الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دور الميتفورمين في معالجة الداء السكري النمط الأول عند اليافعين

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الغدد الصم والاستقلاب عند الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. جمانة أحمد الكردي

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

أسد الابراهيم

كلية الطب – جامعة دمشق

2022

كلمة شكر

وفي نهاية هذه المرحلة الدراسية أتوجه بالشكر والتقدير إلى الأساتذة الكرام في قسم الأطفال وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور أسد الابراهيم الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث فكان خير معينٍ بعد الله في ذلك.

كما أتوجه بالشكر إلى الأستاذة الدكتورة ديانا الأسمر والدكتور بشير خليل عضوا لجنة الحكم على جهدهما في إغناء هذا البحث.

كما أشكر زملائي أطباء الدراسات العليا في مستشفى الأطفال الجامعي والعاملين فيها لما قدموه من عونٍ للخروج بهذا البحث إلى النور.

والله ولي التوفيق.

جدول المحتويات

الملخص: 10
الجزء التمهيدي 11
الجزء النظري 19
(أدبيات البحث والمراجعة النظرية) 19
الفصل الأول: الداء السكري 20
1-1 : لمحة عامة عن الداء السكري وآلية حدوثه 20
1-2 : تصنيف الداء السكري 22
الفصل الثاني: الداء السكري النمط الأول (T1DM) 23
2-1- تمهيد 23
2-2-الوبائيات 24
2-3- الآلية الإمراضية 24
2-3-1-الاستعداد الوراثي 25
2-3-2- الآلية المناعية الذاتية 27
2-3-3-العوامل البيئية والعوامل الأُخرى 28
2-4- التظاهرات السريرية 29
2-5- تشخيص الداء السكري النمط الأول 30
2-5-1- المعايير التشخيصية للداء السكري 30
2-5-2- تفريق النمط الأول للداء السكري عن النمط الثاني 31
2-7- اختلاطات الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين 34
2-7-1-الاختلاطات الحادة للداء السكري النمط الأول 34
2-7-2-الاختلاطات بعيدة المدى (المزمنة) 34
الفصل الثالث: تدبير الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين 37
3-1- لمحة عن تدبير (T1DM) عند الأطفال واليافعين 37
3-2-أهداف المعالجة 37

3-3- الرعاية حسب العمر .....خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.
3-4- مكونات تدبير الداء السكري عند الأطفال واليافعين 38
3-4-1-الأنسولين 38
3-4-2- التغذية 44
3-4-3- التمارين 45
الفصل الرابع : الضبط السكري 46
4-1-تمهيد 46
4-2-الخضاب السكري(HbA1C) 46
4-3- مراقبة سكر الدم 51
4-3-1- تمهيد 51
4-3-2- واخزات الأصبع 51
4-3-3- قياس السكر المستمر 51
4-4- تحليل الكيتونات 52
4-5-الضبط السكري والاختلاطات الوعائية للداء السكري النمط الأول 52
الفصل الخامس: الداء السكري النمط الأول والبلوغ 54
5-1-تمهيد 54
5-2-تأثير(T1DM) في البلوغ 54
5-3-تأثير تغيرات مرحلة البلوغ في علاج(T1DM) وضبطه 54
5-4-هرمون النمو وعمله في (T1DM) 55
5-5-البلوغ وتأثيره في تطور اختلاطات الداء السكري 56
5-6-التبدلات النفسية خلال فترة البلوغ وتأثيرها على (T1DM) 57
الفصل السادس: الميتفورمين (Metformin) 57
6-1- تمهيد 57
6-2-الحرائك الدوائية 57
6-3-آلية عمل الميتفورمين 58
6-4-الاستخدامات العلاجية للميتفورمين عند الأطفال واليافعين 60
6-5-الجرعات العلاجية 60

6-6-مضادات الاستطباب 61

6-7-التاثيرات الجانبية المهمة 61

الجزء العملي 64

الفصل الأول: البحث والتصميم والمواد والطرائق 65

2-1- تمهيد 70

2-2- خصائص المشاركين في الدراسة 70

2-2-1- العمر 70

2-2-2- الجنس 72

2-2-4- فترة السكري 73

2-2-5- نظام المعالجة 74

2-2-6- ضبط التغذية ومراقبة السكري 75

2-2-7- مشعر كتلة الجسم (BMI) 76

2-3- القياسات المدروسة 77

2-4- تأثير الجنس على القياسات المدروسة بين المجموعتين الضابطة والتجريبية 85

2-5- تأثير العمر على القياسات المدروسة بين المجموعتين الضابطة والتجريبية 88

2-6- تقييم حالة القياسات المدروسة بين المجموعتين الضابطة والتجريبية 89

2-8- الموجز 93

الفصل الثالث : مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات المرجعية 95

3-1-المناقشة 95

3-2-المقارنة مع الدراسات المرجعية 97

الفصل السادس: التوصيات 100

المراجع.....102

ملاحق البحث..... 108

فهرس الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
(1)	تصنيف الداء السكري حسب الإمراضية	21
(2-1)	المتوسط والانحراف المعياري لمتغير العمر بين أفراد مجموعتي البحث	70
(2-2)	توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب الفئات العمرية	71
(2-3)	توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب الجنس	72
(2-4)	توزع أفراد المجموعة التجريبية حسب وجود علامات البلوغ	73
(2-5)	المتوسط والانحراف المعياري لفترة السكري في مجموعتي البحث	74
(2-6)	توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب نظام المعالجة	74
(2-7)	توزع أفراد المجموعة التجريبية حسب مراقبة سكر الدم	75
(2-8)	توزع أفراد المجموعة التجريبية حسب ضبط التغذية	75
(2-9)	توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب مشعر كتلة الجسم (BMI)	76
(2-10)	فروق قيم الخضاب السكري قبل المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة	77
(2-11)	فروق قيم الخضاب السكري بعد المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة	77
(2-12)	فروق قيم الخضاب السكري قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين	78
(2-13)	فروق جرعات الأنسولين بين المجموعتين التجريبية والضابطة عند بدء الدراسة	79
(2-14)	فروق جرعات الأنسولين بين المجموعتين التجريبية والضابطة في نهاية الدراسة	79
(2-15)	فروق جرعات الأنسولين اليومية قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين	80
(2-16)	فروق مشعر كتلة الجسم قبل المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة	81
(2-17)	فروق مشعر كتلة الجسم قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين التجريبية والضابطة	81
(2-18)	فروق المتغيرات(جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) قبل المعالجة وبعدها في المجموعة التجريبية	82
(2-19)	فروق المتغيرات (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) قبل المعالجة في المجموعة التجريبية وبعدها	83
(2-20)	فروق المتغيرات الثلاثة (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) قبل المعالجة في المجموعة الضابطة وبعدها	84
(2-21)	فروق (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعة التجريبية وفقاً لمتغير الجنس	85

(2–22)	فروق (جرعة الانسولين، HbA1C، BMI) قبل المعالجة في المجموعتين عند الإناث وبعدها	86
(2–23)	فروق(جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعتين عند الذكور	87
(2–24)	فروق(جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعة التجريبية حسب الفئات العمرية	87
(2–25)	فروق(جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعة الضابطة حسب الفئات العمرية	87
(2–26)	توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة بعد المعالجة حسب تبدلات (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI)	88
(2–27)	فروق جرعة الأنسولين قبل المعالجة في حالات تحسن الخضاب السكري في المجموعتين وبعدها	89
(2–28)	المتوسط والانحراف المعياري لجرعة الأنسولين بعد تطبيق المعالجة وفقاً لتبدلات الخضاب السكري	90
(2–29)	فروق جرعة الأنسولين في المجموعتين بالنسبة للحالات التي تحسن فيها الخضاب السكري	91
(4–1)	مقارنة بيانات الدراسات المقارنة ونتائجها، ودراسة البحث	99

فهرس الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
(1)	مخطط تطور الداء السكري النمط الأول	24
(1–1)	توزع المشاركين وفقاً للمجموعات العمرية	71
(2–2)	توزيع المشاركين في مجموعتي البحث وفقاً للجنس.	72
(3–2)	توزع أفراد المجموعة التجريبية وفقاً لوجود علامات البلوغ	73
(4–2)	توزع المشاركين في البحث وفقاً للمجموعة (تجريبية – ضابطة)، ونظام المعالجة (تقليدي –مكثف)	74
(5–2)	النسبة المئوية لحالات عدم مراقبة سكر الدم وعدم ضبط التغذية في افراد المجموعة التجريبية	75
(6–2)	توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب مشعر كتلة الجسم على مخطط z-score	76
(7–2)	فروق قيم الخضاب السكري قبل الدراسة في مجموعتي البحث وبعدها	78
(8–2)	تغيرات جرعة الأنسولين اليومية قبل المعالجة في مجموعتي البحث وبعدها	80
(9–2)	تغيرات BMI قبل المعالجة في مجموعتي البحث وبعدها	82

(2-10)	الفروق في المتغيرات الثلاثة قبل المعالجة في المجموعة التجريبية وبعدها	83
(2-11)	الفروق في المتغيرات الثلاثة قبل المعالجة في المجموعة الضابطة وبعدها	84
(2-12)	تبدلات قياسات جرعة الأنسولين- الخضاب السكري- مشعر كتلة الجسم عند الإناث بعد تطبيق المعالجة الدوائية وفقاً لمجموعتي البحث	86
(2-13)	تبدلات قياسات جرعة الأنسولين- الخضاب السكري- مشعر كتلة الجسم عند الذكور بعد تطبيق المعالجة الدوائية وفقاً لمجموعتي البحث	87
(2-14)	تبدلات جرعة الأنسولين لدى أفراد المجموعتين الضابطة والتجريبية الذين تحسن لديهم الخضاب السكري	90
(2-15)	تبدلات جرعة الأنسولين بعد تطبيق المعالجة وفقاً لحالات الخضاب السكري	91

المصطلحات الطبية	
BMI	Body Mass Index
HbA1C	Hemoglobin A1C (Glycosylated Hemoglobin)
LADA	Latent Autoimmune Diabetes In Adult
MODY	Maturity Onset Diabetes Of The Young
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus

دور الميتفورمين في معالجة الداء السكري النمط الأول عند اليافعين

الملخص:

المقدمة: يعدّ النمط الأول من الداء السكري واحداً من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً عند الأطفال واليافعين والذي يحدث بسبب نقص الأنسولين الناتج عن تخرب مناعي ذاتي لخلايا بيتا البنكرياسية المنتجة له. ويعدّ الأنسولين حجر الأساس في المعالجة، ويستخدم لضبط قيم سكر الدم بشكل آمن وأقرب ما يكون إلى الطبيعي للحماية من تطور الاختلاطات بعيدة المدى للداء السكري. وتشكل معالجة السكري عند الأطفال بالأعمار (8–11) سنة، وعند اليافعين تحدياً إضافياً، بسبب زيادة الحاجة للأنسولين لتلبية متطلبات النمو والبلوغ ومعاكسة المقاومة للأنسولين الخاصة بفترة البلوغ، لذلك ظهرت إمكانية وجود فائدة من إضافة الأدوية المحسسة للأنسولين، مثل الميتفورمين (ديميتيل بيغوانيد)، لتحسين عمل الأنسولين وضبط سكر الدم.

الأهداف: تقييم نتائج إضافة الميتفورمين بالمشاركة مع المعالجة بالأنسولين عند الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول، ودوره في تحسين نتائج الخضاب السكري، وتخفيض الحاجة اليومية من الأنسولين، وتأثيره في كتلة الجسم.

الطرائق: شملت العينة 30 مصاباً بالداء السكري النمط الأول من الأطفال واليافعين في مشفى الأطفال الجامعي بإعطاء الميتفورمين إلى جانب العلاج الأساسي بالأنسولين لمدة ثلاثة أشهر، ودراسة قيم الخضاب السكري وجرعة الأنسولين ومشعر كتلة الجسم قبل المعالجة وبعدها، تمت المقارنة مع مجموعة من الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول المعالجين بالأنسولين وحده.

النتائج: لم تقدم مشاركة الميتفورمين إلى جانب الأنسولين عند الأطفال واليافعين فائدة إضافية بتحسين قيم الخضاب السكري، أو تخفيض الحاجة من الأنسولين، أو تأثير خافض لمشعر كتلة الجسم، بالمقارنة مع العلاج بالأنسولين وحده.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري، الميتفورمين، الخضاب السكري، الأنسولين.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة:

يعدّ النمط الأول من الداء السكري واحداً من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً عند الأطفال، و يحدث بسبب نقص الأنسولين الناتج عن تخرب مناعي ذاتي لخلايا بيتا البنكرياسية المنتجة له [Atkinson 1994].

ويعد تعويض الأنسولين حجر الأساس في العلاج للحفاظ على قيم سكر الدم أقرب ما يكون إلى الطبيعي بشكل آمن أكثر ما يمكن [Levitsk.L 2021].

ومن المتفق عليه أنّ الضبط الصارم للسكري يؤخر من ظهور الاختلاطات بعيدة المدى من إصابة الأوعية الدقيقة كاعتلال الشبكية والاعتلال الكلوي والاعتلال العصبي، كما أنّه يبطيء من تطور الأمراض الوعائية الموجودة سابقاً، بالإضافة إلى إنقاصه من حدوث الأمراض القلبية [EDIC 2003 study].

ويتطلب العلاج الناجح توازناً بين ضبط سكر الدم الصارم الذي يساعد في انخفاض الاختلاطات بعيدة المدى لفرط سكر الدم بمقابل منع حدوث نقص سكر دم شديد ناتج عن الضبط الصارم.

ويتم تقييم الضبط طويل الأمد للسكري من خلال عدة مشعرات مخبرية أكثرها استخداماً الخضاب السكري، إذ تعدّ القيمة الأقل من 7% للخضاب السكري عند الأطفال واليافعين المصابين بالسكري مؤشراً على الضبط الجيد لسكر الدم [American Diabetes Association (12), 2018].

وتشكل معالجة السكري عند الأطفال بالأعمار (8–11) سنة وعند اليافعين تحدياً إضافياً، إذ يزداد الاعتماد التدريجي على الطفل في مراقبة السكري وتدبيره بشكل مستقل عن مراقبة الأهل. يضاف إلى ذلك زيادة الحاجة للأنسولين خلال هذه الفترة من العمر، إذ تزداد حاجات الجسم إلى موارد الطاقة لتحقيق التبدلات الجسدية والنفسية الموازية لفترة البلوغ، وما يرافق ذلك من زيادة في كسب الوزن خاصة عند الفتيات، بالإضافة إلى زيادة مستويات الهرمونات المعاكسة للأنسولين (على رأسها هرمون النمو) وتطور المقاومة له، وما يرافق هذه الفترة من تبدلات سلوكية ونفسية اجتماعية [Chowdhury 2015].

لذلك بدأ البحث عن علاجات إضافية تحسن من عمل الأنسولين، وتحسن من ضبط سكر الدم لدى هذه الفئة العمرية، وذلك بإضافة خافضات السكر الفموية، ومنها الميتفورمين.

الميتفورمين (ديميتيل بيغوانيد): هو دواء خافض لسكر الدم، ينتمي إلى زمرة البيغوانيد الدوائية. وتتمثل آلية عمله بتثبيط استحداث الغلوكوز الكبدي وإنقاص الامتصاص المعوي للغلوكوز، بالإضافة إلى زيادة حساسية الأنسولين، وزيادة قبط الغلوكوز في الأنسجة، ويضاف إلى ذلك تنظيمه لعمل الشحوم [2016 Myers].

2- المشكلة البحثية:

إنّ تدهور الضبط السكري المرافق لفترة المراهقة والبلوغ الذي ينتج عادةً عن زيادة المقاومة للأنسولين وجّه الدراسات إلى إضافة الميتفورمين كعلاج مساعد للأنسولين، لزيادة حساسية عمله في الأنسجة، وتحسين ضبط مستويات سكر الدم، بهدف تأخير الاختلاطات الوعائية بعيدة المدى للسكري أو إبطائها التي تعد السبب الأساسي للمراضة والوفيات في هذا المرض المزمن المرافق للحياة.

3- تساؤلات البحث:

- هل يؤدي استخدام الميتفورمين إلى جانب الأنسولين في علاج الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين إلى تحسين أرقام الخضاب السكري؟
- هل يؤدي استخدام الميتفورمين إلى تخفيض الحاجة اليومية من الأنسولين؟
- هل تؤثر إضافة الميتفورمين في مشعر كتلة الجسم عند الأطفال واليافعين المصابين بالسكري النمط الأول؟

4- أهداف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة فائدة إضافة الميتفورمين على العلاج بالأنسولين عند الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول، وإمكانية تحقيق ضبط سكري أفضل، مع تخفيض الحاجة

اليومية للأنسولين، بهدف الوقاية من الاختلاطات بعيدة المدى للداء السكري.

5- حدود البحث:

- شملت عينة الدراسة المرضى المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي كمركز وحيد للدراسة. وقد أصبح هذا المشفى في السنوات الأخيرة، بسبب عدم وجود خدمات العلاج المجاني بالأنسولين في المشفى مركزاً لا يؤمه العديد من المصابين بالسكري إلا في الحالات الطارئة، ما حدد من حجم العينة المجرى عليها الدراسة، كما تطلب ذلك وقتاً أطول لجمع العينات.
- عدم توفر التحاليل المخبرية بشكل مستمر في المشفى عرقل استمرارية الدراسة عند بعض المشاركين في الدراسة.
- تدهور الوضع الاقتصادي وعدم توفر وسائل النقل العامة والوقود عرقل متابعة العديد من المرضى للمشفى في الأوقات المحددة.

6- منهج البحث وأدواته:

- **تصميم الدراسة:** دراسة تجريبية.
- **المكان والزمان:** مشفى الأطفال الجامعي في دمشق، في الفترة الواقعة بين عام 1\2021م و4\ 2022م.
- **عينة الدراسة:** شملت المصابين بالداء السكري النمط الأول من الأطفال واليافعين المتابعين في مشفى الأطفال الجامعي.
- **معايير القبول والاستبعاد:**

معايير القبول :

- العمر $\leq$ 8 سنوات.
- أن يكون قد مضى على تشخيص الداء السكري سنة واحدة على الأقل.
- أن يكون الداء السكري سيء الضبط وقيمة الخضاب السكري $\leq$ 9%.

- الوظيفة الكلوية والكبدية طبيعية.
- مشعر كتلة الجسم ≤ −2 Z Score نسبة للعمر والجنس.

معايير الاستبعاد:

- وجود أمراض أو أدوية تؤثر في المعالجة أو في الوظيفة الكبدية أو الكلوية.
- الإقامة خارج مدينة دمشق وريفها.
- الأطفال ناقصي الوزن عن الحد الطبيعي المناسب للعمر والجنس.
- وجود نوب انكسار معاوضة متكررة (حماض خلوني سكري متكرر).

7- الطرائق والمواد:

تم استخدام المنهج التجريبي في الدراسة الذي يستخدم مجموعتين متكافئتين من المفحوصين في الوقت نفسه. المجموعة الأولى هي المجموعة التجريبية المؤلفة من 30 مشاركاً من الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول، إذ تمت إضافة الميتفورمين إلى علاجهم بالأنسولين لمدة ثلاثة أشهر والمقارنة بمجموعة ثانية من الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول والمعالجين بالأنسولين وحده من دون إضافة الميتفورمين، وهي المجموعة الضابطة وعددها 30 مشاركاً، ثم أجريت دراسة الفروقات بين المجموعتين.

وبعد الحصول على موافقة الأهل، تم أخذ مجموعة من المعلومات التفصيلية عبر ورقة استبيان تضم معلومات عامة عن الطفل (عمره وسكنه وطرق التواصل معه)، بالإضافة إلى معلومات عن قصة الداء السكري (تاريخ التتشخيص وجرعات الأنسولين حسب الوزن ونظام العلاج المطبق، ونوب الحماض السكري ونقص سكر دم)، بالإضافة إلى الفحص العام من الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم والضغط الدموي، وبعد ذلك تم إجراء التحاليل المخبرية للأطفال، وهي البولة والكرياتينين، لتقييم الوظيفة الكلوية وناقلات الأمين الكبدية لتقييم الوظيفة الكبدية. كما تم إجراء الخضاب السكري للمريض في حال تجاوزت مدة آخر تحليل مجرى لديه الشهرين. وأجريت التحاليل المخبرية في مخبر مشفى الأطفال أو مخابر خاصة. ويُقبل المريض في الدراسة إذا توافقت التحاليل المخبرية والمعلومات الخاصة به مع شروط البحث،

ليتم إعطاء المشارك دواء الميتفورمين الفموي بجرعة 500 ملغ مرة يومياً، مع إعطاء توصيات حول تأثيرات الدواء والتأثيرات الجانبية وإعطاء الأهل طرق التواصل عند وجود أي استفسار أو طارىء والمتابعة لمراقبة سكر الدم وضبطه زيادةً أو نقصاناً. ليتم تحديد موعد لمراجعة المريض لإعادة تقييم المعالجة والضبط وقياسات الطول والوزن وإجراء تحليل الخضاب السكري بعد ثلاثة أشهر من المعالجة. وبعد الانتهاء من الحصول على المعلومات من المجموعة التجريبية، تمت مقارنة تغيرات كل من الخضاب السكري وجرعة الأنسولين اليومية ومشعر كتلة الجسم مع مجموعة ضابطة مؤلفة من أفراد بمواصفات المجموعة التجريبية نفسها، وخلال المدة الزمنية نفسها وهؤلاء معالجون بالأنسولين وحده من دون إضافات، ثم سجلت النتائج.

8- الدراسات المرجعية:

- دراسة تجريبية عشوائية أحادية المركز في الصين عام 2020م، أُجريت في مشفى (Sun Yat-sen) الجامعي في مقاطعة (Guangzhou) على مجموعة واحدة من اليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول على مرحلتين، مدة كل مرحلة 24 أسبوعاً بفاصل حر مدته أسبوعان بين المرحلتين، وتم إعطاء الميتفورمين بجرعة 1000 ملغ يومياً إلى جانب الأنسولين خلال المرحلة الأولى، ليتم إيقافه في المرحلة الثانية التي استمرت 24 اسبوعاً أيضاً، مع الاستمرار بالعلاج بالأنسولين وحده، والنتيجة عدم وجود تغيرات مهمة في أي من الخضاب السكري، أو مشعر كتلة الجسم، أو جرعة الأنسولين بعد إضافة الميتفورمين. [Yang.D]
- دراسة تجريبية (شاهد–غفل)، أُجريت في عام 2020م في مشفى ولاية كولارادو الأمريكية على 74 مصاباً بالداء السكري النمط الأول في مرحلة البلوغ بأعمار (12–20) سنة موزعين على مجموعتين، وعولجت الأولى بإعطاء الميتفورمين بجرعة 500 ملغ مرتان يومياً لمدة 6 أشهر، وأُعطيت الثانية دواء غفل. وفي هذه الدراسة حسنت الجرعات القليلة من الميتفورمين من مشعر كتلة الجسم، بالإضافة إلى حساسية الأنسولين.[Sikorkaya.k]

- دراسة تجريبية (شاهد–غفل)، أُجريت عام 2017 في مشفى Women's and Children's في أُستراليا، شملت 90 طفلاً ويافعاً أعمارهم (8–18) سنة، مصابين بالداء السكري النمط الأول موزعين على مجموعتين، إذ أُعطيت الأولى ميتفورمين بجرعة (500–2000) ملغ، مقسمة على جرعتين حسب التحمل، وأُعطيت الثانية دواء غفل. واستمرت الدراسة 12 شهراً، إذ أظهرت فائدة الميتفورمين في تحسين الوظيفة الوعائية، وتحسين أرقام الخضاب السكري، وتخفيض جرعة الأنسولين اليومية.[Anderson.J]
- دراسة تجريبية عشوائية(شاهد–غفل)، أُجريت في مشفى Hospital for Sick Children، في مدينة تورنتو الكندية في عام 2002م على 27 يافعاً من المصابين بالداء السكري النمط الأول، مقسمين على مجموعتين، عولجت الأولى بالميتفورمين بجرعة 1000–2000 ملغ في اليوم مقسمة على جرعتين حسب التحمل والوزن. وأظهرت الدراسة أنّ المعالجة بالميتفورمين حسنت من الخضاب السكري، وخفضت من الجرعة اليومية للأنسولين من دون زيادة بالوزن عند المشاركين بالدراسة[Hamilton.J]

9- : مكونات البحث:

يتكون هذا البحث من جزأين، أولهما القسم النظري الذي يتناول الأسس النظرية للداء السكري، وتدبيره، ويحتوي على الأمور الآتية:

- **الفصل الأول:** يتناول لمحة عامة عن الداء السكري وآلية حدوثه القائمة على خلل التوازن بين إفراز الأنسولين وعمله الخلوي، لننتقل إلى تصنيف أنواع الداء السكري حسب الآلية المرضية لحدوثها.
- **الفصل الثاني:** يتحدث عن النمط الأول من الداء السكري والمعلومات الأساسية عن وبائياته وآليته المرضية التي تشمل الاستعداد الوراثي والآلية المناعية بوجود مجموعة من العوامل البيئية التي تشكل مجتمعة المحرك لتطور المرض وظهوره، لننتقل بعدها إلى الأعراض السريرية

ومعايير التشخيص، وما يمكن القيام به للتنبؤ والوقاية قبل ظهور المرض سريرياً. كما يتحدث هذا الفصل عن اختلاطات الداء السكري الحادة وبعيدة المدى.

- **الفصل الثالث:** يشمل معلومات عن التدبير المتكامل للداء السكري الذي يتضمن تكامل مجموعة من العناصر، على رأسها الأنسولين، فيتحدث عن الأنواع الحديثة من الأنسولين وأنظمة العلاج، بالإضافة إلى التغذية وضبط الوارد بما يتطلبه الضبط السكري.
- **الفصل الرابع:** يتحدث عن تقييم المعالجة بمراقبة الضبط السكري عن طريق مجموعة من المشعرات، أهمها الخضاب السكري، وينتقل بعدها للحديث عن دور الضبط السكري في الوقاية من الاختلاطات البعيدة المدى.
- **الفصل الخامس:** يعرض تحديات معالجة الداء السكري في فترة البلوغ، وتأثير مرحلة النمو هذه في عمل الأنسولين والضبط السكري. كما يتناول تأثير الداء السكري في تطور البلوغ وتطور الطفل جسدياً وجنسياً ونفسياً خلال هذه المرحلة.
- **الفصل السادس:** تم إفراد هذا الفصل للحديث عن الميتفورمين، تاريخه، وآلية عمله، وتأثيره، والحرائك الدوائية، والاستخدامات العلاجية، والجرعات الدوائية والتأثيرات الجانبية لاستخدامه.

الجزء الثاني: هو الجزء العملي للدراسة، ويتضمن أهداف البحث وتساؤلاته، وأدواته، ونتائجه الإحصائية، ومن ثم مناقشة هذه النتائج ومقارنتها مع الدراسات المرجعية، و التوصيات، ويحتوي على الفصول الآتية:

- **الفصل الأول:** يتضمن، هدف البحث، ومواد البحث وطرائقه (مجتمع الدراسة، ومنهج الدراسة، وعينة الدراسة، ومعايير القبول والاستبعاد، وأداة الدراسة وطريقتها، والأساليب الإحصائية المستخدمة في تحليل بيانات العينة).

- **الفصل الثاني:** يعرض النتائج الإحصائية التي وصل إليها البحث موضحة بالجداول والأشكال البيانية والصعوبات التي واجهت البحث.
- **الفصل الثالث:** يتضمن مناقشة نتائج البحث، والمقارنة مع الدراسات العالمية.
- **الفصل الرابع:** يعرض الاستنتاجات، والتوصيات المقترحة.

الجزء النظري

(أدبيات البحث والمراجعة النظرية)

الفصل الأول: الداء السكري

1-1 : لمحة عامة عن الداء السكري وآلية حدوثه:

يعرف الداء السكري بأنّه اضطراب في استقلاب الطاقة بمصادرها المختلفة (كربوهيدرات، بروتين، دسم) ناتج عن النقص النسبي أو المطلق في إفراز الأنسولين في سياق حساسية عمل الأنسولين في المواقع النسيجية المختلفة ومقاومته.[1]

وإنّ درجة كل من خلل إفراز الأنسولين وحساسية عمله في الأنسجة، تحددان شدة التظاهرات السريرية، التي تظهر مخبرياً بصورة عامة، على شكل ارتفاع غير مناسب لقيم سكر الدم الصيامي وسكر الدم بعد الوجبات، وهذا الارتفاع يؤدي إلى ظهور الأعراض والعلامات النموذجية من بوال وسهاف ونقص وزن.[1]

إنّ وجود هذه الاضطرابات الاستقلابية غير المضبوطة يؤدي مع مرور الوقت إلى تطور العديد من الاختلاطات التي تصيب الأوعية الدموية الكبيرة والصغيرة (اعتلال الشبكية، واعتلال الكلية، واعتلال الأعصاب، وانسداد الأوعية الدموية الكبيرة للشرايين المحيطية والقلب)، وما ينتج عن ذلك من نقص في العمر الافتراضي وتدني نوعية الحياة. ويرتبط توقيت ظهور هذه الاختلاطات وشدتها عكسياً مع درجة الضبط الاستقلابي للمرض الذي يتم قياسه بمتغيرات متنوعة. وكلما اقترب الضبط الاستقلابي من المجال الطبيعي انخفض احتمال حدوث هذه الاختلاطات.[1]

ويحدث الداء السكري عندما يصبح الثابت الطبيعي لتواقت كمية الأنسولين المفرزة مع حساسية الأنسجة لعمله غير كافٍ لمنع ارتفاع سكر الدم. مع العلم أنّ الكمية القليلة من الأنسولين المفرز مع وجود درجة عالية من حساسية الأنسجة لعمله، قد يسبب فقط اضطراباً خفيفاً في استقلاب السكر، لا يلاحظ سريراً.[1]

إنّ الكميات القليلة من الأنسولين بمعزل عن حساسيته ضرورية للاستقلاب الطبيعي ، لذلك سيؤدي النقص المطلق في الأنسولين إلى اضطراب استقلابي شديد. وهذا ما يحدث في النمط الأول من الداء السكري (T1DM). ومن جهة أخرى، فإنّ وجود نقص في حساسية الأنسجة لعمل الأنسولين يحتاج إلى انتاج كميات كبيرة منه للحفاظ على استقلاب طبيعي، لذلك فإنّ الأشخاص القادرين على الوصول إلى معدلات إفراز عالية من الأنسولين، يحافظون على استقلاب طبيعي لسكر الدم. أما أولئك غير القادرين على ذلك بسبب عيوب وراثية أو مكتسبة فيعانون من المظاهر السريرية للسكري. كما يحدث عادة في النمط الثاني من الداء السكري (T2DM).[1]

ونستطيع القول إنّ الداء السكري ينتج عن نقص مطلق في إنتاج الأنسولين أو عن مقاومة مطلقة للأنسولين أو عن ترافق درجات خفيفة إلى متوسطة لعيوب كل من إفراز الأنسولين وعمله (المقاومة).[1]

وتتداخل الاعتبارات الوراثية والمسببات المرضية الأخرى مع الآليات المناعية الذاتية لإحداث الشكل الأكثر شيوعاً من الداء السكري الطفولي المعروف بالداء السكري النمط الأول (T1DM A)، ويزداد التعرف وفهم العيوب الوراثية في إفراز الأنسولين كمسبب لكل من أشكال الداء السكري وحيد المورثة (MODY)، والسكري الشبابي عند البالغين (LADA)، وسكري حديثي الولادة، وكذلك الإسهام في طيف النمط الثاني من الداء السكري (T2DM).[1]

وتعدّ متلازمات الداء السكري من أكثر الاضطرابات الغدية الاستقلابية شيوعاً في فترة الطفولة والمراهقة ولاتزال الأدوات الكيميائية المخبرية، تقدم لنا رؤى مهمة حول المسببات والفيزيولوجيا المرضية ومورثات الأنواع المختلفة للداء السكري. ويشكل الاضطراب الاستقلابي الحاصل والاختلاطات بعيدة المدى المحدد الأساسي للمراضة والوفيات. ويشكل الرابط القوي بين تطور الاختلاطات بعيدة المدى وشدة الاضطرابات الاستقلابية أساس المقاربات العلاجية القياسية والمبتكرة لطيف تناذرات الداء السكري التي تتضمن أشكال الأنسولين الدوائية الحديثة، وطرق إيصال الأنسولين التقليدية الأقرب فيزيولوجياً وطرق

مراقبة سكر الدم المتطورة للحفاظ عليه ضمن الحدود الطبيعية المطلوبة، وربط هذه الميزات بمضخات تحرير الأنسولين المسيّر بنظام حسابي (البنكرياس الاصطناعي).[1]

1-2 : تصنيف الداء السكري:

لا يعدّ الداء السكري كياناً واحداً، وإنما مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات التي تحتوي أنماطاً وراثيةً مميزة، بالإضافة إلى آليات فيزيولوجية مرضية مسببة أخرى تؤدي إلى ضعف تحمل الغلوكوز.

ويحدد الجدول(1)التصنيف حسب السبب للداء السكري عند الأطفال استناداً إلى (تقرير لجنة الخبراء حول تصنيف الداء السكري وتشخيصه)، الذي نشرته جمعية السكري الأمريكية عام 2018 م.[2]

الجدول (1) تصنيف الداء السكري حسب الإمراضية	
الداء السكري النمط الأول T1DM (تخرب خلايا بيتا الذي يؤدي إلى نقص تام بالأنسولين) أ- متوسط مناعياً T1DM-A ب- مجهول السبب T1DM-B	**أمراض الإفراز الخارجي للبنكرياس** ▪ الداء السكري المرتبط بالداء الليفي الكيسي ▪ الرضوض – استئصال البنكرياس ▪ التهاب البنكرياس – الإشعاع المؤين ▪ غيرها
الداء السكري النمط الثاني T2DM(تشاركات متنوعة من نقص الأنسولين والمقاومة لعمله) A : نموذجي B : غير نموذجي	**الأخماج** ▪ الحصبة الخلقية ▪ الفيروس الخلوي العرطل ▪ المتلازمة اليوريميائية الانحلالية
العيوب الوراثية لوظيفة خلية بيتا أ – متلازمات MODY 1. MODY 1 الصبغي HNF4A،20 2. MODY 2 الصبغي 7 ، غلوكوكيناز 3. MODY 3 الصبغي HNF1A،12 4. MODY 4 الصبغي IPF-1،13 5. MODY 5 الصبغي 17 ،HNF-1β	**أشكال من الداء السكري النمط الثاني** ▪ عيوب مورثية في إفراز الأنسولين ▪ تناذر Rabson-Mendenhall ▪ Leprechaunism ▪ تناذرات الضمور الشحمي السكري ▪ النمط A من المقاومة للأنسولين- الشواك ▪ عيوب مكتسبة في عمل الأنسولين ▪ الأورام الغدية – نادرة عند الأطفال

6. MODY 6 الصبغي q322 7. MODY 7 –14 ب –طفرات الحمض النووي للمتقدرات (تشمل أحد أشكال تناذر Wolfram ، تناذر Pearson ، Kearns-Sayre ،الداء السكري ، الصمم) تناذر Wolfram – DIDMOAD (بيلة تفهة ، داء سكري ، صمور بصري ، صمم):WFS1 – ولفرامين على الصبغي 4 1. Wolfram الموقع 2 – الصبغي 4 2. Wolfram المتقدري فقر الدم كبير الكريات المستجيب للتيامين والداء السكري	▪ ورم القوائم ▪ كوشينغ ▪ أخرى الأجسام المضادة لمستقبلات الأنسولين
	التناذرات الصبغية مع داء سكري ومقاومة \ عوز بالأنسولين ▪ تناذرPrader-Willi الصبغي 15 ▪ تناذر Down ▪ تناذر Turner ▪ تناذر Klinefelter ▪ تناذرات اخرى: Bardet-Biedl Alstrom Werner
الداء السكري المحدث بالأدوية أو المواد الكيميائية ▪ cyclosporine, sirolimus ▪ الستيروئيدات السكرية (مع اضطراب إفراز الأنسولين مثل الداء الليفي الكيسي) ▪ L-Asparaginase ▪ حاصرات مستقبلات B الأدرنيرجية ▪ Vacor ▪ Phenytoin ▪ الانترفيرون ألفا ▪ Diazoxide ▪ Nicotinic acid ▪ أدوية أخرى	السكري الحملي
	سكري الوليد العابر – الصبغي 6 q24 ، KCNJ11 ،ABCC8 ، INS ، HNF1β ، وغيرها الدائم – غياب البنكرياس ، عوز الغلوكوكيناز ، KCNJ11 ، ABCC8، وغيرها

الفصل الثاني: الداء السكري النمط الأول (T1DM)

2–1– تمهيد:

يعد الداء السكري النمط الأول من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً في فترة الطفولة ويحدث بسبب نقص الأنسولين الناتج عن تخرب الخلايا بيتا البنكرياسية المنتجة له.[4]

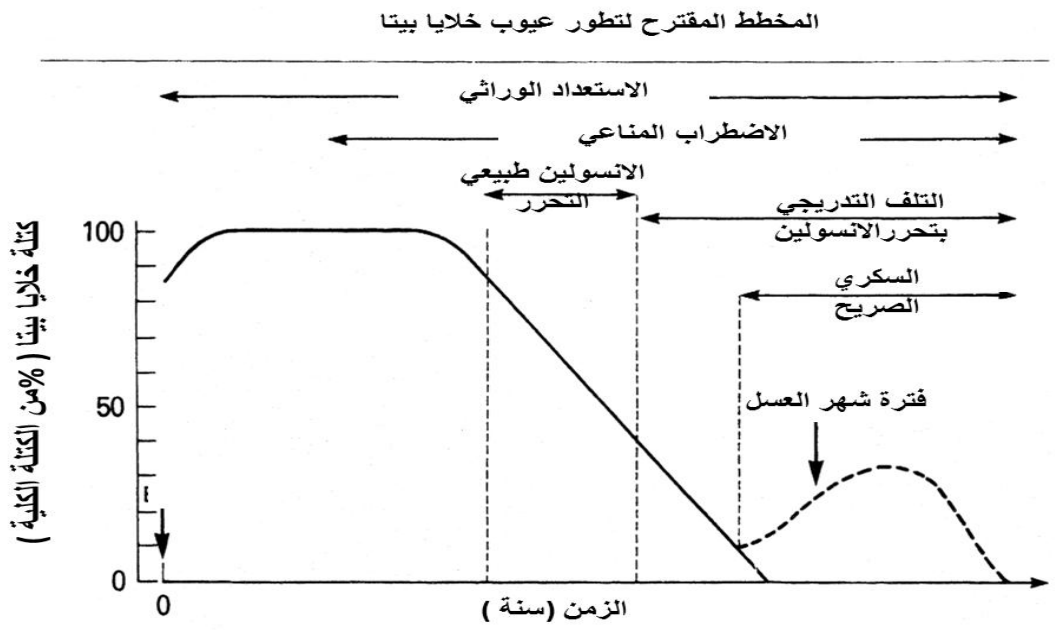
2-2-الوبائيات:

- لايزال (T1DM) الشكل الأكثر شيوعاً للسكري في الطفولة ، إذ تحدث 80% من حالاته المشخصة حديثاً في الأعمار الأقل من 19 سنة في الولايات المتحدة الأمريكية، على الرغم من تزايد حالات حدوث الداء السكري النمط الثاني (T2DM) عند هذه الفئة العمرية.[4]
- ويختلف معدل حدوث (T1DM) في مرحلة الطفولة باختلاف المنطقة الجغرافية، إذ يتراوح بين (37 إلى 65) لكل 100 ألف من الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 15 سنة. ففي الولايات المتحدة الأمريكية يحدث (T1DM) عند الأطفال واليافعين البيض غير اللاتينيين بمعدل 23,6 لكل 100 ألف سنوياً، وبمعدل انتشار 2.55 لكل 100 ألف، بينما تقل المعدلات بشكل كبير في المجموعات العرقية والإثنية الأخرى.[3]
- ويتظاهر المرض حسب العمر بذروتي حدوث: الأولى بالأعمار (4-6) سنوات، والثانية بالأعمار (10-14) سنة [19]، وعلى الرغم من أنّ معظم الأمراض المناعية أكثر شيوعاً عند الإناث، إلا أنّه لا يبدو أن هناك فروقاً بين الجنسين في معدل الإصابة الكلي.[4] وسجلت بعض الدراسات اختلاف الحدوث حسب الفصول بزيادة الإصابة بالأشهر الباردة نسبةً إلى الحارة.[3]

2-3- الآلية الإمراضية:

ينتج النوع A من الداء السكري النمط الأول عن التدمير المناعي الذاتي لخلايا بيتا المنتجة للأنسولين في جزر لانغرهانس البنكرياسية. وتحدث هذه العملية المناعية عند الأشخاص المستعدين وراثياً، ومن المحتمل أن يتم تفعيلها بواسطة عامل بيئي واحد أو اكثر، وعادةً ما تتطور على مدى أشهر أو سنوات، يكون خلالها الشخص لا عرضي سوي سكر الدم، وبالتالي فإنّ الواسمات الجينية للمرض موجودةٌ منذ الولادة، أما الواسمات المناعية فلا يتم اكتشافها إلا بعد بدء العملية المناعية حتى قبل ظهور الأعراض

الشكل(1). وبالنسبة إلى العلامات الاستقلابية، فيمكن اكتشافها باختبارات دقيقة عند حدوث تلف كافٍ في خلايا بيتا قبل ظهور الأعراض وارتفاع سكر الدم. وتعكس هذه الفترة الطويلة العدد الكبير لخلايا بيتا الفعالة التي يجب فقدها قبل حدوث ارتفاع السكر بالدم . أما النوع B من الداء السكري النمط الأول، فيشير إلى تدمير غير مناعي للجزر البنكرياسية.[6]



الشكل (1) يظهر مخطط تطور الداء السكري النمط الأول (A)[1]

2-3-1-الاستعداد الوراثي:

تؤثر أنماط وراثية عديدة للمورثات المختلفة في خطر الإصابة بالداء السكري النمط الأول A، بما في ذلك (HLA DQ β، HLA-DQalpha، HLA-DR، preproinsulin، PTPN22، CTLA-4، interferon-induced helicase، IL2 receptor، KIAA0035، ERBB3e)، وتؤثر المورثات في كل من معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC، وفي أي مكان من الجينوم على خطورة الإصابة، ولكنّ التأثير الأكبر هو لألّيلات مستضد الكريات البيضاء البشرية HLA، يليها مورثة الأنسولين وPTPN22.[8]

ويقدم ارتفاع الإصابة بالداء السكري النمط الأول خلال الحياة عند أقارب المريض دليلاً على دور الاستعداد الوراثي بتطور المرض وحدوثه، ففي حال عدم وجود قصة إصابة عائلية، تكون نسبة خطورة الإصابة 0.4% وتصبح هذه النسبة 1–4% عند ذرية الأم المصابة، وترتفع إلى 3–8% عند ذرية الأب المصاب، وتصبح 30% في حال إصابة الأب والأم معاً. أما عند الشقيق غير التوأم للمصاب، فتكون خطورة تطور المرض 3–6% بحلول سن 20 سنة، وتصبح 10% بعمر 60 سنة. أما الشقيق التوأم ثنائي الزيجوت فتكون نسبة الخطورة 8%، وتصبح 30% عند التوأم أحادي الزيجوت في غضون عشر سنوات من تشخيص الشقيق التوأم [1]

- ✓ **مورثات معقد التوافق النسيجي الكبير MHC:** توجد مورثات الاستعداد الوراثي الرئيسية للداء السكري النمط الأول في منطقة HLA على الصبغي 6، إذ تحتوي هذه المنطقة على مورثات ترمز لجزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الثانية التي يعبر عنها على سطح الخلية المقدمة للمستضد. ويحمل أكثر من 90% من مرضى (T1DM) إما DR3-DQ2 (DR3,DQB1*0201) أو DR4-DQ8 (DR4,DQB1*0302) و 30% من المرضى يحملون كلا النمطين الفرديين، ما يعطي استعداداً أكبراً للإصابة.[6] ويختلف انتشار هذه المورثات باختلاف العرق. وهذا قد يفسر انتشار (T1DM) في مناطق وأعراق معينة أكثر من غيرها.[6]
- ✓ **مورثات مختلفة عن مورثات معقد التوافق النسيجي الكبير (Non-MHC):** على الرغم من أهمية مورثات معقد التوافق النسيجي الكبير في إمراضية (T1DM)، إلا أنّها غير كافية لتفعيل الآلية الإمراضية للداء السكري. ما يشير إلى وراثة متعددة المورثات في معظم حالات المرض، ويبدو أنّ أحد المكونات المهمة للقابلية للإصابة هي بعض المورثات NON-MHC التي لها تأثير فقط عند وجود ألّيلات معقد التوافق النسيجي الكبير المناسبة.[6]

✓ 2-3-2- الآلية المناعية الذاتية:

2-3-2-1-المستضدات الذاتية المستهدفة: تم تحديد العديد من المستضدات الذاتية داخل خلايا بيتا البنكرياسية، التي قد تلعب دوراً مهماً في بدء إصابة الجزر المناعية الذاتية أو تطورها. **وأهم هذه المستضدات:**

- **الأنسولين:** غالباً ما تكون الأجسام المضادة الذاتية للأنسولين، هي أول ما يظهر عند الأطفال المتابعين منذ الولادة. وهي الأعلى عند الأطفال الذين يصابون بالداء السكري النمط الأول. وتجدر الإشارة أنّه بمجرد ما يتم إعطاء الأنسولين تحت الجلد، فإنّ جميع الأفراد سيطورون أضداداً للأنسولين وبالتالي لا يمكن استخدام معايرة أضداد الأنسولين كعلامة للداء السكري النمط الأولA بعد أسبوعين تقريبا من حقن الأنسولين.[6]
- **GAD (غلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز):** GAD، هو أنزيم موجود في الجزر، وكذلك في الجهاز العصبي المركزي، وتم كشف أضداد GAD (بروتين 65 كيلودالتون) عند حوالي 70% من مرضى (T1DM) عند التشخيص.
- **البروتين 2 المرتبط بالأنسولينوما (IA-2):** هو البروتين المرتبط مع بروتين تيروزين فوسفاتاز (PTP)، وهو بروتين غشائي حبيبي يعمل على تنظيم عمل مورثات الأنسولين. ولقد تم كشف أضداد IA-2 عند 58% من مرضى السكري النمط الأول وقت التشخيص، وتظهر عادة بشكل متأخر عن تلك المضادة للأنسولين أوGAD.[6,9]

ويعدّ التعبير عن اثنين أو ثلاثة من الأجسام المضادة الذاتية (GAD، IA-2، أضداد الأنسولين) أحد أفضل المؤشرات لتطور الداء السكري النمط الأول A. [10]

- **ناقل الزنك ZnT8:** تم تحديده كأحد المستضدات الذاتية لـــ(T1DM)، وتوجد أضداده عند 60-80% من المرضى المشخصين حديثًا، ويتأخر ظهورها عادة بعد أضداد الأنسولين وأضداد GAD وعادةً يتم فقدانها بشكل مبكر جداً بعد ظهور المرض.[11]

2-3-2-3- التشابه الجزيئي: لم تفهم بعد آلية بدء الحدثية المناعية الذاتية في(T1DM). وإنّ التشابه الجزيئي هو أحد الاحتمالات المطروحة لفهم هذه الآلية، إذ يُعتقد أنّ التشابه الجزيئي بين المستضدات الذاتية، وعوامل خارجية أو بيئية، قد يكون العامل المهم في بدء هذه الحدثية، أوقد يكون تأخر التعبير عن بعض المستضدات البروتينية لخلايا بيتا مسبباً لفقدان القدرة على التحمل الذاتي وبدء استجابة مناعية ذاتية ضدها.[6]

2-3-3-العوامل البيئية والعوامل الأُخرى:

إنّ التعرض لعامل أو أكثر من العوامل البيئية عند شخص لديه استعداد وراثي للإصابة بـــ(T1DM) يحّرض استجابة مناعية تؤدي في النهاية إلى تدمير خلايا بيتا البنكرياسية المنتجة للأنسولين. وقد قام عددٌ من التقارير بربط مجموعة من العوامل مع زيادة خطر الإصابة بالسكري النمط الأول، على الرغم من عدم وجود تأكيد لأي منها، بالإضافة إلى وجود تقارير تنفى هذا الربط، وتشمل هذه العوامل مايلي: [12،1]

- العوامل الفيروسية خاصةً المسببة للأخماج التنفسية والمعوية.
- اللقاحات.
- النظام الغذائي.
- ارتفاع المستوى الاجتماعي والاقتصادي.
- البدانة.
- عوامل تغذوية مثل (التعرض الباكر لحليب البقر، وإدخال الحبوب الباكر) كعوامل خطر، (الفيتامين د وأحماض أوميغا 3 الدسمة) كعوامل وقائية.
- عوامل ما حول الولادة مثل عمر الأم، والانسمام الحملي، واليرقان الوليدي، و وزن الولادة المرتفع بالإضافة إلى زيادة أو نقصان العمر الحملي، بينما يعد نقص وزن الولادة عاملاً وقائياً.[12]

2-4- التظاهرات السريرية:

تمّت إعادة تعريف مراحل الداء السكري النمط الأول على النحو الآتي: [1، 15]

- **المرحلة 1:** تتميز بوجود أضداد المناعة الذاتية المتعددة للجزر، مع قيم طبيعية لسكر الدم، ومرحلة ما قبل السريرية.
- **المرحلة 2:** تتميز بوجود أضداد المناعة الذاتية المتعددة للجزر مع ارتفاع قيم سكر الدم، واستمرار المرحلة ما قبل السريرية.
- **المرحلة 3:** وجود أضداد المناعة الذاتية للجزر مع ارتفاع قيم سكر الدم، ووجود الأعراض السريرية.
- **المرحلة 4:** تتضمن الداء السكري طويل الأمد.

ولأغراض سريرية تبقى التظاهرات المعتادة كما يلي:[4]

- **البداية الكلاسيكية الحديثة للثلاثي الوصفي: السهاف** المزمن الناتج عن زيادة حلولية المصل بسبب ارتفاع سكر الدم، ونقص الحجم، **والبوال** الذي يحدث عندما يتجاوز سكر الدم العتبة الكلوية 180ملغ\dl والذي قد يتظاهر بالبوال الليلي أو عدم الاستمساك البولي عند طفل لا يعاني منه سابقاً، و**نقص الوزن** الناتج عن نقص الحجم وعملية الهدم الاستقلابي الناتجة عن نقص الأنسولين، بالإضافة إلى فرط سكر الدم وتخلن الدم.[4]
- **الحماض الخلوني السكري:** هو ثاني أكثر عرض شيوعاً كتظاهرة أولية للداء السكري (T1DM)، ويتضمن الأعراض السريرية نفسها سابقة الذكر ولكن بشدة أكبر، بالإضافة الى رائحة النفس الخلونية والأعراض العصبية المرافقة من خمول ونعاس. ويزداد احتمال ظهوره كعرض أولي بالأعمار الأقل من 6 سنوات خاصة الأصغر من 3 سنوات وعندها يحتاج المصاب إلى العلاج بالمشفى، والإماهة والأنسولين.[4،13]

❖ **الصامت أو اللاعرضي:** الذي يكتشف بالمصادفة، وهو الأقل شيوعاً، وعادةً ما يحدث عند وجود مراقبة مخبرية لأقرباء المصاب بالداء السكري، فيُكتشف قبل بدء الأعراض السريرية.[4]

2-5- تشخيص الداء السكري النمط الأول:

الداء السكري النمط الأول هو واحد من عدة أنواع مختلفة من الداء السكري، لذلك فإنّ التشخيص يتم على مرحلتين: أولهما تشخيص الداء السكري، والثانية هي التفريق بين النمط الأول، والأسباب الأخرى، بناء على السريريات والمخبريات.[4]

2-5-1- المعايير التشخيصية للداء السكري: [2,4]

يشخص الداء السكري بوجود واحد من العلامات الأربع لاضطراب استقلاب غلوكوز الدم:

- سكر المصل الصيامي ≤ 126 ملغ\دل (7ملمول\ل) في أكثر من مناسبة. علماً أنّ الصيام هو عدم وجود سعرات حرارية لمدة 8 ساعات على الأقل.
- سكر المصل الوريدي العشوائي ≤ 200 ملغ\دل (11.1 ملمول\ل) عند مريض يعاني من الأعراض الكلاسيكية لفرط سكر الدم.
- سكر المصل ≤ 200 ملغ\دل (11.1ملمول\ل) بعد ساعتين من تحميل غلوكوز بمقدار 1.75غ\كغ بجرعة قصوى 75غ في اختبار تحمل الغلوكوز الفموي، وعادةً ما يكون المرضى عرضيين، وسكر الدم أعلى من 200، لذلك نادرًا ما نلجأ لهذا الاختبار.
- الخضاب السكري ≤ 6.5 مئوي (باستخدام تحليل مرخص من قبل البرنامج المعياري الدولي للخضاب السكري). هذا المعيار أكثر فائدة لتشخيص الداء السكري النمط الثاني عند البالغين، ويجب أن يُؤكد بوجود فرط سكر الدم.

ويقيس تحليل الخضاب السكري الخضاب (A1C) المرتبط بالغلوكوز بتفاعل (glycosylation) غير أنزيمي. ويشير إلى متوسط مستويات سكر الدم خلال مدة 10-12 أسبوعاً قبل وقت القياس. وتعد قيمة

6.5% معياراً مقبولاً لتشخيص الداء السكري عند البالغين، على الرغم من أنّ القيم الأقل من 6.5% لا تنفي وجود الداء السكري، ويبقى هذا المعيار أقل اعتماداً عند الأطفال.[4]

وبناء على توصيات جمعية السكري الأمريكية، فانّ هذه المعايير مشابهة لتلك المستخدمة عند البالغين. [2]

2-5-2- تفريق النمط الأول للداء السكري عن النمط الثاني:

يتميز الداء السكري النمط الأول بشكل أساسي بنقص الأنسولين، بينما يتميز النمط الثاني بوجود مقاومة للأنسولين مع نقص نسبي في كميته، ومع زيادة حالات الداء السكري النمط الثاني عند الأطفال واليافعين أصبح من الضروري التمييز بينه وبين النمط الأول بسبب اختلاف التدبير على المدى الطويل. ولأنّه لا يوجد معايير تشخيصية أو مخبرية، تؤكد نمط الداء السكري (الأول أو الثاني)، فلذلك يتم الاعتماد على مزيج من التظاهرات السريرية والقصة المرضية مدعومة بالدراسات المخبرية للتمييز بين نمطي الداء السكري.[4]

❖ **الميزات السريرية:**

- ✓ **النمط الجسدي:** عادة ما يكون مريض النمط الثاني من الداء السكري بديناً، إذ يكون مشعر كتلة الجسم ≤95 مئوي نسبة للعمر والجنس بخلاف مريض النمط الأول الذي يكون عادة غير بدين بل يعاني من قصة حديثة لنقص الوزن. الا أنّه في 25% من الحالات، يكون لدى مرضى النمط الأول زيادة في الوزن.[14]
- ✓ **العمر:** يتظاهر النمط الثاني من الداء السكري بشكل عام في بداية سن البلوغ، وغالبية حالاته تظهر بالأعمار الأكبر من 10 سنوات، بينما يحدث النمط الأول في سن مبكرة وحوالي نصف حالاته بالأعمار الأقل من عشر سنوات.[4]

- ✓ **مقاومة الأنسولين:** يعاني مرضى النمط الثاني من الداء السكري من الشواك الأسود (دليل على مقاومة الأنسولين)، ارتفاع ضغط الدم، واضطراب شحوم الدم، ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات عند الفتيات، وهذه الموجودات أقل احتمالاً عند الأطفال المصابين بالنمط الأول.[4]
- ✓ **القصة العائلية:** تلعب الإصابة العائلية دوراً مهماً في (T2DM)، حيث إنّ (75–90)% من المصابين لديهم قريب مصاب، بينما تصل النسبة إلى حوالي 10%عند المصابين بـــ(T1DM).[4]
- ✓ **التحاليل المخبرية:** عادةً ما تكون الاختبارات التالية مفيدة في التمييز بين النمط الأول والنمط الثاني من الداء السكري، ويقترح أن يتضمنهم التقييم المجرى لمريض السكري:
  - **الأضداد:** على الرغم من عدم وجود تحليل نوعي يميز بين نمطي الداء السكري، إلا أنّ النمط الأول يرجَح بوجود أضداد البنكرياس النوعية للجزر، والموجهة ضد غلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز65 (GAD65)، والقطعة 40 ك من التيروزين فوسفات(IA2)، والأنسولين، مع\أو ناقل الزنك8 (ZnT8). علماً أنّ غياب الأجسام الضدية البنكرياسية من الدوران لا ينفي الداء السكري النمط الأول، ويضاف إلى ذلك أنّ أكثر من 30% من المرضى الذين لديهم المظهر الكلاسيكي والتظاهر النموذجي للنمط الثاني من الداء السكري، تكون الأضداد لديهم إيجابية. وقد يكون لديهم تطور بطيء للداء السكري المناعي.[16]
  - **مستويات الأنسولين والببتيد C:** تقترح وجود المستويات الصيامية العالية لكل من الأنسولين والببتيد C تشخيص النمط الثاني من الداء السكري، بينما تكون المستويات منخفضة بشكل غير مناسب أو ضمن المجال الطبيعي نسبةً إلى تراكيز السكر الدموية عند مرضى النمط الأول.[4]

ينتج نقص الأنسولين في (T1DM) عن التدمير المناعي الذاتي لخلايا بيتا البنكرياسية. ويشار إليه 1A. أما المرضى الذين يعانون من الداء السكري بسمات سريرية للنمط الأول مع سلبية الأضداد لديهم، فيشار

إليهم 1B، ولا يوجد دليل عند هؤلاء المرضى على تدمير مناعي ذاتي لخلايا بيتا، ولم يتم تحديد أي سبب آخر.[4]

2-6- التنبؤ والوقاية :

على الرغم من عدم وجود اختبار واحد متاح حالياً، يمكنه التنبؤ بدقة بالداء السكري النمط الأول، إلا أنّ الدلائل تشير إلى تشارك وجود مجموعة من الواسمات المناعية والوراثية توفر إمكانية للتنبؤ بالمرض. وتشير بعض المراجع إلى الداء السكري إلى أنّه مرضٌ يمكن التنبؤ به، إلا أنّ مراجع أخرى أظهرت اعتراضاً على ذلك لعدم وجود أدلة قوية تدعم ذلك في دراساتهم. وإنّ عدم توفر علاج وقائي نهائي زاد من الجدل الأخلاقي، والتأكيد أنّ غالبية الحالات الجديدة، تحدث بشكل فردي في غياب القصة العائلية الإيجابية لدى الأقارب الدرجة الأولى.[17]

وأُجريت معظم الدراسات التنبؤية على أقارب الدرجة الأولى لمريض الداء السكري النمط الأول المشخص حديثاً، وهنالك أدلة متزايدة على أنّ وجود عيارات عالية لأضداد كل من (خلية الجزر، GAD ، IA2، ZnT8، الأنسولين) جنباً إلى جنب، مع انخفاض مستمر للمرحلة الأولى من استجابة الأنسولين لدفعة من الغلوكوز الوريدي (يقابل أقل من الخط 5 المئوي المناسب للعمر لاستجابة الأنسولين)، يمكن أن تشكل تنبؤاً موثوقاً ببدء (T1DM). ومع استمرار التطور التقني، فإنّه من المحتمل أن يصبح الفحص على مستوى السكان لواسمات الأجسام المضادة بمفردها أو مقترنة بواسمات جينية محددة متاحاً لتحديد الأشخاص المعرضين لخطر تطور (T1DM). وإنّ مثل هذا الفحص على مستوى السكان، سيكون له ما يسوّغه أخلاقياً في حال إثبات فعالية الوقاية. وفي الوقت الحالي تبدو البيانات المتوفرة مقنعة بشكل كافٍ لتعزيز التجارب الوطنية في أوروبا والولايات المتحدة للتنبؤ، وربما منع الظهور السريري للداء السكري النمط الأول من خلال إستراتيجيات التداخل المناعي.[1]

2-7- اختلاطات الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين:

2-7-1-الاختلاطات الحادة للداء السكري النمط الأول:

- **نقص سكر الدم:** هو الاختلاط الحاد الأكثر شيوعاً للداء السكري النمط الأول في الطفولة ، ويؤدي حدوث نوب شديدة ومتكررة من نقص السكر إلى إصابة عصبية حادة ودائمة.[18]
- **فرط سكر الدم والحماض الخلوني السكري:** يحدث في حال النقص الشديد للأنسولين أو عند وجود معالجة غير كافية بالأنسولين، ما يسبب زيادة في سكر الدم وحل للدسم مع إنتاج الحموض الكيتونية وتراكمها، ويعد الحماض الخلوني السكري اختلاطاً شائعاً في (T1DM)، وقد يكون قاتلاً ويكن أن يكون التظاهرة الأولية لمرض السكري، أو يتطور عن مريض السكري المشخص سابقاً.([18]

2-7-2-الاختلاطات بعيدة المدى (المزمنة):

- ✓ **النمو:** ينمو معظم الأطفال المصابين بالسكري بشكل طبيعي، ولكنّ الضبط السيء للمرض، يؤدي إلى ضعف النمو الطولي، وضعف كسب الوزن مع\أو تأخر التطور الهيكلي والبلوغ. وبشكل معاكس، فإنّ المعالجة بكميات زائدة من الأنسولين مع \أو زيادة الوارد الحروري، قد يؤدي إلى زيادة في كسب الوزن والبدانة وما ينتج عنها من تطور مقاومة لعمل الأنسولين تؤثر في المعالجة والضبط. [18]
- ✓ **الأمراض المناعية الذاتية:** يزداد تعرض الأطفال واليافعين المصابين بالسكري النمط الأول لخطر الإصابة بالأمراض المناعية الذاتية الأخرى، وأشيعها التهاب الدرق المناعي الذاتي والداء الزلاقي. وتوصي الجمعية الأمريكية للسكري والجمعية الدولية للسكري عند الأطفال والبالغين بفحص الأطفال المصابين لكشف هذه الاضطرابات.[21]
- ✓ **الاضطرابات النفسية:** تم إثبات التأثير النفسي السلبي لتشخيص (T1DM) في الأطفال واليافعين، والذي يتظاهر بدايةً بالاكتئاب، بالإضافة إلى الأمراض النفسية الأخرى (اضطراب القلق، واضطرابات الأكل،

وإساءة استخدام المواد، واضطرابات الشخصية)، وتزداد خطورة الإصابة بعد بداية الداء السكري بخمس سنوات أو أكثر[30]، ولذلك يجب إجراء تقييم نفسي لكل الأطفال واليافعين المصابين بشكل سنوي على الأقل، وذلك حسب توصيات الجمعية الأمريكية للسكري.[22،21]

✓ **الاختلاطات الوعائية:**

أثبتت التجارب العشوائية عند البالغين واليافعين وجود ارتباط سببي بين ضبط السكري، وتطور الاختلاطات الوعائية بعيدة المدى عند مرضى (T1DM).[24] وعلى الرغم من ظهور الأعراض السريرية لهذه الاختلاطات الوعائية عند البالغين، إلا أنّ الآلية الإمراضية لها تبدأ عند بداية المرض. ويمكن اكتشاف الموجودات غير السريرية لها عند عدد كبير من الأطفال واليافعين المصابين بالسكري.[20]

وتعتمد خطورة تطور الاختلاطات الوعائية على الفترة الزمنية للداء السكري ودرجة الضبط السكري والقابلية الوراثية وحالة البلوغ والجنس وعوامل نمط الحياة الأخرى، مثل التدخين والتمارين والتغذية، حيث إنّ للتمارين تأثير وقائي. و تتضمن الاختلاطات الوعائية كلاً مما يلي:

- **الاعتلال الكلوي:** إنّ العلامة الباكرة للاعتلال الكلوي السكري هو وجود بيلة الألبومين الدقيقة والتي تعرّف بزيادة طرح الألبومين الذي يتراوح بين (30–300) ملغ\دل. وفي حال عدم معالجته بشكل كافٍ قد يتطور إلى بيلة بروتينية صريحة، والتي تعرّف بطرح ألبومين مستمر يتجاوز 300 ملغ\دل. ويعدّ الضبط السكري الذي يقاس بالتراكيز الوسطية للخضاب السكري مؤشراً قوياً لخطورة تطور بيلة الألبومين[24]. ويقترح إجراء مسح سنوي لبيلة الألبومين يبدأ بعمر عشر سنوات أو عند بداية فترة البلوغ (أيهما أبكر) بمجرد بلوغ مدة الإصابة بالسكري عند الطفل خمس سنوات. ويزداد عدد الاختبارات في حال زيادة نسبة الألبومين\الكرياتينين.[19،18]
- **ارتفاع الضغط:** يرتفع الضغط الانقباضي لدى اليافعين المصابين بالسكري بالمقارنة مع اليافعين الغير المصابين. وتتضمن عوامل الخطورة لارتفاع الضغط: (العرق، والبدانة، والضبط السكري

السيء). ويجب أن يجرى فحص الضغط الشرياني في كل زيارة روتينية لمريض السكري (مرة كل ثلاثة أشهر على الأقل)، ويزداد العدد في حال وجود نتائج غير طبيعية.[18،26]

- **اعتلال الشبكية:** ترتبط خطورة تطور اعتلال الشبكية السكري بشكل قوي مع الفترة الزمنية لوجود الإصابة بالسكري والضبط السيء للسكري، كما تم إثبات مثل ذلك عند البالغين. وتتضمن عوامل الخطورة الأخرى المترافقة مع الإصابة باعتلال شبكية كل من ارتفاع الضغط وفرط شحوم الدم والتدخين والاستعداد الوراثي[18]. كما أنّ انخفاض قيمة عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 (IGF1) مؤشراً لتطور اعتلال الشبكية بشكل مستقل عن العمر والجنس والضبط السكري ومدة الداء السكري[27]. ولتحري الإصابة باعتلال الشبكية، يُوصى بإجراء فحص قعر عين مع توسيع للحدقات للأطفال المصابين بالأعمار الأكبر من 11 سنة، أو عند بداية البلوغ (إذا كان أبكر) عندما يكون قد مضى على الإصابة بالسكري 3–5 سنوات، وذلك حسب توصيات الجمعية الأمريكية للسكري.[19]
- **اعتلال الأعصاب:** لكشف اعتلال الأعصاب العديد السكري يُنصح بإجراء اختبارات الاهتزاز والضغط والحس العميق مرة سنوياً على الأقل عند الأطفال الأكبر من عشر سنوات أو عند بداية البلوغ (أيهما أبكر) بعد تجاوز الخمس سنوات على بداية المرض وبالإضافة إلى ذلك، يجب فحص المرضى بحثًا عن علامات وأعراض الاعتلال العصبي اللاإرادي السكري، والتي تشمل عدم انتظام دقات القلب أثناء الراحة، وعدم تحمل التمارين الرياضية، والإمساك، وأعراض الخزل المعوي السكري. وعلى الرغم من عدم شيوع وجود الاعتلال العصبي السكري العرضي عند الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول، إلا أنّه تم تسجيل وجود اعتلال تحت سريري بالوظيفة العصبية عند 68% من الأطفال المصابين، وقد يتأثر عند الأطفال كل من الجهاز العصبي المحيطي والذاتي. وكما في اختلاطات الأوعية الدقيقة يزداد خطورة الإصابة

باعتلال الأعصاب السكري بوجود الضبط السيء للمرض، وزيادة مدة الإصابة. وإنّ تحسين الضبط يحسن من وظيفة العصب عند مرضى السكري.[18،19]

- **المرض الوعائي القلبي:** يعد المرض الوعائي القلبي السبب الأساسي للمراضة والوفيات عند البالغين المصابين بالداء السكري النمط الأول. وعلى الرغم من عدم شيوع الأعراض السريرية خلال فترة الطفولة، إلا أنّ اضطراب الوظيفة القلبية واضطراب شحوم الدم، يقترح بداية آلية المرض بالأطوار الباكرة من الإصابة بالسكري.

الفصل الثالث: تدبير الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين

3-1- لمحة عن تدبير (T1DM) عند الأطفال واليافعين:

تشكل رعاية الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول تحدياً فريداً، بسبب الاختلافات التي تميز الأطفال عن البالغين، بما في ذلك اختلاف في حجم المرضى وجوانب التطور والنمو مثل عدم القدرة على التنبؤ بالوارد الغذائي عند الأطفال الصغار، وكذلك درجة النشاط الفيزيائي، وعدم القدرة على إيصال أعراض نقص السكر لديهم، وجوانب طبية، كزيادة خطر حدوث نقص السكر والحماض الخلوني السكري، لهذا يجب عند معالجة الطفل وضع العمر ودرجة التطور والنضج بالحسبان[28]

3-2-أهداف المعالجة:

يشمل التدبير الناجح للأطفال واليافعين المصابين بـــ(T1DM) كلاً من النقاط الآتية:[28]

- تحقيق التوازن بين هدف ضبط السكري الصارم الذي يساعد في تخفيض خطورة الإصابة بالاختلاطات بعيدة المدى الناتجة عن ارتفاع سكر الدم المزمن، بمقابل هدف منع حدوث الاختلاطات الحادة كنقص سكر الدم الذي يزداد بوجود الضبط السكري الصارم. علماً أنّ تقنيات العلاج الحديثة قد ساعدت بالحد من خطورة حدوث نقص السكر لدرجة معينة.

- ❖ وضع أهدافٍ واقعيةً لكل طفل وأسرة، وأن يعدّ عمر المريض وحالته التنموية ومستوى مشاركة الأسرة من العوامل المهمة في وضع خطة تدبير يمكن أن ينفذها المريض والأسرة.
- ❖ تدريب المريض وعائلته على تقنيات التدبير الذاتي لمرض السكري، للحفاظ على نسبة سكر الدم ضمن المجال الهدف، والتعرف على نقص سكر الدم وعلاجه.
- ❖ الحفاظ على النمو الطبيعي، والتطور والنضج العاطفي، ودعم زيادة الاستقلالية، والرعاية الذاتية، مع تقدم الطفل في السن.

3-3- مكونات تدبير الداء السكري عند الأطفال واليافعين:

3-3-1-الأنسولين:

ما يزال الأنسولين مستمراً في تعزيز مكانه كحجر أساس في علاج الداء السكري، وإنّ الأدوية الإضافية والحديثة تكمل أو تحسّن من عمل الأنسولين، لتوازي الآلية الفيزيولوجية الطبيعة، التي يعمل فيها الأنسولين الداخلي، لإنجاز مهامه الاستقلابية.[1]

- **المعالجة بالأنسولين:** تهدف المعالجة إلى تعويض النقص من الهرمون والحفاظ على السكر ضمن الحدود الطبيعية. وعلى الرغم من التطور الكبير الذي طرأ على طرق المعالجة، لا يزال هذا الهدف بعيد المنال، بسبب صعوبة الحصول على طريقة مماثلة لتبدلات إفراز الأنسولين الآنية الفيزيولوجية، والحاجة لوجود أنماط مختلفة لإيصال الأنسولين الخارجي (الذي يتم امتصاصه من مكان الحقن تحت الجلد أو مكان التسريب) إلى الجهاز الدوراني، مقارنة مع الإفراز الطبيعي للأنسولين الداخلي إلى الدوران البابي مباشرة. وإنّ الاختلاطات الحادة والمزمنة للداء السكري تُعزى بشكل كبير إلى ارتفاع السكر، كنتيجة لفشل الأنسولين الخارجي في المحاكاة التامة لإفراز الأنسولين فيزيولوجياً. [32]

- **مستحضرات الأنسولين:** تصنف أنماط الأنسولين حسب بدء التأثير وفترة التأثير، وتتضمن الأشكال المستخدمة ما يلي:[32،33]

✓ **الأنسولينات سريعة التأثير**(Lispro ,Aspart ,Glulisine): تعطى بشكل أساسي على شكل جرعات ما قبل الوجبات بـــ(5–15) دقيقة. وتتغير الجرعة حسب الوارد من الكربوهيدرات في الوجبة ومستوى سكر الدم قبل الوجبة. ويستخدم هذا الأنسولين في المضخات، للتزويد بالأنسولين القاعدي وكذلك للجرعات ما قبل الوجبات، أو لتصحيح فرط سكر الدم.

✓ **الأنسولينات مديدة التاثير**: مثل (Glargine , Detemir) تعطى مرة أو مرتين في اليوم. أو(Degludec) ذات فترة التأثير الأطول، ويعطى مرة واحدة.

وبشكل عام إذا تم إعطاء جرعة واحدة، فإنّها تعطى مساء لتأمين توفر الأنسولين خلال الليل ومعاكستة للهرمونات المضادة لعمله، والتي ترتفع خلال الساعات الباكرة من الصباح.

الأنسولينات الأقل استخداماً:

✓ **الأنسولينات قصيرة التأثير**(الأنسولين النظامي): لم يعد موجوداً ضمن العلاج الروتيني للسكري من النمط الأول في الولايات المتحدة، ويعطى قبل الوجبات بـــ 20–30 دقيقة. وقد يكون هذا النمط من الأنسولين مساعداً في حالات معينة مثل (الخزل المعوي أو تناول وجبات عالية الدسم)، عندما يخلط مع الأنسولين سريع التأثير. وقد يستخدم بالمشاركة مع الأنسولين متوسط التأثير في تدبير التغذية المستمرة الليلية لمرضى الداء الليفي الكيسي المصابين بالسكري، على الرغم من تزايد استخدام المضخة عند هؤلاء المرضى.

- ✓ **الأنسولينات متوسطة التأثير:** سقطت هذا الأنسولينات من قائمة التفضيل بالاستخدام فور ظهور الأنسولين مديد التأثير، بسبب ترافقها مع زيادة خطر نقص سكر الدم، خاصة عند عدم توقيت تناول الوجبة مع ذروة عملها. ولكن لا يزال هذا الأنسولين مستخدماً في حالات خاصة بالمشاركة مع الأنسولين سريع التأثير أو قصير التأثير، كجرعات ثابتة، مرتان يومياً عند المرضى غير الملتزمين بنظام الجرعات المتعددة.

- **تحرير الانسولين في الجسم:** عن طريق المحاقن أو الأبر أو القلم أو المضخة.[1]
- **نظام المعالجة بالأنسولين:** يمكن تصنيف نظام إعطاء الأنسولين اعتماداً على عدد الجرعات ونمط الأنسولين المعطى إلى **المعالجة التقليدية والمعالجة المكثفة:**
  - **المعالجة المكثفة:** يُوصى بالنظام المكثف، لأنه يمكن به الوصول إلى الخضاب السكري الهدف، وإلى نتاج سريري أفضل. وبالتالي التقليل من حدوث الاختلاطات الوعائية عند الأطفال والبالغين، كما أثبتت العديد من الدراسات.[49,50]ويقوم النظام المكثف بالمعالجة بتزويد الأنسولين للجسم بشكل أقرب إلى نمط إفراز الأنسولين الفيزيولوجي بالمقارنة مع النظام التقليدي. ويتألف من جرعة أنسولين قاعدية تثبط حل الدسم وإنتاج الغلوكوز الكبدي بالإضافة لجرعات إضافية من الأنسولين السريع قبل الوجبات الخفيفة، لمنع ارتفاع السكر بعد الوجبات، ويتم تعديل جرعات الوجبات اعتماداً على كمية الكربوهيدرات الموجودة في الوجبة إلى جانب تصحيح مستوى سكر الدم المقاس قبل الوجبة. وتسمح هذه المقاربة بمرونة عالية بالمقارنة مع النظام التقليدي، فيما يتعلق بمحتوى الوجبات من الكربوهيدرات. ويعدّ إعطاء الأنسولين بالمضخة ضمن النظام المكثف للمعالجة.[32،51]
  - **المعالجة التقليدية:** تم استخدام النظام التقليدي سابقاً لمعالجة السكري، ولم تعد هذه المقاربة تُستخدم في الوقت الحالي لعدم قدرتها للوصول إلي ضبط سكري مثالي.

ويتألف هذا النظام من جرعات ثابتة من الأنسولين متوسط التأثير، مرتان يومياً على الأقل، الأولى عند الإفطار والثانية عند الغداء أو العشاء بالمشاركة مع الأنسولين سريع التأثير أو قصير التأثير الذي يعطى مرتان أو ثلاث مرات يومياً، ولأنّ الجرعات ثابتة، فإنّ هذا النظام يتطلب تعديلاً من نمط الحياة، وتنظيم الوجبات والنشاطات البدنية في أوقات محددة ثابتة متوافقة مع أوقات جرعات الأنسولين.[32]

- **النظام المكثف المعدل:** يُستخدم أحياناً عند الأطفال، ويقدم فوائد لعدد حقن أقل خلال فترة المدرسة مع مرونة في الوجبات في المنزل، إذ يُعطى أنسولين متوسط التأثير بالمشاركة مع أنسولين سريع التأثير اعتماداً على كمية الكربوهيدرات في الإفطار، وأنسولين مديد مع جرعة من الأنسولين السريع اعتماداً على الكربوهيدرات عند العشاء. ويمكن في هذا النظام تجاوز جرعة الأنسولين السريع عند الغداء.[32]
- **مضخة الأنسولين:** تستخدم مضخة الأنسولين بشكل متزايد عند الأطفال اعتماداً على الأدلة المتراكمة على فوائدها (في ضبط السكري، والأمان ، و رضى المرضى)، بالمقارنة مع الجرعات اليومية المتعددة[32]، وتشمل استطباباتها حسب بيان الجمعية الأمريكية للسكري والجمعية الأوربية للغدد الصم عند الأطفال بوجود واحد أو أكثر من الحالات الآتية:[19]

1- نقص سكر دم شديد متكرر.

2- تقلبات واسعة بمستويات سكر الدم.

3- ضبط سكري غير مثالي.

4- اختلاطات وعائية دقيقة مع\أو خطر لحدوث الاختلاطات الوعائية الكبيرة.

5- نظام الأنسولين الذي يسيء لنمط الحياة حتى بوجود ضبط استقلابي جيد.

كما أوصت الجمعية العالمية للسكري عند البالغين والأطفال باستخدام المضخة عند الأطفال ما قبل سن المدرسة. كما أنَها قد تكون مفيدة عند الرضع واليافعين المصابين باضطرابات الأكل والحوامل اليافعات والمرضى المعرضين للتخلّن والرياضيين التنافسيين.[33]

- **جرعة الأنسولين:**

✓ **الجرعة الأولية وتقدير الحاجة الكلية من الأنسولين:** يعتمد تقدير جرعة الأنسولين الكلية على وزن الجسم والعمر ومرحلة البلوغ، وفيما إذا كان الحماض الخلوني السكري هو التظاهرة الأولية للمرض أم لا، وأيضاً إذا كان الطفل معالجاً بأدوية تؤثر في عمل الأنسولين). وبشكل عام يحتاج الطفل المشخص حديثاً إلى جرعة أنسولين يومية كلية (0,3–1) وحدة اكغ\يوم. ويحتاج الأطفال ما قبل سن البلوغ عادة إلى جرعات أقل(0,3–0,7) وحدة اكغ\يوم. وترتفع كمية الأنسولين التي يحتاجها الطفل في فترة البلوغ، وعند أولئك المعالجين بالستيروئيدات، أو الذين أصيبوا بالحماض الخلوني السكري كتظاهرة أولية للمرض لتصبح (0,7–1) وحدةاكغ\يوم. وسيتم تعديل هذه الجرعة المقدرة زيادةً أو نقصاناً حسب الحاجة بالاعتماد على استجابة الطفل لنظام المعالجة البدئي. وبعد تعديل الجرعات قد تنخفض الحاجة اليومية من الأنسولين الكلي حتى 0,25 وحدةاكغ\يوم خلال فترة شهر العسل.[32]

✓ **حساب جرعة الانسولين القاعدي:** تشكل نسبة الأنسولين القاعدي عند الأطفال حوالي 50% من الجرعة الكلية للأنسولين، وقد تنخفض إلى 40% عند الأطفال الذين ينمون بسرعة. ويمكن أن ترتفع إلى 60% عند المرضى الموضوعين على حمية منخفضة الكربوهيدرات. وعادةً ما تُعطى جرعة الأنسولين القاعدية عند الأطفال بنظام الجرعات المتعددة مرةً واحدةً عند المساء. وقد يحتاج بعض الأطفال إلى تقسيم الجرعة القاعدية إلى قسمين.[32]

- ✓ **تعديلات الأنسولين حسب الطعام:** يتم التعديل بحساب الكربوهيدرات في الوجبة بعدة طرق منها (الحساب المتقدم)، إذ يحتاج المريض إلى تسجيل وقت الوجبات والوجبات الخفيفة وكمية الطعام الذي تم تناوله ونوعه، وكمية الكربوهيدرات المستهلكة وجرعة الأنسولين والنشاط البدني وقيم غلوكوز الدم. ويجب أن يتدرب المريض أولاً على تناول كميات ثابتة من الكربوهيدرات في الوجبات بحيث يمكن مطابقة متطلبات الأنسولين الأساسية معها باستخدام نتائج اختبارات سكر الدم قبل الوجبات وبعدها. وعندما تكون تراكيز سكر الدم قبل الوجبات وبعدها ضمن الحدود المطلوبة عندها يمكن تحديد عدد غرامات الكربوهيدرات في الوجبة وعدد وحدات الأنسولين ما قبل الوجبة، والتي كانت مناسبة لها لتنتج لدينا نسبة (الأنسولين \الكربوهيدرات)، والتي تحدد عدد وحدات الأنسولين الكافية لكل غرام واحد من الكربوهيدرات. ويمكن استخدام طريقتين إضافيتين لحساب النسبة (الأنسولين\الكربوهيدرات)، وهي قاعدة 500، وقاعدة 450، ولا تأخذ هذه الطرق بالحسبان الاختلافات الفردية، لذلك فهي ليست دقيقة بالمقارنة مع التسجيلات الدقيقة.

قاعدة 500 او 450:

نسبة الأنسولين النظامي \الكربوهيدرات = 450 \جرعة الأنسولين الكلية باليوم.

نسبة الأنسولين السريع\الكربوهيدرات = 500\كمية الأنسولين الكلية اليومية.[32،33، 41]

- ✓ **تصحيح ارتفاع مستويات سكر الدم:** نستخدم حساب عامل تصحيح الأنسولين، لتحديد كمية الأنسولين المعطاة لعلاج ارتفاعات سكر الدم قبل الوجبات أو بين الوجبات.

عامل تصحيح الأنسولين النظامي =1500\كمية الأنسولين الكلية اليومية.

عامل تصحيح الأنسولين السريع=1800\كمية الأنسولين الكلية اليومية.[32]

- ✓ **التعديلات اللاحقة لجرعة الأنسولين:** خلال فترة المعالجة بالأنسولين، يجب تعديل النظام المخطط بشكل دوري اعتماداً على ضبط السكر العام، وكذلك نوب فرط أو انخفاض سكر الدم. وتتم تعديلات جرعة الأنسولين زيادةً أو نقصاناً بنسب 10–20% بالمرة الواحدة. ويجب مراجعة

جرعة الأنسولين الكلية، ونسبة الأنسولين القاعدي إلى الكلي في كل زيارة، لضمان وجودها ضمن المجال المتوقع، إذ يجب أن تتراوح جرعة الأنسولين الكلية بين (0,3–1) وحدةاكغايوم. ويجب أن يشكل الأنسولين القاعدي حوالي 40–50 % من الأنسولين الكلي.[32]

- ✓ **فترة شهر العسل:** بعد أسابيع قليلة من تشخيص السكري تحدث فترة تنخفض فيها الحاجة إلى الأنسولين الخارجي. ويشار إليها بشهر العسل أو الهجوع، خلالها تفرز ما تبقى من خلايا بيتا البنكرياسية الأنسولين الداخلي مؤدياً إلى نقص الحاجة من إعطاء الأنسولين الخارجي. وتختلف مدة شهر العسل، إذ يمكن أن تستمر عدة أشهر إلى عدة سنوات. وإنّ ارتفاع مستويات سكر الدم وارتفاع الخضاب السكري وزيادة الحاجة للأنسولين الخارجي مؤشر لنهاية هذه الفترة.[32]

3-3-2- التغذية:

- يجب أن يكون تخطيط الوجبات فردياً لاستيعاب تفضيلات الطفل الغذائية، وأنماط الأكل الثقافية والجداول الزمنية. وغالباً ما يكون لدى الأطفال الصغار نمط غذائي متغير وعادات غذائية انتقائية ما يتطلب تعديلات على جرعة الأنسولين. وتعد مضخات الأنسولين وأنظمة الجرعات المتعددة مفيدة بشكل خاص لهذه الفئة العمرية.[28]
- يعاني العديد من المرضى من فقدان الوزن عند تشخيص السكري لأول مرة، ويتم استعادة الوزن المفقود بشكل عام خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج، بسبب إعطاء الأنسولين والإماهة والوارد الحروري الكافي. وخلال هذا الوقت من الاستهلاك المتزايد غالباً ما يحتاج الأطفال إلى كميات كبيرة من الأنسولين، للتحكم بمستويات سكر الدم، وبعد تصحيح فقدان الوزن، فإنّ التقييم المستمر للنمو ضروري لمراقبة كفاية الوارد الحروري والضبط السكري.[28]
- يعد الضبط السكري الجيد ضروري للنمو الطبيعي والتطور، وقد تؤدي الزيادة في جرعات الأنسولين أو الإخفاق في تخفيض جرعات الأنسولين بعد البلوغ أو بعد استعادة الوزن الأولي إلى زيادة الوزن بشكل مفرط، إذ يحاول الطفل علاج نقص سكر الدم بتناول المزيد من الطعام، فإذا

أصبح الطفل يعاني من زيادة الوزن يلزم عندها تقليل السعرات الحرارية أو إنقاص جرعات الأنسولين.[28]

- إنّ التشاور مع اختصاصي تغذية خبير بتغذية مرضى السكري، هو عنصر مهم في الرعاية، إذ يعدّ إتقان حساب الكربوهيدرات، وفهم تأثيرات الأنواع المختلفة من الكربوهيدرات في مستويات سكر الدم أمرًا مهماً خاصةً عند المعالجين بالنظام المكثف الذين يحتاجون لضبط جرعات الأنسولين اعتماداً على تأثير كمية الكربوهيدرات المستهلكة وعلى مستويات سكر الدم. كما يتأثر مستوى سكر الدم أيضاً على توازن الكربوهيدرات والدسم والبروتين في وجبة معينة.[40]
- إنّ تنسيق أوقات تناول الطعام يشكل جانباً مهماً من التغذية لدى المرضى المعالجين بنظام المعالجة التقليدي بجرعات الأنسولين الثابتة لتحقيق ضبط سكري مناسب، من دون حدوث نوب نقص أو فرط سكر الدم، إلا أنّ مماثلات الأنسولين الحديثة وأنظمة العلاج المكثفة، سمحت بمرونة في تنظيم أوقات ومحتوى الوجبات.[40]

3-3-3- التمارين:

- إنّ ممارسة الرياضة بانتظام لها فوائد مهمة صحية واجتماعية للأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول، ويطرح التمرين العديد من التحديات المهمة التي تتطلب تدابير دقيقة، فعند مرضى السكري تؤثر شدة ومدة التمرين في الاستجابة الفيزيولوجية، وخطر هبوط السكر الذي يمكن أن يحدث في أثناء التمرين أو نهايته أو قد يتأخر لعدة ساعات. وفي ظروف معينة قد يؤدي التمرين إلى ارتفاع في قيم سكر الدم.[42]
- يحتاج الأطفال المشاركون في الأنشطة الرياضية إلى زيادة مراقبات سكر الدم وتعديل جرعات الأنسولين. كما يحتاج موظفو المدرسة والمدربون إلى التعرف على أعراض نقص السكر في الدم والقدرة على علاجها.[28]

الفصل الرابع: الضبط السكري

4-1-تمهيد:

إنّ الهدف من المعالجة عند كل من الأطفال والبالغين، هو الحفاظ على ضبط السكر أقرب ما يكون إلى الطبيعي بالشكل الأكثر أماناً، وذلك بموازنة مخاطر الاختلاطات بعيدة المدى للسكري بمقابل المخاطر الحادة كنقص سكر الدم والحماض الخلوني السكري. وتتألف مراقبة الضبط السكري من ثلاثة مكونات، هي: الخضاب السكري، ومراقبة سكر الدم، ومراقبة الكيتونات.[43]

4-2-الخضاب السكري(HbA1C):

هو الاختبار الأكثر استخداماً لتقييم معدل سكر الدم. كما يستخدم لتشخيص السكري، وتقييم جدوى المعالجة.

4-2-1-تشكّل الخضاب السكري:

- يدخل الهيموغلوبين المتشكل في الكريات الحمراء الجديدة إلى الدوران بأقل كمية من الغلوكوز الملتصق به، وبما أنّ الكريات الحمراء نفوذة بشكل حر للغلوكوز، فإنّ ارتفاع عابر في سكر الدم، قد يؤدي إلى تشكل غير أنزيمي للالديمينز (ارتباط الغلوكوز إلى الزمرة الأمينية المتوفرة والمسماة –أسس شيف– على جزيئات اللايزين الداخلية و النهاية الأمينية للفالين)، والذي يتناسب مع تركيز سكر الدم. وينعكس هذا التفاعل في حال عودة السكر إلى الطبيعي، إلا انّ التكون اللاحق للكيتامينات، يكون غير عكوس، ويبقى الغلوكوز مرتبطاً بالبروتين طيلة فترة حياته.[43]
- عندما يتم غلكزة الهيموغلوبين، فإنّ درجة الغلكزة ونوعيتها ونسبة الهيموغلوبين المرتبط بالغلوكوز تعكس معدل الغلوكوز المعرض المدمج طيلة نصف عمر الهيموغلوبين في الكرية الحمراء والذي يقدر بحوالي 60 يوماً. وإنّ الغالبية العظمى من الاختبارات المتوفرة تجارياً

لمعايرة (HbA1C) تقيس فقط الجزء المستقر من الكيتوأمين، ولا تقيس الجزء غير المستقر(الديمينز).[43]

- وعلى الرغم من أنّ (HbA1C)، يعكس متوسط سكر الدم خلال كامل حياة الكرية الحمراء والمقدرة ب120 يوماً، إلا أنّه يرتبط بشكل أفضل بمتوسط سكر الدم خلال الأسابيع 8-12 السابقة، ولا يرتبط بتبدلات مستويات سكر الدم الآنية الحادة.[43]

4-2-2-الارتباط بمتوسط سكر الدم:

الارتباط الإيجابي القوي بين متوسط سكر الدم و(HbA1C)، تم تأكيده في عدة دراسات، حسبت معدل الغلوكوز على أساس القياس المتكرر لمستويات سكر الدم، وأُنجزت من قيم مراقبة سكر الدم الذاتية أو باستخدام أجهزة مراقبة سكر الدم المستمرة، كما في تجربة ضبط واختلاطات الداء السكري (DCCT)، فتم ملاحظة علاقة خطية قوية بين متوسط سكر الدم وقيم (HbA1C) في بيانات هذه التجربة. كما أظهرت هذه الدراسة أن تركيز سكر الدم بعد الطعام يسهم بشكل كبير بقيم الخضاب السكري. وفي دراسة (ADAG) وضعت معادلة رجعية موثوقة، يمكن أن تستخدم لتحويل نتائج الخضاب السكري إلى معدل قيمة سكر الدم المقدرة [43]

4-2-3-توحيد قياس التحليل:

نجح برنامج توحيد قياس الخضاب السكري الوطني المؤسس من قبل محققي(DCCT) في توحيد قياس أكثر من 99% من التحاليل المستخدمة في الولايات المتحدة لمقياس (DCCT)، وقد حسّن برنامج مراقبة الجودة من دقة التحليل وضبطه في الولايات المتحدة وعالمياً.[44،43]

4-2-4-الاختلافات العرقية والإثنية:

إنّ الاختلافات في(HbA1C) بين المجموعات العرقية والإثنية قليلة حوالي 0,3-0,4 نقطة مئوية تقريباً للخضاب السكري. وهناك عوامل وراثية مرتبطة بسكر الدم، وغير مرتبطة بسكر الدم، تؤثر بالخضاب السكري. ولم تظهر هذه الاختلافات الصغيرة بين الأعراق والإثنيات تعديلاً مهماً على الترابط بين الخضاب السكري، والنتاج الوعائي القلبي، أو الاعتلال الشبكي، أو الاعتلال الكلوي.[45]

4-2-5-اختبار (HbA1C) في نقطة الرعاية:

يُستخدم تحليل نقطة الرعاية لمعايرة (HbA1C) في مكتب الأخصائي أو العيادة الطبية باستخدام عينة بالواخزة. وعلى الرغم من أن اختبار نقطة الرعاية غير مصرح به لتشخيص الداء السكري، أو ما قبل السكري. لكنّه يلعب دوراً مهماً في مراقبة ضبط السكري سريرياً. كما أنّه يزود بنتائج مباشرة للخضاب السكري خلال زيارة المريض، ويؤمن الاستجابة المباشرة لقيمها، ما يحسن من الضبط السكري بتسهيل أخذ القرار من قبل الأخصائي، وتحقيق تواصل فعال بين المريض والطبيب.[46،47]

4-2-6-القيم الغير متوقعة أو الغير متوافقة للخضاب السكري:

عندما يكون هناك افتراق بين قيم (HbA1C) وقيم سكر الدم، يتم الاعتماد على قيم سكر الدم أو سكر المصل الصيامي، أو اختبار تحمل الغلوكوز الفموي لتشخيص السكري. ولتقييم الضبط السكري للمعالجة نستخدم مراقبة السكر الذاتية بواخزات الأصبع، وأجهزة السكر، أو أجهزة مراقبة السكر المستمرة. ويمكن أن يشكل كل من الفركتوزامين أو الألبومين السكري بدائل مفيدة[43]

وعندما يكون الخضاب السكري غير متوقع أو غير متوافق مع المعلومات الأخرى، خاصة قياسات السكر، فإننا يجب أن نضع بالحسبان ما يلي:

- **تدرك الكريات الحمراء:** الارتفاع الكاذب بقيم (HbA1C) غير المتناسب مع قيم سكر الدم، يمكن أن يحدث عندما يكون تدرك الكريات الحمراء بطيئاً مؤدياً إلى عدم تناسب في عدد الكريات الحمراء الهرمة. ويحدث هذا في حالات فقر الدم بعوز B12 أو B9، بالمقابل فإن التدرك السريع للكريات الحمراء، يؤدي إلى زيادة نسبة عدد الكريات الحمراء الفتية، وبالتالي انخفاض كاذب في قيم (HbA1C). وهذا ما نراه بالأمراض الانحلالية المزمنة مثل (التلاسيميا أو الفوال)، والمرضى المعالجين بالحديد، أو الفيتامين B12، أو الفولات، أو المرضى المعالجين بالأريتروبيوتين.[43، 48]
- **اضطرابات الهيموغلوبين:** اعتماداً على الطريقة يمكن أن يتغير فيها (HbA1C) زيادةً أو نقصاناً في مرضى اضطرابات الهيموغلوبين، وعلى أية حال، فإنّ أغلب الطرق الحديثة لمعايرة الخضاب السكري، لم تعد تتأثر باضطرابات الهيموغلوبين الشائعة.[43]
- **المرض الكلوي المزمن :** قد تتغير قيمة (HbA1C) بوجود المرض الكلوي المزمن والتحال الدموي أو المعالجة بالأريثروبيوتين.[43]

4-2-7-الخضاب السكري الهدف:

- تم اعتماد القيمة الهدف للخضاب السكري ≥ 7% عند أغلب الأطفال والبالغين الحاصلين على رعاية شاملة. وهذه القيمة متوافقة مع توصيات الجمعية الأمريكية للسكري والمنظمة الدولية للسكري عند الأطفال والبالغين. وللوصول إلى قيمة خضاب سكري ≥ 7 % يجب الحفاظ على سكر الدم بين (80–130) ملغادل قبل الوجبات و بين (80–140) ملغادل قبل النوم.[49]
- القيمة الأقل صرامة للخضاب السكري ≥ 7.5% مناسبة للمرضى الصغار، وأولئك الذين يعانون من حالات معينة، تحدد من قدرتهم عن التعبير عن أعراض نقص السكر لديهم، أو الذين لا يستطيعون إدراك أعراض نقص السكر لديهم وأولئك غير القادرين على الحصول على مستحضرات نظائر الأنسولين الحديثة أو مراقبة السكر المستمرة أو تقنيات إعطاء الأنسولين

المتقدمة. وكذلك أولئك الذين يعانون من أحد اختلاطات الأوعية الكبيرة أو الدقيقة أو وجود اعتبارات اجتماعية نفسية أو متعلقة بنمط الحياة، وعند المرضى الذين تكون لديهم قيمة (HbA1C) لا تعكس حقيقة الضبط السكري.[49]

- القيم الأقل صرامة أيضاً ≥ 8% قد تكون مناسبة للمرضى المصابين سابقاً بنوب شديدة لنقص سكر الدم، أو انخفاض العمر المتوقع لديهم لأسباب أخرى أو الحالات المرضية الشديدة.[49]
- بالعكس من ذلك فإن القيم الأكثر صرامةً ≥ 6,5% من(HbA1C) منصوح بها من قبل الجمعية الأمريكية للداء السكري، إذا كان من الممكن الحصول عليها من دون نقص سكر شديد، أو زيادة عبء الرعاية المفرطة، وذلك خلال فترة شهر العسل، وعند الأشخاص الذين يكون لديهم الخضاب السكري أقل من المتوقع، بسبب الحالات المترافقة مع سرعة تبدل الكريات الحمراء.[49]

وفي الماضي وضعت قيم أقل صرامة للخضاب السكري عند الأطفال الصغار، بسبب مخاوف من حدوث نقص سكر دم لديهم. ولكن لاحقاً بينت الدراسات أنّ الحصول على قيم ≥ 7% للخضاب السكري لم يترافق مع زيادة مخاطر حدوث نقص سكر دم شديد، وأكثر من ذلك ازدادت الأدلة حول ترافق ارتفاع سكر الدم مع اختلاطات الأوعية الكبيرة والدقيقة وتأثيرها في الدماغ عند الأطفال ما قبل سن البلوغ.[43]

4-2-8-المشعرات المخبرية الأخرى للضبط السكري:

تخضع تقريباً كل البروتينات لعملية غلكزة غير أنزيمية، ويعدّ كل من **الفركتوزامين والألبومين السكري** من الأمينات الكيتونية التي يمكن استخدام تراكيزها المصلية لتقييم الضبط السكري. ويمكن معايرتها بسهولة باستخدام تحاليل تم التحقق من دقتها في المخابر. لكنها غير شائعة الاستخدام لمراقبة ضبط السكر كونها تعكس متوسط سكر الدم خلال فترة قصيرة (2-3 أسابيع)، بالإضافة إلى البيانات القليلة الرابطة بينها وبين النتائج بالدراسات السريرية العشوائية. كما أنّه لا يوجد معايير رسمية حولها، ولكن يمكن استخدامها في حال كانت قياسات(HbA1C)غير موثوقة، وغير متوفرة.[43]

4-3- مراقبة سكر الدم:

4-3-1- تمهيد:

إنّ المراقبة الذاتية المتكررة لسكر الدم أساسي في تدبير (T1DM) لضمان الضبط السكري و اكتشاف فرط أو نقص سكر الدم. ولسوء الحظ إن الالتزام الكامل ببرنامج المراقبة المستمرة الذاتية لسكر الدم عادة غير مثالي، إذ يرتفع الالتزام عند الأطفال الأقل من 6 سنوات، ويتناقص الالتزام مع التقدم بالعمر. وإنّ نقص احترام الذات، و وجود حوادث عالية التوتر في الحياة، ونقص الدعم المقدم من الأهل، هي مؤشرات لنقص الالتزام بالمراقبة الذاتية المستمرة لسكر الدم. وقد يساعد كل من الدعم النفسي الاجتماعي، ومراقبة الأهل في تحسين مراقبة السكر عند الأطفال الأكبر عمراً.[50]

وتتضمن طرق المراقبة المستمرة لسكر الدم، الواخزات اليومية المتعددة، وأجهزة مراقبة السكر، أو أحد الأنماط المتنوعة لأجهزة مراقبة سكر الدم المستمرة.[36]

4-3-2- واخزات الأصبع:

يجب أن تتم مراقبة سكر الدم أربع مرات يومياً على الأقل(صباحاً على الريق، قبل الوجبات، عند النوم). وتزداد الحاجة إلى عدد أكبر من المراقبات حسب العمر ونمط وكمية الوارد من الطعام والنشاط الفيزيائي وخلال المرض. ويتم فحص سكر الدم باستخدام جهاز سكر الدم الذي يحتاج إلى كمية دم قليلة 0,3-1 ميكروليتر. ويتم الحصول عليها بعد وخز الأصبع، وتتوفر مباضع وأجهزة متعددة بعضها فائق الدقة، وبعضها مؤلف من مباضع متعددة لسهولة وأمان القياس.[43]

4-3-3- قياس السكر المستمر:

تُستخدم حساسات تحت الجلد للسكر في السائل الخلالي، وهي متوفرة ومرخصة للاستخدام عند الأطفال. وتعدّ مفيدة لتحسين ضبط السكر وتدبير المرضى الذين يعانون من عدم إدراك نقص سكر الدم.

وتتضمن معطيات مراقبة السكر المستمرة : معدل السكر المقيس ، والزمن ضمن المجال (وهو الفترة الزمنية التي يبقى فيها سكر الدم ضمن الحدود المطلوبة)، والزمن الأعلى من المجال، والزمن الأقل من المجال وتغيرات السكر، ومؤشر تدبير السكر.[50]

وتُستخدم قيمة –الزمن ضمن المجال– بشكل مستمر كهدف علاجي لتقييم فعالية نظام الأنسولين في المعالجة إلى جانب (HbA1C). ويترافق –الزمن ضمن المجال– مع خطورة أقل للاختلاطات الوعائية الدقيقة. ويمكن استخدامه لتقييم ضبط السكر. المجال الهدف عادة بين 70–180 ملغ \دل.[50]

4–4– تحليل الكيتونات:

يجب التحقق من وجود الكيتونات عند المريض، لمنع أو إيقاف تطور الحماض الخلوني السكري في الحالات الآتية:

1. استمرار سكر الدم المرتفع ≤ 250 ملغ\دل.
2. خلال النوب الحادة من الشدة مثل وجود مرض حالي حتى في حال غياب ارتفاع سكر دم واضح.
3. رائحة الفاكهة في النفس.

لمراقبة الكيتونات يفضل إجراء التحليل المنزلي لـــβ هيدروكسي بوتيرات، إذ يسمح بالاكتشاف الباكر للكيتونات، ويعكس بدقة أكبر شدة الحالة والشفاء، وذلك بالمقارنة بكيتونات البول.[43،38]

4–5–الضبط السكري والاختلاطات الوعائية للداء السكري النمط الأول:

- تنتج مراضة الداء السكري عن كل من إصابة الأوعية الكبيرة (التصلب العصيدي) وإصابة الأوعية الدقيقة(اعتلال الشبكية، والاعتلال الكلوي، واعتلال الأعصاب). وقد تم إثبات أهمية الضبط المكثف لتراكيز السكر في الدم في الوقاية من أمراض الأوعية الدموية الكبيرة والدقيقة في الداء السكري عند مرضى النمط الأول، وذلك في دراستين: دراسة ضبط الداء السكري ومضاعفاته(DCCT)، ودراسة وبائيات تداخلات السكري واختلاطاته (EDIC). ولا تزال الآلية المرضية التي يؤدي من خلالها الضبط غير الجيد للسكري، إلى تطور الإصابة الوعائية غير مفهومة تماماً. ويقترح وجود عاملين يسهمان في ذلك، وهما المنتجات الاستقلابية النهائية للمركبات المغلكزة، والسوربيتول. وقد يسهم البروتين كيناز C، وعوامل أخرى، بالإضافة إلى عوامل خاصة بكل عضو. كما قد يكون للاستعداد الوراثي دورٌ مهمٌ أيضاً.[34،35]
- يجب محاولة تطبيق المعالجة المكثفة بالأنسولين في جميع المرضى المناسبين المصابين بالداء السكري النمط الأول. وفي وقت مبكر من تطور المرض بشكل آمن قدر الإمكان، مع تثقيف المريض والأطباء والدعم لإنجاز هذه المهمة بأمان. وقد أصبحت المعالجة المكثفة أسهل وأكثر أماناً من خلال التطور في الجوانب التقنية لمعالجة (T1DM). وبما في ذلك تطور مضخات الأنسولين وأجهزة مراقبة سكر الدم المستمرة خاصة عند ربطها مع بعض.[34،35]
- تؤدي المستويات المنخفضة من سكر الدم إلى انخفاض معدلات اعتلال الشبكية واعتلال الكلية واعتلال الأعصاب، فضلاً عن الحوادث القلبية الوعائية القاتلة وغير القاتلة. ولكن أيضاً زيادة خطر الإصابة بنقص سكر الدم. وإنّ بدء العلاج المكثف في أقرب وقت ممكن بعد تشخيص (T1DM) يوفر فائدة أكبر، مع تقليل مخاطر الإصابة بنقص سكر الدم الشديد.[34،35]

الفصل الخامس: الداء السكري النمط الأول والبلوغ

5-1-تمهيد:

المراهقة هي مرحلة نمو حرجة تقدم تحديات فريدة للأفراد المصابين بالداء السكري النمط الأول وأسرهم ومقدمي الرعاية الصحية، إذ تؤثر الإصابة بالمرض في سير عملية البلوغ، بالمقابل فالتبدلات الجسدية والهرمونية والنفسية المتطورة خلال فترة البلوغ، يمكن أن تؤثر على ضبط الداء السكري، وتطور الاختلاطات الحادة، وبعيدة المدى.[52]

5-2-تأثير(T1DM) في البلوغ:

يعدّ الأنسولين أحد العوامل الاستقلابية الجائلة في الدوران المحيطي والتي تشارك مع اللبتين في التأثير في منطقة الوطاء ووظائفه الاستقلابية والتكاثرية. وإنّ التكيفات بعيدة المدى للمحور التناسلي مع المشعرات الاستقلابية، يعتمد على الإشارات المتناسقة بين الأنسولين واللبتين، إذ يعمل الأنسولين على العصبونات المحررة للموجهات القندية، لذلك يسبب نقص الأنسولين تأخراً بالنمو من خلال تعطيل عمل الخلايا العصبية الطبيعي، وإنتاج الموجهات القندية. كما ينشط اللبتين أيضاً الخلايا العصبية لـــ GNRH، والذي يتثبط دوره بغياب الأنسولين. وكذلك تؤدي المستويات المرتفعة للمنتجات النهائية الاستقلابية االمرتبطة بالغلوكوز إلى منع بدء النشاط النبضي للموجهات القندية في منطقة الوطاء، ما يؤدي أيضاً إلى تأخر البلوغ.[54،52،53]

5-3-تأثير تغيرات مرحلة البلوغ في علاج(T1DM) وضبطه:

تتدهور السيطرة على تراكيز السكر الدموية في الدم خلال فترة البلوغ للأسباب الآتية:

- تضاعف كتلة الجسم خلال 2-5 سنوات، ما يزيد من الحاجة للأنسولين.
- زيادة المقاومة للأنسولين خلال فترة البلوغ.

- التغيرات السلوكية والجوانب النفسية التي تحدث خلال فترة المراهقة تزيد من سوء التحكم في نسبة سكر الدم.[29]

ففي الحالة الطبيعة تبلغ تراكيز الأنسولين الصيامي وبعد الوجبات أعلى مستوى لها خلال مراحل البلوغ المتوسطة والمتأخرة عند الجنسين. كما أنّ حساسية الأنسولين تنخفض حوالي 30% في منتصف مرحلة البلوغ بالمقارنة مع ما كانت عليه في مرحلة ما قبل البلوغ. وقد لوحظ هذا النمط من التغيرات أيضاً عند المرضى المصابين بالداء السكري النمط الأول. ولكن أكثر بكثير من الأشخاص الطبيعيين، إذ يملك البلوغ في كل مراحله الحساسية الأسوأ للأنسولين.[52]

5-4-هرمون النمو وعمله في (T1DM):

يؤثر هرمون النمو في عمل الأنسولين في مستوى ما بعد المستقبل، وقد يؤدي الإفراز المفرط لهرمون النمو خلال فترة البلوغ لدى الاشخاص المصابين بالداء السكري النمط الأول إلى التغيرات الملحوظة في حساسية الأنسولين. كما أنّ مستقبل هرمون النمو الكبدي معتمد جزئياً على الأنسولين. وبسبب تناقص الأنسولين المحرر في الدوران البابي الكبدي، فإنّ الإنتاج الكبدي لـــ IGF1 يتناقص أيضاً. وكذلك الفعالية الحيوية لـــIGF1 تتناقص بسبب تناقص IGFBP3 وارتفاع IGFBP1 الناتج عن انخفاض الأنسولين. وهذا يؤدي إلى زيادة إنتاج هرمون النمو بالتلقيم الراجع الإيجابي، وبالتالي زيادة مقاومة الأنسولين على المستوى الخلوي.[53،52]

وترتفع احتياجات الجسم من الأنسولين بشكل عام بين الساعة الخامسة والثامنة صباحاً، مقارنة بساعات الليل الباكرة. وفي حال لم يتم تلبية هذه الحاجة المتزايدة، ترتفع تراكيز سكر الدم الصباحي، بما يعرف بظاهرة الفجر. ويرتبط مدى هذه الزيادة الليلية في مقاومة الأنسولين ارتباطاً مباشراً بمتوسط تركيز هرمون النمو، لذلك تكون ظاهرة الفجر في ذروتها خلال منتصف مرحلة البلوغ إلى أواخره، إذ يكون مستوى هرمون النمو في ذروته. كما أنّ إفراز هرمون النمو المفرط في (T1DM) خلال مرحلة البلوغ

له دور كبير في تكوين الكيتونات، لذلك فإنّ المراهق المصاب بالداء السكري النمط الأول، يميل إلى السرعة الكبيرة بانكسار المعاوضة الاستقلابية والدخول بالحماض الخلوني السكري عند حذف الجرعة المتأخرة المسائية من الأنسولين.[52]

5-5-البلوغ وتأثيره في تطور اختلاطات الداء السكري:

- تزداد خطورة تطور الاختلاطات الوعائية السكرية عند المرضى المصابين بالداء السكري النمط الأول خلال مرحلة البلوغ، بالمقارنة مع المرضى الذين أصيبوا بعد مرحلة البلوغ، ففي اعتلال الشبكية السكري، لوحظ أنّ متوسط الفترة الزمنية اللازمة لظهور اعتلال الشبكية عند الأطفال المصابين بالسكري النمط الأول الذين ظهرت إصابتهم قبل سن العاشرة هي أطول مما هي عليه عند أولئك المشخصين خلال عمر 10-18سنة. وكذلك الأمر بالنسبة للاعتلال الكلوي السكري.[55]
- كما أنّ تأثير الجنس في الاختلاطات الوعائية الدموية مثير للاهتمام، إذ تتعرض الإناث لزيادة خطر الإصابة باعتلال الشبكية، واعتلال الكلية في الطفولة والمراهقة، بينما يتعرض الذكور لخطر متزايد عند بلوغهم سن الرشد. ويضاف إلى ذلك أنّ النساء البالغات الشابات المصابات بالداء السكري النمط الأول معرضات لخطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، إذ يفقدن الحماية القلبية الوعائية الملاحظة عند أقرانهن غير المصابات بالداء السكري النمط الأول وبدء هذا الخطر في مرحلة المراهقة، وأيضاً فإنّ الفتيات المصابات بالداء السكري على وجه الخصوص أكثر عرضة لزيادة الوزن والبدانة خلال فترة البلوغ، ما قد يؤدي إلى تفاقم مقاومة الأنسولين وزيادة التأثير في مخاطر تطور الاختلاطات. يضاف الى ذلك فرط الأندروجين أو النمط الظاهري للمبيض متعدد الكيسات، ما قد يزيد من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، إذ ينخفض الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBP) عند الفتيات

المصابات بالداء السكري النمط الأول في فترة ما حول البلوغ، ويرتفع مؤشر الأندروجين الحر المرتبط بارتفاع مؤشر كتلة الجسم وإجمالي الأنسولين اليومي الأعلى.[52]

5-6-التبدلات النفسية خلال فترة البلوغ وتأثيرها على (T1DM):

تتضمن التبدلات السلوكية لدى المراهقين تحدي الشخصية الواثق وعدم الانسجام، وتأثير ترسيخ سمات الاستقلالية، والتمرد والسعي وراء المتعة، والخصوصية إلى جانب زيادة الوعي بالصورة الذاتية وضغط الأقران. وتزداد إصابة المراهقين المصابين بالداء السكري النمط الأول بالاكتئاب والقلق ضعفين إلى ثلاثة أضعاف بالمقارنة مع أقرانهم من غير المصابين بالسكري، ما يشكل حواجز إضافية أمام الضبط الكافي للمرض.[52]

الفصل السادس: الميتفورمين (Metformin)

6-1- تمهيد:

الميتفورمين (1.1 ثنائي ميتيل البيغوانيد)، هو الدواء الأكثر استخداماً في علاج الداء السكري النمط الثاني وهو واحد من اثنين من خوافض السكر الفموية التي تم تسجيلها من قبل منظمة الصحة العالمية في قائمة الأدوية الأساسية المستطبة بالتشارك مع تعديل نمط الحياة. كما أنّه الخط العلاجي الفموي الأول الموصى به بإرشادات الجمعية الأمريكية للسكري والجمعية الأوربية لدراسة السكري،[59] وبخلاف معظم الأدوية الحديثة تم اشتقاق الميتفورمين من منتج طبيعي يستخدم في طب الاعشاب هو نبات (Galega officinalis). وقد كان جان ستيرك أول من قام بالتحري السريري وتطوير الميتفورمين وأسماه بالـــ (glycophage)، ونشر نتائج ما توصل إليه في عام 1957 م. وعلى الرغم من تجاوز استخدامه السريري 60 عاماً، إلا أنّ آلية عمله الجزيئية لاتزال قيد النقاش.[56]

6-2-الحرائك الدوائية:

- يتم امتصاص الدواء المعطى فموياً من الأمعاء الدقيقة بنسبة 70% ليمر ما تبقى منه الى الأمعاء الغليظة قبل أن يطرح في البراز، ويتوسط في الامتصاص المعوي للميتفورمين ناقل أحادي الأمين في الغشاء البلازمي(PMAT\SLC29A4)، والذي يتم التعبير عنه على السطح اللمعي للخلايا المعوية. ويقدر التوافر الحيوي للميتفورمين 50–60% في حالة الصيام، وتصل ذروة تركيزه البلازمي (Cmax) خلال 1–3 ساعات من تناول الميتفورمين سريع التحرر، وخلال 4–8 ساعات من تناول الشكل مديد التحرر، وعادة ما يتم الوصول إلى حالة الثبات خلال 1–2 يوم.[56]
- يبلغ نصف العمر الحيوي للميتفورمين 5 ساعات، ويخضع للإفراز الكلوي بنسبة 90%، ويتم التخلص منه خلال 24 ساعة، ويطرح في البول من دون تغيير، مع عدم تسجيل أي مستقلبات. وإنّ غياب الاستقلاب الكبدي للميتفورمين هو ما يميزه من باقي مركبات البيغوانيد مثل(Phenformin). وتتطاول الفترة اللازمة لطرحة عند مرضى الإصابة الكلوية، وترتبط بتصفية الكرياتينين لديهم، ولا توجد بيانات كافية عن العلاقة بين التراكيز المصلية للميتفورمين، وتأثيراته الاستقلابية.[56]
- إنّ تناوله مع الطعام يؤخر الامتصاص الهضمي، ويقلل من مداه، إذ تنخفض التراكيز المصلية إلى 40%. أما الارتباط ببروتينات البلاسما، فلا يكاد يذكر، ولكن يجب تناوله مع الطعام للتقليل من احتمالية حدوث آثار جانبية على الجهاز الهضمي.[56]

6-3-آلية عمل الميتفورمين:

- **في الكبد** : إن التأثير الرئيسي طويل الأمد للميتفورمين، هو زيادة حساسية الأنسولين الكبدي، فهو يعمل على تثبيط استحداث السكر الكبدي، ويزيد من حساسية الأنسولين المحيطية في الأنسجة الحساسة للأنسولين مثل العضلات والنسيج الشحمي. كما يعزز استخدام الغلوكوز المحيطي، ويعاكس عمل الغلوكاغون، وبالتالي يقلل من مستويات الغلوكوز في أثناء الصيام.

و**في العضلات الهيكلية** يعمل الميتفورمين على تفعيل أنزيم الأدينوزيل أحادي الفوسات كيناز (AMPK)، فيزيد من قبط الغلوكوز وأكسدة الدسم. أما في **النسيج الشحمي**، فإنّ تفعيل هذا الأنزيم يثبط حل الدسم وتركيبها، وفي **القلب** يقوم الميتفورمين بزيادة قبط الحموض الدسمة وأكسدتها، ويزيد من قبط الغلوكوز وتحلل السكر. وفي **الخلايا المعوية** يزيد الميتفورمين من الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز واستهلاكه، فيؤدي هذا إلى زيادة قبط الغلوكوز الصرف وزيادة تحرر اللاكتات في الكبد. وقد يؤثر الميتفورمين بشكليه السريع والمديد في استقلاب الغلوكوز أيضاً عن طريق زيادة إفراز الببتيد الشبيه بالغلوكاغون –1 (GLP-1).[56]

- تتضمن آليات تأثير الميتفورمين المحتملة الأخرى تغيير الفلورا المعوية في القناة الهضمية، فقد لوحظ ارتفاع في سلالات الإشريشيا الكولونية المعوية وتناقص سلالات الباكتيريا المعوية عند مرضى الداء السكري النمط الثاني المعالجين بالميتفورمين. كما اقترحت العديد من الدراسات تأثيراً مهماً للميتفورمين من خلال تثبيط الشهية عن طريق زيادة مستويات (GLP-1) والتفاعل مع إشارات الهرمونات والسيتوكينات الأخرى مثل (الغريلين واللبتين والأنسولين). وكذلك تعزيز التعبير عن الجينات المرمزة لمستقبلات كل من (GLP-1) وعديد ببتيد الأنسولين المعتمد على الغلوكوز (GIP) في الجزر. كما يزيد تأثيرات كل من (GLP-1، GIP) في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية. ويبدو أن تأثيرات الميتفورمين المحسسة للأنكريتين (Incretin)، تحدث عن طريق مسار معتمد على مستقبلات بيروكسيزومية معينة، على العكس من المسار الأكثر شيوعاً الذي يشمل تنشيط البروتين كيناز AMP.[56]
- أما على المستوى الجزيئي فيقوم الميتفورمين بتثبيط السلسلة التنفسية في المتقدرات في الكبد، ما يؤدي الى تفعيل AMP كيناز وتعزيز حساسية الأنسولين، وتقليل التعبير عن أنزيمات استحداث الغلوكوز. ويثبط أنزيم الفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفات الكبدي بواسطة AMP، وإن هذه الاستجابات الخلوية والنسيجية ليست فقط نتاج الجرعة، وإنما ناتجة عن مدة المعالجة.[56]

6-4-الاستخدامات العلاجية للميتفورمين عند الأطفال واليافعين:

- **ما قبل السكري:** تعرف حالة ما قبل السكري بوجود واحد او أكثر مما يأتي: سكر دم صيامي غير طبيعي (100–125)ملغ\dl، واضطراب اختبار تحمل الغلوكوز، والخضاب السكري (5.7–6.4)%. ويرتبط تطور ما قبل السكري إلى سكري صريح بمقاومة الأنسولين والخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسية. وقد أشارت نتائج العديد من الدراسات السريرية على حالات ما قبل السكري عند الأشخاص بما في ذلك الأطفال واليافعين إلى أنّ الميتفورمين يمكن أن يؤخر أو يوقف تطور ما قبل السكري إلى سكري. [56]
- **الداء السكري النمط الثاني (T2DM):** تم ترخيص الميتفورمين من قبل FDA لعلاج الداء السكري النمط الثاني عند الأطفال بالأعمار الأكبر من 10 سنوات.
- **البدانة، والمقاومة للأنسولين وما قبل السكري.**
- **الداء السكري النمط الأول المترافق مع المقاومة للأنسولين.**
- **داء تشحم الكبد اللاكحولي.**
- **تناذر المبيض عديد الكيسات.**

6-5-الجرعات العلاجية:

- **في علاج الداء السكري النمط الثاني:** الأشكال سريعة التحرر في الأطفال≤ 10 سنوات: فموياً نبدأ بجرعة 500–1000 ملغ مرة يومياً أو 500 ملغ مرتان يومياً، وترفع الجرعة بفواصل 1–2 أسبوع حسب التحمل بمقدار 500–1000ملغ. والجرعة العظمى 1000×2 ملغ أو 850 × 3 ملغ، الأشكال مديدة التحرر: الأطفال واليافعين ≤ 10 سنوات: 500 ملغ مرة يومياً مساءً مع تعديل بمقدار 500ملغ بفواصل أسبوعية حسب التحمل والجرعة العظمى 2000 ملغ يوماً.[57]
- **البدانة الشديدة بالتشارك مع تعديل نمط الحياة:** الأشكال سريعة التحرر: الأطفال ≤ 6 سنوات فموياً 500ملغ مرة أو مرتان يومياً، تعدل بفواصل أسبوعية بمقدار 500ملغ لتصبح الجرعة

النهائية 1000–2000ملغ\يوم مقسمة على جرعتين. **أما** الأشكال مديدة التحرر: اليافعين بجرعة 500 ملغ يومياً مع الغداء، وتعدل بمقدار 500ملغ بفواصل أسبوعين حتى جرعة 2000ملغ.[57]

6-6-مضادات الاستطباب :

في المعايير الأمريكية : فرط الحساسية للميتفورمين أو أي مكون من مكونات المستحضر، والقصور الكلوي الحاد أو وظيفة كلوية غير معروفة، والحماض الاستقلابي الحاد أو المزمن مع\ أو من دون سبات.

ويضاف اليها في المعايير الكندية: الاضطراب الكبدي الحاد أو وجود دليل على الإصابة الكبدية، والقصور القلبي الوعائي، وحالات المرض المرتبطة بنقص الأكسجة في الدم، مثل القصور القلبي أو التنفسي، وحالات الشدة.[57]

6-7-التاثيرات الجانبية المهمة:

6-7-1-الهضمية: تأثيرات عابرة مع \أو عكوسة: إسهال، وغثيان، وانتفاخ، وعسرة هضم، وإقياء، وألم بطني.[58]

6-7-2-الحماض اللبني: إنّ حالات الحماض اللبني التي ارتبطت باستخدام الميتفورمين بعد تسويقه أدت إلى (الوفاة، وانخفاض الحرارة، وهبوط الضغط، والألم العضلي، وبطء النظم القلبي المقاوم). وغالباً ما تكون البداية مخاتلة مصحوبة بأعراض غير محددة مثل الشعور بالضيق والألم العضلي وضيق التنفس والنعاس وآلام البطن. ويرتفع مخبرياً مستوى لاكتات الدم أكثر من 5 ميلمول\ل. وينتج حماض استقلابي عالي الفجوة من دون وجود دليل على تخلن الدم أو البول، مع ارتفاع نسبة اللاكتات\البيروفات، وترتبط الآلية بالجرعة، إذ يحدث تثبيط نقل الالكترون في المتقدرات، وهو تأثير يفضل الاستقلاب اللاهوائي وتراكم اللاكتات، ما يؤدي الى الحماض اللبني من دون دليل على

نقص الأكسجة النسيجية. ويضاف إلى ذلك حالات حدوث تراكم الجرعة في حالات القصور الكلوي أو إذا تم إعطاء جرعات عالية، فينخفض استخدام الغلوكوز، ويزيد إنتاج اللاكتات في الكبد[61]**وتشمل عوامل الخطورة لتطور الحماض اللبني ما يلي:**

- تزداد المخاطر مع زيادة تراكيز الميتفورمين وانخفاض تصفية اللاكتات أو زيادة إنتاجها.
- القصور الكلوي.
- الاضطرابات الكبدية.
- نقص التروية النسيجية كما في حالات القصور القلبي غير المستقر.
- الاستخدام المتواقت لبعض الأدوية التي تضعف من الوظيفة الكلوية، أو تسبب تغيرات كبيرة في الدورة الدموية، أو تتداخل مع التوازن الحامضي الكلوي.
- المرضى الأكبر من 65 سنة.
- الدراسة الشعاعية مع التباين.
- الجراحة والإجراءات الأخرى بسبب احتمالية استنفاد الحجم وانخفاض الضغط الذي يؤثر في التصفية الكلوية.
- حالات نقص الأكسجة مثل القصور القلبي الحاد والإنتان والصدمة.[61]

6-7-3-عوز الفيتامين B12: ارتبط استخدام الميتفورمين طويل الأمد بنقص السيانوكوبالامين القابل للعكس وفقر الدم والاعتلال العصبي اللاحق، وترتبط الآلية بالوقت، إذ يتداخل الميتفورمين مع امتصاص الفيتامين B12 المعوي بتداخله بعمل العامل الداخلي المساعد بامتصاص الفيتامين B12 . وتشمل عوامل الخطورة: مدة المعالجة، وعدم كفاية مخازن الفيتامين B12، والتغذية الضعيفة بمصادر B12، ونقص الوارد من الكالسيوم أو خلل في امتصاصه.[60]

6-7-4-التأثيرات الجانبية الأخرى:[57]

- القلبية الوعائية : انزعاج في الصدر ، والتوهج ، والخفقان.
- الجلدية: التعرق، وأمراض الأظافر.
- الغدية والاستقلابية: نقص سكر الدم وعوز B12.
- الجهاز العصبي: رعاش، ودوار، وصداع.
- العصبي العضلي والهيكلي: الوهن، والألم العضلي.
- الجهاز التنفسي: ضيق التنفس، وأعراض شبيهة بالإنفلونزا، وأخماج الطرق التنفسية العلوية.

الجزء العملي

الفصل الأول: أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق

1-1-تمهيد:

يضم هذا القسم جميع التفاصيل المتعلقة بخطوات الدراسة والمتمثلة في اختيار العينة وتحديد أدواتها والإجراءات التي تم بها تطبيق هذه الأدوات، وسوف يتناول هذا الفصل النقاط التالية:

1. هدف البحث.
2. السؤال البحثي.
3. مجتمع الدراسة.
4. منهج الدراسة.
5. عينة الدراسة.
6. معايير القبول والاستبعاد.
7. أداة الدراسة وطريقتها.
8. الأساليب الإحصائية المستخدمة في تحليل بيانات العينة.
9. النتائج.
10. الموجز.

1-2-هدف البحث :

يهدف البحث إلى دراسة فائدة استخدام الميتفورمين إلى جانب الأنسولين في معالجة الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين، وتأثيره في قيمة الخضاب السكري وجرعة الأنسولين اليومية إلى جانب التأثير في مشعر كتلة الجسم.

1-3-سؤال الدراسة:

هل تفيد إضافة الميتفورمين إلى جانب الأنسولين في علاج الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين؟

1-4-مجتمع الدراسة:

يتألف مجتمع الدراسة من الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول.

1-5-منهج الدراسة:

تم استخدام المنهج التجريبي في الدراسة (منهج المجموعات المتكافئة) الأكثر ملاءمة للدراسة الحالية والذي يستخدم مجموعتين متكافئتين من المفحوصين في الوقت نفسه. المجموعة الأولى هي المجموعة التجريبية (Experimental Group) والمجموعة الثانية هي المجموعة الضابطة (Control Group) التي تخدم كمرجع تتم به المقارنات، إذ نقوم بتطبيق المتغير المستقل على المجموعة التجريبية ويمسكه عن المجموعة الضابطة أو العكس بحيث تكون المجموعة الضابطة هي الوضع الطبيعي أي لا تخضع لأي معاملة، ثم تتم ملاحظة الفروق بين المجموعتين.

1-6-عينة الدراسة:

شملت الدراسة 60 طفلاً ويافعاً من مرضى الداء السكري النمط الأول في مشفى الأطفال الجامعي، وذلك خلال الفترة الزمنية الممتدة بين عامي 1\2021م –4\2022م

1-7-معايير القبول والاستبعاد : معايير القبول :

1. العمر ≤ 8 سنوات.
2. أن يكون قد مضى على تشخيص الداء السكري سنة واحدة على الأقل.
3. أن يكون الداء السكري سيء الضبط وقيمة الخضاب السكري ≤ 9%.
4. الوظيفة الكلوية والكبدية طبيعية.

5. مشعر كتلة الجسم ≤ −2 ZSCORE نسبة للعمر والجنس حسب .

معايير الاستبعاد:

1. وجود أمراض أو أدوية تؤثر على المعالجة أو على الوظيفة الكبدية أو الكلوية.
2. الإقامة خارج مدينة دمشق وريفها.
3. الأطفال ناقصي الوزن عن الحد الطبيعي المناسب للعمر والجنس.
4. وجود نوب انكسار معاوضة متكرر ة (حماض خلوني سكري متكرر).

1-8-متغيرات الدراسة:

1. الخضاب السكري.
2. جرعة الأنسولين اليومية.
3. مشعر كتلة الجسم.

1-9-أداة الدراسة وطريقتها:

تم إجراء الدراسة العملية من بداية عام 2021 حتى الشهر الرابع من عام 2022 فقد شملت الدراسة 30 طفلاً ويافعاً بالأعمار الأكبر من 8 سنوات من المرضى المصابين بالداء السكري النمط الأول والمعالجين بالأنسولين منذ عام واحد على الأقل، والمراجعين لمشفى الأطفال في قسم العيادات أو الإقامة المؤقتة. وبعد الحصول على موافقة الأهل الخطية بمتابعة الطفل وإدراجه ضمن الدراسة(ملحق1)، تم الحصول على المعلومات التفصيلية عن طريق مخطط استبيان(ملحق2) يشتمل على المعلومات العامة للطفل بما فيها رقم بطاقة القبول ورقم السجل الطبي للطفل في المشفى في حال توفره، والعمر والجنس ومكان السكن وطرق التواصل مع الأهل هاتفياً أو عن طريق تطبيقات الهواتف الذكية المتاحة، بالإضافة إلى المعلومات الخاصة عن الداء السكري عند الطفل والعلاج، والتي تتضمن عمر تشخيص الداء السكري، ونظام المعالجة عند الطفل، وجرعة الأنسولين اليومية، ونوعية الأنسولين المستخدم. وعن وجود نوب نقص سكر دم متكررة أو نوب حماض خلوني سكري متكررة، ووجود أمراض مزمنة إضافية غدية أو كلوية أو كبدية. كما تشمل جوانب الضبط السكري لدى الطفل، كالالتزام بمراقبة سكر الدم وضبط التغذية وقيمة آخر خضاب سكري أُجري للطفل.

ثم يتم إجراء فحص سريري مع أخذ قياسات الطفل من الطول والوزن، وتسجيل حالة البلوغ عند الطفل، وإجراء تقييم مخبري يشمل وظائف الكلية التي تتضمن البولة والكرياتينين، وأحد خمائر الكبد مثل ALT، والخضاب السكري في حال كانت آخر معايرة للخضاب السكري قد تجاوزت الشهرين. وفي حال كانت

نتائج التحاليل المخبرية طبيعية، وقيم الخضاب السكري التي تتجاوز 9%، يوضع الطفل على ميتفورمين فموي بجرعة 500ملغ مرة واحدة يومياً مع توصيات بالجرعة وتوقيتها مع الطعام، والإبلاغ في حال تطور أي تأثير جانبي للدواء، وإيقاف الدواء في حالات المرض وخاصةً المرض المعوي أو في حال تخلن الدم أو البول أو في حال تطور الحماض الخلوني السكري، مع التأكيد على الأنسولين كعلاج رئيسي للمرض. كما تم تزويد الأهل بأرقام للتواصل عند الطوارئ أو لضبط سكر الدم وتعديل جرعات الأنسولين حسب قيم المراقبة لسكر الدم، ويوصى الأهل بالمراجعة بعد ثلاثة أشهر لإعادة التقييم وإعادة التحاليل المخبرية وعلى رأسها الخضاب السكري. وقد تم إبلاغ الأهل عند نهاية فترة المعالجة والتواصل معهم، للتأكيد على مراجعة المشفى لاستكمال النتائج بعد المعالجة بالميتفورمين. وخلال الدراسة تم استبعاد الحالات التي توقفت عن التواصل أو التي لم تلتزم بالدواء بشكل كامل أو التي تأخرت عن الوقت المحدد لإجراء الخضاب السكري لأكثر من شهرين بعد إيقاف الدواء. ولم يلاحظ خلال فترة المعالجة تطور تأثيرات جانبية للدواء، ولكن لوحظ عند بعض الأطفال تراجع في مستوى ضبط التغذية والالتزام بتوقيت جرعات الأنسولين من دون إدخال ذلك في الدراسة الإحصائية.

وتمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها في هذه المجموعة من الأطفال واليافعين (المجموعة التجريبية) مع مجموعة ضابطة مؤلفة من الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول والمعالجين بالأنسولين وحده من دون معالجات دوائية إضافية والذين تمت مراقبتهم في مشفى الأطفال الجامعي في أقسام العيادات الخارجية والإقامة المؤقتة أو شعب المشفى الداخلية، والذين حفظت سجلاتهم الطبية في بطاقات الإسعاف أو أرشيف الإقامة المؤقتة أو الأرشيف الداخلي للمشفى، فقد تم اختيار هذه العينة بمواصفات المجموعة التجريبية ذاتها من حيث العمر ومدة الداء السكري و قيمة الخضاب السكري المجرى. وتم أخذ المعلومات المتعلقة بالدراسة من السجلات الطبية بعد موافقة ادارة المشفى، إذ تم جمعها بمخطط استبيان خاص(ملحق3) يحوي معلومات عن الطفل ورقم السجل الطبي المحفوظ في المشفى والمعلومات الأخرى المتعلقة بالعمر ومدة الداء السكري ونظام المعالجة بالأنسولين. كما جرى الحصول على معلومات تتعلق بجرعة الأنسولين اليومية وقيم الخضاب السكري والطول والوزن بفواصل زمنية حوالي 3 أشهر بين زيارات الطفل إلى المشفى مع استبعاد حالات الإصابة الكلوية أو الكبدية أو القبول في وحدة العناية المشددة أو حالات انكسار المعاوضة المتكرر، وقد اختير الأطفال الذين استوفت بياناتهم المحفوظة المعلومات المطلوبة لإدراجهم بالدراسة.

1-10-الأساليب الإحصائية المستخدمة في تحليل بيانات العينة:

استخدم البرنامج الإحصائي حزمة SPSS 26 لحساب: التكرار والنسب المئوية لكل متغيرات الدراسة الاسمية والفئوية، والمتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية، وكذلك استخدم البرنامج لاختبار الفرضيات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$ واعتبرت ثنائية الاتجاه، إذ استخدمت الاختبارات الآتية:

1- كاي مربع لدراسة الاستقلالية بين المتغيرات الاسمية لدراسة العلاقة بين المتغيرات الاسمية.
2- استخدم اختبار واليس كروكسال لدراسة العلاقة بين المتغيرات الاسمية والفئوية.
3- طبق اختبارShapiro-Wilk لاختبار اعتدالية متغيرات البحث (خضوعها للتوزع الطبيعي) وفقاً لمجموعتي البحث (مجموعة ضابطة- مجموعة تجريبية تلقت المعالجة بالميتفورمين)، فإذا كان المتغير المدروس يتبع للتوزع الطبيعي ($p >0.05$)، طُبقت الاختبارات المعلمية المناسبة للمقارنة. أما إذا لم يتبع للتوزع الطبيعي ($p\leq0.05$) فتطبق الاختبارات اللامعلمية. وهذه الاختبارات وفقاً للمقارنة هي:

- اختبار independent t test لدراسة العلاقة بين المتغيرات العددية وفقاً لمجموعتي مقارنة مستقلتين (أفراد مجموعتين مختلفين) في حال كانت المتغيرات المدروسة تخضع للتوزع الطبيعي، واستخدم اختبار Mann Whitney في حال المتغيرات اللامعلمية.
- اختبار paired t test لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكمية قبل تطبيق المعالجة لأفراد نفس المجموعة وبعدها، واستخدم اختبار Wilcoxon من أجل المتغيرات التي لا تخضع للتوزع الطبيعي

وتنص الفرضية الصفرية للاختبارات على أن المتغيرين المدروسين لا علاقة بينهما، أي الفروقات ليست ذات أهمية إحصائية. وتنص الفرضية البديلة على أنّ هناك علاقة بين المتغيرات المدروسة، وتُقبل الفرضية البديلة إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الثقة أي $p\text{-value}\leq\alpha=0.05$، ونقبل الفرضية الصفرية إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$.

الفصل الثاني: النتائج

2-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل النتائج التي توصل إليها البحث بعد توصيف خصائص مجموعة المشاركين في البحث من حيث الجنس والعمر وفترة السكري ونظام المعالجة، ثم ينتقل إلى الفروقات بين المجموعة الضابطة والمجموعة التجريبية في كل من مشعر كتلة الجسم (BMI) وجرعة الأنسولين اليومية والخضاب السكري(Hb A1C)، والعوامل المؤثرة في هذه الاختلافات.

2-2- مواصفات العينة:

بلغ عدد المشاركين في البحث 60 مشاركاً، تم تقسيمهم إلى مجموعتين: الأولى مجموعة تجريبية 30 مشاركاً تلقوا العلاج بالميتفورمين بالمشاركة مع الأنسولين ومجموعة ضابطة 30 مشاركاً، وهم المعالجون بالأنسولين فقط

2-2-1- العمر:

بلغ متوسط عمر المشاركين 10.93±1.91 سنة، وكان متوسط عمر أفراد المجموعة التجريبية11.5 ± 1.76 سنة، ومتوسط عمر أفراد المجموعة الضابطة 10.37 ± 1.92 سنة.

ويُبين الجدول(2-1) أنّ متوسط عمر المجموعة الضابطة 10.37 سنة أقل من متوسط العمر للمجموعة التجريبية 11.5 سنة، ولهذا الاختلاف بين المجموعتين أهمية إحصائية p-value = 0.02 < 0.05.

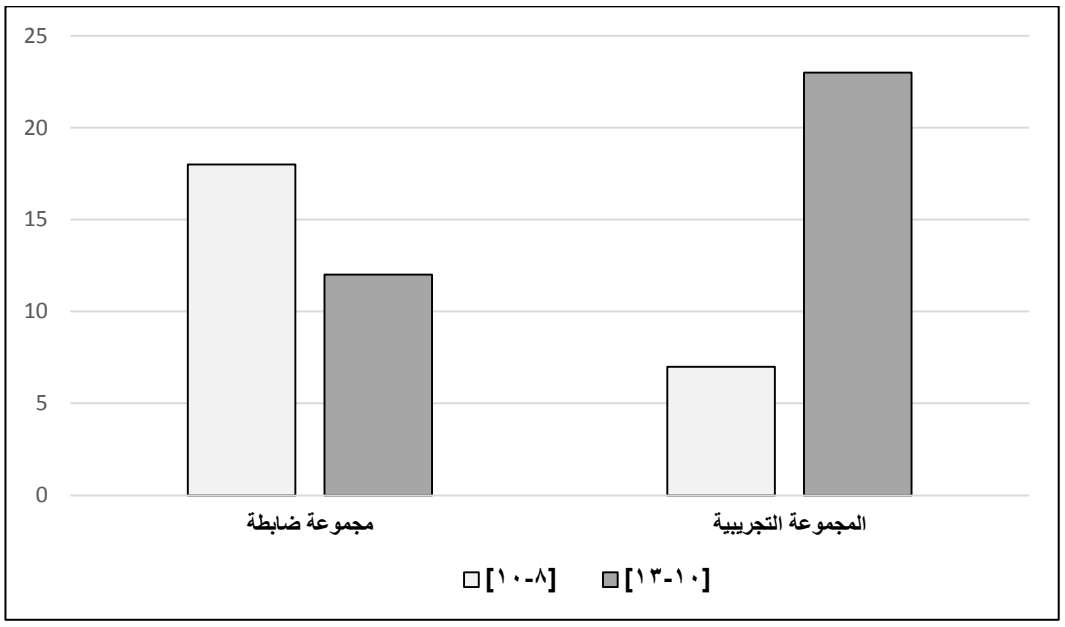
جدول (2- 1): المتوسط والانحراف المعياري لمتغير العمر بين أفراد مجموعتي البحث.

المتوسط والانحراف المعياري لمتغير العمر بين أفراد المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة					
المجموعة		العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
العمر/سنة	مجموعة ضابطة	30	10.37	1.921	0.020
	المجموعة التجريبية	30	11.50	1.757	

وقد قُسّم المشاركون إلى فئتين عمريتين بين(8–10) سنوات وفئة العمر بين(11–14) سنة، وكانت فئة العمر بين (11–14) سنة هي الأكبر بنسبة 58%. وتشكل هذه الفئة حوالي 77% من أفراد المجموعة التجريبية. ويبين الجدول (2–2) توزع المشاركين حسب المجموعات العمرية، وكذلك الشكل (2–2).

جدول (2–2): توزيع المشاركين وفقاً لمتغير العمر.

توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب الفئات العمرية						
العمر	مجموعة ضابطة		المجموعة التجريبية		المجموع	
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية
[8-10]	18	60	7	23	25	42
[11-14]	12	40	23	77	35	58
المجموع	30	100	30	100	60	100



الشكل(2–1): توزع المشاركين وفقاً للمجموعات العمرية

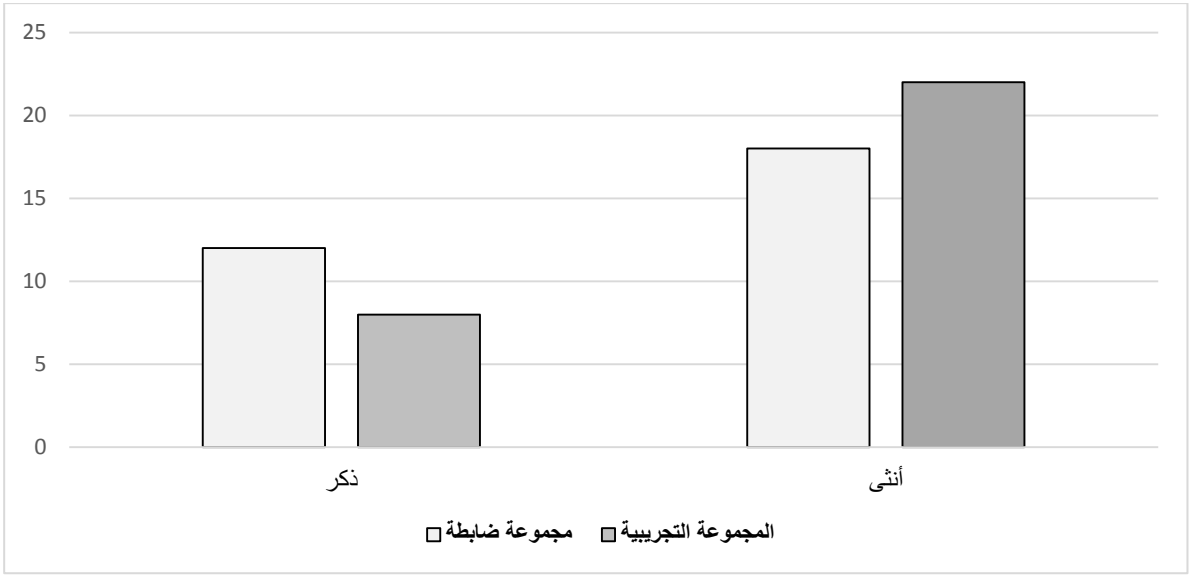
2-2-2- الجنس:

يُبين الجدول(2-3) توزع المشاركين وفقاً للجنس، فقد كانت نسبة الذكور 33% والنسبة المتبقية إناث في كامل مجموعة البحث، وكانت نسب الذكور أقل من الإناث في مجموعتي البحث: التجريبية27% والضابطة 40%

جدول (2-3) توزيع المشاركين وفقاً لمتغير الجنس.

توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب الجنس						
الجنس	مجموعة ضابطة		المجموعة التجريبية		المجموع	
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية
ذكر	12	40	8	27	20	33
أنثى	18	60	22	73	40	67
المجموع	30	100	30	100	60	100

ويُظهر الشكل (2-2) أن نسبة الإناث أعلى في المجموعة التجريبية 73% مقارنة بالمجموعة الضابطة 60%، في حين كانت نسبة الذكور في المجموعة الضابطة 40% أعلى من نسبتهم في المجموعة التجريبية 27%.



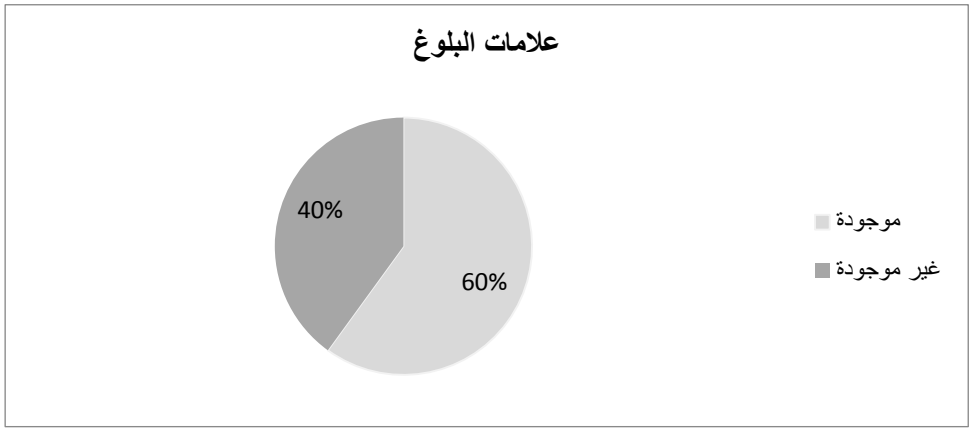
الشكل(2-2): توزيع المشاركين في مجموعتي البحث وفقاً للجنس.

2-2-3-علامات البلوغ:

يُبين الجدول(2-4) والشكل(2-3) أنّ علامات البلوغ لدى أفراد المجموعة التجريبية كانت ظاهرة عند 60% من المشاركين.

جدول (2- 4) : التكرار والنسبة المئوية لظهور علامات البلوغ عند المشاركين من أفراد المجموعة التجريبية.

توزع فراد المجموعة التجريبية حسب وجود علامات البلوغ		
علامات البلوغ	عدد	نسبة مئوية
لا يوجد	12	40
يوجد	18	60
المجموع	30	100.0



الشكل(2-3) يظهر توزع أفراد المجموعة التجريبية وفقاً لظهور علامات البلوغ

2-2-4- فترة السكري:

يظهر الجدول (2-5) متوسط عمر الداء السكري لدى المشاركين في المجموعة التجريبية 3.5 سنة أكبر من متوسط فترة السكري عند المشاركين في المجموعة الضابطة 2.97 سنة، من دون فروقات ذات أهمية إحصائية p-value = 0.36 > 0.05.

الجدول (2– 5) المتوسط والانحراف المعياري لفترة السكري في مجموعتي البحث

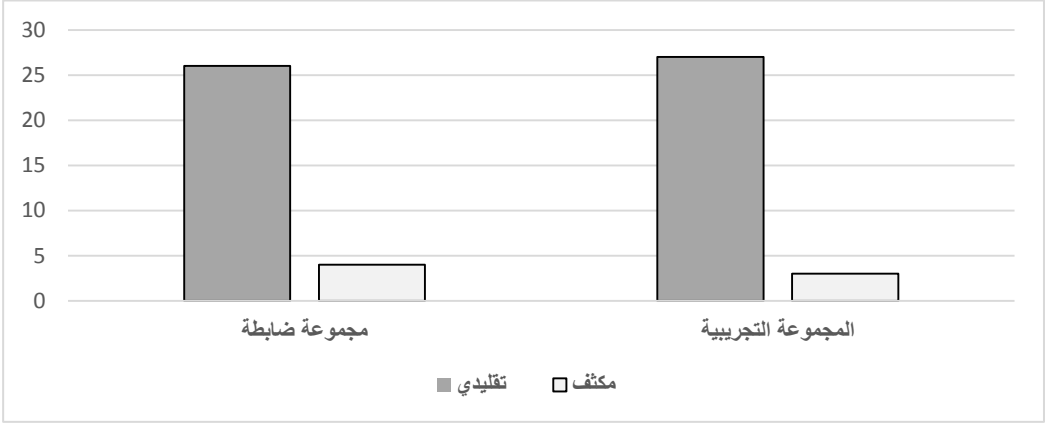
المتوسط والانحراف المعياري لفترة السكري في المجموعتين التجريبية والضابطة					
المجموعة		العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
فترة السكري (سنة)	مجموعة ضابطة	30	2.97	2.025	0.360
	المجموعة التجريبية	30	3.50	2.432	

2–2–5– نظام المعالجة:

يبين الجدول(2–6) والشكل(2–4) أنّ معظم المشاركين خضعوا لنظام المعالجة التقليدي بنسبة 88%، وكانت نسبة نظام المعالجة المكثف أقل في المجموعة التجريبية 10%، مقارنة بالمجموعة الضابطة 13% من أفراد المجموعة.

الجدول (2–6) : التكرار والنسبة المئوية لنوع نظام المعالجة المستخدم لأفراد مجموعتي البحث: التجريبية والضابطة.

توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب نظام المعالجة						
نظام المعالجة	مجموعة ضابطة		المجموعة التجريبية		المجموع	
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية
تقليدي	26	87	27	90	53	88
مكثف	4	13	3	10	7	12
المجموع	30	100	30	100	60	100



الشكل(2– 4) : توزع المشاركين وفقاً للمجموعة(تجريبية– ضابطة)، ونظام المعالجة (تقليدي–مكثف)

2-2-6- ضبط التغذية ومراقبة السكري:

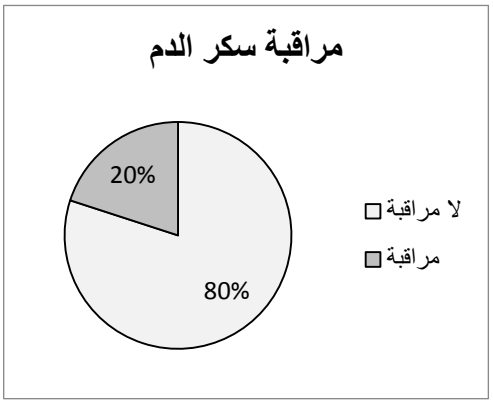
يُظهر الجدول(2-7) والجدول(2-8) أن أفراد المجموعة التجريبية كان معظمهم لا يراقبون السكري بنسبة 80%، بينما التزم حوالي 57% بنظام غذائي مضبوط، ويوضح الشكل(2-5) ذلك.

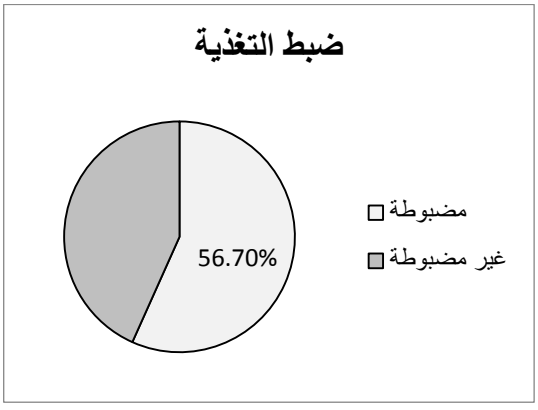
جدول (2- 7): التكرار والنسبة المئوية لمراقبة السكر عند أفراد المجموعة التجريبية.

توزع أفراد المجموعة التجريبية حسب مراقبة سكر الدم		
مراقبة السكر	عدد	نسبة مئوية
لا	24	80.0
نعم	6	20.0
المجموع	30	100.0

جدول (2-8) : التكرار والنسبة المئوية لضبط التغذية عند المشاركين من أفراد المجموعة التجريبية

توزع أفراد المجموعة التجريبية حسب ضبط التغذية		
ضبط التغذية	عدد	نسبة مئوية
لا	13	43.3
نعم	17	56.7
المجموع	30	100.0





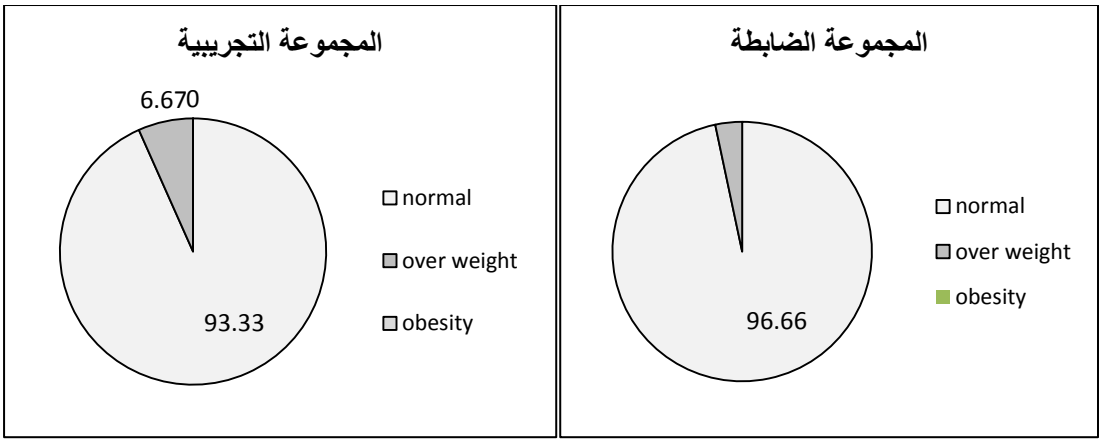
الشكل (2-5) يبين النسبة المئوية لحالات عدم مراقبة سكر الدم، وكذلك عدم ضبط التغذية في أفراد المجموعة التجريبية

2-2-7- مشعر كتلة الجسم (BMI):

يبين الجدول(2-9) توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب مشعر كتلة الجسم على مخطط z-score، إذ توزعت الحالات بين(-2،+2)، من دون وجود حالات للبدانة، مع حالتين للوزن الزائد بنسبة 6.67% من مجمل الحالات في المجموعة التجريبية، وحالة واحدة للوزن الزائد في المجموعة الضابطة بنسبة 3.33%. كما يظهر الشكل(2-6) ذلك

الجدول(2-9) توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب مشعر كتلة الجسم(BMI)

توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب مشعر كتلة الجسم على مخطط Z-Score				
BMI (Z-Score)	المجموعة التجريبية		المجموعة الضابطة	
	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%
طبيعي (-2،+1)	28	93.33	29	96.66
وزن زائد (+1،+2)	2	6.67	1	3.33
بدانة (>+2)	0	0	0	0



الشكل(2-6) توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة حسب مشعر كتلة الجسم على مخطط z-score

2-3- القياسات المدروسة:

2-3-1 : مقارنة قيم الخضاب السكري قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين التجريبية والضابطة:

بلغ متوسط قيم الخضاب السكري في المجموعة التجريبية قبل البدء بالمعالجة 11.05±1.96 % ومتوسط قيم الخضاب السكري في المجموعة الضابطة قبل البدء بالمعالجة 11.15±1.84 %، ويُبين الجدول(2-10) أن الفروقات لم تكن ذات قيمة إحصائية هامة p-value >0.05 قبل المعالجة بين المجموعتين. إذ يدل الرمز 1 إلى القياس قبل تطبيق المعالجة والرمز 2 إلى القياس بعد تطبيق المعالجة.

جدول(2-10): فروق قيم الخضاب السكري قبل المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة

فروق قيم الخضاب السكري قبل المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة					
القياسات قبل المعالجة	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
HB A1C 1 (%)	مجموعة ضابطة	30	11.15	1.84	0.82
	المجموعة التجريبية	30	11.05	1.96	

يبين الجدول(2-11) انخفاضاً في متوسط قيم الخضاب السكري في المجموعة التجريبية بعد المعالجة ليصبح 10.63±2.12 %. وكذلك فإن متوسط قيمة الخضاب السكري في المجموعة الضابطة انخفض أيضاً بعد نفس الفترة الزمنية ليصبح 10.45± 1.99%. ولم تكن هناك فروق ذات قيمة إحصائية هامة لقيم الخضاب السكري عند نهاية الدراسة بين المجموعتين التجريبية والضابطة.

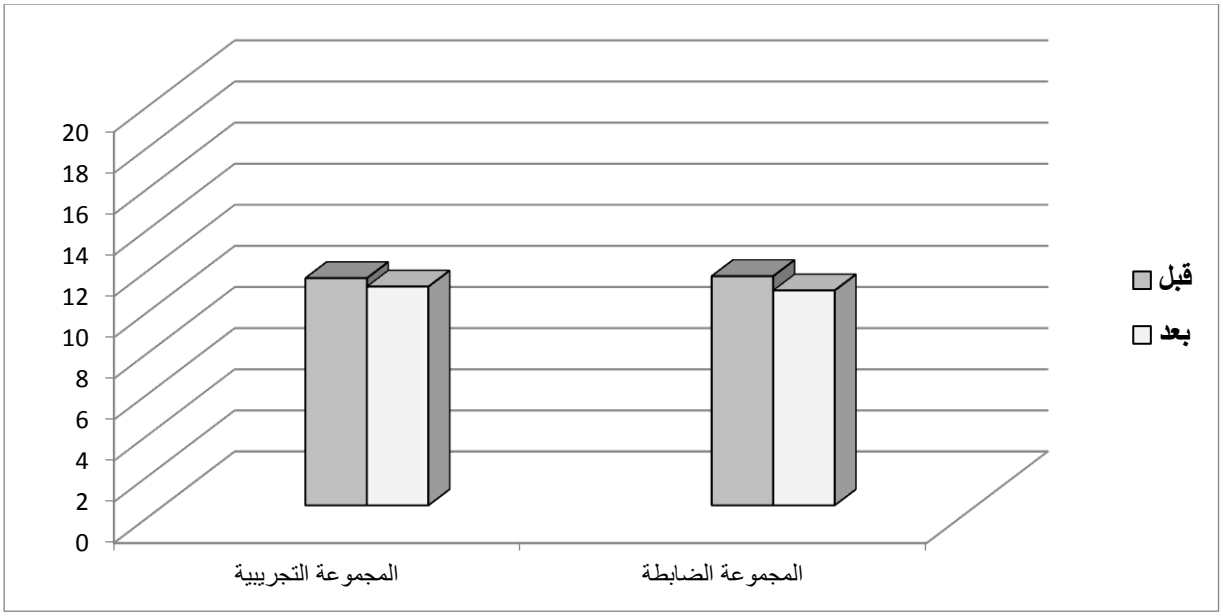
جدول (2-11) يظهر متوسط قيم الخضاب السكري والانحراف المعياري في كل من المجموعتين بعد المعالجة

فروق قيم الخضاب السكري بعد المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة					
القياسات بعد تطبيق المعالجة	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
HB A1C 2 (%)	مجموعة ضابطة	30	10.450	1.9986	0.7200
	المجموعة التجريبية	30	10.637	2.1186	

ويبين الجدول(2–12) انخفاضاً في قيم الخضاب السكري بعد المعالجة في المجموعة التجريبية، إذ نجد أنّ هذه الفروق ذات قيمة إحصائية هامة في المجموعة التجريبية P-value = 0.047 <0.05، وكذلك الأمر بالنسبة إلى المجموعة الضابطة، إذ كان لتغيرات الخضاب السكري قبل الدراسة وبعدها قيمة إحصائية هامة P-value =0.011 <0.05

(الجدول(2-12) فروق الخضاب السكري قبل وبعد الدراسة في المجموعتين التجريبية والضابطة

فروق قيم الخضاب السكري قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين التجريبية والضابطة					
		المجموعة التجريبية		المجموعة الضابطة	
	المرحلة	قبل	بعد	قبل	بعد
الخضاب السكري HBA1C	العدد	30	30	30	30
	المتوسط	11.05	10.637	11.15	10.450
	الانحراف المعياري	1.96	2.1186	1.84	1.9986
	P-value	0.047		0.011	



الشكل (2-7) يظهر فروق قيم الخضاب السكري قبل الدراسة وبعدها في المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة

2-3-2-مقارنة فروق جرعة الأنسولين اليومية قبل المعالجة وبعدها بالميتفورمين في المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة:

يبين الجدول(2-13) أنّ متوسط جرعة الأنسولين اليومية في المجموعة التجريبية قبل البدء بالمعالجة 0.93±0.31 وحدةاكغايوم. ومتوسط جرعة الأنسولين في المجموعة الضابطة قبل بدء الدراسة 0.920±0.192 وحدةاكغايوم، مع عدم وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعتين p-value = 0.88 >0.05.

الجدول (2-13) المتوسط والانحراف المعياري لقيم جرعة الأنسولين اليومية عند بدء الدراسة في كل من المجموعة التجريبية والضابطة

فروق جرعات الأنسولين بين المجموعتين التجريبية والضابطة عند بدء الدراسة					
المتغير	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
Insulin dose 1 (U\Kg\D)	مجموعة ضابطة	30	0.92	0.19	0.88
	المجموعة التجريبية	30	0.93	0.31	

كما يبين الجدول(2-14) ارتفاعاً في متوسط الجرعة اليومية من الأنسولين بعد المعالجة بالميتفورمين في المجموعة التجريبية ليصبح متوسط الجرعات 0.31±0.987 وحدةاكغايوم. كما ارتفع متوسط جرعة الأنسولين في المجموعة الضابطة في نهاية الدراسة ليصبح 0.93 ±0.17 وحدةاكغايوم، ولم يكن للفروق بين المجموعتين بعد المعالجة قيمة إحصائية هامة.

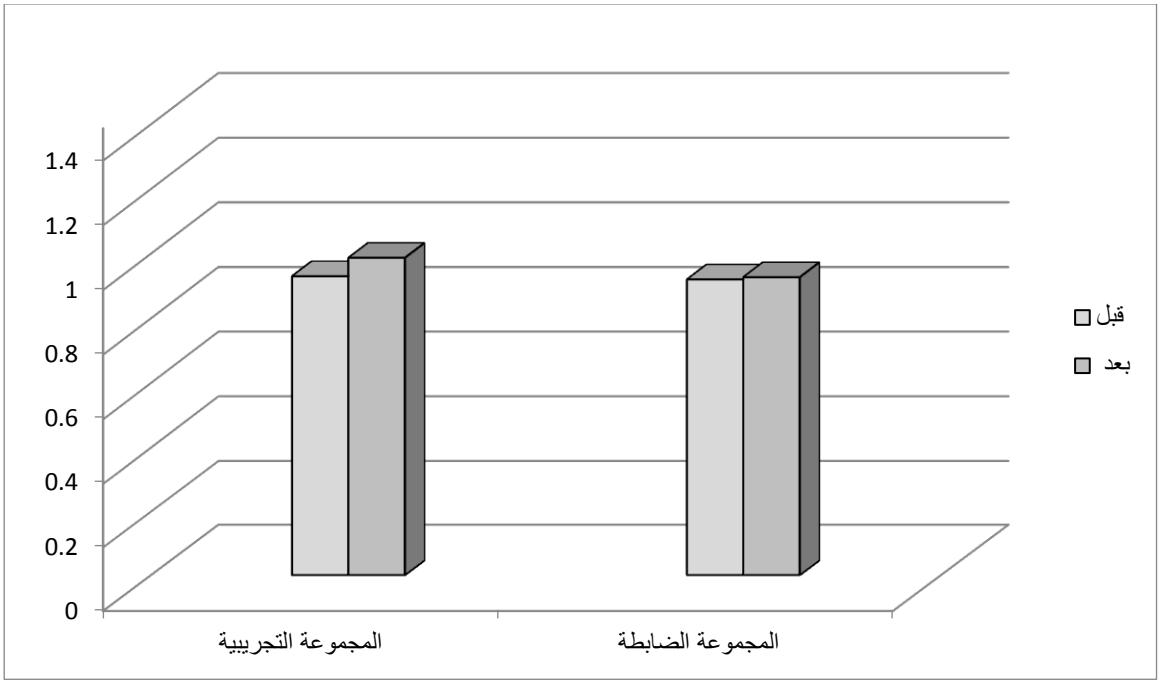
الجدول (2-14) يبين متوسط جرعة الأنسولين والانحراف المعياري في كل من المجموعتين التجريبية والضابطة في نهاية الدراسة

فروق جرعات الأنسولين بين المجموعتين التجريبية والضابطة في نهاية الدراسة					
المتغير	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
Insulin dose 2 (U\Kg\D)	مجموعة ضابطة	30	0.927	0.1701	0.3500
	المجموعة التجريبية	30	0.987	0.3115	

يبين الجدول(2–15) الفروقات في وسطي جرعات الأنسولين قبل المعالجة وبعدها في المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة، إذ لم يكن لهذه الفروقات قيمة إحصائية هامة في أي من المجموعتين كما يوضح الشكل(2–8) هذه الفروقات.

الجدول (2-15) تغيرات جرعة الأنسولين اليومية قبل المعالجة وبعدها في كل من المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة

فروق جرعات الأنسولين اليومية قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين التجريبية والضابطة					
		المجموعة التجريبية		المجموعة الضابطة	
	المرحلة	قبل	بعد	قبل	بعد
Insulin dose U\Kg\Day	العدد	30	30	30	30
	المتوسط	0.93	0.987	0.920	0.927
	الانحراف المعياري	0.31	0.3115	0.192	0.170
	p-value	0.80		0.870	



الشكل (2-8) يظهر تغيرات جرعة الأنسولين اليومية قبل المعالجة وبعدها في المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة

2-3-3- مقارنة تغيرات مشعر كتلة الجسم (BMI) عند بداية الدراسة ونهايتها في كل من المجموعتين التجريبية والضابطة:

يظهر الجدول(2-16) أنّ متوسط مشعر كتلة الجسم قبل المعالجة في المجموعتين التجريبية كان 17.040±1.99 كغ\م^2، بينما كان متوسط مشعر كتلة الجسم في المجموعة الضابطة 16.52±1.73 كغ\م^2 في بداية الدراسة. ويبين أنّ فروق BMI بين المجموعتين قبل المعالجة لم تكن ذات قيمة إحصائية هامة p-value = 0.28 >0.05

الجدول (2-16) يبين فروق مشعر كتلة الجسم قبل المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة

فروق مشعر كتلة الجسم قبل المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة					
القياسات قبل تطبيق المعالجة	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
BMI (kg\m2)	مجموعة ضابطة	30	16.52	1.73	0.28
	المجموعة التجريبية	30	17.04	1.99	

يبين الجدول(2-17) ازدياد متوسط مشعر كتلة الجسم في المجموعة التجريبية بعد المعالجة ليصبح 17.277±1.901كغ\م^2، وكذلك ازدياد متوسط مشعر كتلة الجسم للمجموعة الضابطة ليصبح 16.837±1.606 كغ\م^2، حيث إنّ تغيرات BMI بعد المعالجة بين المجموعة الضابطة والتجريبية، لم يكن ذا قيمة إحصائية هامة.

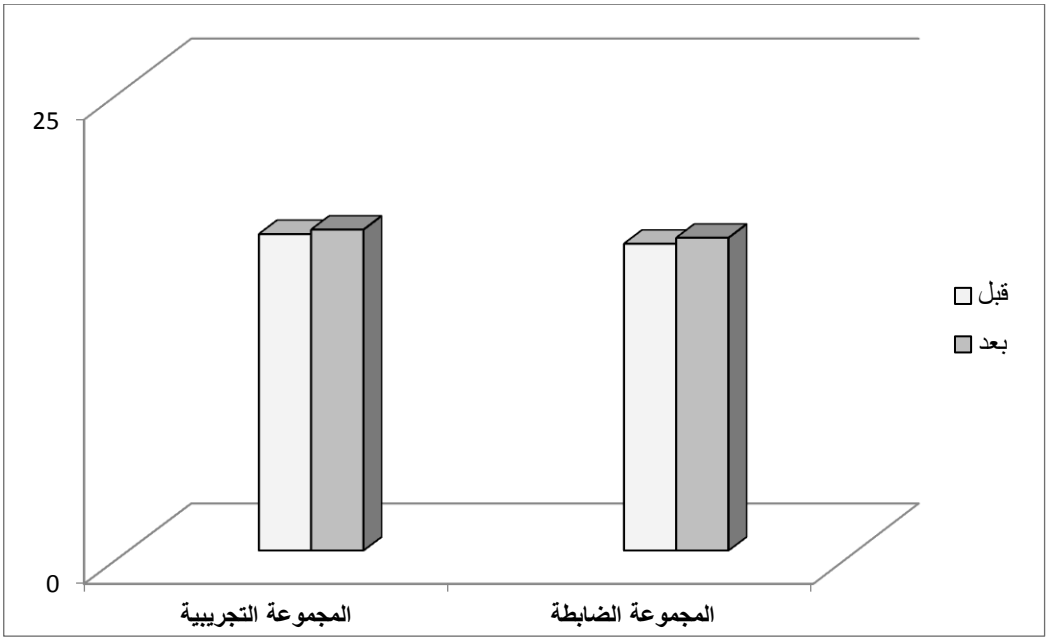
(الجدول2-17) يبين فروق مشعر كتلة الجسم بعد المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة

فروق مشعر كتلة الجسم بعد المعالجة بين المجموعتين التجريبية والضابطة					
القياسات بعد تطبيق المعالجة	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
BMI (kg\m2)	مجموعة ضابطة	30	16.837	1.6061	0.3200
	المجموعة التجريبية	30	17.277	1.9006	

يبين الجدول (2–18) أن تغيرات BMI قبل المعالجة وبعدها بالميتفورمين في المجموعة التجريبية كانت ذات قيمة إحصائية هامة، إذ كان مستوى الدلالة p–value <0.05، وكذلك الأمر بالنسبة لتغيرات BMI عند بدء الدراسة ونهايتها في المجموعة الضابطة كانت ذات قيمة إحصائية هامة p–value = 0.016، كما يبين الشكل (2– 9) فروق BMI قبل المعالجة وبعدها في المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة.

الجدول (2-18) الفروق في مشعر كتلة الجسم قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين التجريبية والضابطة

فروق مشعر كتلة الجسم قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين التجريبية والضابطة					
		المجموعة التجريبية		المجموعة الضابطة	
	المرحلة	قبل	بعد	قبل	بعد
BMI (kg\m2)	العدد	30	30	30	30
	المتوسط	17.040	17.277	16.517	16.837
	الانحراف المعياري	1.992	1.901	1.733	1.606
	p-value	0.031		0.016	



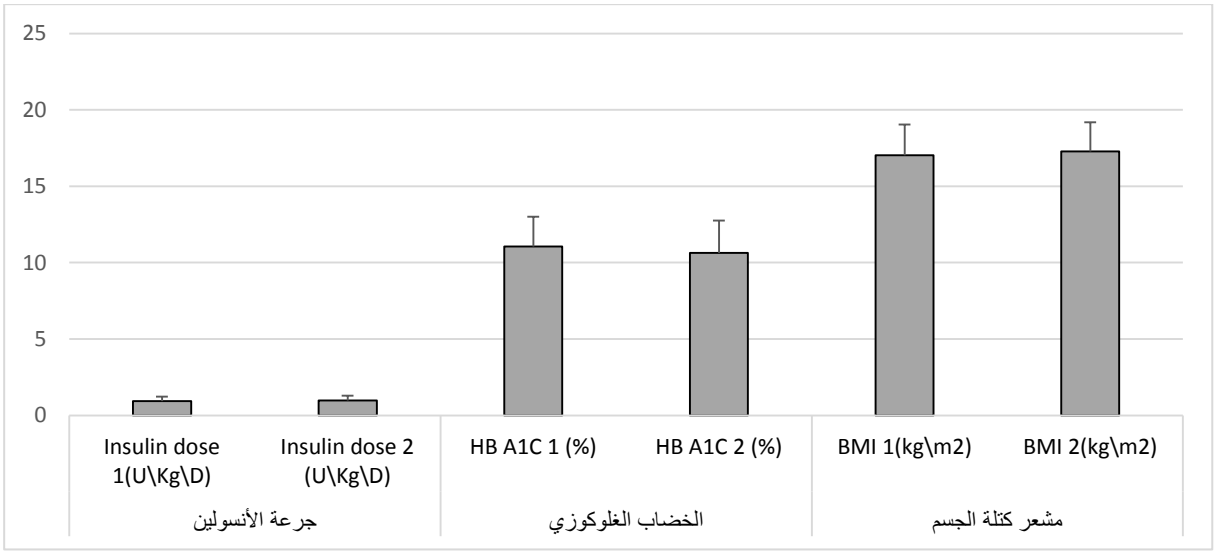
الشكل (2-9) يبين تغيرات BMI قبل المعالجة وبعدها في المجموعتين التجريبية والضابطة

2-3-4- فروق المتغيرات الثلاثة عند بداية الدراسة ونهايتها في المجموعة التجريبية:

يبين الجدول(2-19) فروق المتغيرات الثلاثة(جرعة الأنسولين اليومية والخضاب السكري ومشعر كتلة الجسم) قبل المعالجة وبعدها في المجموعة التجريبية، إذ نجد وجود قيمة إحصائية هامة لتحسن قيمة الخضاب السكري بعد المعالجة، مع وجود قيمة إحصائية هامة لزيادة مشعر كتلة الجسم، من دون وجود قيمة إحصائية هامة لارتفاع جرعة الأنسولين اليومية، كما يوضح الشكل(2-10) هذه الفروق.

الجدول (2-19) مقارنة قيم كل من جرعة الأنسولين وHbA1C وBMI قبل المعالجة وبعدها، وذلك في المجموعة التجريبية

فروق المتغيرات (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) قبل المعالجة وبعدها في المجموعة التجريبية					
المجموعة التجريبية		المتوسط	العدد	الانحراف المعياري	p-value
جرعة الأنسولين	Insulin dose 1(U\Kg\D)	0.930	30	0.309	0.080
	Insulin dose 2(U\Kg\D)	0.987	30	0.312	
HbA1C	HB A1C 1 (%)	11.053	30	1.956	0.047
	HB A1C 2 (%)	10.637	30	2.119	
BMI	BMI 1(kg\m2)	17.040	30	1.992	0.031
	BMI 2(kg\m2)	17.277	30	1.901	



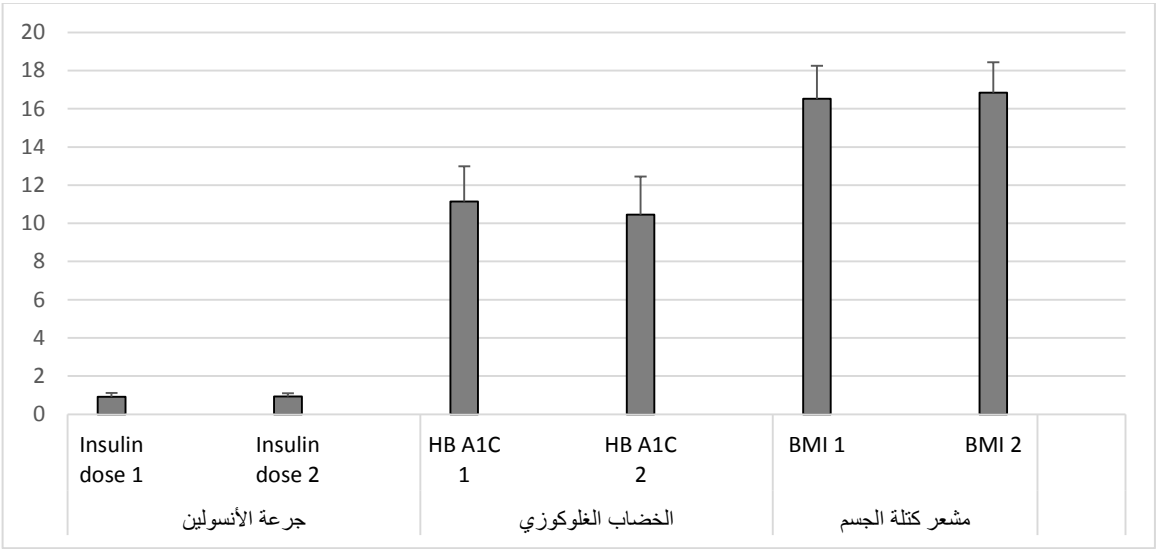
الشكل(2-10) يظهر الفروق في المتغيرات الثلاثة قبل المعالجة وبعدها في المجموعة التجريبية

2-3-5- فروق المتغيرات الثلاثة عند بداية الدراسة ونهايتها في المجموعة الضابطة:

يبين الجدول(2-20) والشكل(2-11) فروق المتغيرات الثلاثة (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) قبل المعالجة وبعدها في المجموعة الضابطة، إذ نلاحظ وجود قيمة إحصائية هامة لانخفاض قيمة الخضاب السكري بعد المعالجة، مع وجود قيمة إحصائية هامة لزيادة مشعر كتلة الجسمن من دون وجود قيمة إحصائية هامة لارتفاع جرعة الأنسولين اليومية.

الجدول (2-20) يبين فروق المتغيرات في المجموعة الضابطة قبل العلاج وبعده

فروق المتغيرات الثلاثة (جرعة الانسولين، HbA1C، BMI) قبل المعالجة وبعدها في المجموعة الضابطة					
المجموعة الضابطة		المتوسط	العدد	الانحراف المعياري	p-value
جرعة الأنسولين	Insulin dose 1(U\Kg\D)	0.920	30	0.192	0.870
	Insulin dose 2(U\Kg\D)	0.927	30	0.170	
HbA1C	HB A1C 1(%)	11.147	30	1.837	0.011
	HB A1C 2(%)	10.450	30	1.999	
BMI	BMI 1(kg\m2)	16.517	30	1.733	0.016
	BMI 2 (kg\m2)	16.837	30	1.606	



الشكل (2-11) يظهر الفروق في المتغيرات الثلاثة قبل المعالجة وبعدها في المجموعة الضابطة

2-4- تأثير الجنس على القياسات المدروسة بين المجموعتين الضابطة والتجريبية:

ندرس في البداية الفروقات بين الجنسين في المجموعة التجريبية بعد المعالجة، ثم الفروقات بين أفراد الجنس الواحد قبل تطبيق المعالجة وبعدها.

2-4-1- فروق القياسات المدروسة بين الذكور والإناث في المجموعة التجريبية:

يُبين الجدول(2-21) أنه لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية بين الجنسين في المجموعة التجريبية بعد تطبيق الميتفورمين، على الرغم من أن متوسط جرعة الأنسولين لدى الذكور1.01 أعلى من الإناث 0.98.

جدول(2-21): المتوسط والانحراف المعياري لقياسات جرعة الأنسولين- الخضاب السكري- مشعر كتلة الجسم بعد تطبيق المعالجة الدوائية على المجموعة التجريبية وفقاً لمتغير الجنس

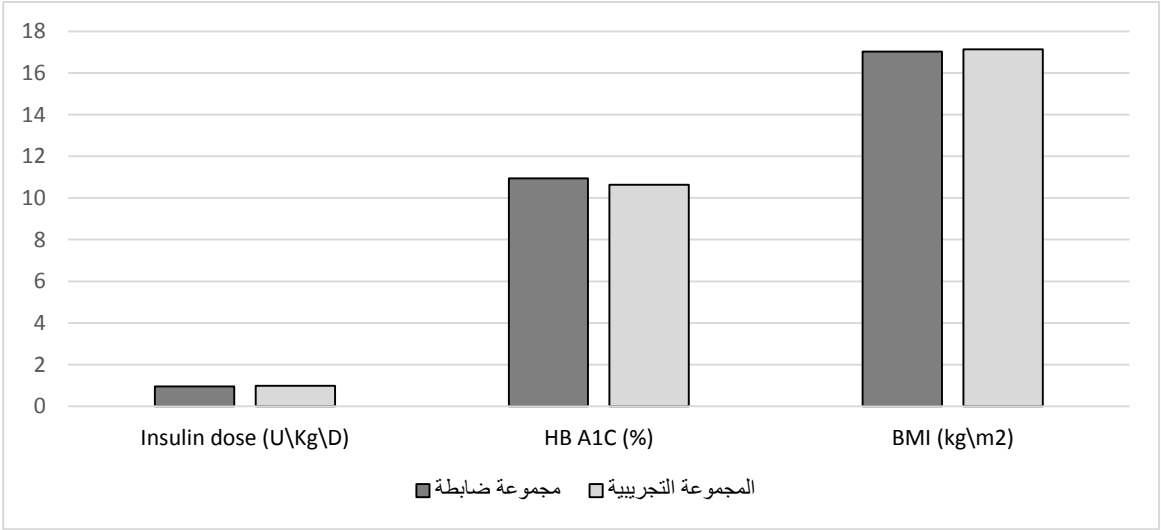
فروق (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعة التجريبية وفقا لمتغير الجنس					
القياسات بعد تطبيق المعالجة	الجنس	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
Insulin dose 2 (U\Kg\D)	ذكر	8	1.01	0.29	0.79
	أنثى	22	0.98	0.32	
HB A1C 2 (%)	ذكر	8	10.63	1.92	0.98
	أنثى	22	10.64	2.23	
BMI (kg\m2)	ذكر	8	17.66	1.83	0.50
	أنثى	22	17.14	1.95	

2-4-2- فروق القياسات المدروسة بين الإناث في المجموعتين التجريبية والضابطة:

يبين الجدول(2-22) والشكل(2-12) أنّه ليس هناك فروق ذات أهمية إحصائية في قيم القياسات المدروسة بين الإناث في مجموعتي البحث.

جدول(2- 22): المتوسط والانحراف المعياري لقياسات جرعة الأنسولين- الخضاب السكري- مشعر كتلة الجسم عند الإناث بعد تطبيق المعالجة الدوائية وفقاً لمجموعتي البحث

فروق (جرعة الانسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعتين عند الاناث					
القياسات بعد تطبيق المعالجة	الجنس = أنثى	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
Insulin dose (U\Kg\D)	مجموعة ضابطة	18	0.96	0.16	0.84
	المجموعة التجريبية	22	0.98	0.32	
HB A1C (%)	مجموعة ضابطة	18	10.94	1.71	0.60
	المجموعة التجريبية	22	10.64	2.23	
BMI (kg\m2)	مجموعة ضابطة	18	17.02	1.59	0.84
	المجموعة التجريبية	22	17.14	1.95	



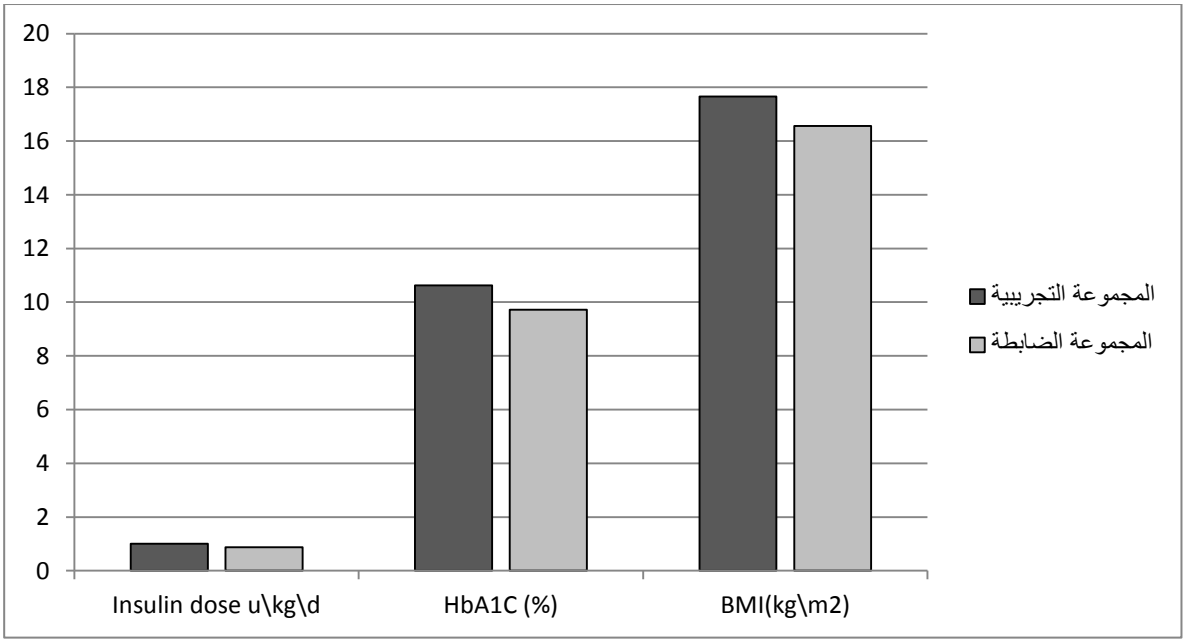
الشكل(2- 12): فروق قياسات جرعة الأنسولين- الخضاب السكري- مشعر كتلة الجسم عند الإناث بعد تطبيق المعالجة الدوائية وفقاً لمجموعتي البحث

2-4-3- فروق القياسات المدروسة بين الذكور في المجموعتين التجريبية والضابطة:

يبين الجدول (2-23) والشكل(2-13) أنه لا توجد فروقات ذات أهمية إحصائية بين قياسات البحث (جرعة الأنسولين والخضاب السكري ومشعر الكتلة) عند الذكور في مجموعتي البحث بعد تطبيق المعالجة الدوائية على الرغم من ارتفاع جرعة الأنسولين عند الذكور في المجموعة التجريبية 1.01 مقارنة بالمجموعة الضابطة 0.88.

جدول(2- 23): المتوسط والانحراف المعياري لقياسات جرعة الأنسولين- HB A1C - BMI عند الذكور بعد تطبيق المعالجة الدوائية وفقاً لمجموعتي البحث

فروق (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعتين عند الذكور					
القياسات بعد تطبيق المعالجة	الجنس= ذكر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
Insulin dose (U\Kg\D)	مجموعة ضابطة	12	0.88	0.17	0.20
	المجموعة التجريبية	8	1.01	0.29	
HB A1C (%)	مجموعة ضابطة	12	9.72	2.25	0.36
	المجموعة التجريبية	8	10.63	1.92	
BMI (kg\m2)	مجموعة ضابطة	12	16.56	1.66	0.17
	المجموعة التجريبية	8	17.66	1.83	



الشكل(2-13): فروق قياسات جرعة الأنسولين- الخضاب السكري- مشعر كتلة الجسم عند الذكور بعد تطبيق المعالجة الدوائية وفقاً لمجموعتي البحث

2-5- تأثير العمر على القياسات المدروسة بين المجموعتين الضابطة والتجريبية:

يُبين الجدول(2-24) أن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية p-value=0.004< 0.05 في مشعر كتلة الجسم بين الفئات العمرية المدروسة بعد تطبيق المعالجة عند أفراد المجموعة التجريبية، إذ كانت قيمته أعلى عند الفئة من 11-14 سنة ($17.8\ kg/m^2$)، مقارنة بفئة عمر من 8-10 سنوات ($15.54kg/m^2$)

جدول(2- 24) : المتوسط والانحراف المعياري لقياسات جرعة الأنسولين- الخضاب السكري- مشعر كتلة الجسم عند الفئات العمرية بعد تطبيق المعالجة الدوائية عند أفراد المجموعة التجريبية.

فروق (جرعة الانسولين ، HbA1C ، BMI) بعد المعالجة في المجموعة التجريبية حسب الفئات العمرية					
القياسات بعد تطبيق المعالجة	الفئات العمرية	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
Insulin dose (U\Kg\D)	[8-10]	7	0.86	0.40	0.21
	[11-14]	23	1.03	0.28	
HB A1C (%)	[8-10]	7	9.63	1.56	0.15
	[11-14]	23	10.94	2.20	
BMI (kg\m2)	[8-10]	7	15.54	1.04	0.004
	[11-14]	23	17.80	1.79	

ويبين (الجدول 2-25) أنه لم يكن لاختلاف القياسات بعد تطبيق المعالجة بسبب اختلاف العمر عند أفراد المجموعة الضابطة أي فروقات ذات أهمية إحصائية p-value > 0.05.

جدول(2- 25) فروق قياسات جرعة الأنسولين- BMI – HB A1C عند الفئات العمرية بعد المعالجة في المجموعة الضابطة.

فروق (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI) بعد المعالجة في المجموعة الضابطة حسب الفئات العمرية					
القياسات بعد تطبيق المعالجة	العمر	عدد	متوسط	انحراف معياري	p-value
Insulin dose 2(U\Kg\D)	[8-10]	18	0.911	0.1676	0.54
	[11-14]	12	0.950	0.1784	
HB A1C 2(%)	[8-10]	18	10.844	2.1164	0.19
	[11-14]	12	9.858	1.7239	
BMI 2 (kg\m2)	[8-10]	18	16.689	1.5893	0.55
	[11-14]	12	17.058	1.6757	

2-6- تقييم حالة القياسات المدروسة بين المجموعتين الضابطة والتجريبية:

يُبين الجدول (2-26) تقييم الحالة المدروسة لأفراد المجموعتين الضابطة والتجريبية، إذ نجد ما يلي:

1- تبدلات جرعة الأنسولين: كانت النسبة الأشيع لارتفاع جرعة الأنسولين عند المجموعتين الضابطة 43.3% والتجريبية 40%.

2- تبدلات الخضاب السكري: كانت نسبة تحسن قيم الخضاب السكري أعلى عند المجموعة التجريبية 76.7 %، مقارنة بالمجموعة الضابطة 63.3%.

3- تبدلات مشعر كتلة الجسم: كانت النسبة الأعلى لازدياد مشعر كتلة الجسم لدى المجموعة التجريبية63.3%، مقارنة بالمجموعة الضابطة 56.7%.

جدول(2- 26): التكرار والنسبة المئوية لتبدلات القياسات جرعة الأنسولين والخضاب السكري ومشعر كتلة الجسم لدى أفراد المجموعتين الضابطة والتجريبية.

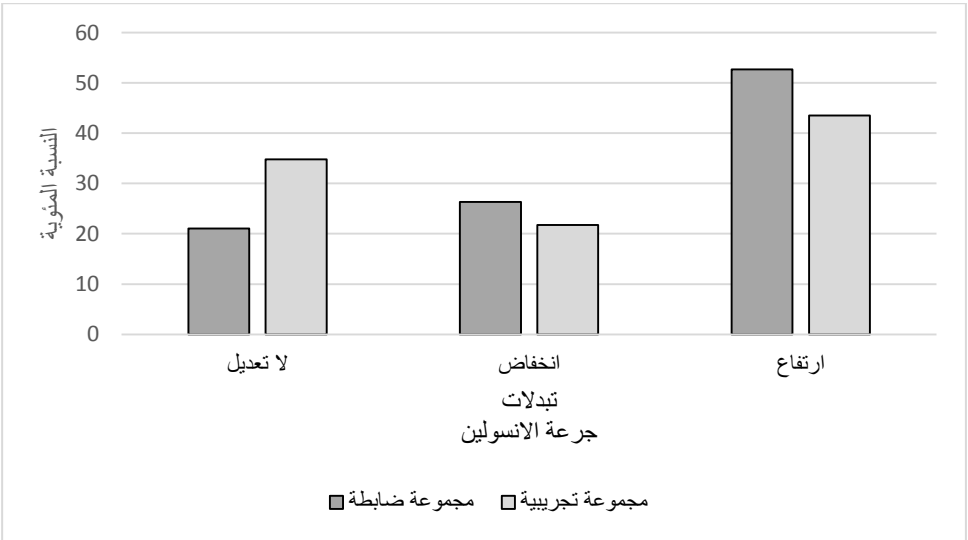
توزع أفراد المجموعتين التجريبية والضابطة بعد المعالجة حسب تبدلات (جرعة الأنسولين، HbA1C، BMI)							
القياسات		مجموعة ضابطة		المجموعة التجريبية		المجموع		p-value
		عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
تبدلات جرعة الأنسولين	لا تعديل	7	23.3	11	36.7	18	30.0	0.48
	انخفاض	10	33.3	7	23.3	17	28.3	
	ارتفاع	13	43.3	12	40.0	25	41.7	
	المجموع	30	100.0	30	100.0	60	100.0	-
تبدلات الخضاب السكري	تحسن	19	63.3	23	76.7	42	70.0	0.19
	أسوأ	11	36.7	7	23.3	18	30.0	
	المجموع	30	100.0	30	100.0	60	100.0	-
تبدلات كتلة الجسم (BMI)	لا تعديل	3	10.0	4	13.3	7	11.7	0.67
	ازدياد	17	56.7	19	63.3	36	60.0	
	انخفاض	10	33.3	7	23.3	17	28.3	
	المجموع	30	100.0	30	100.0	60	100.0	-

2-7-دراسة فروق جرعات الأنسولين اليومية قبل المعالجة وبعدها بين حالات تحسن أرقام الخضاب السكري في المجموعتين التجريبية والضابطة:

يُبين الجدول(2-27) أن رفع جرعة الأنسولين كان الأشيع بين حالات تحسن الخضاب السكري بنسبة 47.62%، في حين كانت نسب الحالات الأخرى متقاربة، وليس هناك فروقات ذات أهمية إحصائية بين تبدلات جرعة الأنسولين، ومجموعات الدراسة p-value =0.613> 0.05.

جدول (2-27) التكرار والنسب المئوية لتبدلات جرعة الأنسولين وفقاً لمجموعة الدراسة.

فروق جرعة الأنسولين قبل وبعد المعالجة في حالات تحسن الخضاب السكري في المجموعتين							
تبدلات جرعة الأنسولين	مجموعة ضابطة		المجموعة التجريبية		المجموع		p-value
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
لا تعديل	4	21.05	8	34.78	12	28.57	0.613
انخفاض	5	26.32	5	21.74	10	23.81	
ارتفاع	10	52.63	10	43.48	20	47.62	
المجموع	19	100	23	100	42	100	

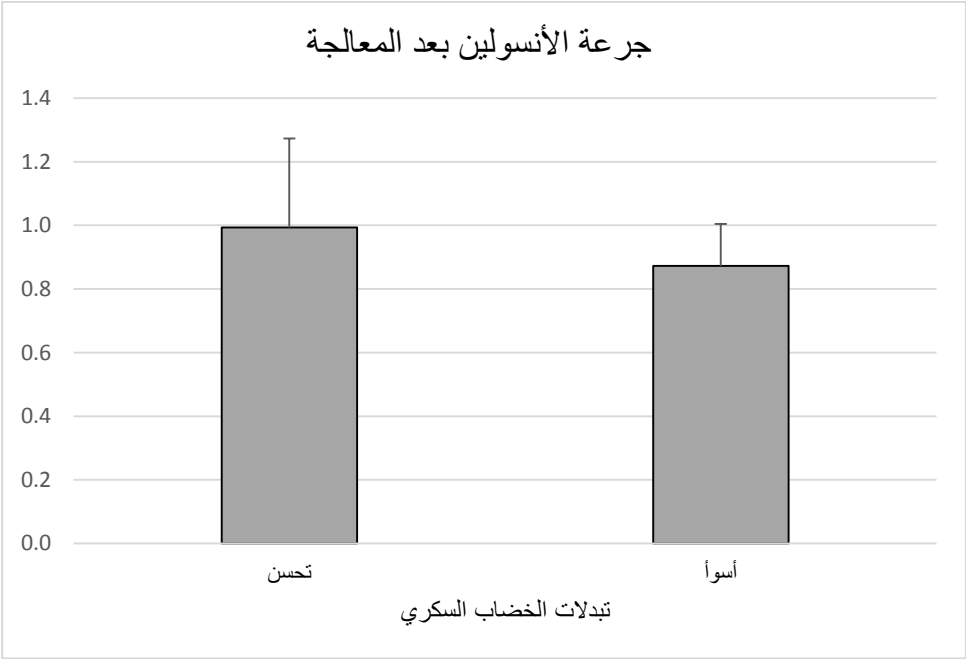


الشكل (2-14): النسبة المئوية لحالات تبدلات جرعة الأنسولين لدى أفراد المجموعتين الضابطة والتجريبية الذين تحسن لديهم الخضاب السكري

يُظهر الجدول(2-28) أن متوسط جرعة الأنسولين لدى حالات تحسن الخضاب السكري أعلى من الحالات التي أصبحت فيها التبدلات نحو القيم الأسوأ، ولهذا الاختلاف في متوسط جرعة الأنسولين أهمية إحصائية p-value=0.033 < 0.05.

جدول (2-28) المتوسط والانحراف المعياري لجرعة الأنسولين بعد تطبيق المعالجة وفقاً لتبدلات الخضاب السكري.

المتوسط والانحراف المعياري لجرعة الأنسولين بعد تطبيق المعالجة وفقاً لتبدلات الخضاب السكري				
تبدلات الخضاب السكري	العدد	Insulin dose 2(U\Kg\D)		p-value
		متوسط جرعة الأنسولين بعد المعالجة	الانحراف المعياري	
تحسن	42	1.0	0.3	0.033
أسوأ	18	0.9	0.1	



الشكل(2-15) جرعة الأنسولين بعد تطبيق المعالجة وفقاً لحالات الخضاب السكري

يُبين الجدول(2–29) المتوسط والانحراف المعياري لجرعات الأنسولين قبل تطبيق المعالجة وبعدها لدى أفراد مجموعتي البحث الذين تحسن لديهم الخضاب السكري، إذ يظهر أن متوسط الجرعة النهائية أعلى عند نهاية المعالجة في كلتا المجموعتين، لكن من دون إحداث فروقات ذات أهمية إحصائية p-value 0.05<

جدول(2–29): المتوسط والانحراف المعياري لجرعات الأنسولين لدى أفراد مجموعتي البحث الذين تحسن لديهم الخضاب السكري

فروق جرعة الأنسولين في المجموعتين بالنسبة للحالات التي تحسن فيها الخضاب السكري					
المجموعة	جرعة الأنسولين	المتوسط	العدد	الانحراف المعياري	p–value
مجموعة ضابطة	Insulin dose 1(U\Kg\D)	0.884	19	0.2192	0.3700
	Insulin dose 2(U\Kg\D)	0.937	19	0.1921	
المجموعة التجريبية	Insulin dose 1(U\Kg\D)	0.974	23	0.3360	0.1
	Insulin dose 2(U\Kg\D)	1.039	23	0.3340	

2-8- الموجز:

أُجريت دراسة تجريبية بإضافة دواء الميتفورمين للعلاج بالأنسولين لمدة ثلاثة أشهر عند 30 طفلاً ويافعاً من مرضى الداء السكري المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي، الذين حققوا شروط الدراسة، وعلى رأسها الضبط السكري السيء والأعمار الأعلى من 8 سنوات ثم المقارنة مع مجموعة ضابطة مؤلفة من 30 طفلاً ويافعاً بمواصفات المجموعة التجريبية نفسها والمعالجين بالأنسولين وحده من دون إضافات فكانت النتائج كما يلي:

- كان متوسط عمر أفراد المجموعة التجريبية أكبر من متوسط أعمار أفراد المجموعة الضابطة، وكان لهذه الفروق قيمة إحصائية هامة.
- شكلت المجموعة العمرية بالأعمار(11- 14) سنة غالبية أفراد المجموعة التجريبية.
- غلبت نسبة الإناث على الذكور في المجموعتين خاصةً المجموعة التجريبية.
- أما علامات البلوغ فكانت موجودة عند 60% من أفراد المجموعة التجريبية (وجود علامة من العلامات الجنسية الثانوية بالفحص السريري).
- كان متوسط الفترة الزمنية للداء السكري 3.5 سنة عند أفراد المجموعة التجريبية، وقد عولج غالبيتهم بالنظام التقليدي المعتمد على الجرعات الثابتة من الأنسولين المختلط، بالمقابل لم يلتزم أغلب أفراد هذه المجموهة بمراقبة سكر الدم بنسبة 80%، ولم يلتزم 43.3% منهم بنظام غذائي مضبوط.
- عند نهاية الدراسة التي استمرت ثلاثة أشهر لوحظ تحسناً (انخفاضاً) في متوسط الخضاب السكري في المجموعة التجريبية المعالجة بالميتفورمين، ولهذا الانخفاض قيمة إحصائية هامة. وكذلك الأمر بالنسبة للمجموعة الضابطة التي لم تعالج بالميتفورمين حيث انخفض فيها متوسط الخضاب السكري عند نهاية الدراسة، وكان لهذا الانخفاض قيمة إحصائية هامة.
- بالنسبة لجرعات الأنسولين اليومية، ارتفع متوسط جرعات الأنسولين في المجموعة التجريبية بعد 3 أشهر من المعالجة بالميتفورمين، من دون أن يكون لهذا الاختلاف قيمة إحصائية هامة. والأمر نفسه في المجموعة الضابطة، فقد ارتفع متوسط جرعات الأنسولين اليومية في نهاية الدراسة من دون وجود أهمية إحصائية لتغيرات الجرعة.
- وبدراسة تغيرات جرعات الأنسولين في حالات تحسن قيم الخضاب السكري، فقد ترافقت مع ارتفاع متوسط الجرعات في هذه الحالات في كلتا المجموعتين. وكان لهذا الاختلاف قيمة إحصائية هامة بالمقارنة مع حالات عدم تحسن الخضاب السكري.

- بالنسبة لمشعر كتلة الجسم، فقد توزع أفراد المجموعتين ضمن المجال الطبيعي لمشعر كتلة الجسم حسب العمر والجنس، من بدون وجود حالات بدانة في الدراسة.
- وقد ازداد مشعر كتلة الجسم في كلتا المجموعتين (التي خضعت للعلاج بالميتفورمين مع الأنسولين أو التي لم تعالج بالميتفورمين)، عما كانت عليه في بداية الدراسة، ولهذا الاختلاف قيمة إحصائية هامة
- لم يؤثر الجنس في فروق المتغيرات ضمن المجموعة الواحدة، أو في المتغيرات بين المجموعتين عند الجنس الواحد
- في الفئات العمرية (11–14) سنة، كان لارتفاع مشعر كتلة الجسم بين أفرادها وتغيراته ذات قيمة إحصائية هامة، وذلك في المجموعة التجريبية. ولم يلاحظ وجود فروق حسب الفئة العمرية بين أفراد المجموعة الضابطة.

الخلاصة: إنّ المعالجة بالميتفورمين إلى جانب الأنسولين عند الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري لم يعط فوائد إضافية في ضبط السكري عن المعالجة بالأنسولين وحده، فلم يقدم فائدة إضافية في تحسين أرقام الخضاب السكري، أو في تخفيض الحاجة اليومية من الأنسولين، أو انخفاض مشعر كتلة الجسم.

2-9- صعوبات البحث ومعوقاته:

- شملت عينة الدراسة الأطفال واليافعين المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي كمركز وحيد للدراسة، أصبح في السنوات الأخيرة، وبسبب عدم وجود خدمات العلاج المجاني بالأنسولين في المشفى مركزاً لا يؤمه العديد من الأطفال المصابون بالسكري إلا في الحالات الطارئة، ما حدد من حجم العينة المجرى عليها الدراسة، كما تطلب ذلك وقتاً أطول لجمع العينات.
- عدم توفر التحاليل المخبرية بشكل مستمر في المشفى، ما عرقل استمرارية الدراسة عند بعض الأطفال.
- صعوبة توفر وسائل النقل بصورة مستمرة، خاصة خلال فصل الشتاء، عرقل من مراجعة الأطفال للمشفى في الوقت المناسب لإعادة التقييم.

الفصل الثالث: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات المرجعية

3-1-المناقشة:

انخفضت قيم الخضاب السكري (وهو المشعر الأساسي في دراستنا والدال على الضبط السكري) بعد ثلاثة أشهر من المعالجة بالميتفورمين بالمجموعة التجريبية، و كان لهذا الانخفاض قيمة إحصائية هامة. ولكن الأمر لم يكن مختلفاً بالنسبة للمجموعة الضابطة التي انخفضت فيها أيضاً قيم الخضاب السكري بعد ثلاثة أشهر من المتابعة من دون استخدام الميتفورمين، وكذلك كان لهذا الانخفاض قيمة إحصائية هامة، ولكن لم يكن لفروق الخضاب السكري بين المجموعتين قبل المعالجة أو بعدها قيمة إحصائية هامة. ويدل هذا على أن استخدام الميتفورمين لم يكن له تأثير في هذا التغير. وعند النظر إلى جرعات الأنسولين نجد ارتفاع الحاجة اليومية من الأنسولين في كلتا المجموعتين، سواء كان ذلك بعد استخدم الميتفورمين، أو من دون استخدامه، وبالرغم من عدم وجود أهمية إحصائية لفروق جرعات الأنسولين في بداية الدراسة ونهايتها في كلتا المجموعتين، وهذا يعطينا تفسيراً لتحسن قيم الخضاب السكري في كل من المجموعة التجريبية والمجموعة الضابطة.

ولتأكيد فيما إذا كان تحسن الخضاب السكري مرتبطاً حقيقة بارتفاع جرعات الأنسولين، تم إجراء دراسة لتغيرات جرعة الأنسولين عند الأفراد الذين تحسنت قيم الخضاب السكري لديهم، فكان لارتفاع جرعات الأنسولين أهميةً إحصائية عند هذه المجموعة الفرعية من المجموعتين التجريبية والضابطة بالمقارنة مع الحالات التي لم يتحسن فيها الخضاب السكري. ومن هنا تستطيع القول، إنّ انخفاض قيم الخضاب السكري يعود بالدرجة الأولى لرفع جرعات الأنسولين عند أفراد المجموعة التجريبية، ولم يكن لإعطاء الميتفورمين أي تأثير، وذلك بالمقارنة مع المجموعة الضابطة.

إن فشل الميتفورمين في دراستنا بتقديم فائدة علاجية هامة على المجموعة التجريبية بتحسين أرقام الخضاب السكري المترافق بإنقاص الحاجة من الأنسولين، قد يفسر بمجموعة من العوامل، أهمها:

- المعالجة بالنظام التقليدي عند غالبية أفراد المجموعة التجريبية الذي يتحدد بجرعات أنسولين ثابته وكميات وأوقات محددة للوجبات ما يجعله نظاماً غير مرن يصعب على الأطفال بالأعمار الكبيرة أو اليافعين الالتزام به. ما يحدد إمكانية الضبط السكري سواء أعطي الميتفورمين أم لا.
- يضاف إلى ذلك أن تدبير الداء السكري نظام متكامل، وأن الضبط السكري لا يتعلق فقط بالخضاب السكري، ولكنه يحتاج أيضاً إلى مراقبة منتظمة لسكر الدم، و وضع خطة تغذية

ملائمة للطفل ونظام المعالجة. وهذا لم يكن متوفراً في المجموعة التجريبية، حيث إن أغلبية أفرادها لا يراقبون سكر الدم كما أن نسبة عالية منهم غير ملتزمين بضبط تغذيتهم، والتي يحتاجها نظام المعالجة التقليدي.

- إن جرعة الميتفورمين المستخدمة وهي 500ملغ\يوم، هي الجرعة الدنيا للمعالجة، وإن عدم تعديل الجرعات في الدراسة أو رفعها عند وجود التحمل، خاصة أن غالبية أفراد المجموعة التجريبية بأعمار أكبر من 10سنوات، يمكن أن يكون سبباً إضافياً لعدم ظهور تأثير واضح للميتفورمين.
- إن تأثير الميتفورمين المتمثل بتحسين عمل الأنسولين عند الأطفال، خاصة في سن البلوغ، لم يظهر بشكل جيد على الرغم من أن غالبية أفراد المجموعة التجريبية من الإناث وبالأعمار الأكبر من 10سنوات كما أنّ غالبيتهم (60%) لديهم علامة بلوغ واحدة على الأقل. إلا أن الضبط السكري السيء عند هذه المجموعة، والذي كان أحد شروط المجموعة قد يكون له تأثيرٌ سلبيٌ على بدء عملية البلوغ وسيرها، ما أسهم في فقدان الميتفورمين لظروف عمله الملائمة.
- إن إعطاء الميتفورمين كدواء فموي عند الأطفال واليافعين المعالجين بحقن تحت الجلد من الأنسولين وعلى الرغم من التأكيد أن الأنسولين هو العلاج الأساسي والوحيد المتاح لتدبير السكري قد أسهم في تراجع الالتزام بالنظام الغذائي عند الأطفال عندما عولجوا بدواء إضافي مساعد ،ولم يتم عزل التأثير النفسي للدواء في دراستنا لعدم إعطاء دواء غفل في المجموعة الضابطة.

إن ارتفاع قيم مشعر كتلة الجسم في كلتا المجموعتين، هو نتيجة طبيعية لرفع جرعات الأنسولين، وتحسن نسبي في قيم الخضاب السكري، وهو ما يزيد التأكيد على عدم وجود تأثير دوائي للميتفورمين، يضاف الى ذلك عدم وجود حالات للبدانة في دراستنا وما ينتج عنها من مقاومة للأنسولين.

أخيراً: يرتبط تأثير الميتفورمين في تحسين عمل الأنسولين بوجود مقاومة للأنسولين الذي يزداد بوجود زيادة في الوزن عند الأطفال المعالجين بالنظام المكثف، خاصة خلال فترة البلوغ، ولأن غالبية مرضى الدراسة غير معالجين بالنظام المكثف، ومشعر كتلة الجسم كان ضمن المجال الطبيعي، إذ لم يكن هناك حالات تصل للبدانة في المجموعتين. كما أن عدداً كبيراً من أطفال الدراسة، لم يكونوا سريرياً ضمن مرحلة البلوغ. كما أن سوء ضبط السكري المعروف تأثيره في بدء عملية البلوغ وتأخيره لها، قد يكون سبباً في جعل الميتفورمين عند مرضى الدراسة غير مفيد، كما هو متوقع.

3-2-المقارنة مع الدراسات المرجعية

تمت دراسة دور الميتفورمين في علاج الداء السكري النمط الأول في مجموعة من الدراسات العالمية منها:

1. دراسة تجريبية مع (شاهد–غفل)، أجريت في مشفى ولاية كولارادو الأمريكية على 74 مصاباً بالداء السكري النمط الأول في مرحلة البلوغ بأعمار 12–20 سنة، موزعين على مجموعتين عولجت الأولى بإعطاء الميتفورمين بجرعة 500ملغ، مرتان يومياً لمدة 6 أشهر والثانية أعطيت دواء غفل. وتمت مراقبة كل من الخضاب السكري وجرعة الأنسولين اليومية ومشعر كتلة الجسم ومحيط الخصر بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر ، ومراقبة شحوم الدم في نهاية الدراسة بعد 6 أشهر. وأظهرت الدراسة انخفاضاً في جرعة الأنسولين اليومية، ومشعر كتلة الجسم، ومحيط الخصر بعد 3أشهر و6 أشهر في مجموعة الميتفورمين، بينما تمّت ملاحظة زيادة جرعة الأنسولين في المجموعة الشاهد المعالج بغفل بالفواصل نفسها. ولم يلاحظ تبدل في قيم الخضاب السكري في الفواصل نفسها بين المجموعتين. وفي هذه الدراسة حسنت الجرعات القليلة من الميتفورمين من مشعر كتلة الجسم، بالإضافة إلى حساسية الأنسولين.[62]
2. دراسة تجريبية عشوائية أحادية المركز في الصين، أجريت في مشفى (Sun Yat-sen) الجامعي في مقاطعة (Guangzhou) في عام 2020 على مجموعة واحدة مؤلفة من 17 فرداً من اليافعين المصابين بالداء السكري النمط الأول على مرحلتين، مدة كل مرحلة 24 أسبوعاً بفاصل حر أسبوعين بين المرحلتين. وتم إعطاء الميتفورمين بجرعة 1000ملغ يومياً إلى جانب الأنسولين خلال المرحلة الأولى، ليجري إيقافه في المرحلة الثانية التي استمرت 24 أسبوعاً أيضا مع الاستمرار بالعلاج بالأنسولين وحده، وقد اشترطت الدراسة أن تكون أعمار المشاركين بين 12–18 سنة ومدة الداء السكري سنة على الأقل، وأن يكون أفراد المجموعة بالمرحلة 2–5 للبلوغ، وأن يتجاوز الخضاب السكري 7.5%، على أن يكون نمط المعالجة مكثفاً، وجرعة

الأنسولين باستقرار لمدة شهر على الأقل مع استبعاد حالات الحماض المتكرر، أو نقص سكر الدم المتكرر، أو الامراض الكلوية أو الكبدية. والنتيجة عدم وجود تغيرات مهمة في أي من الخضاب السكري، أو مشعر كتلة الجسم أو جرعة الأنسولين، بعد إضافة الميتفورمين. وهي مماثلة لنتيجة دراستنا التي وصلت أيضا لعدم وجود فائدة من إضافة الميتفورمين على علاج الداء السكري النمط الأول على قيمة الخضاب السكري، ومشعر كتلة الجسم بعد المعالجة. مع ملاحظة الاختلاف في نمط الدراسة وشروط القبول من حيث العمر حيث تناولت الدراسة مرحلة المراهقة، واشترطت وجود بداية البلوغ، ولم يتم ذلك في دراستنا، بالإضافة إلى وجود فئة الأطفال الأكبر من 8 سنوات في دراستنا. وكذلك الاختلاف في نظام المعالجة، إذ لم تشترط دراستنا نظام علاج معين، وكذلك بالنسبة لاستقرار جرعات الأنسولين قبل بدء المعالجة.[63]

3. دراسة تجريبية مع (شاهد –غفل)، أُجريت عام 2017 في مشفى Women's and Children's في أستراليا، شملت 90 طفلاً ويافعاً، أعمارهم (8–18) سنة مصابين بالداء السكري النمط الأول موزعين على مجموعتين، أعطيت الأولى ميتفورنين بجرعة تتراوح بين 500–2000ملغ مقسمة على جرعتين حسب التحمل، وأعطيت الثانية دواء غفل، واستمرت الدراسة 12شهراً مع مراقبة وظيفة العضلات الملساء للأوعية بإجراء أمواج فوق صوتية للشريان العضدي، بالإضافة إلى مراقبة الخضاب السكري وجرعة الأنسولين. وأظهرت الدراسة فائدة الميتفورمين في تحسين الوظيفة الوعائية، وتحسناً في أرقام الخضاب السكري وتخفيض جرعة الأنسولين اليومية، وهذه النتائج مختلفة عمّا توصل اليه بحثنا، مع ملاحظة الاختلاف في الفترة الزمنية للمعالجة، إذ استمر البحث 3 أشهر، ولم تعطَ المجموعة الشاهد في دراستنا دواء غفل.[64]

4. دراسة تجريبية عشوائية(شاهد–غفل)، أجريت في مشفى Hospital for Sick Children، في مدينة تورنتو الكندية في عام 2002 على 27 يافعاً من المصابين بالداء السكري النمط الأول والمعالجين بجرعات عالية من الأنسولين أكثر من 1 وحدة اكغ\يوم مع ضبط سيء للسكري:

الخضاب السكري أعلى من 8% مقسمين على مجموعتين، إذ عولجت الأولى بالميتفورمين بجرعة 1000–2000ملغ في اليوم مقسمة على جرعتين حسب التحمل والوزن مع مراقبة كل من الخضاب السكري وجرعة الأنسولين. وأظهرت الدراسة أن المعالجة بالميتفورمين حسنت من الخضاب السكري وخفضت من الجرعة اليومية للأنسولين من دون زيادة بالوزن عند المشاركين بالدراسة . وخلافاً لنتائج دراستنا التي لم تظهر مثل هذه الفائدة من إضافة الميتفورمين للعلاج بالأنسولين، مع ملاحظة الاختلاف بالجرعات المستخدمة للدواء ، وأعمار الأفراد المشاركين في الدراسة.[65]

ويظهر الجدول(4–1) الدراسات المقارنة والاختلافات بينها وبين دراستنا، من حيث عدد المشاركين وأعمارهم، وجرعات الدواء المستخدمة، ومنهج الدراسة والتغيرات الحاصلة في متغيرات الخضاب السكري، وجرعة الأنسولين اليومية، ومشعر كتلة الجسم

الجدول (4-1) مقارنة بيانات الدراسات المقارنة ونتائجها، ودراسة البحث

مقارنة ظروف ونتائج الدراسات المقارنة ودراستنا								
اسم الدراسة	غفل	الأعمار (سنة)	الجرعة غ/يوم	المدة (شهر)	HBA1C مئوي	BMI كغ/م	جرعة الأنسولين وحدة/كغ/يوم	العدد
Sikorkaya.k,et al (أمريكا) 2021	+	20–12	1	6	لا تأثير	نقص	تحسن	74
Yang.D,et al (الصين) 2020	–	18–12	1	6	لا تأثير	لا تأثير	لا تأثير	17
Anderson.J, et al (أستراليا)2017	+	18–8	2	12	تحسن	لم تدرس	تحسن	90
Hamilton.J,et al **(كندا) 2002**	+	19–12	2–1	3	تحسن	لا تأثير	تحسن	27
دراستنا 2022	_	14–8	0.5	3	لا تأثير	لا تأثير	لا تأثير	60

الفصل السادس: التوصيات

- لم تقدم إضافة العلاج بالميتفورمين إلى جانب الأنسولين في علاج الداء السكري النمط الأول فائدة إضافية في ضبط السكري، أو انقاص الحاجة من الأنسولين، بالمقارنة مع العلاج بالأنسولين وحده. لذلك فإن استخدام الميتفورمين في علاج الداء السكري النمط الأول عند الأطفال واليافعين يحتاج إلى دراسات إضافية مالم يكن هناك استطباب آخر لاستخدامه.
- لا يزال الأنسولين هو العلاج الأساسي للداء السكري النمط الأول، وإن تطوير مركباته وطرق إيصاله يشكل أولوية الخيارات البحثية.
- يجب أن تتم الدراسات حول الداء السكري وعلاجه، والتي تتناول الميتفورمين في المراكز التي يتوفر فيها العلاج والتحاليل المخبرية اللازمة لمتابعة مرضى السكري، والتي توفر للمرضى الوسائل التقنية لمراقبة السكر المتكررة أو المستمرة.
- إن تدبير الداء السكري النمط الأول نظام متكامل، تتداخل فيه المعالجة بالأنسولين مع تغذية المريض ونشاطه ، وإن الخلل الحاصل ضمن أساسيات المعالجة يصعب حله دوائياً.
- إن الشروط الأساسية لعمل الميتفورمين، تتحدد بوجود المقاومة للأنسولين التي تحدث خلال فترة البلوغ، أو التي تنشأ نتيجة لكسب الوزن الناتج عن المعالجة المكثفة بالأنسولين لذلك يمكن إجراء دراسات إضافية تأخذ بالحسبان هذه الشروط للحكم على الفائدة العلاجية للميتفورمين.
- إن فعالية الميتفورمين ترتبط بشدة بالجرعة المعطاة والفترة الزمنية ، إذ إنّ إجراء دراسات لفترة أطول وبجرعات أعلى، يمكن أن تقدم معلومات إضافية حول الفائدة من المعالجة بالميتفورمين في الداء السكري النمط الأول.

المراجع:

1. Sperling.M.A, Wolfsdorf. J, Menon.R.K, Tamborlane.W.V. (2021) Sperling Pediatric Endocrinology: 5th ed.Chapter 21, Diabetes Mellitus, pp 814-867. Elsevier, PA 19103-2899.
2. American Diabetes Association.2 Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2018;36(Suppl 1):S13–S27.
3. Rush T, McGeary M, Sicignano N, Buryk MA. A plateau in new onset type 1 diabetes: Incidence of pediatric diabetes in the United States Military Health System. Pediatr Diabetes 2018; 19:917.
4. Levitsky.L.L, Misra.M, Wolfsdorf.J.I, Hoppin.A.G, (Feb 2021). Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *UpToDate* [website]. Available From http://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/pediatrics/pediatric-endocrinology/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents.html
5. Mayer-Davis . E.J, KahkoskaA.R, Jefferies.C, Dabelea.D, Balde.N, Gong.C.X, et al, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 : Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, Pediatr Diabetes 2018. DOI:10.1111/pedi.12773.
6. Pietropaolo.M, Hirsch.I.B , Mulder.J , (Feb 2021). Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *UpToDate* [website] Available From http://www.uptodate.com/ contents/ table-of-contents/ primary-care-adult/ primary-care-endocrinology/ pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus.html
7. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994; 331:1428.
8. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103:14074.
9. Hawa M, Rowe R, Lan MS, et al. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. Diabetes 1997; 46:1270.

10. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes 1996; 45:926.
11. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4712..
12. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetes Care 1999;22:1698.
13. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29:1150..
14. Abbasi A, Juszczyk D, van Jaarsveld CHM, Gulliford MC. Body Mass Index and Incident Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Young Adults: A Retrospective Cohort Study. J Endocr Soc 2017; 1:524..
15. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19 Suppl 27:20.
16. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. Diabetes Care 2010; 33:1970.
17. Michels A, Zhang L, Khadra A, et al. Prediction and prevention of type1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. Pediatr Diabetes. 2015;16(7):465–484
18. Levitsky.L.L, Misra .M, Wolfsdorf.J , Hoppin.A , (Feb 2021). Complications And Screening In Children And Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *UpToDate* [website] Available From Http://www.uptodate.com/Contents/Table-Of-Contents/Pediatrics/Pediatric-Endocrinology/Complications-And-Screening-In-Children-And-Adolescents-With-Type-1-Diabetes-Mellitus.Html

19. American Diabetes Association 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S208–S231 . https://doi.org/10.2337/dc22-S014
20. Donaghue.K, Marcovecchio.M.L, Wadwa.R.P, Chew.E, Wong.T.Y, Calliari.L.E,et al, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents . Pediatr Diabetes 2018 . DOI: 10.1111/pedi.12742
21. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2018; 19 Suppl 27:275
22. Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, et al. Depressive Symptoms in Youth With Type 1 or Type 2 Diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium Screening Assessment of Depression in Diabetes Study. Diabetes Care 2015; 38:2341..
23. Jones S, Khanolkar AR, Gevers E, et al. Cardiovascular risk factors from diagnosis in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care 2019; 7:e000625
24. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. BMJ 2019; 366:l4894.
25. Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, et al. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1Diabetes. Diabetes Care 2019; 42:883.
26. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140.
27. Öberg D, Salemyr J, Örtqvist E, et al. A longitudinal study of serum insulin-like growth factor-I levels over 6 years in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A marker reflecting diabetic retinopathy. Pediatr Diabetes 2018;19:972.

28. Levitsky.L.L, , Misra,.M, Wolfsdorf.J , Hoppin.A, (Feb 2021). Overview of the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *UpToDate* [website] Available From http://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/pediatrics/pediatric endocrinology/overview-of-the-management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents.html.
29. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes 2018; 19 Suppl 27:105.
30. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. Diabetes Care 2009; 32:1001.
31. Vesco AT, Anderson BJ, Laffel LM, et al. Responsibility sharing between adolescents with type 1 diabetes and their caregivers: importance of adolescent perceptions on diabetes management and control. J Pediatr Psychol 2010; 35:1168.
32. Levitsky.L.L, Misra.M. (Feb 2021) Insulin therapy for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus *UpToDate* [website] Available From http://www.uptodate.com /contents/ table-of-contents/pediatrics/pediatric-endocrinology/insulin-therapy-for-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus.html
33. Danne.T, Phillip.M, Buckingham.B, Jarosz-Chobot.P, Saboo.B , Urakami.T , et al . ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2018. DOI:10.1111/pedi.12718
34. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) study. JAMA 2003; 290:2159..

35. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al.*The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977..
36. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43:S77.
37. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 323:2388.20.
38. Tremblay ES, Millington K, Monuteaux MC, et al. Plasma β Hydroxybutyrate for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. Pediatr Emerg Care 2020.
39. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. N Engl J Med 1986; 315:215.
40. Delahanty.L.M, Hirsch.J.B, Seres.D, (Feb 2021). Nutritional considerations in type 1 diabetes mellitus. *UpToDate* [website]. Available from http://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/primary-care-adult/primary-care-endocrinology/nutritional-considerations-in-type-1-diabetes-mellitus.html
41. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. J Am Coll Nutr 1999; 18:242.
42. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1:S58.
43. Delahanty.L.M, Hirsch,.J.B, Seres.D, (Feb 2021), Measurements of glycemic control in diabetes mellitus. *UpToDate* [website] . Available from http://www.uptodate.com/contents/ table -of-contents/primary-care-adult/primary-care-endocrinology/measurements-of-glycemic-control-in-diabetes-mellitus.html

44. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) website, which contains up to date information about substances that interfere with glycohemoglobin (HbA1c) test results. http://www.ngsp.org/ (Accessed on October 14, 2020).
45. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, et al. Racial Differences in the Relationship of Glucose Concentrations and Hemoglobin A1c Levels. Ann Intern Med 2017; 167.
46. Nathan DM, Griffin A, Perez FM, et al. Accuracy of a Point-of-Care Hemoglobin A1c Assay. J Diabetes Sci Technol 2019; 13:1149.
47. Agus MS, Alexander JL, Wolfsdorf JI. Utility of immediate hemoglobin A1c in children with type I diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2010; 11:450.
48. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Care 2010;33:2310.
49. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44:S73.
50. DiMeglioa.L , Acerinib.C , Codnerc.E , Craigd.M , Hofere.S , Pillayf .K , et al, (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatric Diabetes, 19(S27), 105–114. https://doi.org/10.1111/pedi.12737
51. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA 2015; 313:45.
52. Chowdhury.S (2015). Puberty and type 1 diabetes, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / 2015 / Vol 19 | Supplement 1.DOI:10.4103/2230-8210.155402
53. Burcelin R, Thorens B, Glauser M, Gaillard RC, Pralong FP. Gonadotropin-releasing hormone secretion from hypothalamic neurons: Stimulation by insulin and potentiation by leptin. Endocrinology 2003;144:4484-91

54. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: Cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. Eur J Endocrinol 2007;157:647-53
55. Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. Pediatr Diabetes 2014;15:18-26.
56. Soliman.A, Sanctis .V, Alaaraj .N, Hamed.N .(2020). The clinical application of metformin in children and adolescents. Acta Biomed 2020; Vol. 91, N. 3: e2020086. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10127
57. Lexicomp. Metformin: Drug information. *UpToDate* [website] Retrieved 2021 ,from https://www-uptodate-com.regiscollege.idm.oclc.org/contents/metformin-drug-information
58. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. Diabetes Obes Metab. 2017;19(4):473-481. doi:10.1111/dom.12854 [PubMed 27987248]
59. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes–2020. Diabetes Care. 2020;43(suppl 1):S1-S212.
60. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1754-1761. doi:10.1210/jc.2015-3754 [PubMed 26900641]
61. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65(2):20-29. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.014 [PubMed 26773926]
62. Sikorskaya.K , Zarzecka.I, Ejikeme.U, Russell.J, (2021). The use of metformin as an add-on therapy to insulin in the treatment of poorly controlled type 1 diabetes mellitus in adolescents. Rutgers University School of Nursing. USA. Elsevier. J.Metabolism Open9 (2021) 100080 , https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100080

63. Yang.D , Yan.J , Deng .H, Yang .X, Luo.S , Zheng.X , (2020), Effects of Metformin Added to Insulin in Adolescents with Type 1 Diabetes: An Exploratory Crossover Randomized Trial, Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China. Hindawi. Journal of Diabetes Research, Vol 2020, ID 7419345, 10 pages. https://doi.org/10.1155/2020/7419345
64. Anderson.j , Couper.j, Giles.l,et al (2017), Effect of Metformin on Vascular Function in Children With Type 1 Diabetes: Randomized Controlled Trial .J Clin Endocrinol Metab, December 2017, 102(12):4448–4456, doi: 10.1210/jc.2017-00781
65. Hamilton.J, Cummings.E, Zdravkovic.Z,(2002). Metformin as an Adjunct Therapy in Adolescents With Type 1 Diabetes and Insulin Resistance A randomized controlled trial. Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. Diabetes Care 26:138–143, 2003.

ملاحق البحث

ملحق رقم(1)

الجمهورية العربية
السورية
جامعة دمشق



Syrian Arab
Republic
Damascus
University

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

دور الميتفورمين في معالجة الداء السكري النمط الأول عند اليافعين

أنا الطبيبة جمانة الكردي في قسم الأطفال في كلية الطب البشري-جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى إجراء دراسة دور الميتفورمين في معالجة الداء السكري النمط الأول عند اليافعين. ويتضمن هذا البحث إجراء ما يلي :

1- إضافة الميتفورمين كعلاج مشارك للأنسولين
2- تقييم القيم المخبرية للخضاب السكري وجرعات الأنسولين ومشعر كتلة الجسم.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا، يعني تزويدنا بمعلومات هامة عن فائدة إضافة الميتفورمين إلى الأنسولين في علاج الداء السكري النمط الأول عند الأطفال، بما يحقق ضبطاً أمثل لسكر الدم، وتجنب الاختلاطات البعيدة المدى

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية، ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (أتعهد بإعطائهم أرقاماً من دون ذكر أسماء). وكذلك بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي، أو أي تداخل دوائي، أو استقصائي، من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات، أو أي مقابل مادي. كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه المشاركة ليست إلزامية، ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

الفوائد: دراسة دور الميتفورمين في علاج الداء السكري النمط الأول عند اليافعين

المخاطر: إمكانية الحاجة لإيقاف الدواء في حال عدم التحمل

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة. كما أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء من دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر، وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للطفل المشارك توقيع ولي الأمر:

التاريخ: / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم، وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

الملحق(2)

المجموعة التجريبية

التاريخ المكان والتواصل

الاسم رقم كرت الإسعاف مكان السكن

رقم للتواصل العمر الجنس مدة الإصابة \سنة

نظام المعالجة : مكثف تقليدي جرعة الأنسولين اليومية \ للوزن

عدد مرات الحماض السكري\ السنة عدد نوب نقص السكر \اليوم

الفحص العام :

الوزن\كغ الطول\م مشعر كتلة الجسم الضغط الدموي

التقييم المخبري : الخضاب السكري1 Creat GPT

علامات جنسية ثانوية بالفحص يوجد لا يوجد

بعد المعالجة بشهر : تأثيرات جانبية

إيقاف الدواء الاستمرار بالدواء

تعديل نظام أو جرعات الأنسولين خلال فترة الدراسة : نعم لا

بعد 3 أشهر: الخضاب السكري جرعة الأنسولين BMI

ملاحظات :

الملحق(3)

المجموعة الضابطة

الاسم رقم كرت الاسعاف

مكان السكن رقم الهاتف للتواصل

العمر \سنة الجنس مدة الإصابة بالسكري \سنة

نظام المعالجة : مكثف تقليدي جرعة الأنسولين اليومية \كغ

الفحص العام :

الوزن \كغ الطول \م مشعر كتلة الجسم الضغط الدموي

مخبرياً : قيمة الخضاب السكري 1

قيمة الخضاب السكري2 بعد 3 أشهر جرعة الأنسولين \كغ\يوم

BMI تعديل الجرعات أو نظام المعالجة

الحالة :

Abstract

Background: Type 1 diabetes is one of the most common chronic diseases in children, which occurs due to insulin deficiency resulting from autoimmune destruction of pancreatic beta cells that produce it. Insulin is the cornerstone of treatment. It is agreed that strict control of diabetes delays the onset of long- term complications.

the treatment of diabetes in older children (8-11) years and in adolescents constitutes an additional challenge, as the body's needs for energy resources increase to achieve the physical and psychological changes parallel to the puberty period and the accompanying increase in weight gain and the increase in the need for insulin, in addition to an increase The levels of counter regulator hormons, especially growth hormone, and the development of resistance to it, so there was a possibility of a benefit from adding insulin-sensitive drugs such as metformin (Dimetil biguanide), which works to improve insulin action and control blood sugar

Objectives: The research aims to evaluate the results of adding Metformin to insulin treatment in children and adolescents with type 1 diabetes and to improve the results of glycosylated hemoglobin and daily need of insulin

Material And Methods: A Controlled Study was conducted on a group of 30 children and adolescents at the University Children's Hospital, who were given metformin in addition to the basic treatment with insulin and compared the values of glycosylated hemoglobin, given insulin doses and the body mass index before and after the treatment that lasted three months and compared with a control group. of children and adolescents with diabetes who were treated with insulin alone.

Results: In children and adolescents, treatment with metformin combined with insulin did not provide an additional improvement in glycosylatesd hemoglobin values, or in reducing the need for insulin, or an effect on body mass index.

Key words : diabetes mellitus, metformin, hemoglobin, insulin

Syrian Arab Republic
Ministry Of Higher Education
And Scientific Research
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Pediatrics

The Role Of Metformin In The Treatment Of Diabetes Mellitus Type 1 In Adolescents

Subject by

Dr. Jomana Ahmad Alkurdi

Supervisor

Prof. Assad Al Ibrahim

2022