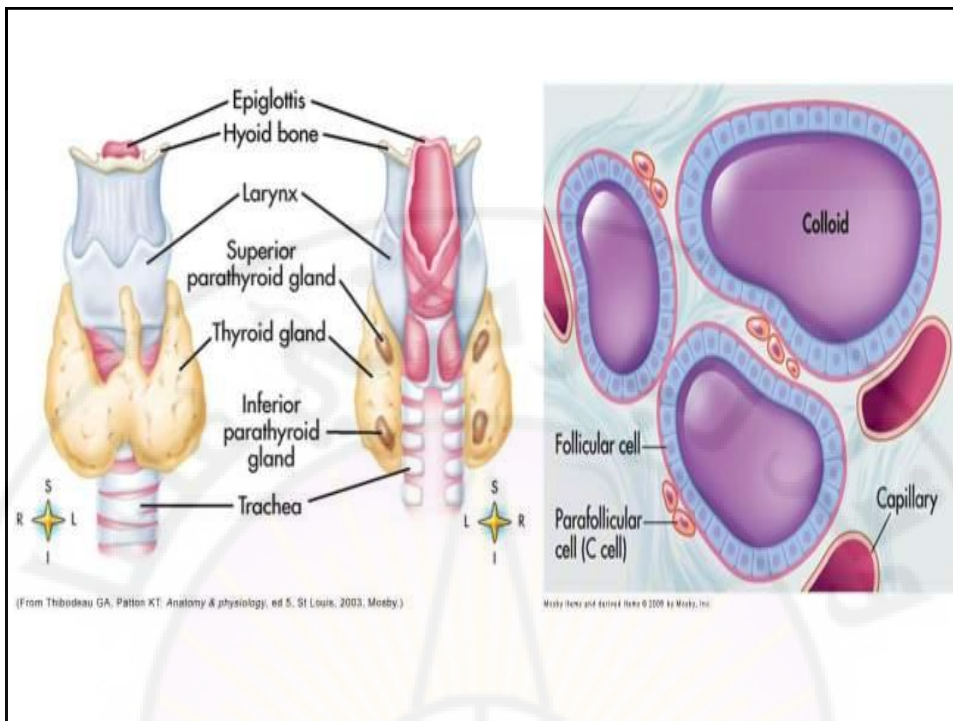
Thyroid and Anti-Thyroid Drugs

Dr. Shadi HOMSI

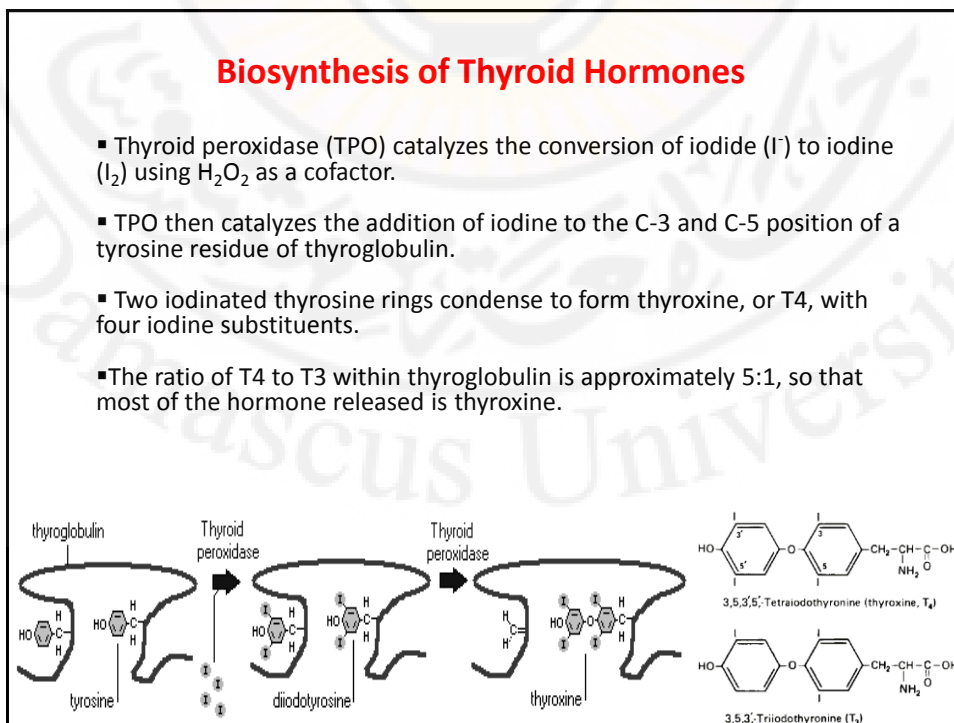
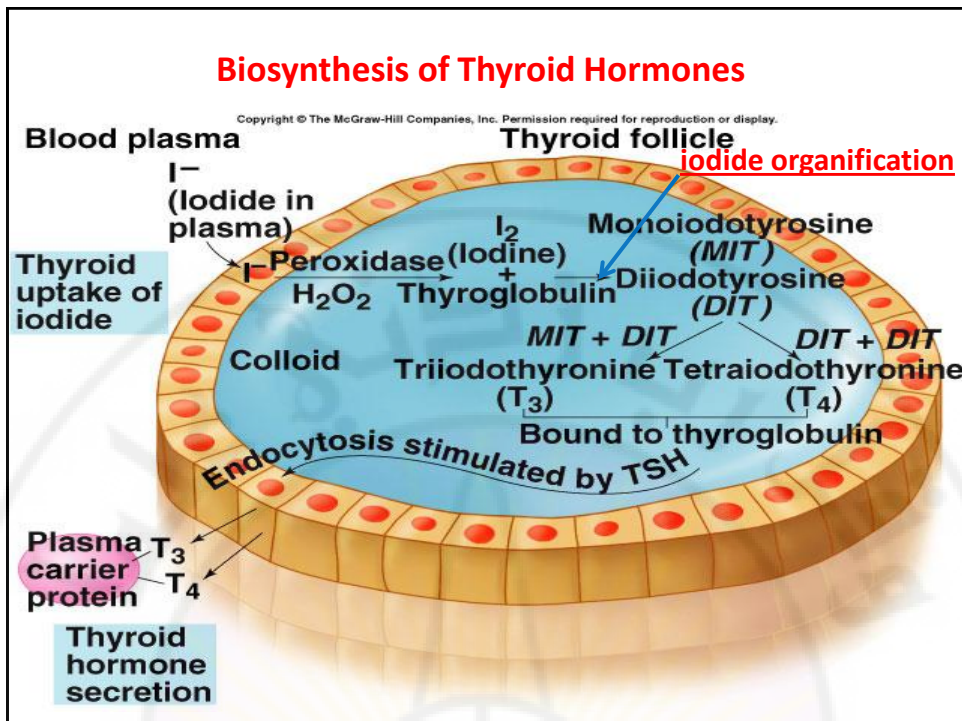
11 Oct 2021

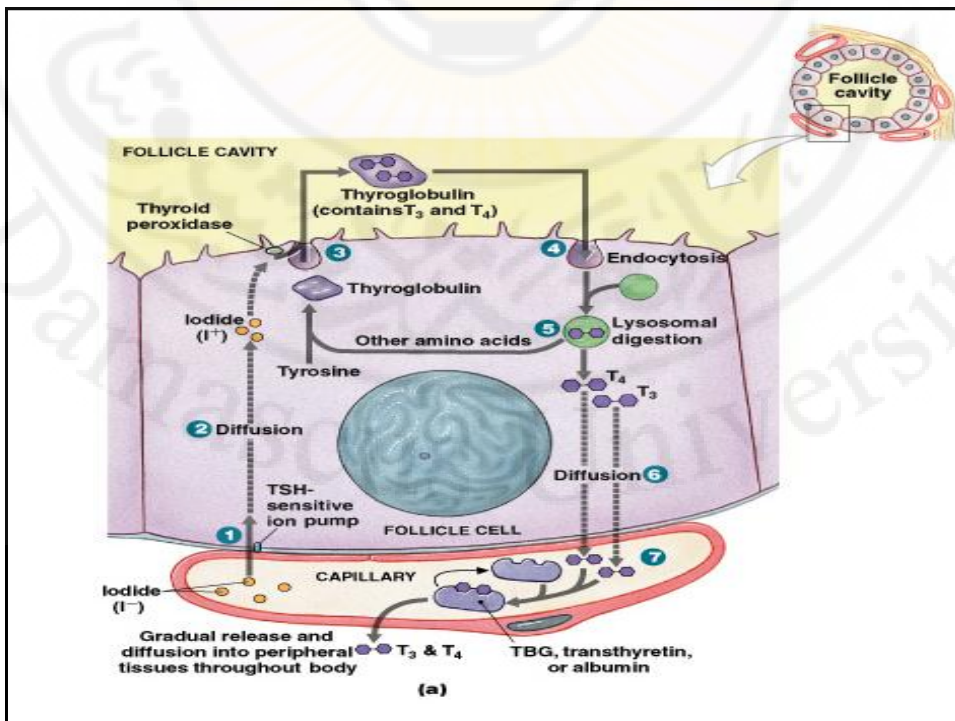
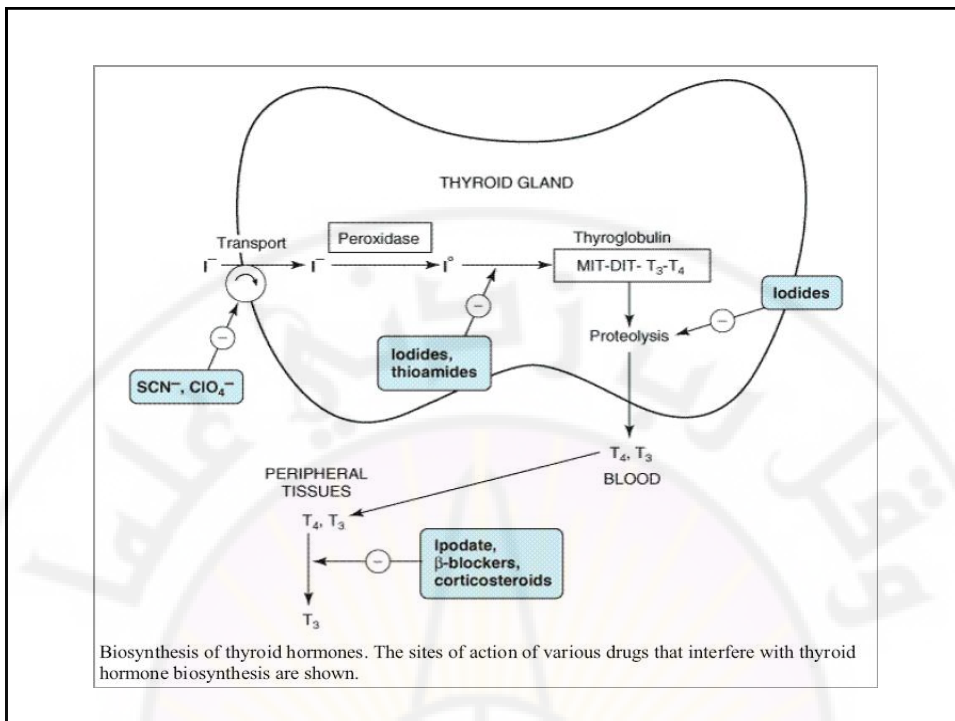
Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland

- Member of the Endocrine System
 - Secretes thyroid hormones, thyroxine T₄, triiodothyronine T₃, which regulate metabolism, growth, development, body temperature, and energy levels.
And calcitonin which is important in the regulation of calcium metabolism.
 - Located in neck adjacent to the 5th cervical vertebra (C5).
 - Butterfly shaped w/2 lobes connected by an isthmus



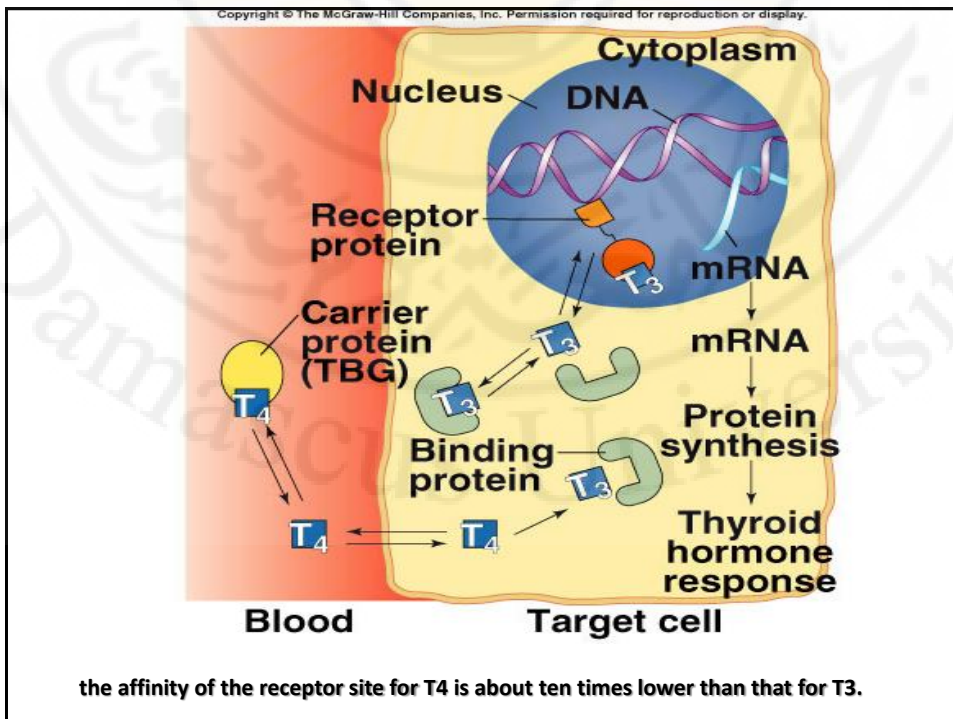
- Made up of 2 types of cells
 - **Follicle cells** (simple cuboidal epithelium) make up the follicle & produce a glycoprotein called **thyroglobulin**
 - The lumen of the follicle contains thyroglobulin which attached Iodine molecules
 - **Thyroid hormone (TH)** is produced from the iodinated thyroglobulin
 - **Parafollicular cells** are interspersed b/t follicular epithelium
 - **Calcitonin** is produced here (It acts to reduce blood [calcium](#) (Ca^{2+}))



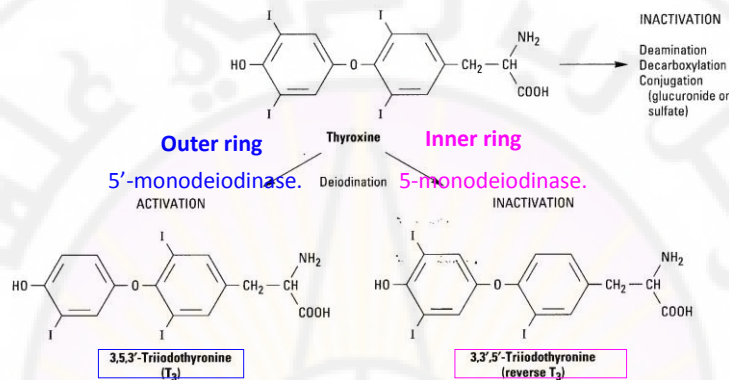


Mechanism of action of thyroid hormones

- Hydrophobic molecule transported in the bloodstream with a requisite carrier protein, TBG. Albumin also serves as a TH carrier protein.
- T4 dissociate from **thyroxine binding globulin** in plasma before entry into the target cells.
- In the cells, T4 is enzymatically deiodinated to T3 which enters nucleus and attaches to specific receptors which promotes protein synthesis.

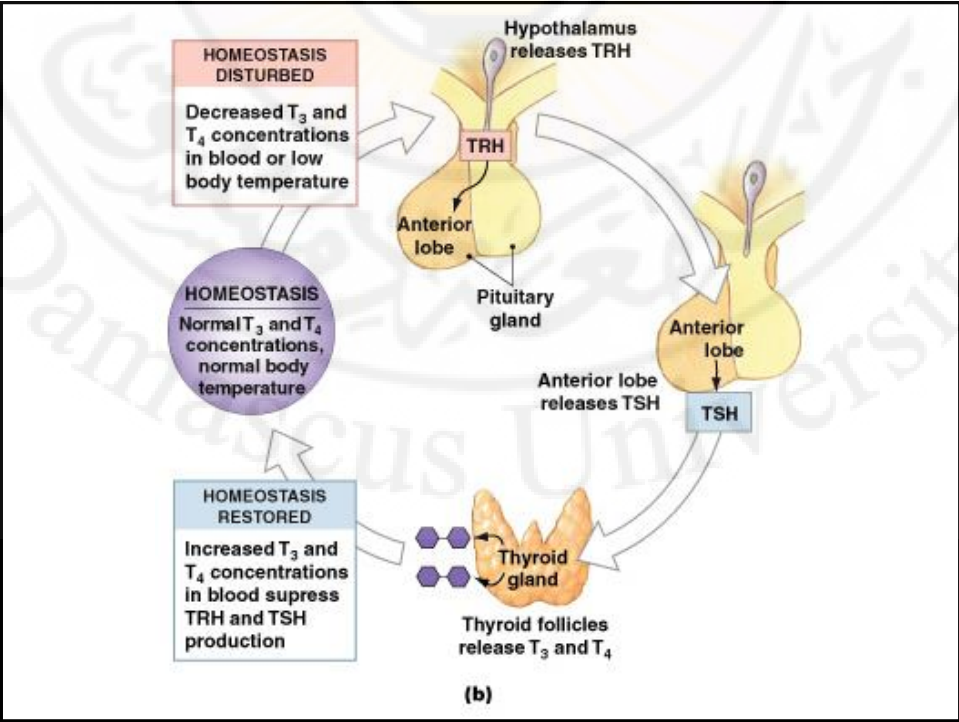
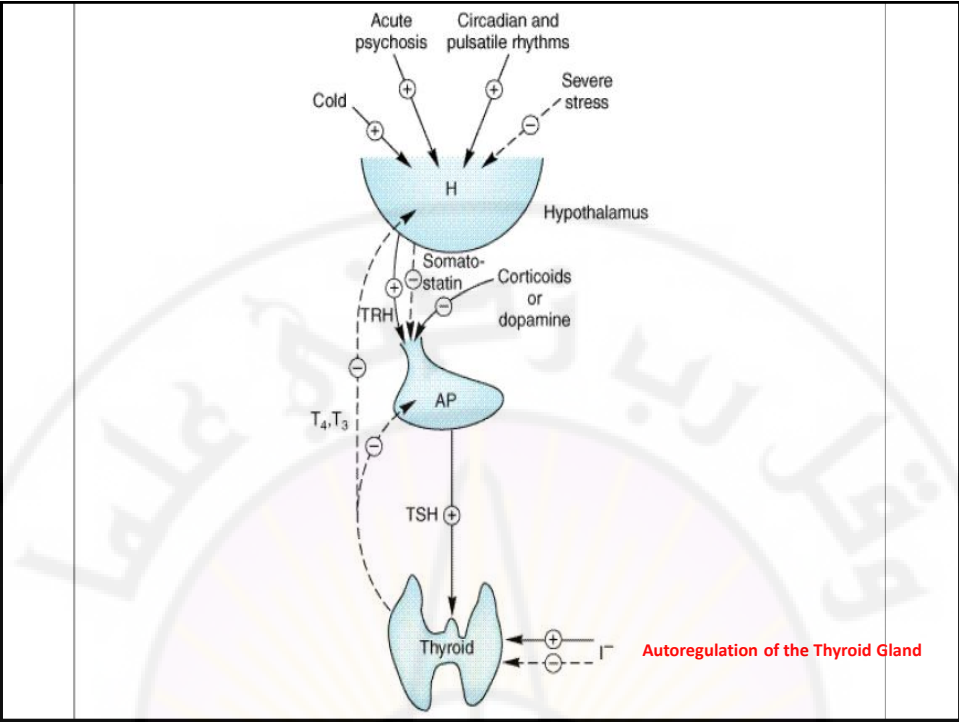


- The primary metabolism of thyroxine is **deiodination**.
- Deiodination of T4 may occur by monodeiodination of **outer ring** producing 3,5,3'- triiodothyronine - T3 (T3 is 4 times more potent than T4) by **5'-monodeiodinase**.
- Deiodination of **inner ring** produce 3,3',5' – reverse triiodothyronine – rT3 (inactive) by **5 monodeiodinase**.



Thyroid-Pituitary Relationships

- The hypothalamus in the brain secretes thyroid releasing hormone, TRH, that target the pituitary gland which, in turn, secretes thyroid stimulating hormone, TSH.
- The pituitary gland's sensitivity toward TRH varies with the body's need for thyroid hormones.
- TSH is absorbed into the thyroid, stimulating the thyroid to absorb iodine and synthesize hormones.
- Thyroid hormones provide negative feedback for TSH production via a "homeostatic feedback loop."



Thyroid Hormones

Pharmacokinetics

Table 38–1. Summary of Thyroid Hormone Kinetics.

Variable	T ₄	T ₃
Volume of distribution	10 L	40 L
Extrathyroidal pool	800 µg	54 µg
Daily production	75 µg	25 µg
Fractional turnover per day	10%	60%
Metabolic clearance per day	1.1 L	24 L
Half-life (biologic)	7 days	1 day
Serum levels		
Total	5–11 µg/dL (64–132 nmol/L)	95–190 ng/dL (1.5–2.9 nmol/L)
Free	0.7–1.86 ng/dL (9–24 pmol/L)	0.2–0.52 ng/dL (3–8 pmol/L)
Amount bound	99.96%	99.6%
Biologic potency	1	4

Effects of Thyroid Hormones

- The thyroid hormones are responsible for optimal growth, development, function, and maintenance of all body tissues.
- Excess or inadequate amounts result in the signs and symptoms of thyrotoxicosis or hypothyroidism.
- Thyroid hormone is critical for nervous, skeletal, and reproductive tissues.
- TH effects depend on protein synthesis as well as potentiation of the secretion and action of growth hormone. Thyroid deprivation in early life results in irreversible mental retardation and dwarfism.
- Effects on growth and calorogenesis are accompanied by an influence on metabolism of drugs as well as carbohydrates, fats, proteins.
- Many of the manifestations of thyroid hyperactivity resemble sympathetic nervous system overactivity, although catecholamine levels are not increased.
- Possible explanations include increased numbers of receptors or enhanced amplification of the receptor signal.

Table 38-4. Manifestations of Thyrotoxicosis and Hypothyroidism.

System	Thyrotoxicosis	Hypothyroidism
Skin and appendages	Warm, moist skin; sweating; heat intolerance; fine, thin hair; Plummer's nails; pretibial dermopathy (Graves' disease)	Pale, cool, puffy skin; dry and brittle hair; brittle nails
Eyes, face	Retraction of upper lid with wide stare; periorbital edema; exophthalmos; diplopia (Graves' disease)	Drooping of eyelids; periorbital edema; loss of temporal aspects of eyebrows; puffy, nonpitting facies; large tongue
Cardiovascular system	Decreased peripheral vascular resistance, increased heart rate, stroke volume, cardiac output, pulse pressure; high-output heart failure; increased inotropic and chronotropic effects; arrhythmias; angina	Increased peripheral vascular resistance; decreased heart rate, stroke volume, cardiac output, pulse pressure; low-output heart failure; ECG: bradycardia, prolonged PR interval, flat T wave, low voltage; pericardial effusion
Respiratory system	Dyspnea; decreased vital capacity	Pleural effusions; hypoventilation and CO ₂ retention
Gastrointestinal system	Increased appetite; increased frequency of bowel movements; hypoproteinemia	Decreased appetite; decreased frequency of bowel movements; ascites
Central nervous system	Nervousness; hyperkinesia; emotional lability	Lethargy; general slowing of mental processes; neuropathies
Musculoskeletal system	Weakness and muscle fatigue; increased deep tendon reflexes; hypercalcemia; osteoporosis	Stiffness and muscle fatigue; decreased deep tendon reflexes; increased alkaline phosphatase, LDH, AST
Renal system	Mild polyuria; increased renal blood flow; increased glomerular filtration rate	Impaired water excretion; decreased renal blood flow; decreased glomerular filtration rate
Hematopoietic	Increased erythropoiesis; anemia ¹	Decreased erythropoiesis; anemia ¹

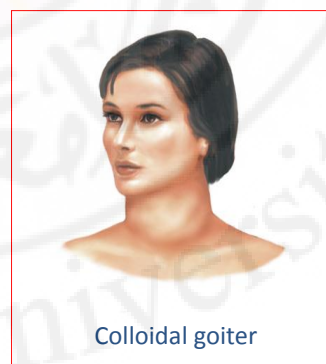
Reproductive system	Menstrual irregularities; decreased fertility; increased gonadal steroid metabolism	Hypermenorrhea; infertility; decreased libido; impotence; oligospermia; decreased gonadal steroid metabolism
Metabolic system	Increased basal metabolic rate; negative nitrogen balance; hyperglycemia; increased free fatty acids; decreased cholesterol and triglycerides; increased hormone degradation; increased requirements for fat- and water-soluble vitamins; increased drug metabolism	Decreased basal metabolic rate; slight positive nitrogen balance; delayed degradation of insulin, with increased sensitivity; increased cholesterol and triglycerides; decreased hormone degradation; decreased requirements for fat- and water-soluble vitamins; decreased drug metabolism

Hypothyroidism

- Hypothyroidism is a syndrome resulting from deficiency of thyroid hormones and is manifested largely by a reversible slowing down of all body functions.
- In infants and children, there is retardation of growth and development
⇒ dwarfism and irreversible mental retardation.
- The laboratory diagnosis of hypothyroidism in the adult is easily made by the combination of a low free thyroxine and elevated serum TSH.
- Causes:
 - Primary hypothyroidism is typically caused by **Hashimoto's Disease** (also known as chronic lymphocytic thyroiditis, causes goiters due to the accumulation of lymphocytes), an autoimmune disorder in which the thyroid is destroyed by antibodies.
 - Impaired hypothalamus and pituitary function, can inhibit the secretion of TSH, causing **secondary hypothyroidism**.
 - A diet insufficient in **iodine** causes hypothyroidism as well.

Hypothyroidism

- Presenting clinical manifestations
 - Weight gain
 - Constipation
 - Fatigue
 - Irregular menstrual cycle in women
 - Edema
 - More common in females than males



Management of Hypothyroidism

- Hypothyroidism caused by drugs, can be treated by simply removing the depressant agent.
- The general strategy of **replacement therapy** is appropriate. The most satisfactory preparation is **levothyroxine**.
- Infants and children require more T4 per kilogram of body weight than adults.
- Because of the **long half-life of thyroxine**, the dose can be given **once daily**.
- Serum TSH and free thyroxine should be measured at regular intervals and maintained within the normal range.
- It takes 6–8 weeks after starting a given dose of thyroxine to reach steady state levels in the bloodstream.

Special Problems in Management of Hypothyroidism

Myxedema and Coronary Artery Disease

- Myxedema is frequently occurs in older persons, it is often associated with underlying coronary artery disease.
- Correction of myxedema must be done cautiously to avoid provoking arrhythmia, angina, or acute myocardial infarction.

Myxedema Coma

- Myxedema coma is an end state of untreated hypothyroidism.
- It is associated with progressive weakness, hypothermia, hypoventilation, hypoglycemia, hyponatremia, shock, and death.
- Management of myxedema coma is a medical emergency.
- The treatment of choice in myxedema coma is to give a loading dose of levothyroxine intravenously.

Thyroid Preparations

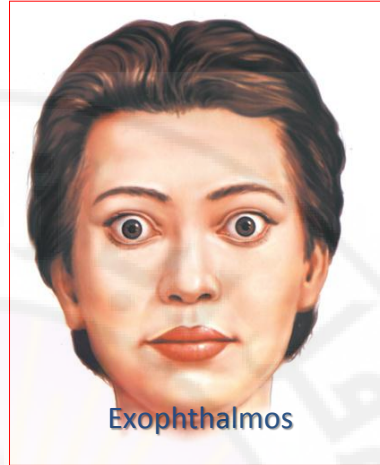
- Synthetic (levothyroxine, liothyronine, liotrix):
 - **Synthetic levothyroxine** is the preparation of choice for thyroid replacement and suppression therapy because of:
 - its stability, content uniformity, low cost,
 - lack of allergenic foreign protein,
 - easy laboratory measurement of serum levels,
 - and long half-life (7 days), which permits once-daily administration.
 - In addition, T_4 is converted to T_3 intracellularly; thus, administration of T_4 produces both hormones.
 - **Synthetic liothyronine** is three to four times more potent than levothyroxine, it is not recommended for routine replacement therapy because of:
 - its shorter half-life (24 hours), which requires multiple daily doses;
 - its higher cost;
 - the greater difficulty of monitoring its adequacy of replacement by conventional laboratory tests.
 - because of its greater hormone activity and consequent greater risk of cardiotoxicity, T_3 should be avoided in patients with cardiac disease.
 - **Synthetic liotrix** (mixture of thyroxine and liothyronine)
- or of animal origin (desiccated thyroid): is never justified.

Hyperthyroidism (thyrotoxicosis)

- Is the clinical syndrome that results when tissues are exposed to high levels of thyroid hormone.
- **Causes:**
 - **Grave's disease**, and autoimmune disorder in which antibodies serve as agonists to the TSH receptors on the thyroid's surface, causing thyroid growth and activation of hormone synthesis and secretion.
 - **Thyroid tumors** which cause the uncontrolled synthesis and secretion of thyroid hormones.
- T_3 , T_4 , will be elevated and TSH is suppressed.

Clinical Manifestations

- Diarrhea
- Increased appetite
- Muscle weakness
- Fatigue
- Heart palpitations
- Irritability
- Nervousness
- Sleep disturbances
- Heat intolerance



Exophthalmos

Management of Hyperthyroidism

Antithyroid Agents

- Thioamides
- Anion Inhibitors
- Iodides

Radioactive Iodine

Thyroidectomy

Adjuncts to Antithyroid Therapy

Antithyroid Agents

➤ Thioamides

- Methimazole or propylthiouracil
- are major drugs for treatment of thyrotoxicosis.
- Methimazole is about ten times more potent than propylthiouracil.
- Propylthiouracil, giving the drug every 6–8 hours. Since a single dose of methimazole exerts an antithyroid effect for longer than 24 hours.
- Both thioamides cross the placental barrier and are concentrated by the fetal thyroid, ⇒ caution in pregnancy.
- Propylthiouracil is preferable in pregnancy because it crosses the placenta less readily.
- Propylthiouracil is not secreted in sufficient quantity in breast milk to preclude breast-feeding.

➤ Thioamides

Pharmacodynamics

- The thioamides act by multiple mechanisms:
 - The major action is to prevent hormone synthesis by inhibiting the thyroid peroxidase-catalyzed reactions and blocking iodine organification.
 - they block coupling of the iodotyrosines.
 - They do not block uptake of iodide by the gland.
 - Propylthiouracil and (to a much lesser extent) methimazole inhibit the peripheral deiodination of T4 and T3.
- Since the synthesis rather than the release of hormones is affected, the onset of these agents is slow, often requiring 3–4 weeks before stores of T4 are depleted.

➤ Anion Inhibitors

- perchlorate (ClO_4^-), and thiocyanate (SCN^-):
 - can block uptake of iodide by the gland through competitive inhibition of the iodide transport mechanism.
- Since these effects can be overcome by large doses of iodides, their effectiveness is somewhat unpredictable.

➤ Iodides

- Today they are rarely used as sole therapy.
- Iodides have several actions on the thyroid:
 - They inhibit organification
 - And inhibit hormone release
 - and decrease the size and vascularity of the hyperplastic gland.
- Rapid improvement in thyrotoxic symptoms occurs within 2–7 days.
- Valuable as preoperative preparation for surgery.
- Chronic use of iodides in pregnancy should be avoided, since they cross the placenta.

Radioactive Iodine

- ^{131}I is the only isotope used for treatment of thyrotoxicosis.
- Administered **orally** in solution as sodium ^{131}I .
- Its therapeutic effect depends on **emission of rays** with an effective half-life of 5 days.
- Within a few weeks after administration, destruction of the thyroid parenchyma is evidenced by epithelial swelling and necrosis, follicular disruption, edema, and leukocyte infiltration.
- **Advantages** of radioiodine include easy administration, effectiveness, low expense, and absence of pain.
- **Should not be administered to pregnant women or nursing mothers**, since it crosses the placenta and is excreted in breast milk.

Thyroidectomy

- A near-total thyroidectomy is the treatment of choice for patients with very large glands or multinodular goiters.
- Patients are treated with antithyroid drugs until euthyroid (about 6 weeks). In addition, for 2 weeks prior to surgery, they receive saturated solution of potassium iodide, to diminish vascularity of the gland and simplify surgery.
- About 80-90% of patients will **require thyroid supplementation** following near-total thyroidectomy.

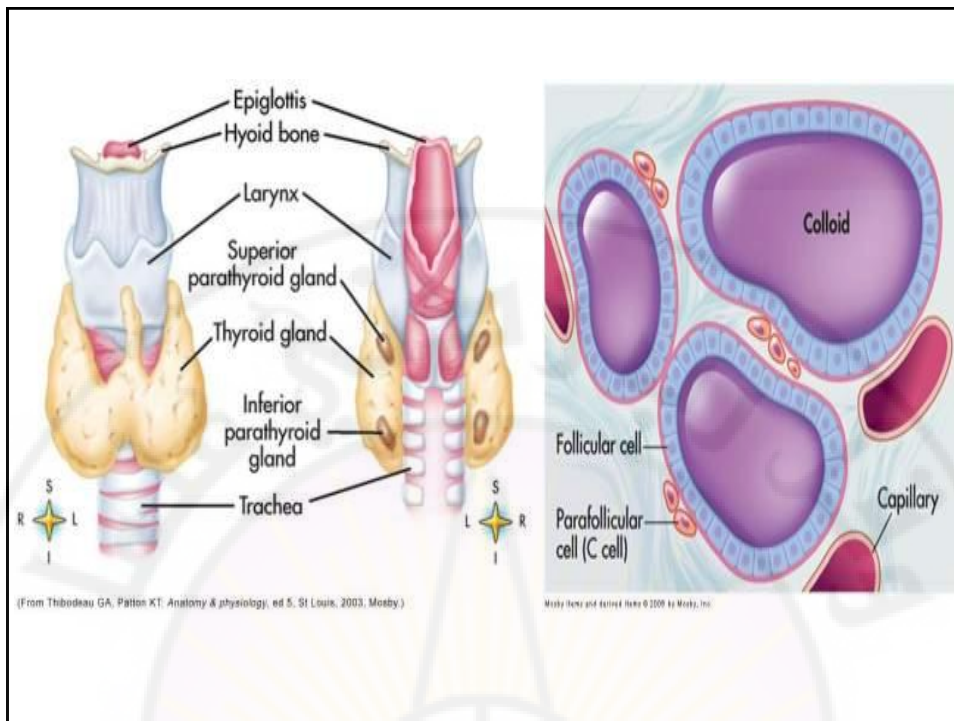
Thyroid and Anti-Thyroid Drugs

Dr. Shadi HOMSI

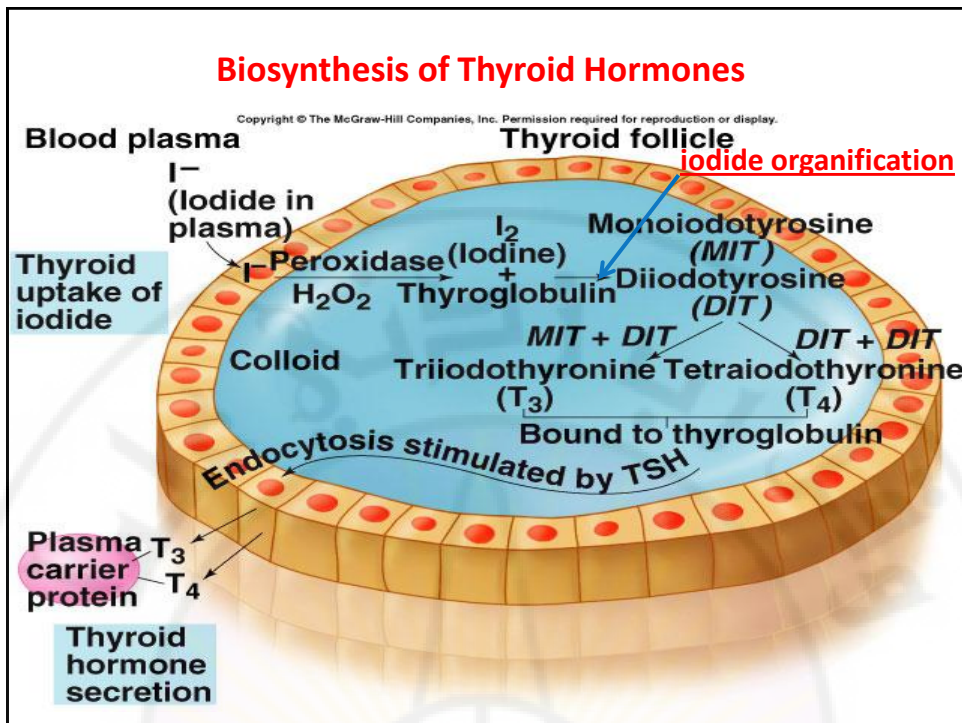
11 Oct 2021

Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland

- Member of the Endocrine System
 - Secretes thyroid hormones, thyroxine T₄, triiodothyronine T₃, which regulate metabolism, growth, development, body temperature, and energy levels.
And calcitonin which is important in the regulation of calcium metabolism.
 - Located in neck adjacent to the 5th cervical vertebra (C5).
 - Butterfly shaped w/2 lobes connected by an isthmus



- Made up of 2 types of cells
 - **Follicle cells** (simple cuboidal epithelium) make up the follicle & produce a glycoprotein called **thyroglobulin**
 - The lumen of the follicle contains thyroglobulin which attached Iodine molecules
 - **Thyroid hormone (TH)** is produced from the iodinated thyroglobulin
 - **Parafollicular cells** are interspersed b/t follicular epithelium
 - **Calcitonin** is produced here (It acts to reduce blood [calcium](#) (Ca^{2+}))



Biosynthesis of Thyroid Hormones

- Thyroid peroxidase (TPO) catalyzes the conversion of iodide (I^-) to iodine (I_2) using H_2O_2 as a cofactor.
- TPO then catalyzes the addition of iodine to the C-3 and C-5 position of a tyrosine residue of thyroglobulin.
- Two iodinated tyrosine rings condense to form thyroxine, or T_4 , with four iodine substituents.
- The ratio of T_4 to T_3 within thyroglobulin is approximately 5:1, so that most of the hormone released is thyroxine.

thyroglobulin

tyrosine

Thyroid peroxidase

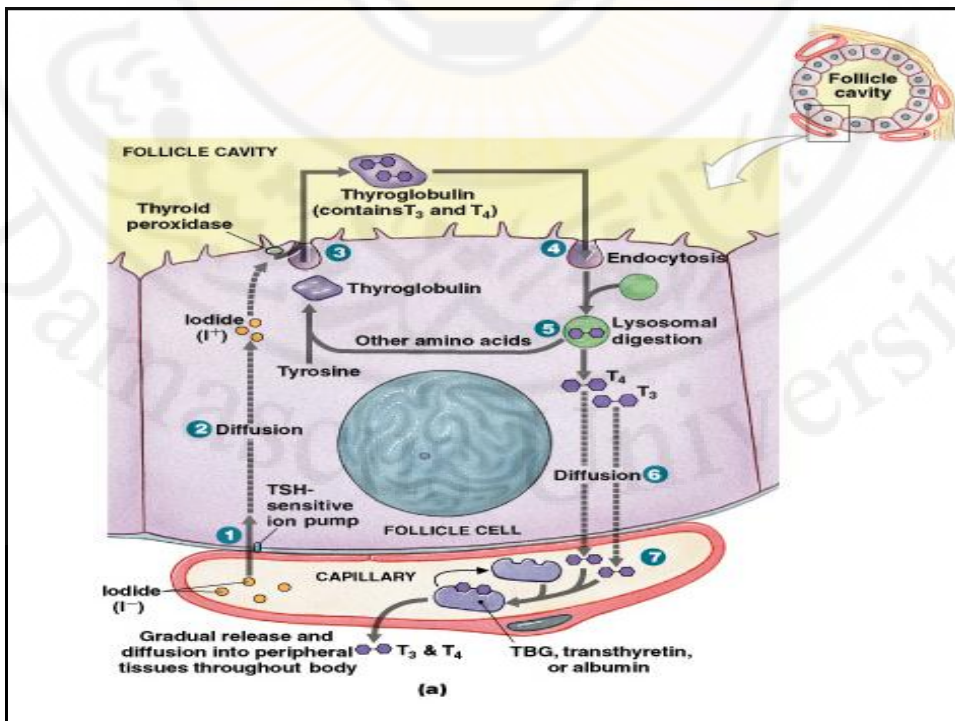
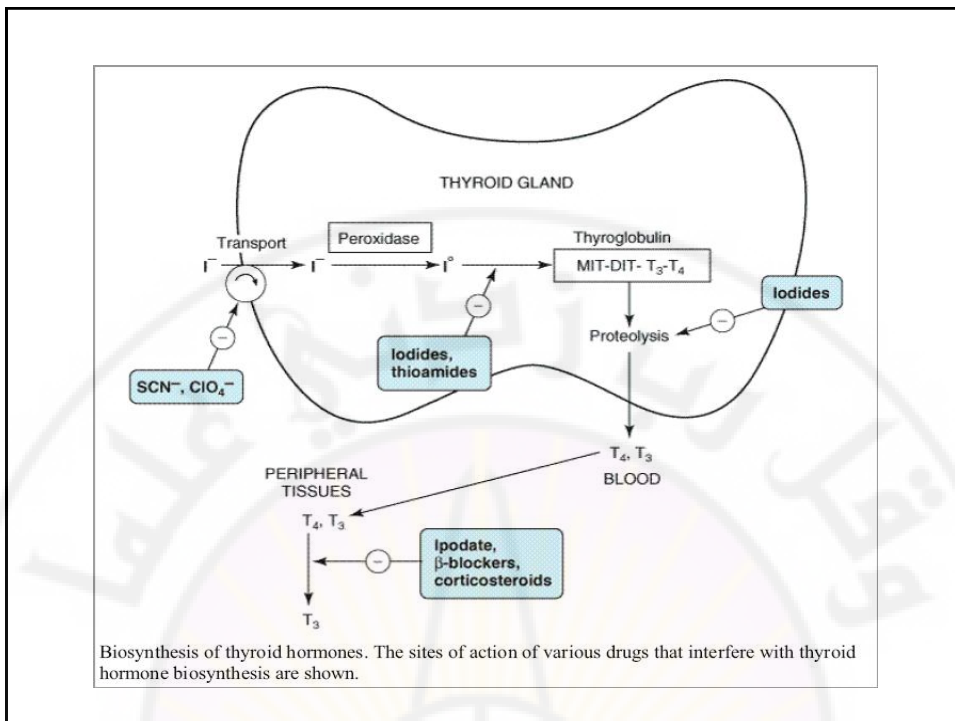
diiodotyrosine

Thyroid peroxidase

thyroxine

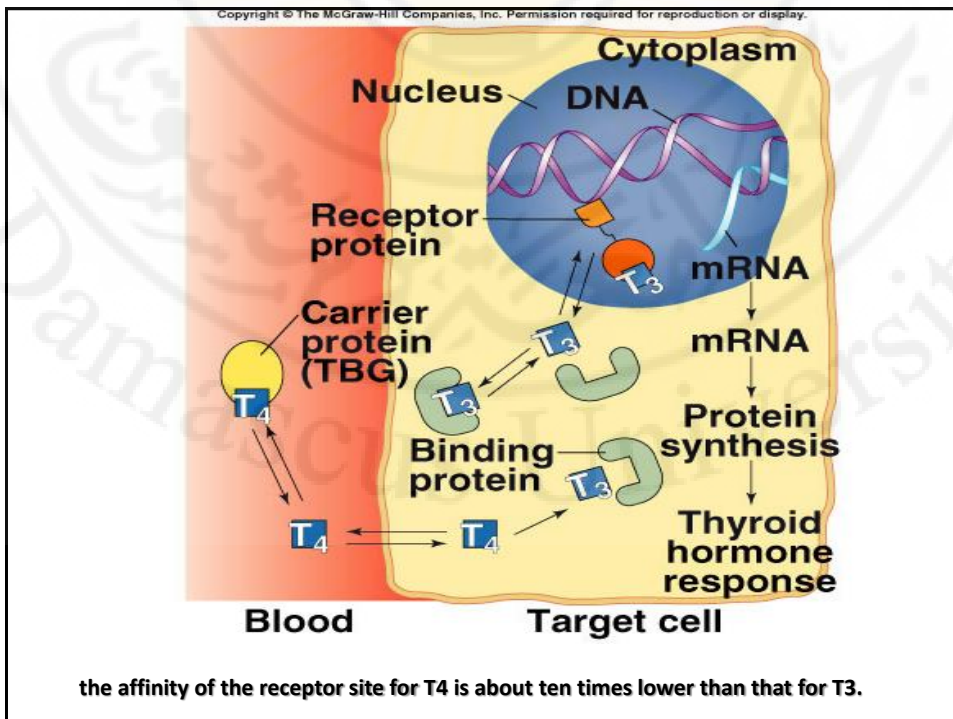
3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (thyroxine, T_4)

3,5,3'-Triiodothyronine (T_3)

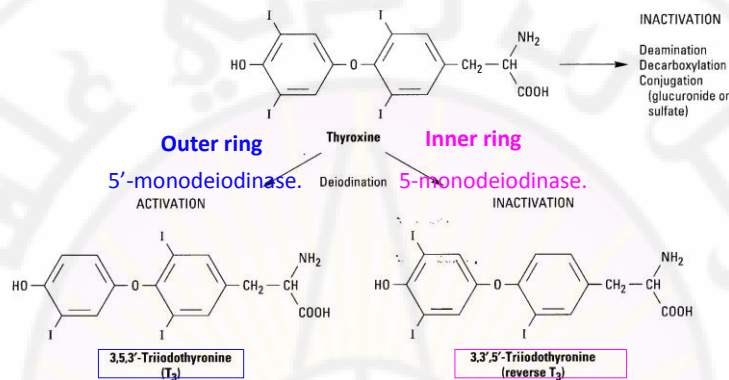


Mechanism of action of thyroid hormones

- Hydrophobic molecule transported in the bloodstream with a requisite carrier protein, TBG. Albumin also serves as a TH carrier protein.
- T4 dissociate from **thyroxine binding globulin** in plasma before entry into the target cells.
- In the cells, T4 is enzymatically deiodinated to T3 which enters nucleus and attaches to specific receptors which promotes protein synthesis.

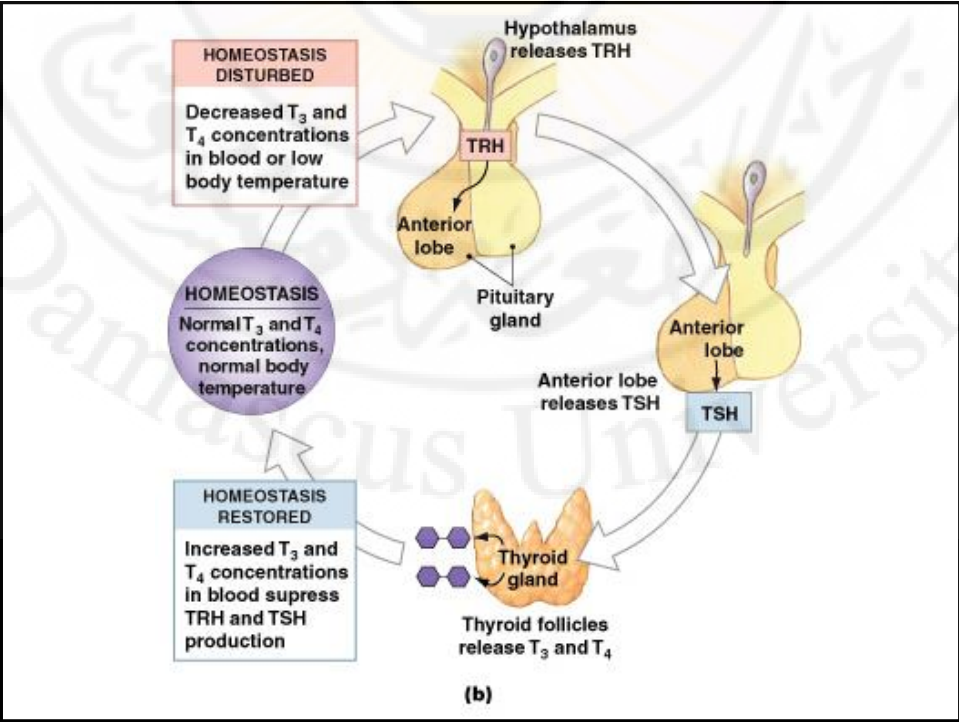
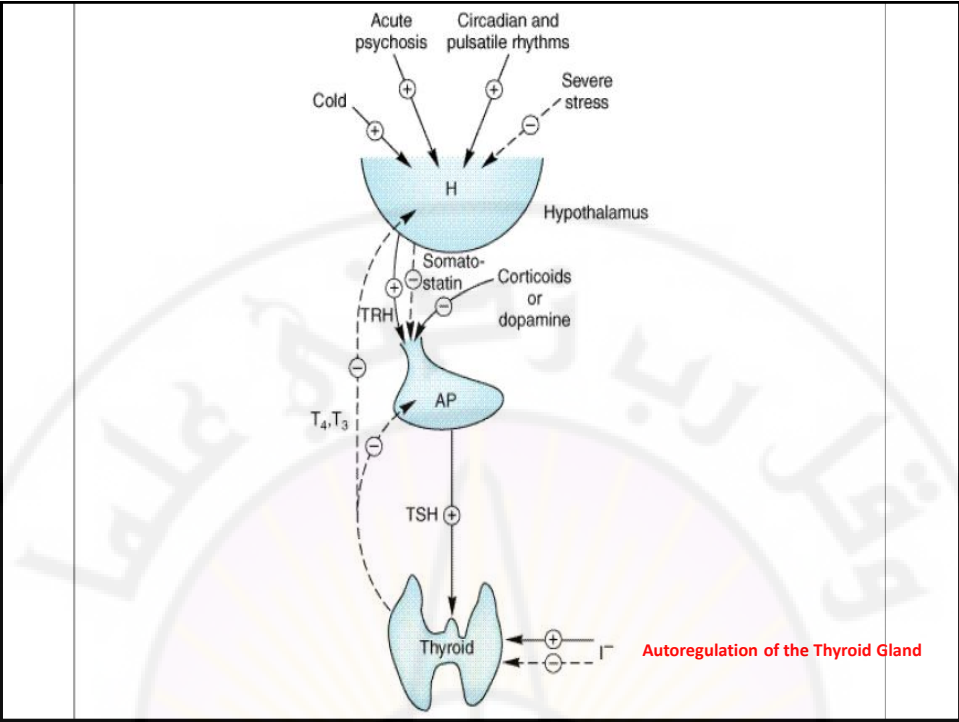


- The primary metabolism of thyroxine is **deiodination**.
- Deiodination of T4 may occur by monodeiodination of **outer ring** producing 3,5,3'- triiodothyronine - T3 (T3 is 4 times more potent than T4) by **5'-monodeiodinase**.
- Deiodination of **inner ring** produce 3,3',5' – reverse triiodothyronine – rT3 (inactive) by **5 monodeiodinase**.



Thyroid-Pituitary Relationships

- The hypothalamus in the brain secretes thyroid releasing hormone, TRH, that target the pituitary gland which, in turn, secretes thyroid stimulating hormone, TSH.
- The pituitary gland's sensitivity toward TRH varies with the body's need for thyroid hormones.
- TSH is absorbed into the thyroid, stimulating the thyroid to absorb iodine and synthesize hormones.
- Thyroid hormones provide negative feedback for TSH production via a "homeostatic feedback loop."



Thyroid Hormones

Pharmacokinetics

Table 38–1. Summary of Thyroid Hormone Kinetics.

Variable	T ₄	T ₃
Volume of distribution	10 L	40 L
Extrathyroidal pool	800 µg	54 µg
Daily production	75 µg	25 µg
Fractional turnover per day	10%	60%
Metabolic clearance per day	1.1 L	24 L
Half-life (biologic)	7 days	1 day
Serum levels		
Total	5–11 µg/dL (64–132 nmol/L)	95–190 ng/dL (1.5–2.9 nmol/L)
Free	0.7–1.86 ng/dL (9–24 pmol/L)	0.2–0.52 ng/dL (3–8 pmol/L)
Amount bound	99.96%	99.6%
Biologic potency	1	4

Effects of Thyroid Hormones

- The thyroid hormones are responsible for optimal growth, development, function, and maintenance of all body tissues.
- Excess or inadequate amounts result in the signs and symptoms of thyrotoxicosis or hypothyroidism.
- Thyroid hormone is critical for nervous, skeletal, and reproductive tissues.
- TH effects depend on protein synthesis as well as potentiation of the secretion and action of growth hormone. Thyroid deprivation in early life results in irreversible mental retardation and dwarfism.
- Effects on growth and calorogenesis are accompanied by an influence on metabolism of drugs as well as carbohydrates, fats, proteins.
- Many of the manifestations of thyroid hyperactivity resemble sympathetic nervous system overactivity, although catecholamine levels are not increased.
- Possible explanations include increased numbers of receptors or enhanced amplification of the receptor signal.

Table 38-4. Manifestations of Thyrotoxicosis and Hypothyroidism.

System	Thyrotoxicosis	Hypothyroidism
Skin and appendages	Warm, moist skin; sweating; heat intolerance; fine, thin hair; Plummer's nails; pretibial dermopathy (Graves' disease)	Pale, cool, puffy skin; dry and brittle hair; brittle nails
Eyes, face	Retraction of upper lid with wide stare; periorbital edema; exophthalmos; diplopia (Graves' disease)	Drooping of eyelids; periorbital edema; loss of temporal aspects of eyebrows; puffy, nonpitting facies; large tongue
Cardiovascular system	Decreased peripheral vascular resistance, increased heart rate, stroke volume, cardiac output, pulse pressure; high-output heart failure; increased inotropic and chronotropic effects; arrhythmias; angina	Increased peripheral vascular resistance; decreased heart rate, stroke volume, cardiac output, pulse pressure; low-output heart failure; ECG: bradycardia, prolonged PR interval, flat T wave, low voltage; pericardial effusion
Respiratory system	Dyspnea; decreased vital capacity	Pleural effusions; hypoventilation and CO ₂ retention
Gastrointestinal system	Increased appetite; increased frequency of bowel movements; hypoproteinemia	Decreased appetite; decreased frequency of bowel movements; ascites
Central nervous system	Nervousness; hyperkinesia; emotional lability	Lethargy; general slowing of mental processes; neuropathies
Musculoskeletal system	Weakness and muscle fatigue; increased deep tendon reflexes; hypercalcemia; osteoporosis	Stiffness and muscle fatigue; decreased deep tendon reflexes; increased alkaline phosphatase, LDH, AST
Renal system	Mild polyuria; increased renal blood flow; increased glomerular filtration rate	Impaired water excretion; decreased renal blood flow; decreased glomerular filtration rate
Hematopoietic	Increased erythropoiesis; anemia ¹	Decreased erythropoiesis; anemia ¹

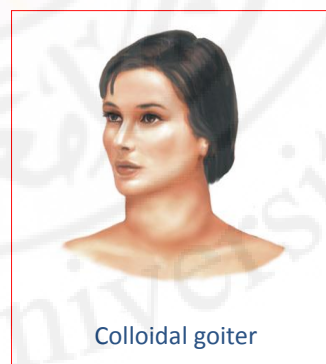
Reproductive system	Menstrual irregularities; decreased fertility; increased gonadal steroid metabolism	Hypermenorrhea; infertility; decreased libido; impotence; oligospermia; decreased gonadal steroid metabolism
Metabolic system	Increased basal metabolic rate; negative nitrogen balance; hyperglycemia; increased free fatty acids; decreased cholesterol and triglycerides; increased hormone degradation; increased requirements for fat- and water-soluble vitamins; increased drug metabolism	Decreased basal metabolic rate; slight positive nitrogen balance; delayed degradation of insulin, with increased sensitivity; increased cholesterol and triglycerides; decreased hormone degradation; decreased requirements for fat- and water-soluble vitamins; decreased drug metabolism

Hypothyroidism

- Hypothyroidism is a syndrome resulting from deficiency of thyroid hormones and is manifested largely by a reversible slowing down of all body functions.
- In infants and children, there is retardation of growth and development
⇒ dwarfism and irreversible mental retardation.
- The laboratory diagnosis of hypothyroidism in the adult is easily made by the combination of a low free thyroxine and elevated serum TSH.
- Causes:
 - Primary hypothyroidism is typically caused by **Hashimoto's Disease** (also known as chronic lymphocytic thyroiditis, causes goiters due to the accumulation of lymphocytes), an autoimmune disorder in which the thyroid is destroyed by antibodies.
 - Impaired hypothalamus and pituitary function, can inhibit the secretion of TSH, causing **secondary hypothyroidism**.
 - A diet insufficient in **iodine** causes hypothyroidism as well.

Hypothyroidism

- Presenting clinical manifestations
 - Weight gain
 - Constipation
 - Fatigue
 - Irregular menstrual cycle in women
 - Edema
 - More common in females than males



Management of Hypothyroidism

- Hypothyroidism caused by drugs, can be treated by simply removing the depressant agent.
- The general strategy of **replacement therapy** is appropriate. The most satisfactory preparation is **levothyroxine**.
- Infants and children require more T4 per kilogram of body weight than adults.
- Because of the **long half-life of thyroxine**, the dose can be given **once daily**.
- Serum TSH and free thyroxine should be measured at regular intervals and maintained within the normal range.
- It takes 6–8 weeks after starting a given dose of thyroxine to reach steady state levels in the bloodstream.

Special Problems in Management of Hypothyroidism

Myxedema and Coronary Artery Disease

- Myxedema is frequently occurs in older persons, it is often associated with underlying coronary artery disease.
- Correction of myxedema must be done cautiously to avoid provoking arrhythmia, angina, or acute myocardial infarction.

Myxedema Coma

- Myxedema coma is an end state of untreated hypothyroidism.
- It is associated with progressive weakness, hypothermia, hypoventilation, hypoglycemia, hyponatremia, shock, and death.
- Management of myxedema coma is a medical emergency.
- The treatment of choice in myxedema coma is to give a loading dose of levothyroxine intravenously.

Thyroid Preparations

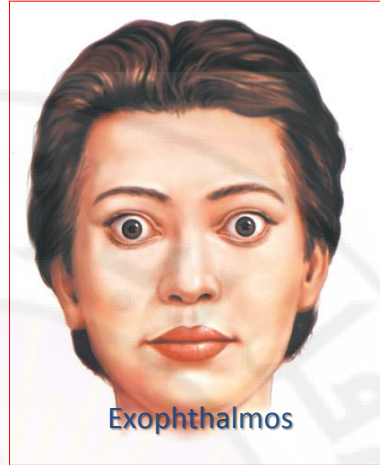
- Synthetic (levothyroxine, liothyronine, liotrix):
 - **Synthetic levothyroxine** is the preparation of choice for thyroid replacement and suppression therapy because of:
 - its stability, content uniformity, low cost,
 - lack of allergenic foreign protein,
 - easy laboratory measurement of serum levels,
 - and long half-life (7 days), which permits once-daily administration.
 - In addition, T_4 is converted to T_3 intracellularly; thus, administration of T_4 produces both hormones.
 - **Synthetic liothyronine** is three to four times more potent than levothyroxine, it is not recommended for routine replacement therapy because of:
 - its shorter half-life (24 hours), which requires multiple daily doses;
 - its higher cost;
 - the greater difficulty of monitoring its adequacy of replacement by conventional laboratory tests.
 - because of its greater hormone activity and consequent greater risk of cardiotoxicity, T_3 should be avoided in patients with cardiac disease.
 - **Synthetic liotrix** (mixture of thyroxine and liothyronine)
- or of animal origin (desiccated thyroid): is never justified.

Hyperthyroidism (thyrotoxicosis)

- Is the clinical syndrome that results when tissues are exposed to high levels of thyroid hormone.
- **Causes:**
 - **Grave's disease**, and autoimmune disorder in which antibodies serve as agonists to the TSH receptors on the thyroid's surface, causing thyroid growth and activation of hormone synthesis and secretion.
 - **Thyroid tumors** which cause the uncontrolled synthesis and secretion of thyroid hormones.
- T_3 , T_4 , will be elevated and TSH is suppressed.

Clinical Manifestations

- Diarrhea
- Increased appetite
- Muscle weakness
- Fatigue
- Heart palpitations
- Irritability
- Nervousness
- Sleep disturbances
- Heat intolerance



Exophthalmos

Management of Hyperthyroidism

Antithyroid Agents

- Thioamides
- Anion Inhibitors
- Iodides

Radioactive Iodine

Thyroidectomy

Adjuncts to Antithyroid Therapy

Antithyroid Agents

➤ Thioamides

- Methimazole or propylthiouracil
- are major drugs for treatment of thyrotoxicosis.
- Methimazole is about ten times more potent than propylthiouracil.
- Propylthiouracil, giving the drug every 6–8 hours. Since a single dose of methimazole exerts an antithyroid effect for longer than 24 hours.
- Both thioamides cross the placental barrier and are concentrated by the fetal thyroid, ⇒ caution in pregnancy.
- Propylthiouracil is preferable in pregnancy because it crosses the placenta less readily.
- Propylthiouracil is not secreted in sufficient quantity in breast milk to preclude breast-feeding.

➤ Thioamides

Pharmacodynamics

- The thioamides act by multiple mechanisms:
 - The major action is to prevent hormone synthesis by inhibiting the thyroid peroxidase-catalyzed reactions and blocking iodine organification.
 - they block coupling of the iodotyrosines.
 - They do not block uptake of iodide by the gland.
 - Propylthiouracil and (to a much lesser extent) methimazole inhibit the peripheral deiodination of T₄ and T₃.
- Since the synthesis rather than the release of hormones is affected, the onset of these agents is slow, often requiring 3–4 weeks before stores of T₄ are depleted.

➤ Anion Inhibitors

- perchlorate (ClO_4^-), and thiocyanate (SCN^-):
 - can block uptake of iodide by the gland through competitive inhibition of the iodide transport mechanism.
- Since these effects can be overcome by large doses of iodides, their effectiveness is somewhat unpredictable.

➤ Iodides

- Today they are rarely used as sole therapy.
- Iodides have several actions on the thyroid:
 - They inhibit organification
 - And inhibit hormone release
 - and decrease the size and vascularity of the hyperplastic gland.
- Rapid improvement in thyrotoxic symptoms occurs within 2–7 days.
- Valuable as preoperative preparation for surgery.
- Chronic use of iodides in pregnancy should be avoided, since they cross the placenta.

Radioactive Iodine

- ^{131}I is the only isotope used for treatment of thyrotoxicosis.
- Administered **orally** in solution as sodium ^{131}I .
- Its therapeutic effect depends on **emission of rays** with an effective half-life of 5 days.
- Within a few weeks after administration, destruction of the thyroid parenchyma is evidenced by epithelial swelling and necrosis, follicular disruption, edema, and leukocyte infiltration.
- **Advantages** of radioiodine include easy administration, effectiveness, low expense, and absence of pain.
- **Should not be administered to pregnant women or nursing mothers**, since it crosses the placenta and is excreted in breast milk.

Thyroidectomy

- A near-total thyroidectomy is the treatment of choice for patients with very large glands or multinodular goiters.
- Patients are treated with antithyroid drugs until euthyroid (about 6 weeks). In addition, for 2 weeks prior to surgery, they receive saturated solution of potassium iodide, to diminish vascularity of the gland and simplify surgery.
- About 80-90% of patients will **require thyroid supplementation** following near-total thyroidectomy.

Adjuncts to Antithyroid Therapy

- During the acute phase of thyrotoxicosis, ***beta-adrenoceptor-blocking agents*** without intrinsic sympathomimetic activity are extremely helpful. Propranolol will control tachycardia, hypertension, and atrial fibrillation. Propranolol is gradually withdrawn as serum thyroxine levels return to normal.
- ***Diltiazem***, can be used to control tachycardia in patients in whom beta-blockers are contraindicated, eg, those with asthma. Other calcium channel blockers may not be as effective as diltiazem.
- ***Barbiturates*** accelerate T4 breakdown (by hepatic enzyme induction) and may be helpful both as sedatives and to lower T4 levels.



Adjuncts to Antithyroid Therapy

- During the acute phase of thyrotoxicosis, ***beta-adrenoceptor-blocking agents*** without intrinsic sympathomimetic activity are extremely helpful. Propranolol will control tachycardia, hypertension, and atrial fibrillation. Propranolol is gradually withdrawn as serum thyroxine levels return to normal.
- ***Diltiazem***, can be used to control tachycardia in patients in whom beta-blockers are contraindicated, eg, those with asthma. Other calcium channel blockers may not be as effective as diltiazem.
- ***Barbiturates*** accelerate T4 breakdown (by hepatic enzyme induction) and may be helpful both as sedatives and to lower T4 levels.

الأدوية الدرقية والمضادة للدرق Thyroid and anti-thyroid drugs

الغدة الدرقية هي واحدة من الغدد الصم في جسم الإنسان تفرز هرمونات درقية هي التايروكسين thyroxine T4 والتايرونين ثلاثي اليود T3 triiodothyronine والكالسيتونين، حيث تنظم هذه الهرمونات الاستقلاب والنمو في الجسم. تتوضع هذه الغدة في منطقة العنق تحت الحنجرة وتأخذ شكل فراشة، لها فصين متصلين ببرزخ. تمثل الغدة الدرقية العضو الوحيد في جسم الإنسان الذي يمتلك القدرة على تجميع اليود بكميات كبيرة وذلك لاستعماله في اصطناع الهرمونات الدرقية.

مجهرياً:

نلاحظ أن الغدة الدرقية تتكون من جريبات درقية مغلقة كروية الشكل، توجد داخل الجريبات مادة colloid (الغرواني) وهي مادة غنية بالبروتين أو الغلوبولين الدرقي (Thyroglobulin) الذي يعمل كمخزن للهرمونات الدرقية ومكوناتها (التايرونين) ويرتبط باليود. تتكون هذه الجريبات من خلايا جريبية (Follicular cells) تشكل طبقة واحدة من الخلايا الظهارية مكعبة الشكل وهي التي تفرز الهرمونات الدرقية T4, T3. توجد أيضاً الخلايا المجاورة للجريبات أو خلايا C (Parafollicular cells) وتكون مبعثرة بين الجريبات. حيث تقوم هذه الخلايا بإفراز الكالسيتونين وهو الهرمون المسؤول عن خفض تركيز شوارد الكالسيوم في الدم.

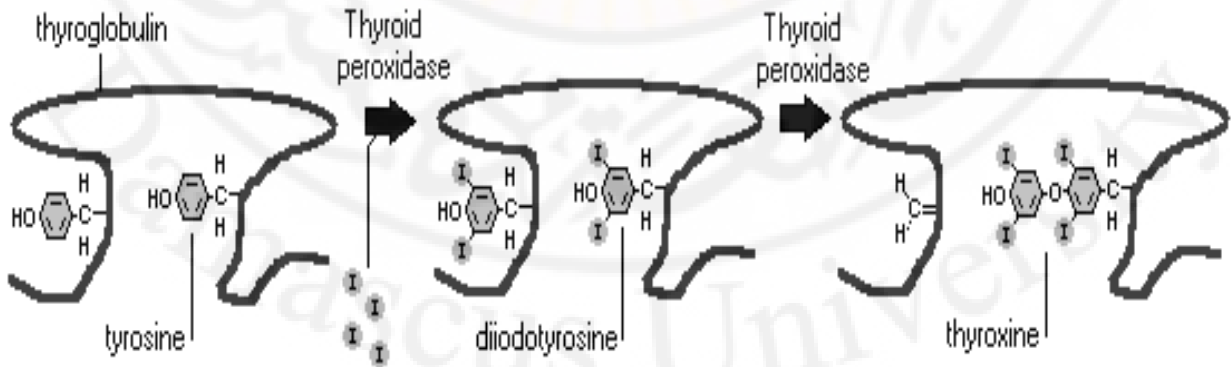
اصطناع هرمونات الدرق:

• تنظيمها:

يقوم الهيپوثالاموس أو الوطاء بإفراز الهرمون المحرر للدرق TRH الموجه إلى الفص الأمامي للغدة النخامية التي تقوم بدورها بإفراز الهرمون المحرض للدرق TSH. وتختلف حساسية النخامة تجاه TRH حسب حاجة الجسم من الهرمونات الدرقية. يتم بعدها امتصاص TSH من قبل الغدة الدرقية والذي يحرض الدرق على قبط اليود واصطناع هرموناتها. مثل الكثير من هرمونات الغدد الصم، تقوم هرمونات الدرق بعملية التنظيم الراجع السلبي على مستوى النخامة والوطاء.

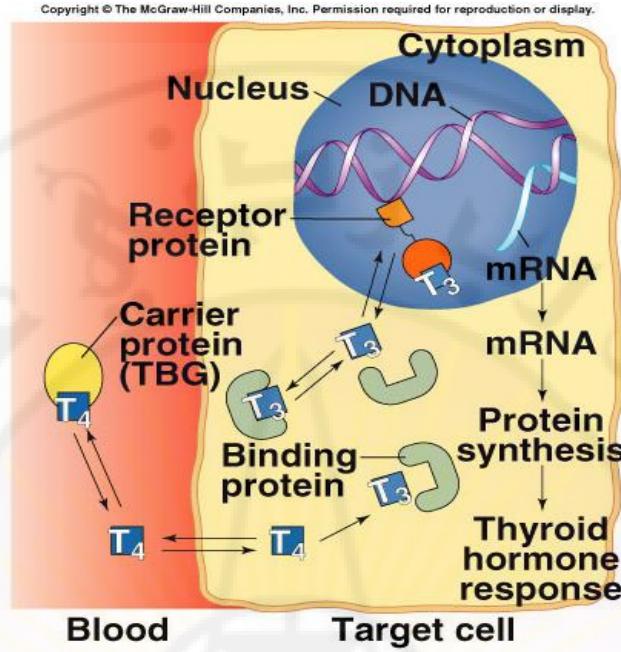
• اصطناعها:

يعتمد اصطناع هذه الهرمونات على فعالية أنزيمات أساسية هي Thyroid peroxidase (TPO) التي تقوم بتحويل اليود الشاردي (I^-) إلى اليود الجزيئي المؤكسد (I_2) باستعمال الماء الأوكسجيني (H_2O_2) كعامل مساعد (cofactor) ومن ثم يقوم بإضافة اليود المتشرد إلى المواقع C3 و C5 من الحمض الأميني التايرونين الموجود في الغلوبولين الدرقي Thyroglobulin محولا التايرونين إلى تايرونين أحادي (MIT= mono iodo tyrosine) أو ثنائي اليود (DIT = di-iodo tyrosine).

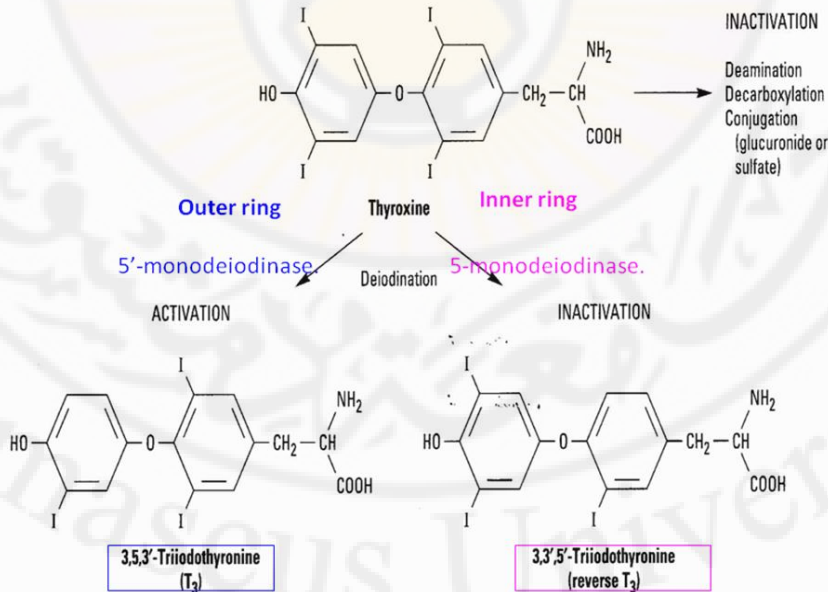


إن ارتباط حلقتين من التايرونين ثنائي اليود مع بعضهما مرة أخرى بواسطة أنزيم (TPO) يؤدي إلى تشكيل هرمون التايروكسين (T4) الحاوي على أربع ارتباطات يودية في حين أن ارتباط حلقة من التايرونين ثنائي اليود مع حلقة من التايرونين أحادي اليود يؤدي إلى تشكيل هرمون التايرونين (T3) الحاوي على ثلاثة ارتباطات يودية. يشكل اصطناع الشكل T3 10 % فقط من الهرمونات الدرقية في حين أن 90 % تقريبا يكون على شكل T4 الأقل فعالية من T3 (فعالية T3 تعادل أربعة أضعاف فعالية T4) ولكن فترة بقائه أطول من T3 في الدم.

عند الحاجة لهرمونات الدرق تقوم الجريبات بإفرازها في الدم لترتبط مع بروتينات حاملة لها (plasma carrier proteins) مثل TBG (Thyroxine binding globulin) وكذلك الألبومين والتي تحملها إلى الخلايا الهدف. عندها يتم انفصال التيروكسين T4 عن البروتين الحامل قبل دخوله إلى الخلية الهدف.



وبعد دخول T4 إلى الخلية الهدف تتم عملية نزع اليود (Deiodination) من T4 وبذلك يتم الحصول على T3 الفعال أو rT3 (العكسي T3) حسب موقع نزع اليود:



إذا تم نزع اليود من الحلقة الخارجية لـ T4 من موقع C5 بواسطة 5'-مونودي أويديناز نحصل على T3 الفعال. إذا تم نزع اليود من الحلقة الداخلية لـ T4 من موقع C5 بواسطة 5-مونودي أويديناز نحصل على rT3 غير الفعال. إن ارتباط T3 الفعال مع البروتين الحامل له داخل سيتوبلاسما الخلية الهدف سيقوده إلى داخل النواة وارتباطه بمستقبل T3 المتوضع على الـ DNA وبالتالي يؤدي إلى الاصطناع البروتيني والحصول على الاستجابة للهرمون الدريقي.

تأثيرات الهرمونات الدرقية T3,T4 :

تقوم الهرمونات الدرقية بإنتاج كميات كبيرة من البروتينات الأنزيمية مما يجعل لهذه الهرمونات تأثيرات تشمل جميع أنسجة الجسم تقريبا.

• تأثيراتها على الاستقلاب:

- تزيد الهرمونات الدرقية معدل الاستقلاب الأساسي في الجسم BMR (Basal metabolic rate) حيث تقوم بزيادة الفعالية الاستقلابية الخلوية من خلال زيادة عدد جسيمات الميتوكوندريا وزيادة إنتاج الـ ATP وزيادة النقل الفعال لشوارد Na^+ و K^+ . كما أنها ذات فعل مولد للحرارة وعند فرط إنتاج هرمونات الدرق يقوم الجسم بتنشيط آليات خاصة للتخفيف من درجة حرارة الجسم مثل التعرق وتوسيع الأوعية الدموية.
- تقوم هرمونات الدرق بإنتاج كميات من البروتينات الأنزيمية إلا أنها تقوم أيضا بزيادة معدل الاستقلاب في حال زيادة تركيزها وبالتالي تحطيم البروتينات البنيوية لتأمين الطاقة اللازمة مما يؤثر بشكل سلبي على بنية العضلات وبالتالي يؤدي زيادة تركيزها إلى التعب والوهن العضلي.
- تؤثر هذه الهرمونات في استقلاب الكربوهيدرات مودية إلى تحلل الغليكوجين واستحداث الجلوكوز وزيادة امتصاصه من قبل الأمعاء مما يؤدي إلى زيادة تركيز السكر في الدم ويتطلب بالتالي إفراز الأنسولين.
- تزيد استقلاب الدسم: فتعمل على تحرير الحموض الدسمة من النسيج الشحمية وزيادة تركيزها في الدم. كما تعمل زيادتها على زيادة تركيز الكوليسترول والفوسفوليبيدات والجليسيريدات الثلاثية في الدم.

• تأثيراتها في النمو والتطور:

- تعتبر هذه الهرمونات هامة وضرورية جدا خاصة في المرحلة الجنينية وما بعد الولادة بالنسبة لتطور الدماغ حيث من الممكن ظهور أعراض: تخلف عقلي في حال فقدان هذه الهرمونات في هذه المرحلة. أما في حال العوز لدى كبار السن فهذا قد يؤثر على الوظائف العصبية لدى المصاب (بطء تفكير، نسيان، ...).
- كما تعتبر هامة لنمو الهيكل العظمي والعضلي حيث أن غيابها في المراحل العمرية المبكرة قد يسبب التقزم الدرق.

• تأثيرات على القلب والأوعية :

- تؤدي زيادتها إلى تقوية فعل الكالتيكولامينات في العضلة القلبية وتزيد قلوصلية القلب، تزيد ضغط الدم الانقباضي، كما تؤدي إلى توسع وعائي.

• تأثيرات في الجهاز الهضمي:

- حيث تؤدي زيادتها إلى زيادة الشهية وزيادة حركية الأمعاء وبالتالي الاسهال، أما عوزها فيؤدي إلى الإمساك.
- كما توجد تأثيرات أخرى على الغدد التناسلية والغدد الثديية ونقي العظام والغدد الصماء الأخرى وغيرها.

اضطرابات وظائف الدرق:

قصور نشاط الدرق (Hypothyroidism):

- ✓ متلازمة سريرية ناجمة عن اضطناع الهرمونات الدرقية بكميات غير كافية مسببة أعراضا كثيرة منها زيادة الوزن.
- ✓ قصور الدرق الأولي عادة يكون بسبب داء هاشيموتو الذي يعرف بالتهاب الدرق اللمفاوي المزمن المسبب لتضخم الغدة الدرقية Goiter الناتج عن تراكم اللمفاويات وهو مرض مناعي ذاتي حيث يتم تدمير الغدة الدرقية من قبل الأضداد الذاتية.
- ✓ عادة ما يؤدي الخلل في وظيفة النخامة أو الوطاء الناجم عادة عن الأورام إلى قصور الدرق الثانوي حيث يتم تثبيط إفراز TSH .
- ✓ كما يمكن للنظام الغذائي غير الحاوي على كفاية من اليود أن يسبب قصور الدرق.
- ✓ من أعراضه السريرية: زيادة الوزن، الإمساك ، التعب، اضطراب الدورة الشهرية لدى النساء، الوذمة ، عدم تحمل البرد وقلة الشهية. ويعتبر أكثر شيوعا لدى الإناث منه لدى الذكور.
- ✓ قد تتطور حالة القصور إلى حالة سبات الوذمة المخاطية (Myxedema Coma).
- وهو قصور درقي شديد عادة ما يوجد لدى المسنين (أكثر من 60 سنة) ويلاحظ لديهم استرخاء في القلب، هبوط ضغط الدم، تغيير حالة الوعي مع اختلاجات. وتتم المعالجة في هذه الحالة بالأعطاء الوريدي لـ Levothyroxine .

علاج قصور الدرق:

- ✓ يكون بالمعاوضة الهرمونية، حيث يتم إعطاء هذه المعاوضات فمويا ويتراوح توافرها الحيوي بين 48-80 % واستقلابها كبدي وإطراحها معوي ما عدا الهرمونات المشتقة من الحيوانات يكون إطراحها كلوي.

- تشمل مستحضرات صناعية لـ T4 مثل Levothyroxine : إعطاؤه فمويا أو بالحقن الوريدي أو العضلي.
- مستحضرات صناعية لـ T3 مثل Liothyronine : إعطاؤه فمويا أو بالحقن الوريدي أو العضلي.
- مستحضرات صناعية لمزيج من T4 و T3 مثل Liotrix : إعطاؤه فمويا.
- مستخلصات من غدد درقية لحيوانات مثل الخنازير تحتوي على T4 و T3 مثل Armour Thyroid : إعطاؤه فمويا.
- ✓ تؤثر بنفس آلية تأثير هرمونات الدرق (ارتباط على المستقبلات النووية).
- ✓ T4 أكثر استخداما من T3 لأن عمره النصفى أطول من T3 فيعطى بجرعة واحدة يوميا غالبا.
- ✓ لـ Levothyroxine تأثير سلبي على الجنين في الحمل حيث يؤدي إلى انقاص السائل والتساق الججمية بجدار الرحم.
- ✓ يمكن أن تؤدي زيادة جرعات هذه الأدوية إلى ظهور أعراض فرط نشاط الدرق.
- ✓ يتم استقلاب الهرمونات الدرقية T4 و T3 كبديا بواسطة أنزيمات CYT P450 وبالتالي فإنها تتأثر بالمركبات التي تؤثر على السيتوكروم CYT P450 كالفينوباربيتال والفينوتوين التي تزيد فعالية هذه الأنزيمات وبالتالي زيادة استقلاب هذه الهرمونات وإنقاص فعاليتها.

فرط نشاط الدرق Hyperthyroidisme :

- ✓ هو زيادة إنتاج الهرمونات الدرقية T3 و T4 وإفرازها في الدم.
- ✓ تشمل أعراضه: التعب، فقدان الوزن، سرعة ضربات القلب، القلق، زيادة الحساسية للحرارة، إسهال، زيادة الشهية، وهن عضلي، تهيج عصبي، عصبية، جحوظ العينين Exophthalmos واضطرابات في النوم ...
- ✓ أسبابه:
- داء غريفز Graves disease : مرض مناعي ذاتي تلعب فيه الأضداد دور مشابه لمستقبلات TSH على سطح الغدة الدرقية مسببة نمو الدرق وتفعيل اصطناع وإفراز الهرمونات الدرقية.
- الأورام الدرقية: التي تسبب اصطناع وإفراز غير متحكم به للهرمونات الدرقية.
- التهاب الدرق Thyroiditis : وهو التهاب عادة ما يصيب الغدة الدرقية نتيجة للأخماج.

علاج فرط نشاط الدرق:

1. مركبات الثيوأميد Thioamides أو الأميدات الكبريتية (مثل بروبييل تيويوراسيل، ميتيمازول):
- ✓ تثبط اصطناع الهرمونات الدرقية من خلال تثبيط أنزيمات البيروكسيداز TPO التي تعمل على أكسدة اليود. تستعمل عادة في علاج التسمم الدرقى وعند التحضير للجراحة. يحتاج بدء التأثير إلى أربعة أسابيع تقريبا (نتيجة وجود كميات كبيرة من الهرمونات مخزنة في الدرق). يتم إعطاؤها فمويا، استقلابها كبدى، إطراحها كلوي.
- ✓ البروبييل تيويوراسيل يثبط أيضا نزع اليود من T4. الميتيمازول أكثر فعالية من البروبييل تيويوراسيل وأطول تأثيرا، في حين أن البروبييل تيويوراسيل أكثر أمانا من الميتيمازول أثناء الحمل.
2. أملاح اليود غير العضوية (محاليل يود البوتاسيوم = محلول لوغول Lugol's solution):
- ✓ يمنع عملية دخول اليود إلى خلايا الدرق وكذلك يثبط عملية proteolysis وبذلك يثبط تحرر الهرمونات الدرقية. كما يثبط تحول T4 إلى T3 على مستوى الخلايا.
- ✓ يخفف توعية وحجم الغدة الدرقية قبل الجراحة ، كما يعد عامل مثالي لعلاج الانسمام الدرقى الحاد Thyrotoxicosis.
- ✓ يؤدي إلى تحسن سريع خلال 2-5 أيام.

3. اليود المشع 131-I:

- ✓ 131-I هو النظير الوحيد المستعمل لعلاج الانسمام الدرقى في حين يستعمل الباقي في التشخيص. يعطى فمويا بشكل يود الصوديوم - 131.
- ✓ يعد العلاج الأكثر شيوعا لفرط نشاط الدرق حيث يأخذ ميزته من حقيقة أن الخلايا الدرقية هي الخلايا الوحيدة في جسم الإنسان التي تمتلك القدرة على امتصاص اليود.
- ✓ يعتمد تأثيره العلاجي على إصداره أشعاعات بيتا التي تدمر الخلايا الدرقية، ويصبح المرضى المعالجين به مرضى قصور درق تجب معالجتهم بالتىروكسين. يعد كعلاج بديل للجراحة، سهل، فعال، قليل التكلفة، غياب الألم، لا يمكن إعطاؤه للحامل.

الأنسولين وخافضات سكر الدم الفوية

Insulin and oral hypoglycemic drugs

البنكرياس (المعثلة، Pancreas):

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

الغلوكاغون Glucagon :

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

آلية تأثيره (Mechanism of action):

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

التأثيرات الاستقلابية (Metabolic effects):

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

طرق إعطائه والجرعات:

جميع طرق الحقن ممكنة بالأخص (I.V., I.M., S.C.).

يكون العلاج في حالة فقدان الوعي بالحقن الوريدي أو العضلي، أما في حال الوعي فيمكن إعطاء المريض محلول سكري أو قطعة من السكر.

لا يعطى الغلوكاغون للأطفال، ويعطى فقط للبالغين بجرعات تتراوح بين 0.5 - 1 ملغ بالتسريب الوريدي مع محلول دكستروز 50.

استطباباته (Indications):

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

التأثيرات الجانبية (Adverse effects):

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

مضادات الاستطباب (Contre-indications):

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

أعراض نقص سكر الدم Hypoglycemia:

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

الأنسولين Insulin:

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

تأثيرات الأنسولين:

تأثيراته على الكبد EFFECT ON LIVER:

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

تأثيراته على العضلات EFFECT ON MUSCLE:

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

تأثيراته على النسيج الدهنية EFFECT ON ADIPOSE TISSUE:

- يزيد تخزين ثلاثيات الغليسريد Increased triglyceride storage: من خلال تحريض أنزيم Lipoprotein lipase كي تتحرر التري غليسريدات من الليبوبروتينات، ونقل الغلوكونز إلى داخل الخلية الذي يؤمن الغليسيرول فوسفات وبالتالي يسمح باسترة esterification الحموض الدسمة الموجودة داخل الليبوبروتينات. كما يقوم الأنسولين بتنشيط أنزيمات الليپاز lipase داخل الخلية.

آلية تأثير الأنسولين:

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

العوامل المحرصة على إفراز الأنسولين:

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

العوامل المثبطة لإفراز الأنسولين:

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

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

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

داء السكري Diabetes Mellitus

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

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

يتضمن داء السكري أربعة أنماط:

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

تشخيص داء السكري وفرط سكر الدم:

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

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

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

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

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

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

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

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

الآليات المرضية Pathogenetic mechanisms:

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

المعالجة الدوائية Pharmacotherapy:

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

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

الأنسولين ومثابهاته المستخدمة في علاج الداء السكري:

- مصادر الأنسولين التقليدية:

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

- مشابهات الأنسولين:

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

- طرق إعطاء الأنسولين ومثابهاته:

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

- الخصائص الحركية pharmacokinetics للأنسولين ومثابهاته:

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

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

فرط التحسس Hypersensitivity لهذه المركبات.

نقص سكر الدم Hypoglycemia : أهم هذه التأثيرات وأكثرها شيوعا .

- أعراض نقص سكر الدم: متعلقة بالجهاز الودي التلقائي: العصبية nervousness، التعرق sweating، الجوع الشديد intense hunger.

متعلقة بالجهاز العصبي المركزي CNS : الصعوبة بالتكلم speaking difficulties، الضعف weakness، التشوش confusion، الكسل drowsiness، تغيرات في السلوك changes in behavior، سبات coma وتشنجات seizure.

- أسباب نقص سكر الدم: تناول جرعات مرتفعة، عدم تناول الوجبة في وقتها، نشاط جسدي غير متوقع، فشل كبدي أو كلوي، بعض الأخماج، ..

- الحل: تناول شراب محلى في حال كون المريض مازال واعيا، وإلا فلا بد من إعطائه الغلوكاغون بالحقن العضلي أو تحت الجلد، أو إعطاء محلول الغلوكوز وريديا.

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

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

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

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

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

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

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

NPH = Neutral Protamine Hagedorn insulin.

عبارة عن معلق من الأنسولين الحاوي على الزنك المبلور المرتبط بعديد ببتيد (protamine). متوسط فترة التأثير نتيجة تأخر امتصاص الأنسولين (المعقد مع البروتامين أقل انحلالا).

يبدأ تأثيره خلال 1-1.5 ساعة و قمة تأثيره 4-12 ساعة. يعطى فقط بالحقن تحت الجلد (لا يعطى بالحقن الوريدي).

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

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

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

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

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

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

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

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

التدابير العلاجية:

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

الأدوية المستخدمة في علاج النمط الثاني من الداء السكري:

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

خافضات سكر الدم الفموية Oral Hypoglycemic Agents (OHA)

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

تصنيفاتها حسب آلية التأثير:

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

1- مدرات إفراز الأنسولين Insulin secretagogues:

a- مركبات السلفونيل يوريا Sulfonil Urea :

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

آلية التأثير:

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

خصائص الحركة الدوائية:

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

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

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

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

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

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

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

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

التداخلات الدوائية:

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

تأثيراتها الجانبية Adverse effects :

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

b- مركبات الميغلينيديز Meglitinides :

منها الريباغلينيد Repaglinide و الناتيجلينيد Nateglinide .

آلية تأثيرها:

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

تأثيراتها الجانبية:

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

التداخلات الدوائية:

بشكل عام مع مثبطات و محرضات السيروترومات الكبدية.

2- محسسات الأنسولين Insulin sensitizers:

a- مركبات البيغوانيد Biguanides:

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

آلية تأثيره:

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

الحركية الدوائية:

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

استطبابه:

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

التأثيرات الجانبية والسمية:

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

مضادات الاستطباب:

أمراض الكبد والكلى، تناول الكحول، قصور القلب.

b- مركبات الثيازوليدين ديون Thiazolidindiones:

منها مركب روزيغلوتازون Rosiglitazone، ومركب بيوغلينازون Pioglitazone.

آلية التأثير:

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

تأثيراتها السريرية واستعمالاتها:

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

الحركية الدوائية:

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

التأثيرات الجانبية:

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

التأثيرات السمية:

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

3- مثبطات أنزيم α غلوكوزيداز α -glucosidase inhibitors :

منها الأكاربوز Acarbose و الميغليتول Miglitol.

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

التأثيرات الجانبية:

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

4- مقلدات الأنكريتين Incretin- mimetics:

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

تأثيراته:

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

4. أدوية أخرى:

✓ Propranolol (وحاصرات بيتا أخرى (beta blockers):

تستخدم لضبط الأعراض القلبية للانسمام الدريقي.

✓ Lithium : الليثيوم

يعرف بتنشيطه لاصطناع وتحرر الهرمونات الدرقية، ومن الممكن أن يؤدي استخدامه لفترة طويلة إلى قصور درق.

✓ Amiodaron:

من مضادات اضطراب النظم القلبية. يمتاز باحتواء بنيته على اليود ويستخدم في علاج الانسمام الدريقي. من الممكن أيضا أن يسبب قصور درق.

