



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الصيدلة

قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية

مقارنة نجاعة وأمونية نظم الأنسولين المستخدمة في تدبير فرط سكر الدم لدى
مرضى السكري من النمط الثاني في المستشفيات

Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Regimens Used in the Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes

أطروحة قُدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في الصيدلة السريرية وصيدلة المشافي

إعداد : رهنف محمد عيسى

مشاركة

الأستاذ الدكتور يونس قبلان

إشراف

الأستاذ الدكتور عبد الحكيم نتوف

2015م - 1436هـ

تم تسجيل البحث ابتداءً بتاريخ 2012/10/8 وحتى تاريخ 2015/07/26، تم جمع العينات في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي، وتم إجراء التحاليل المخبرية في مخبر مستشفى المواساة.

تاريخ مناقشة الرسالة: 2015/07/26

أعضاء لجنة الحكم

برئاسة: الأستاذ الدكتور حسام الدين الشبلي

الفاحص الأول: الأستاذ المساعد الدكتور عبد الحكيم نتوف

الفاحص الثاني: المدرس الدكتور محمد عثمان

الشكر

الحمد لله، حمداً كثيراً طيباً، الذي أعانني ووفقتي ويسر لي إتمام هذا البحث.

أتقدم بخالص شكري وامتناني للأستاذ الفاضل الدكتور عبد الحكيم نتوف الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث، الذي جعل إتمام هذا البحث أمراً ممكناً بما قدمه من دعمه العلمي والمعنوي وحسن إرشاده، والذي منحني من علمه ووقته الكثير وكان لي خير عونٍ في كل مراحل البحث، شكراً لأن بابك كان مفتوحاً لنا دائماً ولك مني كل التقدير والإحترام.

أتقدم بخالص الشكر والعرفان للأستاذ الفاضل الدكتور يونس قبلان الذي تفضل بالمشاركة في الإشراف على هذا البحث، والذي قدم لي كل العون اللازم لإجراء البحث في مستشفى الأسد الجامعي، ومن كان لعلمه وفضله ونصائحه الأثر الملموس في أن يظهر البحث بصورته النهائية، فله مني فائق الشكر والتقدير.

أتقدم أيضاً بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور حسام شبلي على مشاركته في لجنة الحكم وإغناء هذا البحث بملاحظاته القيمة، وعلى كل ما قدمه من تسهيلات لإجراء هذا البحث في مستشفى المواساة وفي قسم العناية المركزة القلبية خاصةً.

أتقدم بالشكر الجزيل للدكتور محمد عثمان على تفضله بالمشاركة في لجنة الحكم وإثرائه البحث بملاحظاته القيمة، وعلى تعاونه الكبير وجهوده في قراءة الرسالة وتصويبها.

الشكر الجزيل لأسرة كلية الصيدلة بكادرها التعليمي والإداري ممثلة بعميدها ونائبها العلمي الأستاذ الدكتور عبد الحكيم نتوف ونائبته للشؤون الإدارية الأستاذة الدكتورة جمانة الصالح، وأخص بالشكر قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية ممثلاً برئيسة القسم الأستاذة الدكتورة هند الزين وجميع أساتذتي الأفاضل.

كل الشكر للدكتور وفاء حمود التي ابتداءً معها هذا البحث، ولها مني كل التقدير والاحترام.

كل الإمتنان للكادر الطبي والإداري في مستشفى الأسد الجامعي على ما بذلوه من جهود وتعاون في سبيل إنجاز هذا البحث.

الشكر الجزيل لإدارة مستشفى المواساة وكادرها الطبي، وخاصة قسم المخبر ممثلاً برئاسة القسم، وأخص بالذكر الدكتورة غادة الحلبي والمخبرية أمل تقتف اللتان كان لتعاونهما المستمر غير المشروط وقلبيهما الطيبين وابتسامتهما الدائمة الأثر الكبير في إنجاز هذا العمل، فجزاهما الله عني كل الخير.

كل المحبة والعرفان لأصدقائي وزملائي لمساعدتهم ولما قدموه لي من الدعم العلمي والمعنوي، ولتحملهم لي خاصة في آخر مراحل البحث، وأخص بالذكر الرائعين علا بغدادي وداليا دياب وحسام دجاني ورهام حمادي ولمى الخجا، ولكل أصدقائي الأعزاء ولكل من شجعني ولو بكلمة.

الإهداء

إلى نيساني وكل جميل في عمري... إلى مثلي الأعلى... ضحكك ترنيمتي وحضنك دفني وبحنانك أقوى وأواصل.
ما كنت لأقف هنا اليوم لولا دعمك ودعاؤك وإيمانك بي، فأليك أهدي وصولي وفرحتي علني أدخل السعادة إلى قلب ملأني بها.

إلى أمي الحبيبة
د. دينا القدسي

إلى الروح الكريمة والجبين العالي... إلى من علمني أنني بالصدق سأصل وبالإستقامة سأعلو حملتني من المبادئ ما سأكمل متسلحة بها لأكون فخراً لك، بذلت من أجلنا الكثير ولا تزال، فعسى الله أن يهبك السعادة بقدر ما تتمنى وأكثر.

إلى أبي الغالي
د. محمد عيسى

إلى من أسكنتني قلبها كما بيتها... وأغرقتني حباً وحناناً وكرماً
إلى من بضحكتها تزرع حياتي وروداً كما زرعت شرفتها
أدامك الله لنا وكللك بالصحة والعافية

إلى جدتي العزيزة أم فواز القدسي

إلى القلوب الكبيرة التي احتوتني، وإلى الأيدي السخية والحنونة التي أخرجتني بكرمها... كنتم أهلي
وسندي في كل شيء... مدينة أنا لكما بالحب ما حبيت... حفظكما الله وأمدكما الله بصحة وسعادة لا
تنضب.

إلى خالتي الدكتورة بارعة القدسي والأستاذ صفوان القدسي العزيزين

إلى أشقاء روعي... ملاذي وسندي وقوتي... إلى ضياء دربي وضحتي في هذه الحياة... إلى من
أفخر وأباهي بهم دائماً... بكم أكبر وأصل، وفرحتي لا تكتمل إلا بوجودكم والعمر لا يحلو إلا
برفقتكم.

إخوتي دانية وفؤاد الغاليين

إلى رفاق الدرب وبهجة الحياة والذين كانوا في هذه الأيام الصعبة الضحكة والسعادة والأمل والنعمة
السماوية التي أحمد الله عليها كل يوم.. إلى صديقاتي وأخواتي ورفاق الروح: زهرية الخطيب
وزينب رضا وعلا بغدادي ورهام حمادي وداليا دياب وهبة غبور... كنتم لي عوناً ودعماً ومحبة،
أسأل الله أن يهبكم عمراً من السعادة وراحة البال.

لمحة عن الباحثة:

ولدت في 1988/7/15، وحصلت على الشهادة الثانوية من المملكة العربية السعودية عام 2005 بمعدل قدره 99.81%، تخرجت من كلية الصيدلة-جامعة دمشق عام 2010 وبمعدل قدره 79.959%، وسجلت كطالبة ماجستير في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية باختصاص الصيدلة السريرية وصيدلة المشافي عام 2010.

تصريح

الاسم الكامل: ريف محمد عيسى

مكان و تاريخ الولادة: اللاذقية 1988

عنوان البحث: مقارنة نجاعة ومأمونية نظم الأنسولين المستخدمة في تدبير فرط سكر الدم لدى مرضى السكري من النمط الثاني في المستشفيات.

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافأة عينية سواء بشكل مباشر أو غير مباشر مقابل القيام بعمل يمس جوهر هذه الأطروحة أو نتائجها.

أتعهد بأنني لم أقل إلا الحقيقة ولم أخف شيئاً تحت طائلة المعاقبة والمحاسبة القانونية وعليه أوقع.

2015/7/14

ريف محمد عيسى

قائمة المحتويات

1	قائمة المحتويات
6	قائمة الجداول
7	قائمة الأشكال
9	قائمة الاختصارات
11	الباب الأول: الدراسة النظرية
12	1- الداء السكري Diabetes Mellitus:
12	1-1- تعريف وتوصيف الداء السكري:
12	1-2- أعراض الداء السكري:
12	1-3- مضاعفات الداء السكري:
13	1-4- تصنيف الداء السكري:
14	1-5- تشخيص الداء السكري:
16	1-6- الداء السكري من النمط الثاني Type 2 Diabetes:
16	1-7- وبائيات:
17	2- مرضى السكري المقبولين في المستشفى:
17	3- فرط سكر الدم في المستشفيات:
18	3-1- فرط سكر الدم في وحدة العناية المركزة (ICU) Intensive Care Unit:
19	3-2- فرط سكر الدم في الفترة المحيطة بالجراحة Perioperative Hyperglycemia:
21	4- الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:
21	4-1- الاستقلاب الطبيعي لماءات الكربون:
22	4-2- التأثير الفيزيولوجي للأنسولين:
23	4-3- علاقة الكرب والأدواء الحادة بمقاومة الأنسولين:
25	4-4- العوامل التي قد تتدخل في فرط سكر الدم في المستشفيات:
26	5- تدبير فرط سكر الدم في المستشفيات:

- 26 :Oral Anti-Diabetic Agents (OADs) خافضات سكر الدم الفموية
- 27 :Insulin الأنسولين
- 27 : Insulin Types and preparations أنواع ومستحضرات الأنسولين
- 28 :Prandial Insulin الأنسولين بعد الطعام
- 29 :Basal Insulin الأنسولين القاعدي
- 31 :4-5- القيم الهدفية لغلوكوز الدم عند المرضى المقبولين في المستشفيات:
- 31 :1-4-5- القيم الهدفية لغلوكوز الدم في وحدة العناية المركزة ICU:
- 32 :2-4-5- القيم الهدفية لغلوكوز الدم خارج وحدة العناية المركزة:
- 33 :5-5- تدبير فرط سكر الدم في وحدة العناية المركزة:
- 34 :1-5-5- مراقبة غلوكوز الدم في وحدة العناية المركزة:
- 34 :2-5-5- الانتقال من الأنسولين الوريدي IV إلى الأنسولين تحت الجلد SC:
- 35 :6-5- تدبير فرط سكر الدم خارج وحدة العناية المركزة:
- 35 :1-6-5- مدروج الأنسولين الإنزلاقي (SSI) Sliding Scale Insulin:
- 37 :2-6-5- نظام الأنسولين القاعدي (BBI) Basal-bolus Insulin:
- 39 :6- نقص سكر الدم Hypoglycemia:
- 41 الباب الثاني: هدف البحث
- 43 الباب الثالث: الدراسة العملية
- 44:1- المواد و الطرائق Materials and Methods
- 44 :1-1- تصميم الدراسة Study Design:
- 44 :2-1- أفراد الدراسة:
- 45 :3-1- طرائق الدراسة:
- 46 :4-1- المتثابتات السريرية والمخبرية المقاسة:
- 46 :1-4-1- المتثابتات السريرية:
- 46 :2-4-1- المتثابتات المخبرية:
- 47 :5-1- حجم عينة الدراسة:
- 47 :6-1- بروتوكولات نظامي المعالجة:

- 47 1-6-1- بروتوكول المعالجة بنظام مدرّج الأنسولين الإنزلاقي SSI:
- 48 2-6-1- بروتوكول المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي BBI:
- 49 3-6-1- مراقبة غلوكوز الدم:
- 49 4-6-1- القيم الهدفية لغلوكوز الدم التي ينبغي تحقيقها:
- 49 7-1- جمع العينات:
- 50 8-1- المعالم المدروسة:
- 50 1-8-1- المعالم السريرية:
- 50 2-8-1- المعالم المخبرية:
- 54 9-1- الدراسة الإحصائية:
- 54 1-9-1- هدف الدراسة الإحصائية:
- 54 2-9-1- الاختبارات الإحصائية:
- 55 2- النتائج Results:
- 55 1-2- حجم العينة:
- 55 2-2- توصيف عينة الدراسة:
- 55 1-2-2- الجنس:
- 58 2-2-2- العمر:
- 59 3-2-2- منسب كتلة الجسم BMI:
- 61 4-2-2- المعالم الحيوية:
- 63 3-2- متوسط غلوكوز الدم تبعاً لنوع القبول في المستشفى:
- 64 4-2- الاستجابة لنظام المعالجة المطبّق:
- 65 5-2- زمن الوصول إلى قيم هدفية لغلوكوز الدم:
- 66 6-2- غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء:
- 67 7-2- متوسط غلوكوز الدم تبعاً لفترة الإصابة بالسكري:
- 68 8-2- متوسط غلوكوز الدم تبعاً للنظام العلاجي للسكري قبل القبول:
- 69 9-2- متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء باختلاف نوع القبول ونمط الأنسولين المستخدم:

- 70 10-2- تغيير مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة:
- 71 1-10-2- تغيير مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في وحدة العناية المركزة القلبية:
- 72 2-10-2- تغيير مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في شعبة الجراحة العامة:
- 73 11-2- الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل المعالجة وبعد الاستجابة وقبل التخريج بين جمهورتي الدراسة:
- 74 1-11-2- الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل بدء العلاج وبعد الاستجابة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم عند مرضى العناية المركزة القلبية:
- 75 2-11-2- الفروق في وسطي غلوكوز الدم قبل بدء العلاج وبعد الاستجابة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم في المعالجة عند مرضى شعبة الجراحة العامة:
- 76 12-2- دراسة الفروق في متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق:
- 77 1-12-2- دراسة الفروق في وسطي الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق في وحدة العناية المركزة القلبية:
- 79 2-12-2- دراسة الفروق في وسطي الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق في شعبة الجراحة العامة:
- 80 13-2- فترة الاستشفاء تبعاً لنظام المعالجة المطبق:
- 82 1-13-2- فترة الاستشفاء وفقاً لنظام المعالجة المطبق في وحدة العناية المركزة القلبية:
- 83 2-13-2- فترة الاستشفاء وفقاً لنظام المعالجة بالأنسولين في شعبة الجراحة العامة:
- 85 14-2- دراسة حدوث حالات فرط سكر الدم الشديد عند كافة المرضى حسب نظام المعالجة المطبق:
- 86 15-2- دراسة حدوث حالات نقص سكر الدم لكافة المرضى حسب نظام المعالجة المطبق:
- 87 16-2- دراسة حدوث حالات نقص سكر الدم الشديد لكافة المرضى حسب نظام المعالجة المطبق:
- 87 17-2- دراسة المضاعفات المشاهدة في جمهرة الدراسة:
- 91 3- المناقشة Discussion:.....
- 91 1-3- نجاعة النظام العلاجي:
- 93 2-3- مأمونية النظام العلاجي:
- 94 3-3- الجرعة Dose:
- 95 4-3- فترة الإستشفاء (Length of Stay (LOS):

96:Conclusion الاستنتاجات
97 :Suggestions and Recommendations المقترحات والتوصيات
99 : (باللغة العربية) مخلص البحث
101 : (باللغة الإنكليزية) ملخص البحث
103 : الملحقات
108 : المراجع

قائمة الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
50	توصيف عينة الدراسة	1
57	الفروق في وسطي غلوكوز الدم تبعاً لنوع القبول في المستشفى.	2
59	زمن الوصول إلى قيم هدفية لغلوكوز الدم في جمهورتي الدراسة	3
61	متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء تبعاً لفترة الإصابة بالداء السكري في جمهرة الدراسة.	4
62	متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء تبعاً للنظام العلاجي للسكري قبل القبول في المستشفى.	5
71	متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبَّق.	6
73	الفروقات في متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبَّق في وحدة العناية المركزة القلبية	7
74	متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبَّق في شعبة الجراحة العامة.	8
76	فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة.	9
77	فترة الإستشفاء في مجموعتي المعالجة في وحدة العناية المركزة القلبية.	10
79	فترة الإستشفاء في مجموعتي المعالجة في شعبة الجراحة العامة.	11
84	تطور المضاعفات في جمهورتي الدراسة.	12

قائمة الأشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
9	معايير تشخيص الداء السكري	1
51	توزع المرضى حسب الجنس في جمهرة الدراسة	2
51	توزع المرضى حسب الجنس في مجموعتي المعالجة	3
52	التوزع العمري لجمهرة الدراسة	4
53	توزع المرضى حسب منسب كتلة الجسم BMI في جمهرة الدراسة	5
54	توزع المرضى حسب منسب كتلة الجسم BMI في مجموعتي المعالجة	6
55	الفروقات في متوسط غلوكوز الدم عند القبول بين مجموعتي المعالجة	7
56	الفروقات في متوسط الخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي المعالجة	8
58	الاستجابة للمعالجة في مجموعتي الدراسة	9
60	متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء في جمهري الدراسة.	10
63	الفروق في متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء باختلاف نوع القبول ونظام الأنسولين المستخدم.	11
64	تغيّر مستويات غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء في جمهري الدراسة.	12
65	تغيّر مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في العناية المركزة القلبية Cardiac ICU.	13

66	تغيّر مستويات غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء في شعبة الجراحة العامة.	14
67	الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل المعالجة وبعد أول يوم من المعالجة وقبل التخريج بين جمهورتي الدراسة.	15
68	الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل المعالجة وبعد أول يوم من المعالجة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم في وحدة العناية المركزة القلبية.	16
69	الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل بدء العلاج وبعد أول يوم من المعالجة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم في شعبة الجراحة العامة.	17
72	متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبّق.	18
73	الفروقات في متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبّق في وحدة العناية المركزة القلبية	19
75	متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبّق في شعبة الجراحة العامة.	20
76	متوسط فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة.	21
78	فترة الإستشفاء بين مجموعتي المعالجة في وحدة العناية المركزة القلبية.	22
79	فترة الإستشفاء بين مجموعتي المعالجة في شعبة الجراحة العامة.	23
80	نسبة حدوث فرط سكر الدم الشديد في جمهرة الدراسة.	24
81	نسبة حدوث نقص سكر الدم في جمهرة الدراسة.	25
85	المضاعفات المشاهدة في جمهرة الدراسة.	26

قائمة الاختصارات

A		
ADA	American Diabetes Association	الجمعية الأمريكية للداء السكري
ACS	acute coronary syndrome	المتلازمة الإكليلية الحادة
B		
BBI	Basal-Bolus Insulin	نظام الأنسولي القاعدي
BMI	Body Mass Index	منسب كتلة الجسم
C		
CIT	Conventional Insulin Therapy	المعالجة التقليدية بالأنسولين
D		
DNA	Deoxyribonucleic acid	الحمض الريبسي النووي منزوع الأكسجين
DKA	diabetic ketoacidosis	الحماض الخلوني
E		
EN	Enteral Nutrition	التغذية المعوية
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	إيثلين ثنائي الأمين رباعي حمض الأسيتيك
F		
FFAs	Free Fatty Acids	الحموض الدسمة الحرة
H		
Hb	Hemoglobin	خضاب الدم
HbA1c	glycosylated hemoglobin	الخضاب الغلوكوزي
HPA	hypothalamo-pituitary adrenal axis	المحور الوطائي النخامي الكظري

I		
ICU	Intensive care unit	وحدة العناية المركزة
IIT	Intensive Insulin Therapy	المعالجة المكثفة بالأنسولين
IV	intravenous	وريدياً
L		
LOS	length of stay	فترة الإستشفاء
M		
MICU	Medical Intensive Care Unit	وحدة العناية المركزة الطبية
P		
PN	Parenteral Nutrition	التغذية الوريدية
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	متلازمة المبيض متعدد الكبيبات
S		
SICU	Surgical Intensive Care Unit	وحدة العناية المركزة الجراحية
SC	subcutaneous	تحت الجلد
SSI	Sliding Scale Insulin	مدروج الأنسولين الإنزلاقي
T		
TNF α	Tumor necrosis factor	عامل النخر الورمي
W		
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية

الباب الأول: الدراسة النظرية

1- الداء السكري Diabetes Mellitus:

1-1- تعريف وتوصيف الداء السكري:

الداء السكري هو مرض استقلابي مزمن معقد يتَّصف بحدوث فرط سكر دم مزمن chronic hyperglycemia واضطراب في استقلاب ماءات الكربون والدهون والبروتينات، وينتج إما عن خلل في إفراز الأنسولين أو خلل في عمله، أو كليهما معاً. يسبب فرط سكر الدم المزمن والاضطراب الاستقلابي الحاصل ضرراً لمختلف أعضاء الجسم، وخاصة الكلية والشبكية والأعصاب والأوعية الدموية⁽¹⁾. يعتبر الداء السكري مشكلة صحية هامة ذات تبعات خطيرة على معدّلات المراضة والوفيات، كما يترتّب عليها عبء مادّي كبير على كل من مقدّمي الرعاية الصحية والمريض على حد سواء⁽²⁾.

1-2- أعراض الداء السكري:

تشمل أعراض فرط سكر الدم الواضح كلا من العطاش polydipsia والبوال polyuria ونقصان الوزن، وقد يترافق أحياناً مع نهام polyphagia وتشوش في الرؤية⁽³⁾. تشمل المضاعفات الحادّة للسكري الحُمّاض الخلوني السكري Diabetic ketoacidosis، وغيوبية فرط الأسموليّة hyperosmolar coma في غياب الحُمّاض الخلوني أو ما يسمى hyperosmolar hyperglycemic state (HHS) التي تحدث عند مرضى السكري من النمط الثاني⁽⁴⁾.

1-3- مضاعفات الداء السكري:

يرتبط السكري بعدد من الاختلالات المزمنة التي تقسّم إلى إصابات ناجمة عن أذية الأوعية الصغيرة microvascular complications وإصابات ناجمة عن أذية الأوعية الكبيرة macrovascular complications. تتضمن مضاعفات الأوعية الصغيرة اعتلال الشبكية retinopathy واعتلال الكلية nephropathy واعتلال الأعصاب neuropathy. بينما تتضمن مضاعفات الأوعية الكبيرة أمراض القلب الإقفارية والأمراض الوعائية المحيطية والأمراض الوعائية

القلبية. تشمل المضاعفات الأخرى لداء السكري القدم السكرية، إضافةً إلى زيادة الاستعداد للإصابة بالإنذانات والكسور⁽⁵⁾.

4-1- تصنيف الداء السكري:

يصنّف الداء السكري إلى أربعة أنماط⁽⁶⁾:

- 1- الداء السكري من النمط الأول Type 1 Diabetes، الذي ينتج عن تخرب خلايا β البنكرياسية، مما يؤدي عادةً إلى عوز مطلق بالأنسولين، ويشكل المرضى المصابين بهذا النمط 5-10% فقط من مجمل مرضى السكري.
- 2- الداء السكري من النمط الثاني Type 2 Diabetes، الذي ينتج عن عيب مترقّي في إفراز الأنسولين على خلفية من مقاومة الأنسولين، ويشكل المرضى المصابين بهذا النمط 90-95% من مجمل مرضى السكري.
- 3- السكري الحلمي (Gestational Diabetes Mellitus GMD)، وهو داء سكري يتم تشخيصه خلال الحمل، 7% من حالات الحمل تكون مصحوبةً بالسكري الحلمي GMD.
- 4- أنماط أخرى خاصة من الداء السكري ناجمة عن مسببات أخرى، مثل متلازمات الداء السكري أحادية الجين كالسكري الوليدي neonatal diabetes والسكري عند اليافعين نمط مودي (maturity-onset diabetes of the young (MODY)، وأمراض الوظيفة الإفرازية الخارجية للبنكرياس (كالتليف الكيسي cystic fibrosis)، والداء السكري المحرض بالأدوية أو بالمواد الكيميائية (كالأدوية المستخدمة في معالجة HIV/AIDS أو بعد زرع الأعضاء).

يعتمد تحديد كون المريض مصاباً بالسكري من النمط الأول أو من النمط الثاني على الأعراض الملاحظة عند التشخيص، مع وجود صعوبة في بعض الأحيان في تصنيف المريض كمريض سكري من نمط الأول أو سكري من نمط الثاني⁽³⁾.

5-1- تشخيص الداء السُّكري:

يمكن أن تستخدم أحد الاختبارات التالية لكشف وتشخيص الداء السكري⁽³⁾:

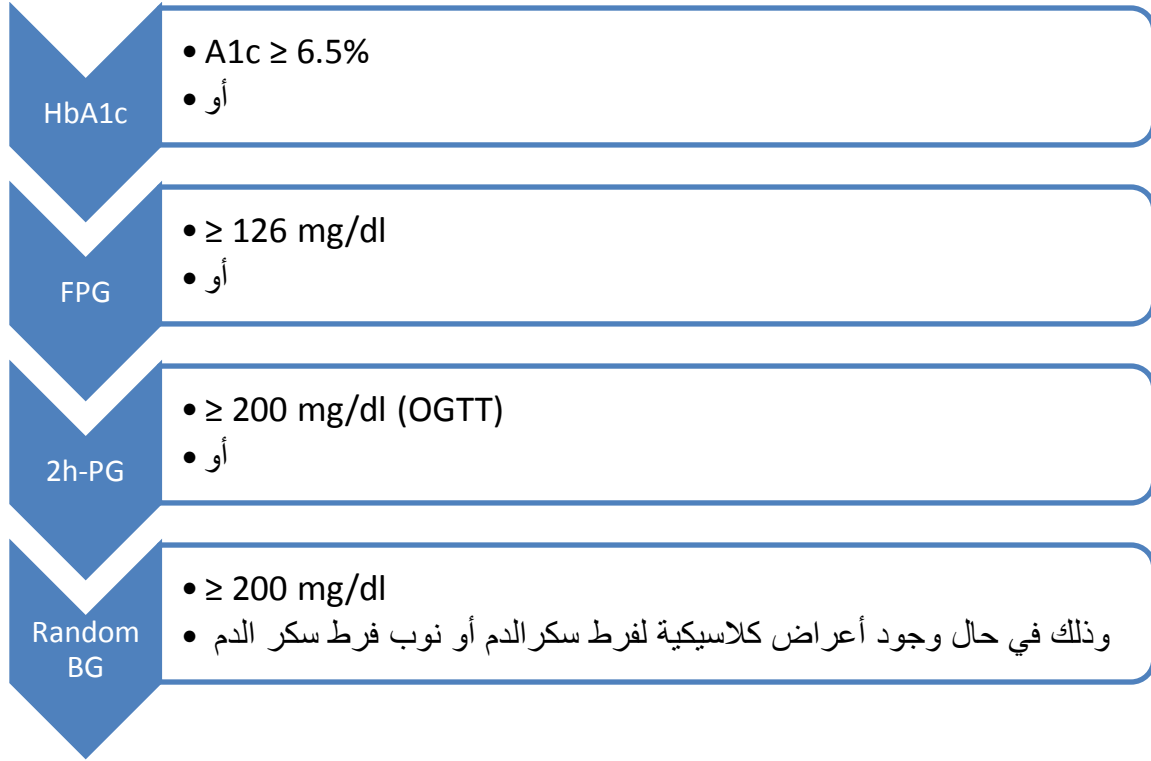
- اختبار الغلوكوز البلازمي الصيامي (FPG) fast plasma glucose
- اختبار تحمُّل الغلوكوز الفموي OGTT oral glucose tolerance test
- اختبار الخضاب الغلوكوزي HbA1c.

يوضح الشكل (1) معايير تشخيص داء السكري، حيث يعتمد التشخيص على ظهور قيم تتجاوز القيم الحدية لواحد من الاختبارات التشخيصية الثلاث المذكورة، ولا بد أن يتم تأكيد القيم الشاذة على مدى عدة أيام متتالية، إلا إن كان هناك أعراض واضحة لفرط سكر الدم كالعطاش والبوال⁽³⁾.

توصي الجمعية الأمريكية لداء السكري ADA باستخدام اختبار الغلوكوز البلازمي الصيامي كأداة أساسية في تشخيص السُّكري عند البالغين وغير الحوامل، نظراً لسهولة استخدامه وقبوله من قبل المريض وانخفاض كلفته، في الوقت الذي يعتبر فيه اختبار تحمُّل الغلوكوز الفموي أكثر حساسيةً وكذلك أكثر نوعيةً بقليل من اختبار الغلوكوز البلازمي الصيامي، لكن إجراءه يكون أكثر صعوبةً ونادراً ما يُستخدم اليوم في الممارسة السريرية⁽⁷⁾.

تُصنّف ADA المرضى الذين يكون لديهم A1C ما بين 5.7-6.4%، أو لديهم اضطراب في الغلوكوز الصيامي (Impaired fasting glucose (IFG)، أو اضطراب تحمُّل الغلوكوز (Impaired glucose tolerance (IGT) كمرضى ذوي اختطار عالي للإصابة بالسُّكري مستقبلاً⁽⁷⁾.

تمثل مستويات الغلوكوز البلازمي الصيامي FPG إنتاج الغلوكوز الكبدي خلال حالة الصيام، بينما قد تعكس قيم الغلوكوز بعد الطعام المتمثلة بقيم OGTT قبط الغلوكوز في النُّسج المحيطية، أو الحساسية للأنسولين، أو تناقص في استجابة الطور الأول للأنسولين first-phase insulin response⁽⁷⁾.



الشكل (1) معايير تشخيص الداء السكري (3)

يملك اختبار الخضاب الغلوكوزي عدة ميزات يتفوق فيها على اختبار الغلوكوز البلازمي الصيامي FPG تتضمن ملائمة وسهولة استخدامه إذ أن إجراءه لا يتطلب صيام المريض، كما أن نتائجه اليومية تكون أقل اضطراباً في حالات الشدة والمرض، وبالمقابل ينبغي موازنة ميزات اختبار الخضاب الغلوكوزي مع مساوئه التي تشمل كلفته العالية، وعدم توفر هذا الاختبار في بعض المناطق من الدول النامية، والارتباط غير الكامل ما بين A1C ومتوسط الغلوكوز عند بعض الأفراد، كما أن قيم A1C يمكن أن تكون مضللة عند المرضى الذين يعانون من بعض أشكال فقر الدم واعتلالات الهيموغلوبين التي يكون لها توزع إثني وجغرافي محدد⁽⁷⁾. لذلك يعتمد تشخيص الداء السكري على معايير الغلوكوز حصراً في حال وجود حالات تتضمن تقلب شاذ في الكريات الحمر، كما في الحمل، وخسارة حديثة للدم، أو نقل الدم، أو بعض أشكال فقر الدم⁽⁸⁾.

6-1- الداء السُّكري من النمط الثاني Type 2 Diabetes:

ينتج فرط سكر الدم الحاصل في داء السكري من النمط الثاني عن خللين إستقلابيين هما أولاً: تناقص استجابة النسيج المحيطية للأنسولين (أو ما يُعرف بمقاومة الأنسولين)، وثانياً: خلل وظيفي في خلايا β يتظاهر بعدم كفاية إفراز الأنسولين في مواجهة مقاومة الأنسولين الحاصلة⁽¹⁾.

على عكس السُّكري من النمط الأول يكون هذا النمط ذو بداية صامتة وأعراض غير واضحة مما يؤخّر تشخيص المرض، كما أن المرضى بهذا النمط لا يكونوا معتمدين على الأنسولين للبقاء على قيد الحياة في البداية، وذلك لامتلاكهم بعض الأنسولين الداخلي، ولكن مع ترقّي المرض وعدم كفاية المعالجة بالحمية والرياضة وخافضات سكر الدم الفموية، يصبح الأنسولين حاجةً لدى هؤلاء المرضى⁽⁹⁾. عادةً ما يصيب السُّكري من النمط الثاني الأشخاص بأعمار أكبر من 40 سنة، والذين غالباً ما يكونوا بدينين، نظراً للانتشار المتزايد للبدانة عند الأطفال فقد أصبح هذا النمط يشاهد بأعمار أصغر من ذلك، حيث يشخّص هذا النمط عند حوالي 45% من الأطفال الذين شخّص لهم السكري حديثاً⁽¹⁰⁾.

7-1- وبائيات:

إن الداء السُّكري هو أحد أكثر الأمراض غير السارية شيوعاً، ويعتبر أحد أكثر المشاكل الصحية تحدياً في القرن الواحد والعشرين. قدّرت نسبة المصابين بالسُّكري من البالغين بأعمار أكبر من 18 سنة في عام 2014 بـ 9% بحسب منظمة الصحة العالمية WHO.

في عام 2012 كان السُّكري مسؤولاً بشكل مباشر عن 1.5 مليون حالة من الوفيات⁽¹¹⁾. هناك حوالي 175 مليون حالة غير مشخّصة حول العالم، ومن المتوقع أن يرتفع عدد المصابين بالسُّكري بما يقدر بـ 214 مليون بحلول عام 2035⁽¹²⁾. يقدر انتشار الداء السُّكري في منطقة الشرق الأوسط وشمال إفريقيا بحوالي 9.7%، حيث يكون واحد من كل عشر أشخاص مصاباً بالسُّكري، وستضاعف هذه النسبة تقريباً بحلول عام 2035. وإن هذا التضخم الكبير في انتشار داء السُّكري ناتج بشكل أساسي عن داء السُّكري من النمط الثاني، إذ يشكّل المرضى المصابين بهذا النمط

90% من المرضى المصابين بأشكال السكرى الأخرى⁽¹²⁾. يقدر انتشار السكرى في سوريا معدلاً يصل إلى 7.4%، وقدّرت الوفيات المرتبطة بالسكرى بما يقارب 8000 حالة في عام 2014⁽¹³⁾.

2- مرضى السكرى المقبولين في المستشفى:

يرتبط الداء السكرى بالعديد من المضاعفات التي تجعل مرضى السكرى أكثر عرضةً للقبول في المستشفيات؛ وضحت دراسة أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية على مرضى السكرى الذين تم قبولهم في المستشفيات عام 1999 أن ثلث هؤلاء المرضى تم قبولهم مجدداً مرتين أو أكثر في المستشفى خلال هذا العام، وشكّلت هذه النسبة ما يقارب نصف القبولات الكلية في المستشفيات، وتسببت بحوالي 54% من نفقات الإستشفاء⁽¹⁴⁾. يكون معدّل استشفاء مرضى السكرى أكثر بثلاث مرات من معدّل استشفاء الجمهرة العامة⁽¹⁵⁾. قدّرت التكاليف الإجمالية المصروفة على داء السكرى المشخّص في عام 2012 في الولايات المتحدة الأمريكية بـ 254 بليون دولار، متضمنةً 176 بليون دولار صُرفت على التكاليف الطبية المباشرة؛ وشكلت رعاية مرضى السكرى المقبولين في المستشفيات القسم الأكبر (43%) من مجمل هذه التكاليف الطبية، وذلك يمكن أن يعزى إلى المعدّل العالي للإستشفاء عند هؤلاء المرضى ومتوسط فترة الإستشفاء التي غالباً ما تكون أطول نسبياً⁽¹⁶⁾. لقد بيّنت إحدى الدراسات أن إنقاص الخضاب الغلوكوزي بنسبة 1% فقط يمكن أن تساهم في إنقاص الاستشفاء بنسبة 14-20% وتقلل من النفقات المباشرة بما يصل إلى 4-5 بليون دولار أمريكي⁽¹⁵⁾.

3- فرط سكر الدم في المستشفيات:

يصادف فرط سكر الدم بكثرة خلال فترات الإستشفاء ويرجع ذلك لتزايد هرمونات الكرب⁽¹⁷⁾، وترتبط حالات فرط سكر الدم غير المسيطر عليها مع زيادة في المراضة ومعدّل الوفيات وفي النّفقات المترتبة على الرعاية الصحية في المستشفيات⁽¹⁸⁾.

يعكس فرط سكر الدم في المستشفى داء سكري مشخص سابقاً أو داء سكري مكتشف حديثاً، أو فرط سكر دم مرتبط بالمستشفى hospital-related hyperglycemia (المعرّف بـ غلوكوز دم على الريق ≤ 126 ملغ/دل، أو غلوكوز الدم العشوائي ≤ 200 ملغ/دل الحاصلة خلال الإستشفاء والتي تعود إلى المستويات الطبيعية بعد التخريج). يمكن التغلب على صعوبة التمييز بين الفئة الثانية والثالثة من المرضى عن طريق قياس مستويات الخضاب الغلوكوزي A1c، بشرط عدم وجود حالات معينة عند المريض تتدخل مع توازن الخضاب الغلوكوزي كانهلال الدم hemolysis، أو نقل الدم blood transfusion، أو خسارة الدم blood loss، أو المعالجة بالإرثروبويتين erythropoietin⁽⁸⁾.

يعد فرط سكر الدم في المستشفى in-hospital hyperglycemia مشكلة شائعة يترتب عليها تبعات صحية خطيرة. حيث تشير البراهين المتوفرة إلى أن فرط سكر الدم الذي يتطور خلال الأدوية الطبية أو الجراحية الحادة لا يعتبر حالة فيزيولوجية حميدة وإنما مؤشر لمحصلة سريرية سيئة وعامل اختطار للوفاة سواءً عند المرضى المصابين بالداء السكري أو المرضى ذوي سكر الدم السوي. يكون ارتفاع غلوكوز الدم استجابةً لحالة الشدة عابراً عند المرضى ذوي سكر الدم السوي، إلى أن هذه الحالة تكون أكثر شدة عند المرضى المصابين بالداء السكري حيث أن قيم غلوكوز الدم ترتفع بشكل أكبر وتبقى كذلك لفترة أطول من الزمن.⁽¹⁹⁾

إن تحقيق ضبط محكم لغلوكوز الدم بشكل آمن يعد هدفاً يتطلب جهداً كبيراً وغالباً ما يستلزم تنسيقاً وتضافراً للجهود من قبل فريق متعدد الاختصاصات في المستشفيات⁽¹⁸⁾.

3-1- فرط سكر الدم في وحدة العناية المركزة Intensive Care Unit (ICU):

علاوة على كون فرط سكر الدم مؤشر لشدة المرض، فإنه يرتبط أيضاً بنتائج سريرية سيئة وارتفاع في معدّل الوفيات عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة في المستشفيات⁽²⁰⁾. بيّن Kosiborod وزملاؤه أن فرط سكر الدم (غلوكوز الدم < 140 ملغ/دل) سُجّل عند 78% من مرضى الداء السكري المقبولين في المستشفيات بمتلازمة إكليلية حادة ACS وعند 26% من مرضى غير سكريين قُبِلوا في المستشفى لنفس سبب الإستشفاء⁽²¹⁾. وفي دراسة أخرى شملت 126

مستشفى في الولايات المتحدة الأمريكية بلغت نسبة انتشار فرط سكر الدم (غلوكوز الدم < 180 ملغ/دل) 46 % في وحدات العناية المركزة، بينما بلغت ما يقارب 31 % في أجنحة المستشفى الأخرى(22).

يكون المرضى ذوي الحالات الحرجة المعانين من إحتشاء عضلة القلب أكثر عرضة للإصابة بصدمة قلبية المنشأ cardiogenic shock، وقصور قلب احتقاني congestive heart failure CHF، و الوفاة إن كانت قيم غلوكوز الدم لديهم مرتفعة خلال فترة الإستشفاء(23). كما أظهرت العديد من الدراسات زيادة معدّل الوفيات عند مرضى إحتشاء العضلة القلبية الحاد acute myocardial infarction أو المتلازمة الإكليلية الحادّة acute coronary syndrome (ACS)، الذين كانت مستويات سكر الدم لديهم مرتفعة أثناء فترة الإستشفاء سواء كانوا مصابين سابقاً بالداء السكري أو أن هذا الداء كُثِف في المستشفى (24-26).

كما أثبت Kes وزملاؤه أن فرط سكر الدم الكربي المطوّل عند مرضى السكتة الإقفارية يزيد من اختطار الوفاة خلال 28 يوم من الإستشفاء، وذلك عند المرضى السكريين وغير السكريين على حدٍ سواء(27).

لقد أظهرت العديد من الدراسات السريرية المعشّاة والمضبوطة والدراسات الرصدية أهمية ضبط غلوكوز الدم عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة، ودور ذلك في خفض نسبة حدوث المضاعفات كالإنتانات الجهازية systemic infections وفشل الأعضاء المتعدد multiorgan failure والفشل الكلوي الحاد acute renal failure(28).

2-3- فرط سكر الدم في الفترة المحيطة بالجراحة Perioperative Hyperglycemia:

يرتبط الداء السكري مع زيادة في معدّل المضاعفات بعد الجراحة postoperative عند المرضى الخاضعين لمجموعة من العمليات الجراحية العامة غير القلبية(29). ويعد فرط سكر الدم شائع الحدوث خلال العمليات الكبيرة بسبب الإستجابة الحاصلة لفرط الاستقلاب الكربي، حيث تعتمد شدة فرط سكر الدم الحاصل استجابةً للجراحات الكبيرة على كل من قدرة الجسم على السيطرة على غلوكوز الدم، وعلى ضخامة الجراحة(30).

تعد مستويات الغلوكوز بعد الجراحة مشعراً لمعدلات الإنتان بعد الجراحات القلبية والجراحات العامة⁽³¹⁻³³⁾. كما ويرتبط فرط سكر الدم بضعف الاستجابة المناعية، وزيادة في معدّل حدوث المشاكل القلبية الوعائية، والتغيرات الإلتهابية، والخثار، وتأخر الشفاء وغيرها من المشاكل⁽³⁴⁾.

في دراسة مراقبة أجريت على مرضى الجراحة غير القلبية، كان هناك ارتباط بين ازدياد فترة الإستشفاء (LOS) وفترة البقاء في وحدة العناية المركّزة ICU واختطار المضاعفات في المستشفى ومعدّل الوفيات مع فرط سكر الدم الحاصل في الفترة المحيطة⁽³⁵⁾.

تشير نتائج دراسة أجريت لتحديد ارتباط مستويات الغلوكوز بعد عمل جراحي كبير قلبي وعائي cardiovascular أو بطني abdominal مع معدّل حدوث الإنتانات المُستشفويّة عند مرضى السكري إلى ارتفاع اختطار حدوث الإنتان ثلاثة أضعاف عند المرضى الذين ترتفع لديهم تراكيز الغلوكوز بعد الجراحة عن 220 ملغ/دل⁽³⁶⁾.

إن سبب النتائج السريرية السيئة المترافقة مع مستويات عالية من غلوكوز الدم لا زال غير واضح، وقد ركّزت الكثير من الدراسات على دور فرط سكر الدم في زيادة معدّل الإنتانات وتأخر شفاء الجروح⁽³⁷⁾. يرتبط فرط سكر الدم بخلل في فعالية الكريات البيض leukocytes، بما في ذلك تناقص في البلعمة phagocytosis، وخلل في القتل الجرثومي، وخلل في الانجذاب الكيميائي chemotaxis. كما أظهر فرط سكر الدم القدرة على تعطيل اصطناع الكولاجين collagen وتأخير شفاء الجروح عند مرضى السُّكري غير المضبوطين بشكل جيد⁽³⁵⁾. كما يحرّض فرط سكر الدم تفعيل تخثر الدم، حيث تزداد شُدْف طليعة الترومبين prothrombin fragments ومثنويات D-dimers، وكذلك يزداد تكدُّس الصفيحات ويحدث الخُثار⁽³⁰⁾.

تقترح الأدلة من دراسات المراقبة observational studies أن تحسُّن ضبط الغلوكوز عند مرضى الجراحة المصابين وغير المصابين بالسُّكري يُؤثر بشكل إيجابي على المراضة ومعدّل الوفَيّات⁽³⁸⁾.

4- الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

1-4- الاستقلاب الطبيعي لماءات الكربون:

تتطلب عملية المحافظة على تراكيز طبيعية من الغلوكوز في الدم تأمين توازن ما بين استهلاك الغلوكوز والإستفادة منه وما بين إنتاج الغلوكوز الداخلي أو إيصال الغلوكوز الغذائي. يَنتج الغلوكوز من ثلاثة مصادر أساسية: الإمتصاص المعوي التالي لهضم الكربوهيدرات الغذائية، وتحلل الغليكوجين glycogenolysis في الكبد والعضلات، واستحداث السكر gluconeogenesis الذي يحدث بشكل أساسي في الكبد⁽³⁹⁾.

يتدخل عدد من الهرمونات للحفاظ على تراكيز الغلوكوز في الدوران ضمن مجال ضيق نسبياً⁽⁴⁰⁾. من أهم هذه الهرمونات التي تتدخل باستقلاب الغلوكوز الأنسولين والغلوكاكون. يتم إنتاج الأنسولين والغلوكاكون في البنكرياس عن طريق خلايا في جزيرات لانغرهانس. تشكّل خلايا β حوالي 70% إلى 90% من الجزيرات وتُنتج كلاً من الأنسولين insulin والأميلين amylin اللذان يقومان بخفض مستويات غلوكوز الدم، في حين تُنتج خلايا α الغلوكاكون glucagon. يقوم الغلوكاكون بالإشتراك مع هرمونات التنظيم المعاكس counter-regulatory hormones كعامل النمو growth factor والكورتيزول cortisol والإبنفرين epinephrine بزيادة مستويات الغلوكوز في الدم. على الرغم من تفاوت قيم الغلوكوز الدموي، إلا أن الفعل المتعكس بين الأنسولين والغلوكاكون، بالإضافة لفعل هرمونات التنظيم المعاكس، يحافظ عادةً على قيم صيامية للغلوكوز تتراوح بين 79-99 ملغ/دل⁽⁷⁾.

يمتلك كلاً من الأنسولين والغلوكاكون تأثيراتٍ تنظيميةٍ متعكسةٍ للحفاظ على منسوب الغلوكوز في الجسم. يقوم الإنتاج الكبدي للغلوكوز، الذي يتم تنظيمه بشكل أساسي بالغلوكاكون، بالمحافظة على تراكيز قاعدية للغلوكوز ضمن مجال طبيعي خلال حالة الصيام⁽⁴⁰⁾. وبالتالي تُحدّد مستويات الغلوكوز البلازمي الصيامي بالاعتماد على الإنتاج الكبدي من الغلوكوز. ترتفع مستويات الأنسولين بعد الوجبات في حين تنخفض مستويات الغلوكاكون استجابةً للكميات الكبيرة الواردة من الغلوكوز.

يُثبِّط ذلك من إنتاج الغلوكوز الكبدي كما ويُعزِّز الأنسولين من قبط الغلوكوز والإستفادة منه في النُّسج. تعد العضلات الهيكلية الموقع الأساسي المستجيب للأنسولين للاستفادة من الغلوكوز بعد الأكل، كما وتعتبر موقع هام لمنع حدوث فرط سكر الدم hyperglycemia والمحافظة على استتباب الغلوكوز⁽¹⁾.

2-4- التأثيرات الفيزيولوجية للأنسولين:

يُحدث الأنسولين تأثيرات متعددة تتضمن تأثيرات مباشرة (تحدث خلال ثوانٍ معدودة) كتعديل نقل الغلوكوز وشوارد البوتاسيوم K^+ إلى داخل الخلية، وتأثيرات مبكرة (تحدث خلال دقائق) كتتنظيمه للعمليات الإنزيمية الاستقلابية، وتأثيرات معتدلة (تحدث خلال دقائق إلى ساعات) كتعديل الإصطناع الإنزيمي، وتأثيرات متأخرة (تحدث خلال ساعات إلى أيام) كما في تأثيره على النمو وتمايز الخلايا. بشكل عام، يكون فعل الأنسولين على الأعضاء المستهدفة ابتنائياً حيث يعزِّز من اصطناع ماءات الكربون والُدسم والبروتينات، وتكون هذه التأثيرات متواسطة بارتباط الأنسولين بمستقبلاته⁽⁴¹⁾.

تتراوح مستويات الأنسولين في حالة الصيام في الدوران من 43-186 بيكومول/الليتر (6-26 ميكرو واحدة دولية/مل)⁽⁷⁾. ترتفع مستويات الغلوكوز بعد تناول الطعام، ويتم إفراز الأنسولين استجابةً لذلك على طورين. الطور الأول، ويسمى الطور الأول من استجابة الأنسولين first phase insulin response، يكون عبارة عن اندفاع بدئي للأنسولين ويستمر من 5 إلى 10 دقائق، ويعمل على كبح إنتاج الغلوكوز الكبدي ويُحدث قبضاً للغلوكوز معتمداً على الأنسولين في النسيج الشحمي، تقوم هذه الدفعة bolus من الأنسولين بالحد من حدوث فرط سكر الدم خلال الوجبات وبعد الطعام. أما الطور الثاني من استجابة الأنسولين فيتنصف بزيادة تدريجية في إفراز الأنسولين، والتي قد تمتد خلال فترة تتراوح ما بين 60 إلى 120 دقيقة. يحصل في هذا الطور تنبيه لقبط الغلوكوز من قبل النسيج المحيطية المعتمدة على الأنسولين. يطرأ ما يقارب 80 – 85% من استقلاب الغلوكوز خلال هذه الفترة في العضلات، يسمح التحرر البطيء للأنسولين للجسم بأن يستجيب للغلوكوز الداخِل إلى الجسم حديثاً من جهاز الهضم، في حين يبقى محافظاً على مستويات طبيعية من الغلوكوز في الدم⁽⁷⁾.

يقوم الأنسولين بثلاث أدوار رئيسية(42):

- 1- يعزّز من قبض الغلوكوز في الخلايا المستهدفة ويقوم بتخزين الغلوكوز في الكبد بشكل غليكوجين.
- 2- يمنع تحطّم الشحوم والجليكوجين ويثبط عملية استحداث السكر: يتم ذلك عن طريق تعزيزه لخزن الشحوم عن طريق زيادة نقل الغلوكوز إلى داخل الخلايا الشحمية، كما أنه يسهّل اصطناع ثلاثيات الغليسريد من الغلوكوز في الخلايا الشحمية، ويثبط التحطّم داخل الخلوي لثلاثيات الغليسريد المخزّنة.
- 3- زيادة اصطناع البروتينات وتثبيط تدرّكها: يتم ذلك عن طريق زيادة النقل الفاعل للحموض الأمينية إلى داخل الخلايا، كما ويمنع من استخدام الحموض الأمينية كمصدر لاستحداث السكر.

3-4- علاقة الكُرب والأدواء الحادة بمقاومة الأنسولين:

إن أي داء حاد أو إصابة يمكن أن تسبّب مقاومة للأنسولين، وعدم تحمّل غلوكوز، وفرط سكر الدم(43).

ينتج فرط سكر الدم المترافق مع الكرب عن تفاعل متبادل شديد التعقيد لهرمونات التنظيم المعاكس counter-regulatory hormons (كالكايتيكولامينات chatecholamines، وعامل النمو growth factor والكورتيزول cortisol) مع السيتوكينات cytokine(44). تتضمن الآلية تفعيلاً للمحور الوطائي-النخامي الكظري (HPA) hypothalamo-pituitary adrenal axis مما ينتج عنه ازدياد واضح في هرمونات التنظيم المعاكس، وزيادة أيضاً في تأثيرات السيتوكينات الالتهابية(45). تؤدي هذه البيئة من الهرمونات العصبية في النهاية إلى زيادة في إنتاج الغلوكوز الكبدي وفي مقاومة الأنسولين(46)(47)، ويمكن للداء المستبطن underlying illness أن يؤثر على درجة إنتاج السيتوكينات والخلل الهرموني الحاصل(44).

تتصف مقاومة الأنسولين خلال الداء الحاد بعدم القدرة على كبت إنتاج الجلوكوز الكبدي المركزي، في حين تكون مقاومة الأنسولين محيطياً متواسطة بسبيلين أساسيين:

- عيوب في إشارات الأنسولين ما بعد المستقبلات **postreceptor insulin signaling** وما ينتج عنه من تناقص قبط الجلوكوز.
- والتنظيم نزولاً **down regulation** لناقل الجلوكوز 4-(GLUT) وتناقص في فعاليته، وهو الناقل المسؤول عن قبط الجلوكوز المتواسط بالأنسولين.

ترفع المستويات العالية من هرمونات التنظيم المعاكس من مقاومة الأنسولين بإنقاصها لقبط الجلوكوز المتواسط بالأنسولين⁽⁴⁴⁾، كما تقوم بتنبيه عملية تحلل الشحوم مؤديةً إلى ارتفاع مستويات الحموض الدسمة الحرة FFA التي يكون لها تأثير مباشر في تثبيط سبيل إشارات الأنسولين⁽⁴⁸⁾.

أما بالنسبة للسيتوكينات الالتهابية فتؤثر على الحفاظ على استتباب الجلوكوز من خلال فعلين أساسيين أحدهما غير مباشر يتضمن تنبيه إفراز الهرمونات المعاكسة للتنظيم، والآخر مباشر يشمل تثبيط إشارات الأنسولين ما بعد المستقبلة **insulin postreceptor signaling** في الكبد والعضلات الهيكلية والنسيج الشحمي⁽⁴⁹⁾.

يعد كل من عامل نخر الورم- α (TNF α) والإنترلوكين-1 interleukin 1 من أهم السيتوكينات التي تتدخل بمقاومة الأنسولين في حالة الكرب، وقد يكون لعامل نخر الورم- α (TNF α) دوراً في تعزيز استحداث السكر عن طريق تنبيه إنتاج الجلوكاكون⁽⁵⁰⁾. يتناسب الارتفاع في سيتوكينات المصل ومقاومة الأنسولين مع شدة المرض⁽⁴⁴⁾.

تُعزز مقاومة الأنسولين في النهاية من الحالة التقويضية التي يحدث فيها تحللٌ للشحوم. تفاقم الحموض الدسمة الزائدة الجائلة في الدم بدورها من مقاومة الأنسولين عن طريق مقاطعة إشارات الأنسولين في الأعضاء الانتهازية، وتثبيط اصطناع الغليكوجين، تقوم هذه السمية الشحمية **lipotoxicity** الحاصلة بمقاومة الحالة الانتهازية بشكل موازي لتأثير السمية السكرية **glucotoxicity** الناتجة عن مقاومة الأنسولين. تؤدي كلا من السمية الشحمية والسمية السكرية والحالة الانتهازية الحاصلة إلى متلازمة مقاومة الأنسولين المفرطة المتعلقة بالأدواء الحادة.

على الرغم من تناقص قبط الجلوكوز المتواسط بالأنسولين، تحدث زيادة مبكرة في قبط الجلوكوز الإجمالي في الجسم **whole-body glucose uptake**، بشكل أساسي كنتيجة للتنظيم الصاعد المتواسط بالسيبتوكينات للناقل **GLUT-1**، وهو ناقل للجلوكوز متوفر بكثرة ويتدخل في قبط الجلوكوز غير المتواسط بالأنسولين⁽⁴⁴⁾.

وبالتالي يزداد قبط الجلوكوز عند المرضى ذوي الأدوية الحرجة ولكنه يحدث بشكل أساسي في النسيج التي لا تكون معتمدة على الأنسولين لقبط الجلوكوز، كما في الجهاز العصبي وخلايا الدم⁽⁴³⁾.

تؤدي هذه الدائرة المعيبة من فرط سكر الدم المحرّض بالكرب ونقص الأنسولين في النهاية إلى استجابات تكيفية سيئة في الوظيفة المناعية وفي إنتاج الطاقة واصطناع الوسائط التي تسبب المزيد من اختلال وظائف النسيج والأعضاء. ويقدم ذلك تفسيراً ملائماً للنتائج السريرية السيئة المصاحبة لفرط سكر الدم في المستشفيات⁽³⁷⁾.

4-4- العوامل التي قد تتدخل في فرط سكر الدم في المستشفيات:

تتأثر مقاومة الأنسولين وإفرازه عند مرضى المستشفيات بعدة عوامل تتضمن شدة المرض والأدوية المتناولة (خاصة القشرانيات السكرية والأدوية الرافعة للضغط **pressors**). بالإضافة إلى أن حمية المريض في المستشفى غالباً ما تكون متغيرة وغير متوقعة، وعادةً ما تؤدي ضرورة إجراء بعض الفحوصات والعمليات إلى مقاطعة المعالجة، مما يعقد بشكل أكبر الوصول إلى مستويات سوية من جلوكوز الدم⁽⁵¹⁾، كما يعد وضع المريض التغذوي أمراً هاماً وهو الذي يحدد الحاجة لاستخدام الأنسولين القاعدي **basal insulin** أو الأنسولين بعد الطعام **prandial insulin**، بينما تحدد قيم الجلوكوز السائدة شدة النظام العلاجي البدئي والوتيرة التي يتطور بها⁽¹⁷⁾.

5- تدبير فرط سكر الدم في المستشفيات:

1-5- خافضات سكر الدم الفموية (OADs) Oral Anti-Diabetic Agents:

لا يوصى عامةً باستخدام خافضات سكر الدم الفموية في المستشفى عند معظم المرضى المقبولين في الشَّعب الطبية أو الجراحية، حيث لا تتوفر أدلة تدعم استخدامها⁽⁵²⁾، حيث تكون هذه الأدوية ذات بدء تأثير وزوال تأثير بطيء، كما أن هناك العديد من مضادات الاستطباب لدى مرضى المستشفيات. فمثلاً، قد يترتَّب على استخدام مركبات السلفونيل يوريا sulfonyleureas خطر حدوث نقص سكر الدم خاصة عند المرضى الذين لا يمكن التنبُّؤ بالمدخول التغذوي لهم، الأمر الذي يمكن أن يسبب نقص سكر دم شديد ومطوَّل عند المرضى الكبار في السن أو غير المتناولين لأي مدخول فموي، أو ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة⁽⁵³⁾، كما لا بد من أخذ الحذر عند استخدام الميتفورمين في المستشفى، بسبب احتمال تطوير مضاد استطباب لاستخدامه خلال الإستشفاء، كالفقور الكلوي، أو الوضع الهيموديناميكي غير المستقر، أو الحاجة لإجراء دراسة تصويرية تتطلَّب استخدام مواد تصوير ظليلة⁽⁵⁴⁾.

يرتبط استخدام التيازوليدينيونات Thiazolidinediones بحدوث الوذمة وقصور القلب الاحتقاني، كما تعتبر مثبطات ألفا-غليكوزيداز Alpha-glucosidase inhibitors خافضات ضعيفة لغلوكوز الدم ولا تتوفر أدلة على مأمونية ونجاعة استخدام هذه الأدوية في المستشفى⁽⁵⁵⁾.

يمكن أن يكون الاستمرار بتناول هذه الأدوية مناسباً عند مرضى معيَّنين كالذين يُتوقَّع تناولهم للوجبات الطعامية بفواصل زمنية منتظمة، ويمكن البدء باستعمال هذه الأدوية أو مواصلة استعمالها عندما يصبح المريض مستقر سريرياً وقابلاً للتخريج⁽⁸⁾. أظهرت دراسة صغيرة في الطب العام وأجنحة الجراحة أن المعالجة بالسيتاغلبتين sitagliptin أمَّنت ضبطاً لغلوكوز الدم مشابهاً لنظام الأنسولين القاعدي عند مرضى السُّكري من النمط الثاني الذين كانت لديهم قيم HbA1c أقل من 7.5%، والذين عولجوا بخافضات سكر دم فموية أو جرعات منخفضة من الأنسولين قبل القبول في المستشفى⁽⁵⁶⁾.

كما أظهرت إحدى الدراسات تحسُّناً في ضبط السكر عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركَّزة intensive care unit ICU عند تسريب الكزينيبيد exenatide لهؤلاء

المرضى⁽⁵⁷⁾. لكن وبكل الأحوال، تبقى الحاجة للمزيد من الدراسات لتحديد دور محاكيات الإنكريتين *incretin mimetics* في تدبير فرط سكر الدم عند المرضى الداخليين⁽³⁾.

2-5- الأنسولين *Insulin*:

يعد الأنسولين العلاج المفضل لضبط غلوكوز الدم لدى معظم المرضى في المستشفيات⁽⁵⁸⁾.

تدعم دراستين استباقيتين كبيرتين العلاقة بين المعالجة بالأنسولين وتحسُّن النتائج السريرية عند المرضى المقبولين في المستشفيات⁽²⁸⁾⁽⁵⁹⁾. كان الاعتقاد الشائع أن فعالية الأنسولين تعود إلى ضبطه لغلوكوز الدم، ولكن يتوفَّر اليوم عدد كبير من الأدبيات التي تطرح التساؤل هل للأنسولين تأثيرات نافعة لا تعتمد على تأثيره على غلوكوز الدم⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾. حيث تقترح بعض الدراسات منافع للأنسولين في المتلازمة الإكليلية الحادة *ACS* تشمل خواص مضادة لتحلُّل الشحوم وخواص موسَّعة وعائية وخواص مضادة للإلتهاب⁽¹⁷⁾ وأخرى مضادة لتكدُّس الصفائح⁽⁶⁰⁾. وبالتالي عند استخدام الأنسولين لضبط تراكيز الغلوكوز الدموي المرتفعة تحصل الفائدة من كل من خفض التأثير السمي للغلوكوز والتأثير المضاد للإلتهاب للأنسولين⁽⁶⁰⁾.

3-5- أنواع ومستحضرات الأنسولين *Insulin Types and preparations*:

يتم الحصول على الأنسولين من بنكرياس الخنازير أو يتم تصنيعه بشكل يكون مماثلاً كيميائياً للأنسولين البشري وذلك إما باستخدام تكنولوجيا الدنا المأثوب *recombinant DNA technology* أو بالتعديل الكيميائي للأنسولين الخنزيري. تم تطوير مضاهئات الأنسولين عن طريق تعديل تنالي الحموض الأمينية لجزيئة الأنسولين⁽⁶³⁾.

5-3-1. الأنسولين بعد الطعام Prandial Insulin:

- الأنسولين قصير التأثير short-acting insulin (الأنسولين النظامي Regular Insulin):

هو أنسولين غير معدّل يسمّى عادةً بالأنسولين الطبيعي natural insulin أو الأنسولين البشري human insulin. هو عبارة عن محلول صافي يعطى حقناً تحت الجلد. يبدأ تأثيره خلال 15-60 دقيقة بعد الحقن، مع ذروة تأثير خلال 2-4 ساعات، وفترة تأثير تتراوح من 5-8 ساعات⁽⁶⁴⁾. يشكل الأنسولين النظامي بالحقن تحت الجلد تكّؤسات صغيرة تسمى المسدوسات hexamers التي تتحوّل إلى مثنويات dimers ومن ثم إلى مواحيد monomers قبل أن يتم امتصاصها جهازياً⁽⁷⁾. يستلزم بدء التأثير البطني نسبياً للأنسولين النظامي أن يُعطى قبل 30-60 دقيقة قبل الوجبة الطعامية للحصول على أفضل النتائج⁽⁶⁵⁾. ولنفس السبب، ترتبط المعالجة بالأنسولين النظامي بحدوث فرط سكر الدم بعد الوجبات وزيادة في اختطار نقص سكر الدم بعد فترة من الأكل late-postprandial hypoglycemia⁽⁶⁶⁾.

يعد الأنسولين النظامي الأنسولين الأكثر استخداماً للإعطاء الوريدي⁽⁴²⁾. يمتلك عمر نصف قصير جداً عندما يُعطى وريدياً يقارب 5 دقائق، ويزول تأثيره خلال 30 دقيقة⁽⁷⁶⁾.

- الأنسولين سريع التأثير rapid-acting insulin:

تمتلك مضاهئات الأنسولين سريعة التأثير الثلاثة (glulisine، aspart، lispro) بدء تأثير أسرع وفترة تأثير أقصر مقارنة بالأنسولين النظامي. ينتج عن تبديل واحد أو اثنين من الحموض الأمينية في الأنسولين النظامي خواص حركية دوائية خاصة مُميّزة لهذه المضاهئات⁽⁷⁾. يبدأ تأثير هذه المضاهئات خلال 5-15 دقيقة بعد حقنها تحت الجلد، وتصل إلى ذروة تأثيرها خلال 30-90 دقيقة، ويستمر تأثيرها حتى 3-5 ساعات⁽⁶⁸⁾.

وكنتيجة لذلك تكون تراكيز غلوكوز الدم على الريق fasting blood glucose وغلوكوز الدم قبل الأكل preprandial blood glucose أكثر ارتفاعاً بشكل بسيط مقارنة بالأنسولين النظامي، بينما تكون تراكيز غلوكوز الدم بعد الأكل postprandial blood glucose أقل ارتفاعاً، ولذلك يكون حدوث نقص سكر الدم hypoglycemia أقل تواتراً بقليل⁽⁶⁷⁾.

لا تعطى هذه المضاهئات بمفردها وإنما غالباً بالمشاركة مع أنماط الأنسولين الأخرى مديدة التأثير. يمكن إعطاء مضاهئات الأنسولين سريعة التأثير وريدياً كبديل عن الأنسولين النظامي (42).

2-3-5. الأنسولين القاعدي Basal Insulin:

- الأنسولين متوسط التأثير intermediate-acting insulin والأنسولين مديد

التأثير long-acting insulin:

إن مستعلق الأنسولين المتجانس NPH (اختصار لـ Neutral protamine Hagedorn)، والذي يسمّى أيضاً بالأنسولين المتجانس insulin isophane، هو مُستعلق غير منحل للأنسولين زنك البلّوري crystalline zinc insulin تم تجميعه في درجة باهاء pH معتدلة مع عديد الببتيد بروتامين protamine المشحون إيجاباً (42).

نظراً لكونه قليل الإنحلال، فلا يعطى مستعلق الأنسولين المتجانس NPH إلا حقناً تحت الجلد، ولا يعطى أبداً بالطريق الوريدي.

يملك الأنسولين NPH ذروة تأثير خافض لغلوكوز الدم مميّزة، كما ويمتلك فترة تأثير أقل من 24 ساعة، ويمتص من النسج تحت الجلد بمعدّلات مختلفة، تعرّض هذه الحرائك الدوائية المرضى المستخدمين لهذا النمط من الأنسولين إلى مستويات غلوكوز مرتفعة قبل الإفطار وإلى نُوب نقص سكر دم ليلية nocturnal hypoglycemia (66).

يبدأ تأثير مستعلق الأنسولين المتجانس NPH خلال 2-4 ساعات من الحقن، ويصل إلى ذروة التأثير خلال 4-8 ساعات. ويستمر حتى 8-12 ساعة بعد الحقن مما يحتم إعطاه مرتين يومياً (69).

تم تطوير الأنسولين البطيء lente insulin عن طريق اتحاد الأنسولين النظامي بالزنك في وقاء من الأسيتات لتشكيل مركّب بلّوري ضعيف الانحلال في سوائل الجسم تحت الجلد (65).

- الأنسولين مديد التأثير long-acting Insulin:

نظراً لعدم إمكانية التنبؤ بوقت وصول مستعلق الأنسولين المتجانس NPH لذروة تأثيره، ولكون تأثيره لا يمتد على مدى 24 ساعة، ولكون البروتامين وبروتين غريب عن الجسم مما يزيد من احتمال حدوث التفاعلات التحسسية، تم تطوير مضاهئات للأنسولين بتكنولوجيا الدنا المأشوب مديدة التأثير كالأنسولين glargine والأنسولين detemir⁽⁷⁾.

تتميز مضاهئات الأنسولين مديدة التأثير عن مستعلق الأنسولين المتجانس NPH بكونها ذات فترة تأثير أطول مما يسمح بإعطائها مرة واحدة يومياً، وبأن لها تغير أقل من حيث الامتصاص، وقدرة أكبر على التنبؤ بفترة الوصول إلى تأثيرها الأعظمي، كما أنها مسؤولة عن حدثيات أقل من نقص سكر الدم (وخاصة النوب الليلية)، وتمتلك تأثيرات أقل على الوزن⁽⁷⁰⁾.

إن التغيرات التي أجريت على الأنسولين النظامي لإنتاج الأنسولين glargine أدت إلى تغير في نقطة تساوي الكهربية من pH 5.4 للأنسولين البشري إلى pH 6.7، مما يجعل الأنسولين glargine أقل انحلالاً بدرجات الحموضة الفيزيولوجية. يترسب الأنسولين glargine بعد حقنه تحت الجلد في النسيج، مما يؤخر من امتصاصه ويطيل من فترة تأثيره⁽⁷¹⁾.

يمتد تأثير الأنسولين glargine الخافض للغلوكوز على مدى 24 ساعة بعد حقن يومي وحيد بدون ظهور قمة بلازمية واضحة، ويمارس تأثير استقلابي أكثر سلاسة مقارنة بمستعلق الأنسولين المتجانس NPH⁽⁷²⁾.

يرتبط الأنسولين detemir بسلسلة حموض دسمة مما يجعله أكثر ارتباطاً بالألبومين وبالتالي يؤخر من امتصاصه من قبل الأنسجة تحت الجلد⁽⁷³⁾. يبدأ تأثير الأنسولين detemir خلال ساعتين، ويستمر حتى 14-24 ساعة بدون ظهور ذروة للتركيز المصلي⁽⁶⁹⁾. يتميز الأنسولين detemir بتأثيراته المفضلة على الوزن حيث يكون أقل إحداثاً لزيادة الوزن مقارنة بمستعلق الأنسولين المتجانس⁽⁷⁴⁾.

4-5- القيم الهدفية لغلوكوز الدم عند المرضى المقبولين في المستشفيات:

تعرف الجمعية الأمريكية للسكري فرط سكر الدم في المستشفيات بكونه أي قيمة لغلوكوز الدم أكبر من 140 ملغ/دل. يتطلب الأمر تدبير مستويات غلوكوز الدم التي تكون أعلى بشكل واضح ومستمر من هذه القيمة⁽³⁾. تعتمد بعض المراجع قيم غلوكوز < 180 ملغ/دل كتعريف لفرط سكر الدم الهام سريرياً⁽³⁵⁾.

تقسّم بعض الجمعيات فرط سكر الدم إلى فرط سكر دم خفيف إلى متوسط mild to moderate (غلوكوز الدم من 180-300 ملغ/دل) وفرط سكر دم شديد severe hyperglycemia (غلوكوز الدم < 300 ملغ/دل)⁽⁷⁵⁾.

1-4-5- القيم الهدفية لغلوكوز الدم في وحدة العناية المركزة ICU:

إن قيمة غلوكوز الدم الهدفية التي ينبغي تحقيقها عند معظم المرضى في وحدة العناية المركزة ينبغي أن تقع ضمن مجال 140-180 ملغ/دل، ويمكن مشاهدة فائدة أكبر عند ضبط غلوكوز الدم على القيم الدنيا من هذا المجال⁽⁷⁶⁾.

أظهرت إحدى الدراسات التي أجراها van den berghe وزملاؤه على مرضى العناية المركزة الجراحية Surgical Intensive Care Unit SICU أدلة تدعم العلاقة بين تناقص معدّل الوفيات واستخدام المعالجة المكثفة بالأنسولين للوصول إلى قيم هدفية تتراوح بين 80-110 ملغ/دل⁽²⁸⁾. إلا أنه لم يتم الحصول على نتائج مشابهة في الأقسام الأخرى من المستشفى، حيث أثبتت العديد من الدراسات بأنه ليس هناك فائدة علاجية تُرجى من المعالجة المكثفة بالأنسولين Insulin Intensive Therapy IIT على معدّل الوفيات عند مرضى العناية المركزة. بل على العكس، فقد ترافق السعي لتحقيق هذه القيم مع عدد أكبر من حالات نقص سكر الدم hypoglycemia⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾. يمكن أن تكون النتائج الإيجابية التي تم الحصول عليها في دراسة Van den Berghe عائدة للاختلاف في جمهرة المرضى قيد الدراسة، وفي وضعهم التغذوي وفي مقايسة والإبلاغ عن قيم الغلوكوز المرتفعة⁽⁷⁹⁾.

عندما تمت مقارنة المعالجة المكثفة بالأنسولين (بقيم غلوكوز هدفية تتراوح بين 81-108 ملغ/دل)، بالمعالجة التقليدية بالأنسولين Conventional Insulin Therapy CIT (بقيم غلوكوز هدفية ≥ 180 ملغ/دل) في دراسة كبيرة عالمية معشاة شملت 6104 مريض مقبولين في مختلف أنواع العناية المركزة (الجراحية والطبية)، ارتبطت المعالجة المكثفة بالأنسولين مع معدّل وفيات أعلى، كما كان حدوث نقص سكر الدم الشديد أكثر تواتراً في المجموعة الخاضعة للمعالجة المكثفة بالأنسولين⁽⁸⁰⁾. تشير هذه الدراسة إلى عدم الحاجة لضبط غلوكوز الدم لمستويات أقل من 140 ملغ/دل، وأن الضبط المكثف للغلوكوز لمستويات أقل من 110 قد يشكّل خطراً على المريض⁽³⁾. يمكن التقليل من هذا الاختطار عن طريق رفع القيم الهدفية وتحسين وتقييم البروتوكولات المتبعة في المعالجة والتطبيق الحذر لهذه البروتوكولات⁽⁵⁸⁾.

5-4-2- القيم الهدفية لغلوكوز الدم خارج وحدة العناية المركزة:

لا تتوفر دراسات استباقية معشاة مضبوطة تبيّن قيم هدفية مناسبة لغلوكوز الدم عند المرضى خارج وحدة العناية المركزة. لذلك تعتمد التوصيات على الخبرة في الممارسة السريرية. يوصى عادةً أن تكون قيم الغلوكوز الهدفية قبل الوجبات premeal عند معظم المرضى خارج وحدة العناية المركزة المعالجين بالأنسولين أقل من 140 ملغ/دل، وأن تكون قيم الغلوكوز العشوائي أقل من 180 ملغ/دل، وذلك طالما كان من الممكن تحقيق هذه القيم بأمان. ينبغي إعادة تقييم نظام الأنسولين العلاجي في حال هبوط قيم الغلوكوز إلى ما دون 100 ملغ/دل، ولا بد من تعديله في حال هبوط قيم الغلوكوز إلى ما دون 70 ملغ/دل، إن لم يكن هذا الانخفاض عائد لعوامل يمكن تفسيرها بسهولة مثل تأخير أو تباعد الوجبات الطعامية⁽³⁾.

يمكن تعديل هذه القيم الهدفية بحسب حالة المريض السريرية. حيث يمكن أن يكون ضبط غلوكوز الدم لقيم هدفية أقل منطقياً عند المرضى القادرين على تحقيق ضبط للغلوكوز بدون تطوير نقص لسكر الدم. أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض عضال أو من أمراض مشتركة شديدة severe comorbidities أو ذوي الإختطار العالي لتطوير نقص غلوكوز الدم، أو في مرافق العناية الطبية حيث يكون من الصعب إجراء مراقبات متكررة لغلوكوز الدم أو حيث لا يمكن تحقيق

إشراف مباشر ودقيق من قبل طاقم التمريض، فتكون القيم الهدفية الأعلى (غلو كوز الدم > 200 ملغ/دل) أكثر ملاءمة⁽⁵⁵⁾.

5-5- تدبير فرط سكر الدم في وحدة العناية المركزة:

يعتبر التسريب الوريدي للأنسولين الطريقة الأكثر كفاءة وأماناً في ضبط سكر الدم، والمستخدمة بشكل كبير، لدى المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة ICU. حيث يسمح العمر النصفى القصير للأنسولين المعطى وريدياً بتحكم مريح في المعالجة، ويتيح ضبطاً سريعاً للجرعة المعطاة بما يتماشى مع التبدلات التي تطرأ على حالة المريض، سواءً كانت هذه التبدلات في التغذية أو في الأدوية المعطاة للمريض. يتطلب هذا النظام العلاجي مراقبة سكر الدم بتواتر عالي مما يحد من استخدامه خارج وحدة العناية المركزة⁽⁵⁸⁾.

إن عمر النصف القصير للأنسولين النظامي regular insulin عند إعطائه وريدياً يتيح استخدامه كتسريب وريدي. لا تتوفر أي أدلة على تفوق مضاهئات الأنسولين سريعة التأثير كالأنسولين lispro أو الأنسولين aspart على الأنسولين النظامي لهذا الاستطباب⁽⁵⁴⁾.

إن طريقة التسريب الوريدي المثلى للأنسولين ينبغي أن تحقق الشروط التالية⁽⁸¹⁻⁸²⁾:

- نجاعة وفعالية مع أقل اختطار لحدوث نقص سكر الدم.
- أن تتميز بديناميكية عالية بحيث تُضمّن معدّل التغير في غلو كوز الدم في تعديل الجرعة، وتراعي إستجابة المريض الفردية للأنسولين.
- سهولة الوصف والتطبيق في جميع أجنحة المشفى بما في ذلك أجنحة المشفى العامة (خارج وحدة العناية المركزة).
- مجدية اقتصادياً.
- تتوافق مع مراقبة حذرة ومتكررة لغلو كوز الدم.

هناك العديد من الخوارزميات التي طُوّرت للاستخدام الوريدي للأنسولين والمتوفرة للتطبيق السريري.

يمكن تدبير فرط سكر الدم عند بعض المرضى بشكل آمن بإعطاء الأنسولين تحت الجلد⁽⁸¹⁾.

5-5-1- مراقبة غلوكوز الدم في وحدة العناية المركزة:

يتطلب الإعطاء الوريدي للأنسولين مراقبة ذات تواتر عالي لغلوكوز الدم. يعتمد تواتر مراقبة غلوكوز الدم على خوارزمية الإعطاء الوريدي للأنسولين المطبق في المستشفى. في أغلب الأحيان، تُجرى مقاييسات غلوكوز الدم كل ساعة مع تعديل تجريع الأنسولين حتى الوصول إلى ثبات في مستويات الغلوكوز في الدم لمدة 6-8 ساعات، ومن ثم يمكن إنقاص تواتر المراقبة إلى كل ساعتين إلى ثلاث ساعات⁽⁵⁴⁾.

5-5-2- الانتقال من الأنسولين الوريدي IV إلى الأنسولين تحت الجلد SC:

عادةً ما يتم الاستمرار بإعطاء الأنسولين وريدياً طوال فترة خضوع المريض للتهوية الميكانيكية mechanical ventilation، وتحديد السوائل volume resuscitation، والمعالجة بارتفاعات التوتر الوعائية vasopresors والدعم التغذوي (التغذية الوريدية أو المعوية). عندما تبدأ حالة المريض بالتحسُّن ويبدأ بتناول وجبات منتظمة يتم نقله إلى خارج وحدة العناية المركزة، كما ويتم نقله من الأنسولين الوريدي IV إلى الأنسولين تحت الجلد SC لتفادي تراجع ضبط الغلوكوز⁽⁸³⁾.

للحفاظ على مستويات فعالة من الأنسولين في الدم، من الضروري أن يتم إعطاء الأنسولين قصير أو سريع التأثير تحت الجلد قبل 1-2 ساعة من إيقاف الأنسولين الوريدي. أما بالنسبة للأنسولين متوسط أو مديد التأثير فينبغي أن يُعطى قبل 2-3 ساعات من إيقاف تسريب الأنسولين وذلك لتجنب حدوث فرط سكر الدم خلال فترة الانتقال هذه⁽⁸¹⁾⁽⁸⁴⁾، وغالباً ما يُستدل بمتطلبات المريض من الأنسولين الوريدي (في حال ثباتها) في تحديد جرعة المريض من الأنسولين تحت الجلد⁽⁸⁵⁾.

5-6-6- تدبير فرط سكر الدم خارج وحدة العناية المركزة:

تُستخدم أنظمة الأنسولين المُعطاة تحت الجلد عند المرضى الذين تم تخريجهم من وحدة العناية المركزة⁽⁵⁸⁾.

تتضمن الخيارات المتوفرة لتدبير فرط سكر الدم وداء السكري خارج وحدة العناية المركزة إما استخدام مدرج الأنسولين الإنزلاقي (Sliding Scale Insulin (SSI) الذي يستخدم غالباً الأنسولين النظامي قصير التأثير، أو استخدام نظام الأنسولين القاعدي Basal-bolus Insulin (BBI)، والذي يُستخدم فيه إما مستعلق الأنسولين المتجانس NPH مع الأنسولين النظامي، أو مضاهئات الأنسولين مديدة التأثير مع مضاهئاته سريعة التأثير⁽⁵²⁾.

5-6-6-1- مدرج الأنسولين الإنزلاقي (Sliding Scale Insulin (SSI):

يعد المدرج الإنزلاقي للأنسولين SSI المقاربة العلاجية الأكثر شيوعاً واستخداماً لضبط سكر الدم في المستشفيات سواءً لدى السكريين أو غير السكريين خارج وحدة العناية المركزة، نظراً لكون تطبيقه بسيطاً ومريحاً بالنسبة لمقدمي الرعاية الصحية. شمل استخدام نظام SSI في إحدى الدراسات 61% من مرضى السكري المقبولين في المستشفيات بأدواء مختلفة⁽⁸⁶⁾، وفي دراسة أخرى تبين أن معظم المرضى في المستشفيات تتم معالجتهم بنظام SSI، وأن نظام BBI يوصف فقط عند أقل من نصف المرضى⁽⁸⁷⁾.

عادة ما يؤدي الخوف من حدوث نقص سكر الدم إلى ممارسة سريرية غير ملائمة تتضمن إيقاف العلاج السابق الخافض لغلوكوز الدم الذي كان يتناوله المريض قبل القبول في المستشفى والمباشرة بإعطاء مدرج الأنسولين الإنزلاقي، تلك الممارسة التي تكون ذات نجاعة علاجية محدودة⁽⁸⁸⁾.

يتكوّن هذا النظام من أنسولين نظامي regular insulin أو من مضاهئات الأنسولين سريعة التأثير rapid insulin analogues التي تعطى بعددٍ من الوحدات تُحسب اعتماداً على قيم غلوكوز الدم لدى المريض التي يتم قياسها كل 4-6 ساعات، واعتماداً على شدة حالته.

تشمل ميزات نظام الأنسولين الإنزلاقي التي تجعل استخدامه مفضلاً وشائعاً في المستشفيات كلا من (89):

- الاستخدام والتطبيق المريح.
- بساطة النظام الجرعي.
- سرعة البدء بالمعالجة.
- سهولة تطبيق هذا النظام العلاجي وتعميمه في مختلف أجنحة المستشفى الطبية والجراحية.
- لا يتطلب الرجوع إلى الطبيب المختص بما يتعلق بتجريب الأنسولين اللازم.

إلا أن المعالجة بهذا النظام لا تبدأ في أغلب الحالات إلا بعد أن تتجاوز قيم سكر الدم 200 ملغ/دل⁽⁸⁵⁾، إذ يعد هذا النظام نظام تفاعلي ارتكاسي reactive يعالج الحالة بعد حدوثها عوضاً عن منع حدوثها، الأمر الذي يسمح باستمرار الحالة لفترة أطول بدون أي تدخل علاجي ويؤدي إلى تقلب كبير في مستويات الغلوكوز في الدم⁽⁹⁰⁾؛ وقد أظهرت الدراسات ارتباط هذه التقلبات الحادة في تراكيز الغلوكوز بالوفيات عند المرضى ذوي الأدوية الحرجة، بشكل مستقل عن تركيز الغلوكوز الوسطي⁽⁴⁴⁾.

كما أن هذا النظام العلاجي لا يؤمن أنسولين قاعدي، إذ لا يحتاج المرضى المقبولين في المستشفيات والمعانين من فرط سكر الدم الكُرْبِي إلى الأنسولين بعد الأكل postprandial فقط، وإنما أيضاً إلى الأنسولين القاعدي لضبط غلوكوز الدم بين الوجبات وخلال الليل⁽⁸⁵⁾. كما ولا يأخذ هذا النظام بعين الاعتبار حمية المريض (من حيث النوع والكمية)، وسمات المريض الخاصة به (كالوزن)، أو تاريخ الأنسولين عند المريض (من حيث استخدامه سابقاً أو من حيث حساسية المريض للأنسولين ومقاومته له، ومدى تغير هذه المقاومة خلال الداء الحاد)⁽⁹¹⁾.

تنص التوصيات الحديثة لتدبير فرط سكر الدم في المستشفى على تجنب استخدام مدرج الأنسولين الإنزلاقي كطريقة وحيدة لضبط الحالة عند مرضى السكري⁽⁵⁵⁾. وفي بحث شمل 52 دراسة ومراجعة سريرية عن استخدام SSI في المستشفى منذ عام 1966 حتى عام 2003 أظهرت جميع هذه الدراسات عدم ملائمة هذا النظام العلاجي لضبط غلوكوز الدم عند مرضى السكري في المستشفيات⁽⁹⁰⁾، وبأن مخاطر استخدامه تتغلب على حسناته⁽⁸⁵⁾.

حيث أُكِّدَت الدراسات الاسترجاعية وغير المعشَّاة أن مدروج الأنسولين الإنزلاقي يرتبط بزيادة في حالات فرط سكر الدم ونقص سكر الدم مع فترة استشفاء أطول length of stay LOS⁽⁹⁰⁾؛⁽⁹²⁾ وفي دراسة أقران استباقية كبيرة أُجريت على 171 مريض سكري عولجوا بمدروج الأنسولين الإنزلاقي ، أظهر استخدام نظام SSI ارتفاع احتمال حدوث فرط سكر الدم إلى ثلاثة أضعاف، كما شوهد نقص سكر الدم في 23% من المرضى، مع بقاء جرعة الأنسولين في هذا النظام كما هي بدون تعديل طوال فترة الاستشفاء على الرغم من عدم تحقيق ضبط جيد لمستويات غلوكوز الدم⁽⁹³⁾.

تتم مقايسة غلوكوز الدم عند استخدام مدروج الأنسولين الإنزلاقي قبل الوجبات وقبل النوم إن كان المريض يتناول وجباته بشكل طبيعي، أو كل ست ساعات إن كان المريض لا يتناول شيئاً عبر الفم NPO، وكل 4-6 ساعات في حال استخدام مضاهئات الأنسولين قصيرة التأثير عوضاً عن الأنسولين النظامي⁽³⁾.

2-6-5- نظام الأنسولين القاعدي (BBI) Basal-bolus Insulin:

توصي الجمعية الأمريكية للداء السكري والجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصم باعتماد نظام الأنسولين القاعدي (BBI) Basal\Bolus Insulin لضبط فرط سكر الدم عند المرضى الذين تم تخريجهم من وحدة العناية المركزة⁽³⁾.

يتألف هذا النظام من ثلاث مكونات رئيسية:

1- الأنسولين القاعدي basal insulin: لتثبيط استحداث السكر الكبدي خارج أوقات الطعام وخلال الليل.

2- الأنسولين التغذوي nutritional insulin: يُعطى قبل الوجباتِ الطعامية للسيطرة على غلوكوز الدم بعد الوجبات.

3- الأنسولين التصحيحي correction insulin أو supplemental insulin: لضبط الزيادة المفاجئة وغير المتوقعة في غلوكوز الدم، حيث يؤمّن التعديل المطلوب على تجريع

الأنسولين بما يتناسب مع حساسية المريض له، حيث تضاف إلى جرعة الأنسولين المحسوبة للمريض والمقسمة إلى جرعة قاعدية وتغذوية⁽⁹¹⁾.

يمكن تأمين كل مكُون من هذه المكونات بواحد من منتجات الأنسولين المتعددة التي تختلف بسرعة وفترة تأثيرها، وذلك بما يعتمد على ما يتوفر في كل مستشفى من هذه المنتجات⁽⁵⁸⁾.

يهدف استخدام نظام الأنسولين القاعدي إلى منع حدوث فرط سكر الدم، فهو نظام استباقي proactive بعكس مدروج الأنسولين الإنزلاقي الذي يُعنى بتدبير فرط سكر الدم بعد حدوثه⁽⁸⁴⁾.

أثبتت الدراسات نجاعة ومأمونية نظام الأنسولين القاعدي عند مرضى السكري من النمط الثاني أو مرضى السكري المكتشف حديثاً، سواءً عند مرضى الجراحة أو المرضى في أجنحة المستشفى الطبية الأخرى خارج وحدة العناية المركزة⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

يحاكي نظام الأنسولين القاعدي BBI الإفراز الطبيعي للأنسولين في الجسم. يُستخدم لتعويض الأنسولين القاعدي المفرز بين الوجبات وخلال الليل إما الأنسولين متوسط التأثير (NPH) الذي يعطى مرتين يومياً، أو الأنسولين مديد التأثير (glargine أو detemir) اللذان لا يملكان ذروة لتركيزهم في الدم ويكونان الأقرب للإفراز الطبيعي القاعدي للأنسولين في الجسم ويمكن أن يُعطيا مرة واحدة يومياً. أما لتغطية متطلبات الأنسولين بعد الوجبات يستخدم الأنسولين النظامي قصير التأثير regular insulin أو مضاهئات الأنسولين سريعة التأثير (glulisine أو lispro أو aspart) بما يتناسب مع توقيت الوجبات. أما الأنسولين التصحيحي فيُقصد به الأنسولين النظامي أو الأنسولين سريع التأثير الذي يُعطى كجرعة إضافية مع الأنسولين الأكلية عندما تكون قيم غلوكوز الدم أعلى من المستويات الهدفية عند مفايسته قبل الوجبات وعند النوم أو كل 4-6 ساعات⁽⁵⁵⁾.

يعتبر الانتظار لعدة أيام لتقدير متطلبات الأنسولين عن طريق نظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي ممارسة سريرية سيئة ينبغي أن يتم التخلي عنها عند المرضى الذين يكون غلوكوز الدم لديهم أعلى من القيم الهدفية بشكل كبير⁽⁹⁷⁾.

غالباً ما يحتاج العديد من المرضى إلى تعديل يومي مستمر في جرعة الأنسولين حتى الوصول إلى ضبط جيد لغلوكوز الدم ومنع حدوث نقص سكر الدم، حيث غالباً ما يتم رفع جرعة الأنسولين

القاعدي عندما تكون هناك حاجة للأنسولين التصحيحي قبل معظم الوجبات، وعندما يلاحظ أن قيم جلوكوز الدم تكون مرتفعة دائماً في وقت معيّن، يتم تعديل جرعة الأنسولين الأكلية السابقة لهذا القياس⁽⁹⁸⁾.

لا يمكن اعتماد جرعة واحدة لجميع المرضى. حيث تكون جرعة المرضى ذوي القصور الكلوي أقل من المعتاد (0.3 وحدة/كغ/اليوم عوضاً عن 0.5 وحدة/كغ/اليوم). كذلك ينبغي أن تُنقّص الجرعة عند المرضى الكبار في السن والمرضى النحيلين⁽⁵²⁾.

يتطلب تطبيق نظام الأنسولين القاعدي وضع بروتوكولات مقيّسة تتماشى مع التوجيهات العالمية، حيث يعتمد نجاح مثل هذه البروتوكولات على تعاون أفراد الطاقم الطبي ذوي الاختصاصات المتعددة في المستشفى من أطباء وصيادلة وممرضات لوضع وتنفيذ هذه البروتوكولات وإجراء أي تعديل عليها في حال اقتضت الحاجة⁽⁹⁹⁾.

6- نقص سكر الدم Hypoglycemia:

يعد نقص سكر الدم أهم المضاعفات التي قد تنتج عن المعالجة بالأنسولين. يؤدي الخوف من نقص سكر الدم إلى تجريع غير كافي من الأدوية الخافضة للسكر، وخاصة عند المرضى المعالجين بالأنسولين⁽¹⁰⁰⁾، حيث يعتبر نقص سكر الدم أحد أهم العوامل التي تقف عائقاً أمام تحقيق ضبط جيد لجلوكوز الدم في المستشفيات⁽¹⁰¹⁾. يمكن أن يساهم الخوف من حدوث نقص سكر الدم في الوصف غير الكافي للعلاج المجدول لداء السكري أو الاعتماد غير الملائم على مدروج الأنسولين الإنزلاقي sliding scale insulin كمعالجة أحادية⁽⁹³⁾⁽¹⁰²⁾.

يعرف نقص سكر الدم كأبي قيمة لجلوكوز الدم أقل من 70 ملغ/دل، أما نقص سكر الدم الشديد severe hypoglycemia عند مرضى المستشفيات فيعرّف بكونه أي قيمة لجلوكوز الدم أقل من 40 ملغ/دل. كما في فرط سكر الدم، يترتب على نقص سكر الدم عند المرضى الداخليين نتائج ضائرة قصيرة أو طويلة الأمد. لذلك كان التشخيص السريع ومعالجة نقص سكر الدم الخفيف إلى

المتوسط (40 - 69 ملغ/دل) ضرورة لمنع تدهور الحالة إلى حالة أكثر شدة يترتب عليها نتائج ضائرة هامة⁽³⁾.

تكون الوقاية من نقص سكر الدم وتدييره في حال حدوثه عند المرضى المقبولين في المستشفيات محط اهتمام متخصصي الرعاية الصحيّة، وغالباً ما تتم موازنة خيار تدبير فرط سكر الدم مع اختطار حدوث نقص سكر الدم، يمكن لهذا الأمر أن يشكّل تحدياً في المستشفيات للعديد من الأسباب، أهمها العدد الكبير من المرضى المعانين من فرط سكر الدم، وتغيّر حدّة وشدّة المرض عند المرضى خلال فترة الإستشفاء، والمدخول غير المتوقع من الحريرات خلال هذه الفترة⁽¹⁰³⁾. ومع ذلك، يمكن أن يتم منع وتصحيح العديد من نوب نقص سكر الدم قبل حدوث هبوط شديد في غلوكوز الدم، وذلك من خلال الانتباه للعوامل التي قد تساهم في حدوثه⁽¹⁰³⁾.

هناك العديد من عوامل الاختطار لحدوث نقص سكر الدم في المستشفيات. يمكن للمرضى السكريين وغير السكريين أن يعانون من نقص سكر الدم في المستشفى الذي يكون مرتبطاً مع تغيير في الحالة التغذوية، أو مع فشل القلب، أو أمراض الكلية و الكبد، أو الأورام، أو الإنتانات. كما تتضمن عوامل الاختطار الأخرى لنقص سكر الدم عوامل دوائية كالإنقاص المفاجئ لجرعة القشرانيات السكرية، أو تبدل في قابلية المريض للإبلاغ عن الأعراض إن حدثت، أو تناقص المدخول الفموي oral intake، أو القيء emesis، أو تغيير حالة المريض التغذوية إلى الحالة حيث لا يتناول تغذية عبر الفم، (NPO status (Nil per os) nothing by mouth)، أو توقيت غير ملائم لإعطاء الأنسولين قصير short-acting أو سريع التأثير rapid-acting بما يتناسب مع توقيت الوجبات، أو تناقص في معدّل إعطاء الدكستروز dextrose الوريدي، أو المقاطعة غير المتوقعة للإطعام المعوي enteral feeding أو التغذية الوريدية parenteral nutrition⁽³⁷⁾⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾.

لذلك تنص التعليمات الناظمة للممارسة السريرية لجمعية الغدد الصم بتطبيق بروتوكول مُقيّس standardized protocol لمعالجة نقص سكر الدم معمم على كل المستشفى ويتم البدء بتطبيقه من قبل طاقم التمريض، وذلك لتأمين معالجة فورية لأي حالة نقص سكر دم يتم ضبطها معرفةً بقيم لغلوكوز الدم أقل من 70 ملغ/دل⁽⁵⁵⁾.

الباب الثاني: هدف البحث

هدف البحث :Aim of the Study

✓ بينت الدراسات ارتباط فرط سكر الدم عند مرضى السكري من النمط الثاني في المستشفيات بمحصلة سريرية سيئة و بزيادة نسبة المراضة والوفيات والنفقات المترتبة على الرعاية الطبية.

✓ على الرغم من أن هناك العديد من الدراسات لا تدعم استخدام مدرج الأنسولين الإنزلاقي في تدبير السكري، إلا أن هذه الطريقة لا تزال المقاربة الأكثر استخداماً لضبط هذه الحالة عند المرضى المقبولين في المستشفيات، وذلك على الرغم من توفر العديد من الدراسات التي تربط استخدام هذا النظام العلاجي للأنسولين بمحصلة سريرية سيئة عند المرضى في المستشفيات وسواءً كانوا مرضى سكريين مشخصين سابقاً أو أن السكري شُخص أثناء وجودهم في المستشفى.

✓ لذلك كان الهدف من البحث اعتماد الطريقة الأنجع والأكثر أماناً لضبط حالات فرط سكر الدم عند مرضى السكري من النمط الثاني في المستشفيات بما يتناسب مع التوصيات العالمية المقترحة، وذلك من خلال تقييم ومقارنة نجاعة ومأمونية البروتوكولات المتبعة في ضبط هذه الحالة والمستخدمه في المستشفيات السورية التي أجريت فيها الدراسة (مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة) وعلى مرضى سوريين.

الباب الثالث: الدراسة العملية

1. المواد و الطرائق **Materials and Methods**:

1-1- تصميم الدراسة **Study Design**:

دراسة استباقية معشاة متعددة المراكز randomized prospective multicentral study أجريت على مرضى السكري من النمط الثاني المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية وشعبة الجراحة العامة والمعانين من فرط سكر دم عند القبول. أجريت الدراسة في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة. تم الحصول على موافقة (لجنة أخلاقيات البحث العلمي) في كلية الصيدلة - جامعة دمشق لإجراء هذه الدراسة.

1-2- أفراد الدراسة:

تم اختيار عينة الدراسة وفقاً لمعايير الاشتمال والاستبعاد التالية:

- معايير الاشتمال:
- مرضى بالغون من كلا الجنسين بأعمار أكبر من 18 سنة.
- مرضى مصابون بداء السكري من النمط الثاني ومقبولون في المستشفى بأدواء حادة وحرارة.
- فترة الإستشفاء المتوقعة لا تقل عن 48 ساعة.

● معايير الاستبعاد:

- مرضى السكري من النمط الأول Type1 Diabetes.
- مرضى السكري من النمط الثاني المعالجين بالأنسولين قبل القبول في المستشفى.
- المرضى المتناولون للأدوية التي تسبب ارتفاع غلوكوز الدم كتأثير جانبي (مثل القشرانيات السكرية بجرعات عالية، وبعض الأدوية المثبطة للمناعة).
- المرضى الموضوعون على التغذية الوريدية Parenteral Nutrition (PN) أو التغذية المعوية Enteral Nutrition (EN).
- مرضى القصور الكلوي.
- مرضى القصور الكبدي.
- مرضى التليف الكيسي Cystic Fibrosis.
- المرضى المصابون بورم في البنكرياس أو التهاب البنكرياس.
- النساء الحوامل.
- النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (P.C.O.S).

3-1- طرائق الدراسة:

1. مقابلة أفراد الطاقم الطبي في المستشفى للوقوف على الطرائق والمقاربات العلاجية المتبعة في كشف وتدبير فرط سكر الدم في المستشفيات.
2. مراجعة سجلات المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية وشعبة الجراحة العامة لتحديد الجمهرة المحققة لمعايير الاشتمال.
3. إجراء مقابلات مباشرة مع المرضى المحققين لمعايير الاشتمال والحصول على موافقتهم المستنيرة بعد إطلاعهم على البحث وشرح جوانبه المختلفة متضمنة المقاييس المخبرية التي سيخضع لها المرضى.

4. ملء استمارة خاصة تشمل بنود البحث الأساسية وتغطي جوانبه المختلفة.
5. إخضاع المرضى المشاركين بالدراسة لفحص الخضاب الغلوكوزي HbA1c.
6. توزيع المرضى المحققين لشروط الدراسة عشوائياً إلى مجموعتين بحيث تخضع المجموعة الأولى لنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI، وتخضع المجموعة الثانية لنظام الأنسولين القاعدي BBI.
7. مراقبة قيم غلوكوز الدم وغيره من المتثابتات المصلية والسريرية الأخرى لتقييم نجاعة ومأمونية المعالجة لدى جمهورتي الدراسة.

4-1- المتثابتات السريرية والمخبرية المقاسة:

1-4-1- المتثابتات السريرية:

- النبض والضغط الدموي.
- فترة الاستشفاء.
- مراقبة أعراض نوب انخفاض سكر الدم Hypoglycemia.
- مراقبة حدثيات الإنتان وغيرها من المضاعفات المختلفة (كالمشاكل القلبية الوعائية والقصور الكلوي).

1-4-2- المتثابتات المخبرية:

- قياس غلوكوز الدم.
- قياس الخضاب الغلوكوزي A1c لدى قبول المرضى في المستشفى.
- معايرة البولة والكرياتينين (لمراقبة وظائف الكلية).
- معايرة شوارد الدم وخاصة البوتاسيوم والصوديوم.

5-1- حجم عينة الدراسة:

تمت مراجعة ملفات 420 مريض في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة في دمشق خلال الفترة الواقعة ما بين 2014/11/23 إلى 2015/5/25، وذلك لتحديد الجهرة المحققة لمعايير الاشتمال.

تم استبعاد 349 مريض لوجود أحد معايير الاستبعاد المذكورة سابقاً.

حقق 71 مريضاً معايير الاشتمال، لكن رفض 19 مريض منهم المشاركة في الدراسة.

بلغ إجمالي المرضى الذين شملتهم هذه الدراسة 52 مريضاً محققين لمعايير الاشتمال. تم توزيع المرضى توزيعاً معشياً إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: تضمنت 27 مريض خضعوا للمعالجة بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI.

المجموعة الثانية: تضمنت 25 مريض خضعوا للمعالجة بنظام الأنسولين القاعدي BBI.

6-1- بروتوكولات نظامي المعالجة:

1-6-1- بروتوكول المعالجة بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI:

تمت المعالجة بهذا النظام بحيث يتم تعويض وحدة أنسولين نظامي واحدة لكل ارتفاع 10 ملغ/دل من غلوكوز الدم عن القيمة 180 ملغ/دل.

يبدأ التعويض حين تتجاوز قيم غلوكوز الدم في شعبة الجراحة العامة 200 ملغ/دل، وحين تتجاوز قيمه في وحدة العناية المركزة القلبية قيمة 250 ملغ/دل.

يوصى بالألا تتجاوز جرعة الأنسولين النظامي التي تعطى ليلاً 5 وحدات، وذلك لتجنب حدوث نقص سكر الدم hypoglycemia خلال الليل.

1-6-2- بروتوكول المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي BBI:

تُحسب جرعة الأنسولين الكلية اليومية Total Daily Dose في هذا النظام بالاعتماد على قيمة غلوكوز الدم عند المريض (إن كانت أقل أو أكثر من 200 ملغ/دل)، وبالاعتماد على وزن المريض، بحيث يُعطى 0.4 وحدة/كغ/اليوم إن كان غلوكوز الدم أقل من 200 ملغ/دل، و 0.5 وحدة/كغ/اليوم إن كان غلوكوز الدم أكبر من أو يساوي 200 ملغ/دل.

تُعطى نصف هذه الجرعة بشكل NPH (أنسولين قاعدي متوسط التأثير)، ويعطى نصفها الآخر بشكل أنسولين نظامي regular Insulin (أنسولين تغذوي قصير التأثير).

تقسم بدورها كل من جرعة الأنسولين القاعدي وجرعة الأنسولين التغذوي إلى نصفين، حيث يعطى 50% من كليهما مرتان يومياً: صباحاً قبل وجبة الإفطار، ومساءً قبل وجبة العشاء.

توقف المعالجة بالأنسولين التغذوي قبل وجبة معينة إن لم يكن المريض سيتناولها.

أما بالنسبة للأنسولين التصحيحي أو التكميلي فيُتبع لإعطائه نفس البروتوكول المستخدم في مدرج الأنسولين الإنزلاقي (تعويض وحدة أنسولين واحدة لكل زيادة 10 ملغ/دل عن قيمة الغلوكوز 180 ملغ/دل إن تجاوز غلوكوز الدم 200 ملغ/دل).

تؤخذ الملاحظات التالية بعين الاعتبار عند إعطاء الأنسولين التصحيحي:

- تضاف جرعة الأنسولين التصحيحي مع أنسولين قبل الوجبات لتعديل أي زيادة في قيم غلوكوز الدم.
- ينبغي تعديل جرعات الأنسولين التصحيحي وفقاً لحساسية المريض للأنسولين (غالباً ما يكون المريض النحيل والكبير في السن أكثر حساسيةً للأنسولين، بعكس المريض البدين الذي تزداد عنده مقاومة الأنسولين).
- من المتوقع تعديل جرعة الأنسولين مديد التأثير (NPH) بمقدار 10-20% كل 1-2 يوم، وتعديل جرعة الأنسولين سريع التأثير (النظامي) التغذوي قبل الوجبات والتصحيحي بمقدار 1-2 وحدة كل 1-2 يوم، إلا إن عانى المريض من ارتفاع غلوكوز

دم شديد sever hyperglycemia أو تطور لديه انخفاض غلوكوز الدم hypoglycemia.

- إذا تكررت الحاجة للأنسولين التصحيحي وبشكل كبير يفضل زيادة جرعة الأنسولين الكلية في اليوم التالي.

1-6-3- مراقبة غلوكوز الدم:

تمت مراقبة غلوكوز الدم عند استخدام كلا النظامين كل ست ساعات (6 صباحاً، 12 ظهراً، 6 مساءً، 12 ليلاً).

1-6-4- القيم الهدفية لغلوكوز الدم التي ينبغي تحقيقها:

- غلوكوز دم على الريق > 140 ملغ/دل
- غلوكوز دم عشوائي > 180 ملغ/دل.

1-7- جمع العينات:

تم جمع عينات الدم من كافة المرضى بعد موافقتهم على المشاركة في الدراسة للقيام بتحليل الخضاب الغلوكوزي HbA1c.

تم جمع العينات على أنبوب EDTA للحصول على الدم الكامل من أجل مقايسة الخضاب الغلوكوزي، وتم الحفظ في البراد بدرجة حرارة (+2 - +8) لمدة 7 أيام كحد أقصى.

8-1- المعالم المدروسة:

تم تقسيم المعالم الأساسية المدروسة إلى معالم سريرية ومعالم مخبرية.

1-8-1- المعالم السريرية:

• منسب كتلة الجسم BMI:

تم تقييم وزن المريض اعتماداً على منسب كتلة الجسم BMI الذي يتم حسابه بقسمة وزن المريض مقدرًا بالكيلوغرام على مربع طول المريض مقدرًا بالمتراً.

ووفقاً لقيمة BMI تم توزيع المرضى إلى ثلاث مجموعات:

ذوي وزن طبيعي: عندما تكون قيمة BMI بين 18.5 - 24.9.

زائدي الوزن: عندما تكون قيمة BMI بين 25 - 29.9.

بدنينين: عندما تكون قيمة BMI أكبر من 30.

1-8-2- المعالم المخبرية:

• الخضاب الغلوكوزي HbA1c:

المبدأ:

تعتمد طريقة مقايسة الخضاب الغلوكوزي على تكنولوجيا المقايسة المناعية التلقية fluorescence immunoassay، وعلى وجه الخصوص طريقة الكشف المناعي التنافسي competition immune-detection.

تعتمد الطريقة على إضافة الدم الكامل إلى مزيج من وقاء حال للدم hemolysis buffer ووقاء كاشف detection buffer، مما يؤدي إلى انحلال الكريات الحمر. ثم يتم وضع هذا المزيج الحاوي على الخضاب الغلوكوزي HbA1c المتحرر من الكريات الحمر المنحلة، إضافةً إلى ببتيدات الخضاب الغلوكوزي HbA1c الموسومة بالتألق في الوقاء الكاشف في بئر العينة في الخرطوشة cartridge. يهاجر المزيج بعد ذلك عبر مطرس من النتروسيليلوز nitrocellulose matrix في شريط الاختبار عن طريق الفعل الشعري. يتنافس الخضاب الغلوكوزي الناتج من عينة الدم مع ببتيدات الخضاب الغلوكوزي الموسومة بالتألق على مواقع الارتباط على أزداد الخضاب الغلوكوزي المثبتة على مطرس النتروسيليلوز. كنتيجة لذلك، فإن التراكيز العالية من الخضاب الغلوكوزي تعطي إشارة تألق أضعف من ببتيدات الخضاب الغلوكوزي. يتم تفسير الإشارة وتقرأ النتيجة على قارئ جهاز i-CHROMA™ بالنسبة المئوية.

التركيب:

تم استخدام عتيده من شركة Boditech Med Incorporated واستخدم جهاز i-CHROMA™.

تتألف عتيده الخضاب الغلوكوزي HbA1c من i-CHROMA™ من خرطوشة cartridge، ووقاء الكشف detection buffer، والوقاء الحال للدم hemolysis buffer.

- تحتوي الخرطوشة على أزداد anti-HbA1c فأرية وحيدة النسيلة وعلى أزداد IgG أرنبية مثبتة على خطوط الاختبار والضبط test and control lines للشريط، على التوالي. تحفظ الخراطيش بدرجة حرارة الغرفة.
- يحتوي وقاء الكشف على ببتيده HbA1c موسوم بالتألق، و أزداد IgG أرنبية موسومة بالتألق، و (BSA) bovine serum albumin كمتبته و soduim azide كمادة حافظة في (PBS) phosphate buffered saline. يحفظ

الوقاء بدرجة حرارة من 2-8 درجة مئوية بعيداً عن الضوء المباشر من أجل الحفاظ على فعالية مادة الفلورة.

- الوقاء الحال للدم: يكون الوقاء الحال للدم موزّع بشكل مسبق بشكل فردي في أنابيب صغيرة ويتألف من عامل فعال على السطح شرجبي. يحفظ الوقاء بدرجة حرارة الغرفة.

- شريحة الكترونية (ID-Chip) يوجد عليها منحني المعايرة الخاص بالطبخة.

يتم جمع الدم الكامل لإجراء الاختبار و يبقى ثابتاً لمدة 7 أيام بدرجة حرارة 2-8 درجة مئوية، و يستخدم EDTA كمانع تخثر.

طريقة العمل:

1. يجب أن تكون الخرطوشة ووقاء الكشف والوقاء الحال للدم والشريحة الالكترونية من نفس رقم الطبخة (LOT).
2. في حال كان تخزين الخرطوشة في البراد يتم نزع الغلاف الخارجي للخرطوشة ومن ثم الحضان لمدة لا تقل عن 30 دقيقة بحرارة 30 درجة مئوية في الحاضنة الجرثومية.
3. في حال كان تخزين الخرطوشة بحرارة الغرفة يتم نزع الغلاف الخارجي للخرطوشة ثم الحضان لمدة لا تقل عن 10 دقائق بحرارة 30 درجة مئوية في الحاضنة الجرثومية.
4. نأخذ من عبوة وقاء الكشف 100 ميكرو لتر ونضيفها في كبسولة الوقاء الحال للدم مع المزج الجيد (ثباتية وقاء الكشف مع الوقاء الحال للدم ساعة واحدة).
5. نأخذ 5 ميكرو لتر من الدم الكامل المسحوب على مانع تخثر EDTA أو من الإصبع مباشرة بالأنبوب الشعري حجم 5 ميكرو لتر ونضعها في كبسولة الوقاء الحال للدم.
6. يتم المزج بشكل جيد لمدة لا تقل عن 45 ثانية.
7. يُؤخذ من المزيج مباشرة بعد المزج 75 ميكرو لتر بشكل دقيق ويتم وضعها في الحجرة الصغيرة من الخرطوشة.
8. ثم يتم أخذ 150 ميكرو لتر من المزيج ونضعها في الحجرة البلورية مع الحذر من تشكيل فقاعات هوائية.

9. يتم حضن الخرطوشة بحرارة 30 درجة مئوية لمدة 12 دقيقة بالحاضنة الخاصة (i-chamber) ولا تستخدم حاضنة أخرى للحضن مثل الحاضنة الجرثومية.
10. بعد انتهاء الحضن يتم إدخال الخرطوشة إلى حجرة القياس، عندها وبشكل آلي يسحب غطاء حجرة التفاعل للخلف، ثم نقوم بقراءة الخرطوشة على الجهاز مباشرة حيث تظهر النتيجة على الشاشة.

القيم الطبيعية:

حسب الجمعية الأمريكية لداء السكري ADA:

- القيم الطبيعية normal values: $5.7 > \%$.
- ما قبل السكري prediabetes: $5.7 - 6.4 \%$.
- تكون قيمة الخضاب الغلوكوزي مشخصة لداء السكري في حال كان $6.5 \leq \text{HbA1c} \%$.

إن القيم التي تتجاوز هذه القيمة الحدية للخضاب الغلوكوزي تدل على ضبط سيء لغلوكوز الدم، مما يؤدي لحدوث العديد من مضاعفات داء السكري.

9-1- الدراسة الإحصائية:

1-9-1- هدف الدراسة الإحصائية:

تهدف الدراسة الإحصائية إلى تحديد الاختلافات المشاهدة في ضبط غلوكوز الدم بين جمهورتي الدراسة وذلك بقياس متوسط تراكيز الغلوكوز اليومية.

كما وتهدف أيضاً إلى تحديد الاختلافات بين جمهورتي الدراسة من حيث:

- تواتر حدوث فرط سكر الدم الشديد.
- تواتر حدوث نقص سكر الدم ونقص سكر الدم الشديد.
- الجرعة.
- فترة الإستشفاء.
- المضاعفات المشاهدة في المستشفى.

2-9-1- الاختبارات الإحصائية:

- تم تحليل البيانات باستخدام برنامج IBM-SPSS Statistics الإصدار 22.

- استخدمت لهذه الدراسة الأدوات الإحصائية التحليلية التالية:

- ❖ المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والمدى.
- ❖ التكرار Frequency والنسب المئوية.
- ❖ إختبار T-student المستقل independent t-test.
- ❖ إختبار كاي مربع Chi-square test.

- تمت الإستعانة ببرنامج GraphPad Prism الإصدار 5 لرسم بعض المخططات البيانية في الدراسة الإحصائية.

- اعتبر الفارق دال إحصائياً في حال كانت قيمة $P < 0.05$.

2- النتائج Results:

1-2- حجم العينة:

اشتملت الدراسة على 52 مريض سكري من النمط الثاني مقبولين في المستشفى في وحدة العناية المركزة القلبية وشعبة الجراحة العامة. تم توزيع المرضى بعد ذلك إلى مجموعتين. تضمنت المجموعة الأولى التي عولجت بمدرج الأنسولين الإنزلاقي 27 مريض (10 مرضى في وحدة العناية المركزة القلبية و17 مريض في شعبة الجراحة العامة)، بينما تضمنت المجموعة الثانية التي عولجت بنظام الأنسولين القاعدي 25 مريض (13 مريض في وحدة العناية المركزة القلبية و12 مريض في شعبة الجراحة العامة).

2-2- توصيف عينة الدراسة:

يوضح الجدول (1) المواصفات العامة لجمهرة الدراسة كاملة ومواصفات المرضى في مجموعتي المعالجة.

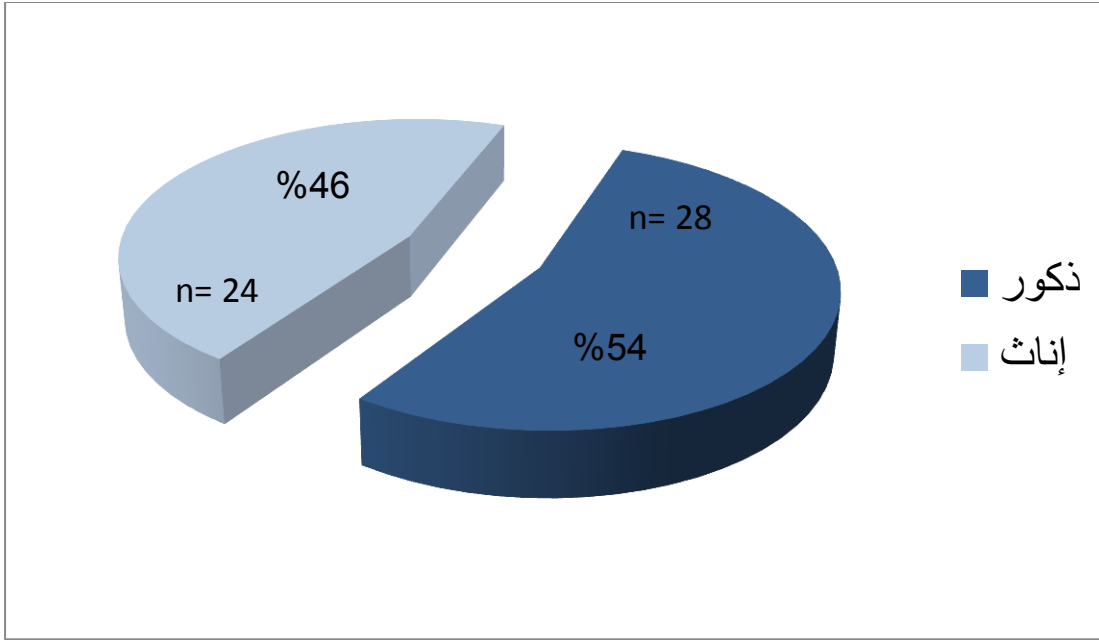
1-2-2- الجنس:

شملت جمهرة الدراسة (52 مريض) 28 ذكر و 24 أنثى. تضمنت المجموعة المعالجة بمدرج الأنسولين الإنزلاقي (27 مريض) 16 مريض من الذكور و 11 مريضة من الإناث، بينما تضمنت المجموعة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي (25 مريض) 12 مريض ذكر و13 مريضة أنثى.

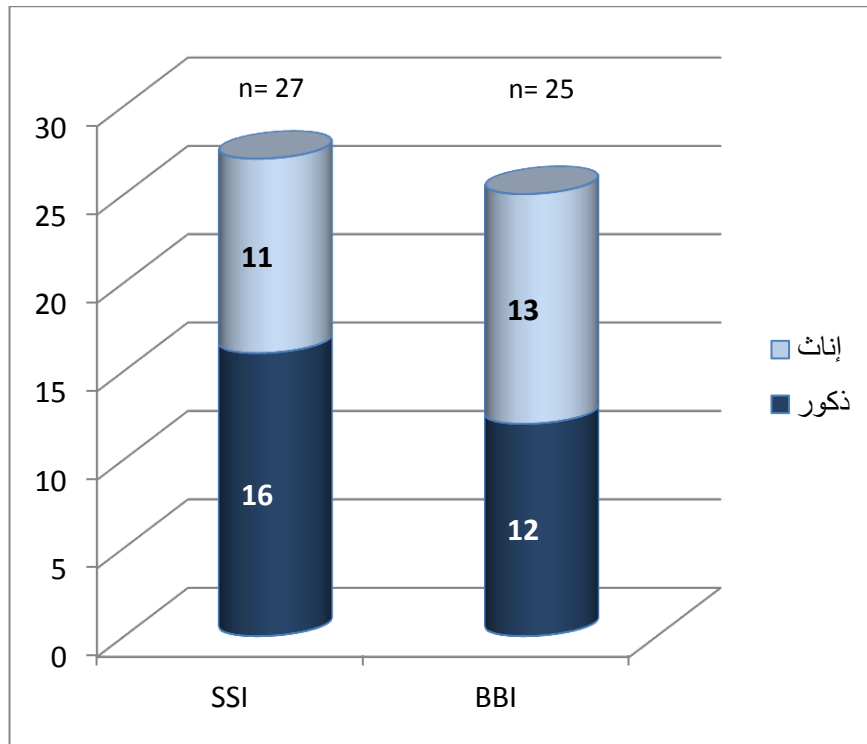
لم يكن هناك فرق يعتد به إحصائياً في توزيع المرضى حسب الجنس في مجموعتي المعالجة ($P=0.415$).

الجدول (1) توصيف عينة الدراسة.

P	BBI (n=25)	SSI (n= 27)	جمهرة الدراسة (n= 52)	المعلم المدروس
150.4	12 (48) 13 (52)	(59.3)16 (40.7)11	(53.8)28 (46.2)24	الجنس (%) n ذكور إناث
0.54	10.55 ± 61.04 83 - 46	11.08 ± 62.85 85 - 40	10.76 ± 61.98 85 - 40	العمر (سنوات) الوسطي (SD±) المجال
0.201	3.41 ± 26.28 33 - 18.8	2.73 ± 25.18 31 - 20.8	3.09 ± 25.71 33 - 18.8	منسب كتلة الجسم BMI الوسطي (SD±) المجال
0.1	91.20 ± 316.2	63.91 ± 279.78	79.67 ± 297.29	غلكوز الدم عند القبول (ملغ/دل) الوسطي (SD±)
0.097	2.46 ± 10.41	2.21 ± 9.32	2.37 ± 9.84	الخضاب الغلوكوزي (%) الوسطي (SD±)
0.94	0.2 ± 1.08	0.36 ± 1.08	0.29 ± 1.08	كرياتينين المصل (ملغ/دل) الوسطي (SD±)



الشكل (2) توزيع المرضى حسب الجنس في جمهرة الدراسة.

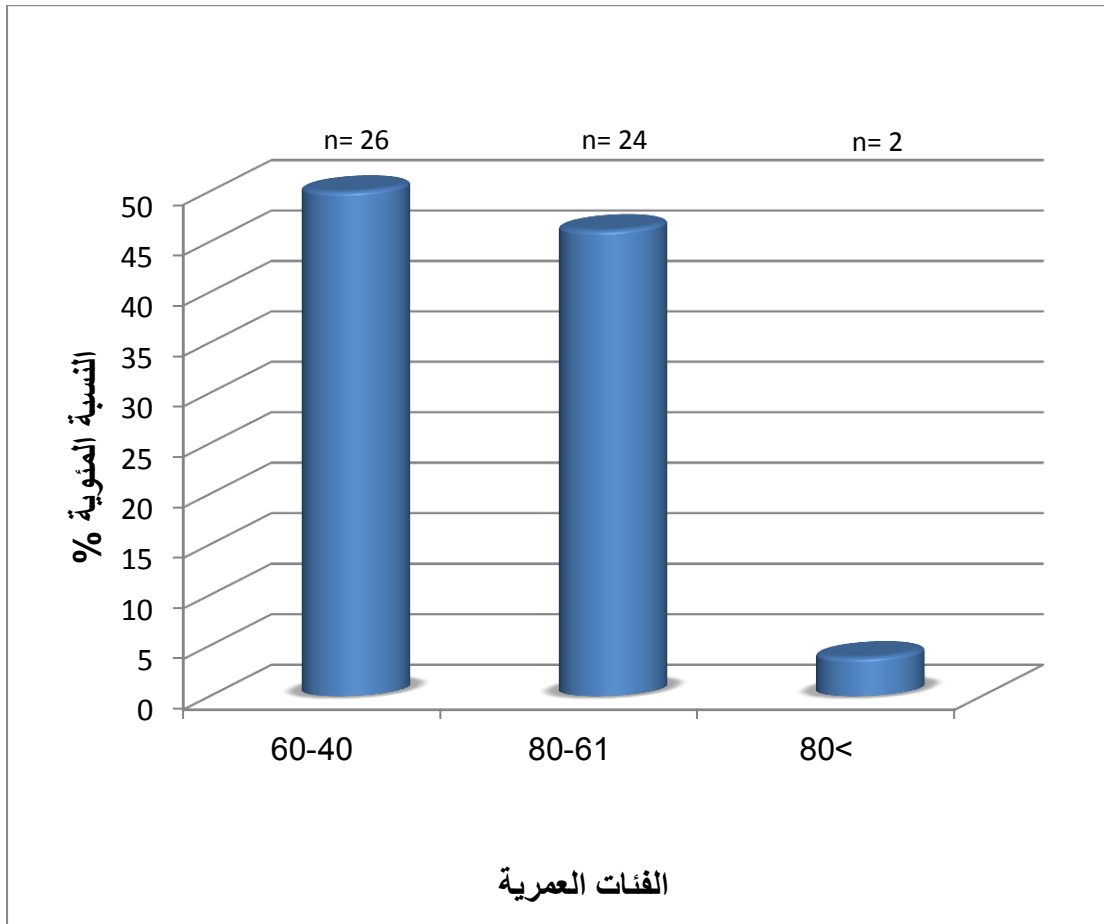


الشكل (3) توزيع المرضى حسب الجنس في مجموعتي المعالجة.

2-2-2- العمر:

تراوحت أعمار المرضى في جمهرة الدراسة ما بين 40-85 سنة حيث كان متوسط الأعمار \pm الانحراف المعياري 61.98 ± 10.76 سنة، ويوضح الشكل (4) توزع المرضى حسب العمر.

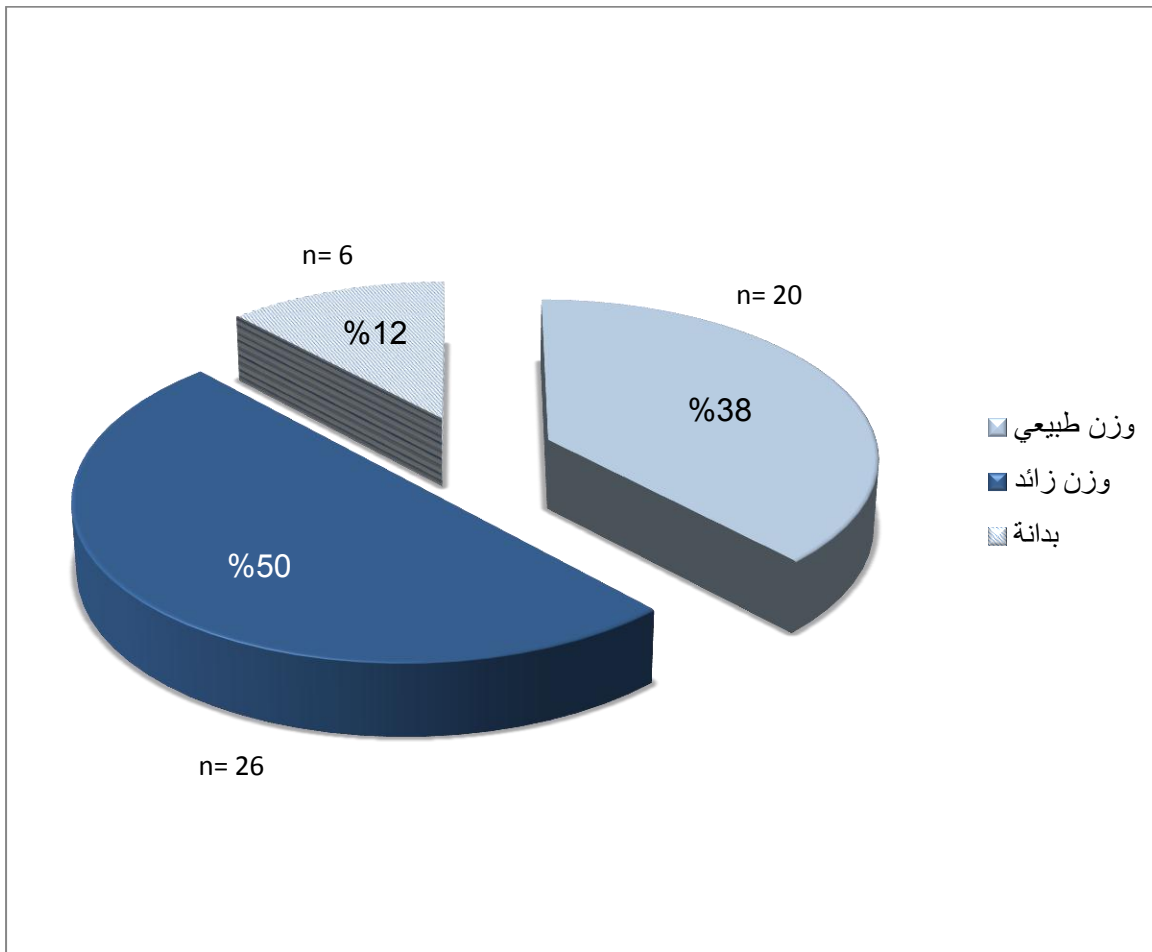
لم يكن هناك فوارق تذكر بين مجموعتي المعالجة من حيث العمر، حيث بلغ متوسط أعمار المجموعة المعالجة بمدرج الأنسولين الإنزلاقي 62.85 ± 11.08 ، ومتوسط أعمار المجموعة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي 61.04 ± 10.55 ، بدون وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين ($P= 0.54$)



الشكل (4) التوزع العمري لجمهرة الدراسة.

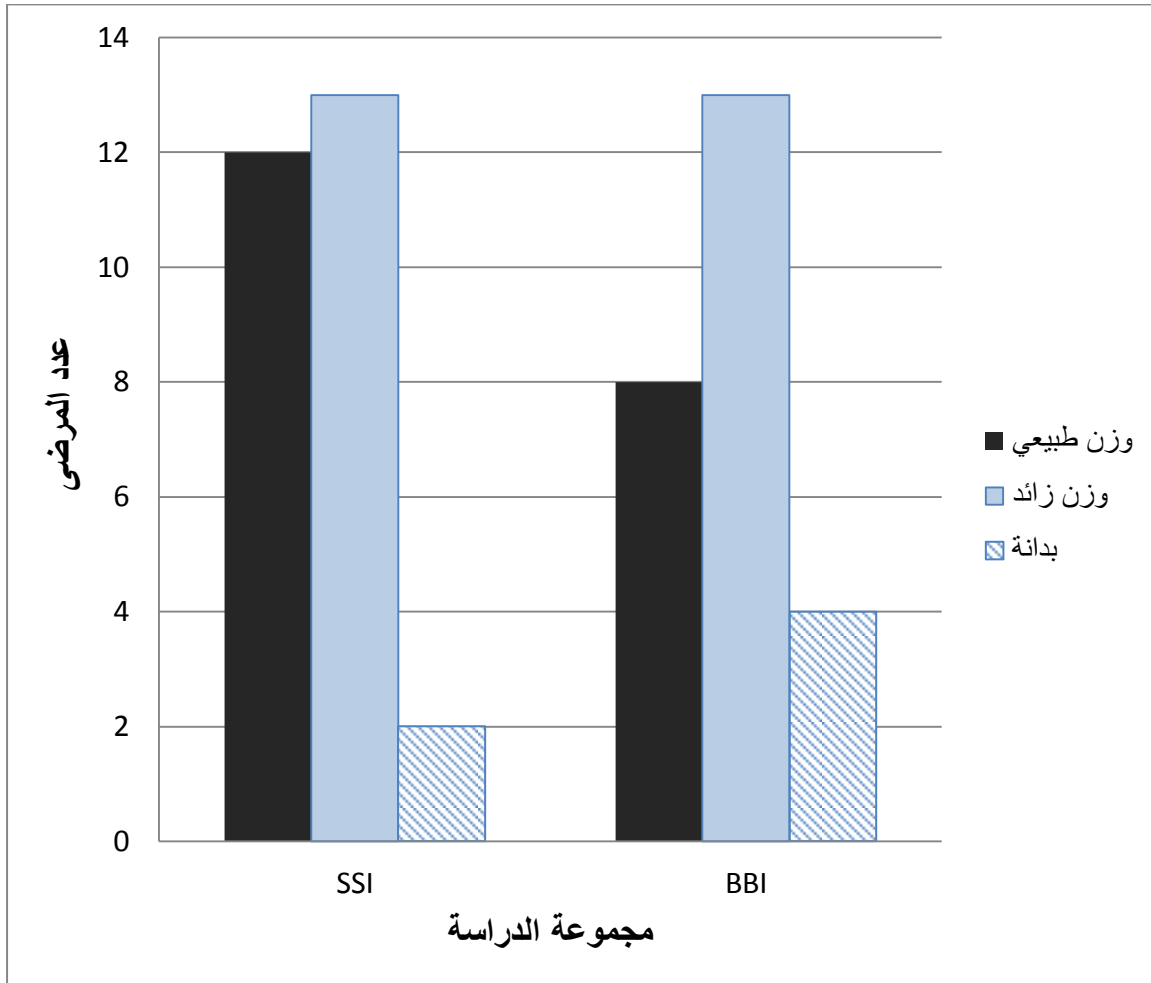
3-2-2- منسب كتلة الجسم BMI:

تم تقييم وزن المرضى بناءً على منسب كتلة الجسم الذي بلغ وسطياً في عينة الدراسة ± 25.71 بـ 3.09 بـقيم تراوحت ما بين 18.8 إلى 33، وصنّف المرضى تبعاً لقيمة BMI إلى مرضى طبيعيّ الوزن، ومرضى ذوي وزن زائد، ومرضى بدينين. يوضح الشكل (5) توزيع المرضى في كامل جمهرة الدراسة حسب منسب كتلة الجسم BMI.



الشكل (5) توزيع المرضى حسب منسب كتلة الجسم BMI في جمهرة الدراسة

لم تكن هناك فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بمنسب كتلة الجسم ($P= 0.201$)، حيث بلغ متوسط BMI \pm الانحراف المعياري في المجموعة المعالجة بمدرج الأنسولين الإنزلاقي 2.73 ± 25.18 ، فيما بلغ في المجموعة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي 3.41 ± 26.28 . يوضح الشكل (6) توزيع BMI في مجموعتي المعالجة.

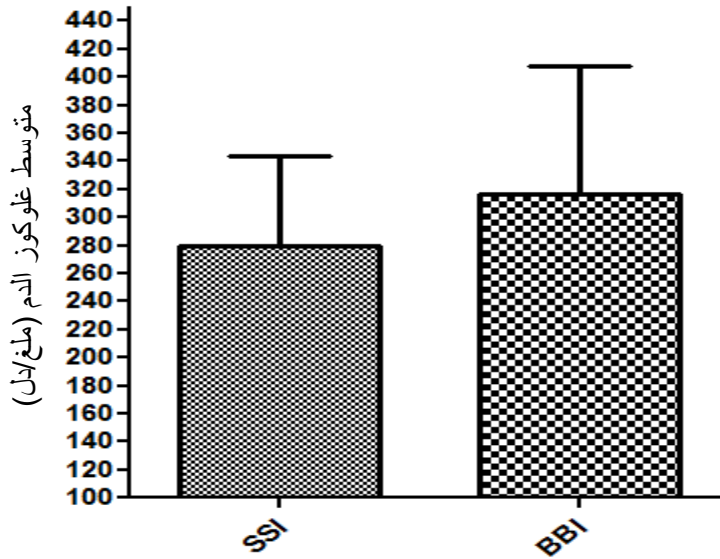


الشكل (6) توزيع المرضى حسب منسب كتلة الجسم BMI في مجموعتي المعالجة.

4-2-2- المعالم الحيوية:

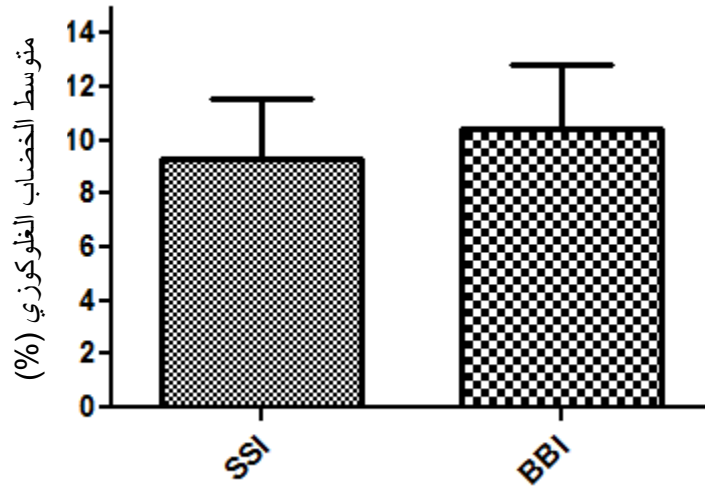
تم مقارنة المعالم الحيوية التي تم قياسها قبل البدء بتطبيق نظام المعالجة بالأنسولين بين مجموعتي المعالجة، شملت هذه المعالم الأساسية قيم غلوكوز الدم عند القبول، وقيم الخضاب الغلوكوزي HbA1c، وقيم كرياتينين المصل عند القبول عند جميع المرضى، وتم تطبيق اختبار t ستودينت لدراسة الفروق بين هذه المعالم الحيوية:

- كان متوسط غلوكوز الدم عند القبول عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي BBI أكبر منه عند المرضى المعالجين بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI (316.2 \pm 91.20 و 279.78 ± 63.91 على التوالي)، ولكن هذا الفارق لم يكن ذو دلالة إحصائية ($P= 0.1$) عند مستوى ثقة (95%). يوضح الشكل (7) الفروقات في وسطي غلوكوز الدم عند القبول بين مجموعتي المعالجة.



الشكل (7) الفروقات في متوسط غلوكوز الدم عند القبول بين مجموعتي المعالجة.

- كذلك كان متوسط الخضاب الغلوكوزي عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي أكبر منه عند المرضى المعالجين بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي (SSI 10.41 \pm 2.46 و 2.21 \pm 9.32 على التوالي)، ولكن لم يكن لهذا الفرق دلالة إحصائية (P= 0.097) عند مستوى ثقة (95%). يوضح الشكل (8) الفروقات في وسطي الخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي المعالجة.



الشكل (8) الفروقات في متوسط الخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي المعالجة

- كان متوسط كرياتينين المصل عند القبول عند المرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي مماثلاً له عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (0.36 \pm 1.08 و 0.2 \pm 1.08 على التوالي).

2-3- متوسط غلوكوز الدم تبعاً لنوع القبول في المستشفى:

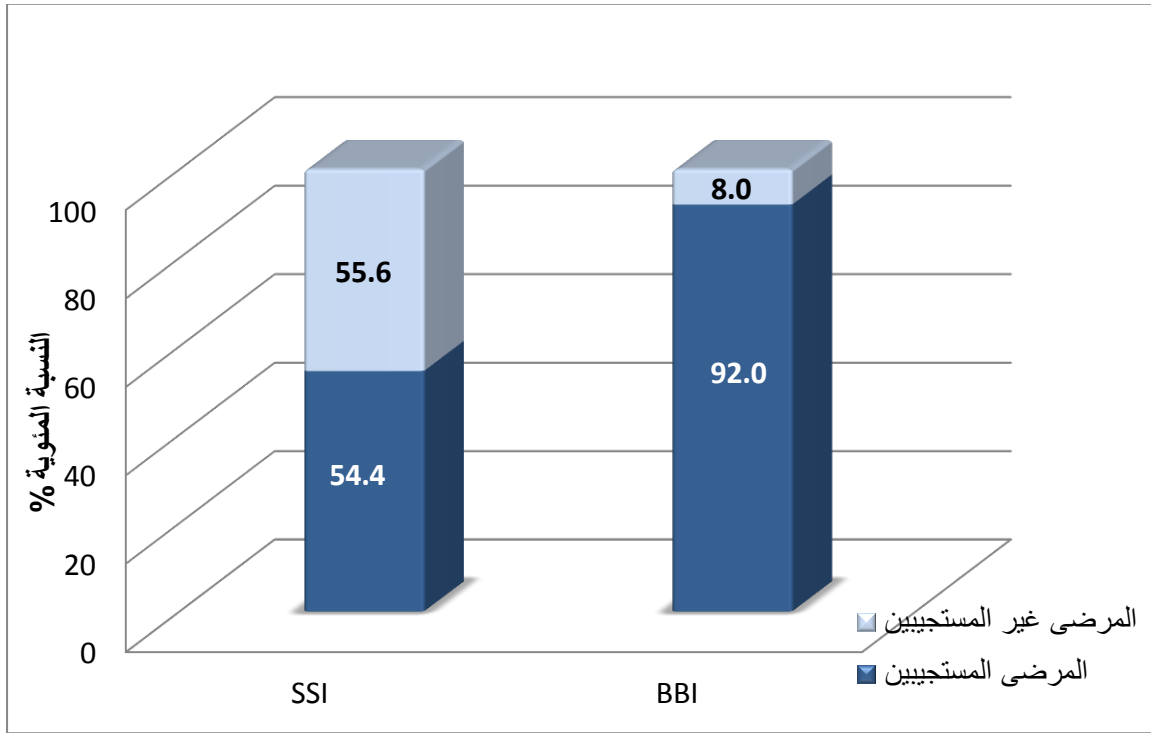
يظهر الجدول رقم (2) عدم وجود فروقات واضحة في وسطي غلوكوز الدم تبعاً لنوع القبول في المستشفى. حيث كان وسطي غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية 61.36 ± 199.3 ملغ/دل، بينما كان وسطي غلوكوز الدم عند المرضى المقبولين في شعبة الجراحة العامة 51.8 ± 193.9 ملغ/دل. لم يكن لهذا الفارق أي دلالة إحصائية ($P= 0.73$)، مما يدل على أن ضبط غلوكوز الدم بين المجموعتين العلاجيتين لم يتأثر بنوع القبول في المستشفى سواءً كان في وحدة العناية المركزة القلبية أو في شعبة الجراحة العامة.

الجدول رقم (2) الفروق في وسطي غلوكوز الدم تبعاً لنوع القبول في المستشفى.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نوع القبول	
0.73	61.36	199.3	23	قبول طبي في وحدة العناية المركزة القلبية	وسطي غلوكوز الدم
	51.80	193.9	29	قبول جراحي خارج وحدة العناية المركزة	

4-2- الاستجابة لنظام المعالجة المطبق:

استجاب ما يقارب 92% من المرضى (23 مريض) المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي BBI لنظام المعالجة وتم الوصول إلى قيم هدفية لغلوكوز الدم لديهم، بمقابل ما يقارب 55% فقط (12 مريض) من المرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI، وقد لوحظ أن هذا الفارق كان دال إحصائياً ($P < 0.001$) عند مستوى ثقة (95%)، وبالتالي فإن نظام الأنسولين القاعدي آمن استجابة أفضل للمعالجة وضبطاً أفضل لغلوكوز الدم. يوضح الشكل (9) الفارق في الاستجابة للمعالجة بين مجموعتي الدراسة.



الشكل (9) الاستجابة للمعالجة في مجموعتي الدراسة

5-2- زمن الوصول إلى قيم هدفية لغلوكوز الدم:

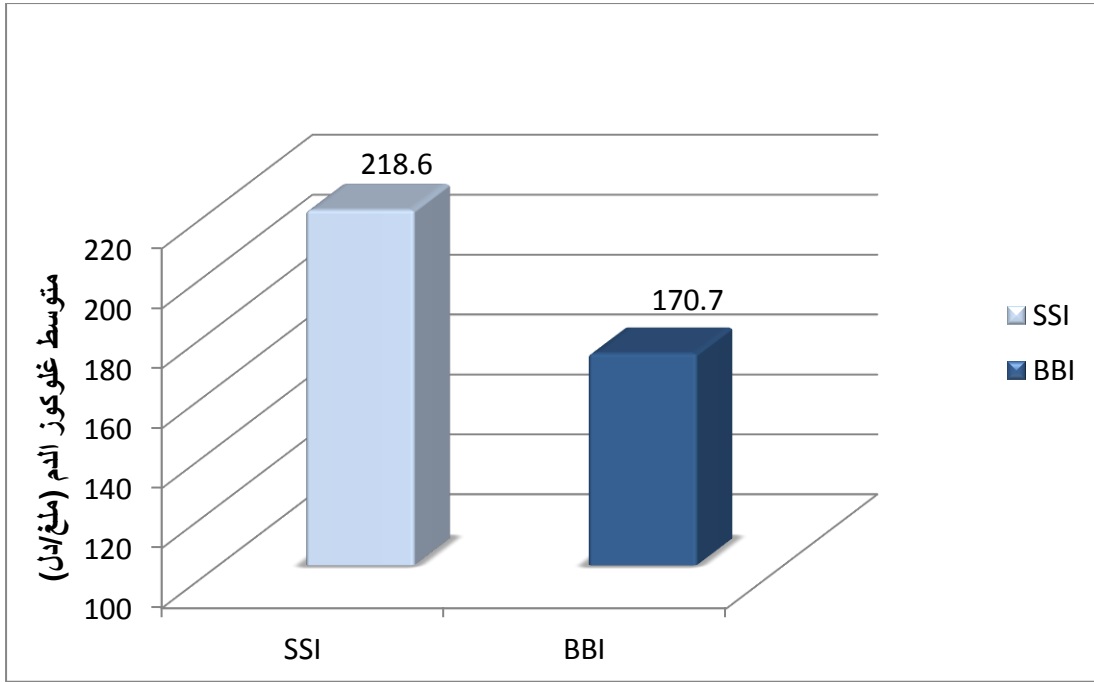
يظهر الجدول رقم (3) أن زمن الوصول إلى ضبط جيد لغلوكوز الدم (1.6 ± 2.16 يوم) كان أكبر عند المرضى الذين استجابوا للمعالجة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي مقارنةً بأولئك الذين استجابوا للمعالجة بنظام الأنسولين القاعدي (0.76 ± 1.3 يوم)، وقد كان هذا الفرق ذو دلالة إحصائية ($P= 0.037$) عند مستوى ثقة (95%) عند تطبيق اختبار t ستودينت، مما يعني أن نظام الأنسولين القاعدي آمن ضبط أسرع لغلوكوز الدم ضمن القيم الهدفية.

الجدول (3) زمن الوصول إلى قيم هدفية لغلوكوز الدم في جمهورتي الدراسة.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	
0.037	1.6	2.16	12	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	زمن الوصول إلى قيم الغلوكوز الهدفية
	0.76	1.3	23	نظام الأنسولين القاعدي BBI	

6-2- غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء:

عند مقارنة متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء بين جمهورتي الدراسة تبين أن متوسط غلوكوز الدم اليومي عند المجموعة المعالجة بمدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI كان أكبر من متوسط غلوكوز الدم عند المجموعة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي BBI كما هو موضح في الشكل (10). حيث كان متوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري لغلوكوز الدم اليومي عند المرضى المعالجين بـ SSI 49.55 ± 218.6 ملغ/دل، بينما كان المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري لغلوكوز الدم اليومي عند المرضى المعالجين بـ BBI 42.99 ± 170.7 ملغ/دل. وعند تطبيق اختبار t ستودينت، كان هذا الفارق ذو دلالة إحصائية حيث كانت قيمة $P < 0.001$ عند مستوى ثقة (95%).



الشكل (10) متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة.

2-7- متوسط غلوكوز الدم تبعاً لفترة الإصابة بالسكري:

يوضح الجدول (4) الفروق في متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء في جمهرة الدراسة تبعاً لفترة الإصابة بالداء السكري ولنظام الأنسولين المستخدم في المعالجة. أياً كانت فترة إصابة المرضى بالداء السكري، أي سواءً كان المرضى حديثي الإصابة (أقل من خمس سنوات)، أو ذوي إصابة متوسطة القَدَم (بين 5-15 سنوات)، أو ذوي إصابة قديمة بالداء السكري (أكثر من 15 سنة) فإن نظام الأنسولين القاعدي قد أمّن ضبطاً أفضل لغلوكوز الدم بفارق ذو دلالة إحصائية مقارنة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي في كل الحالات ($P=0.044$ و $P=0.047$ و $P=0.019$ على التوالي). هذا يعني أن نظام الأنسولين القاعدي هو الأفضل في ضبط غلوكوز الدم عند مرضى السكري في المستشفيات بصرف النظر عن فترة إصابتهم بالسكري.

الجدول (4) متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء تبعاً لفترة الإصابة بالداء السكري في جمهرة الدراسة.

p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	المجموعة المدروسة	المعلم الحيوي المدروس
0.047	30.32	208.6	2	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	حديثي الإصابة بالداء السكري	متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء
	25.98	157.1	7	نظام الأنسولين القاعدي BBI		
0.019	64.21	215.5	11	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	متوسطي فترة الإصابة بالداء السكري	
	16.99	149.8	7	نظام الأنسولين القاعدي BBI		
0.044	40.34	222.5	14	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	قديمي فترة الإصابة بالداء السكري	
	50.75	183.8	11	نظام الأنسولين القاعدي BBI		

8-2 - متوسط غلوكوز الدم تبعاً للنظام العلاجي للسكري قبل القبول:

يوضح الجدول (5) أن نظام الأنسولين القاعدي حقق ضبطاً أفضل لغلوكوز الدم ومتوسط غلوكوز دم خلال فترة الإستشفاء أقل بشكل يعتد به إحصائياً سواءً عند المرضى المعالجين أو غير المعالجين بخافضات سكر الدم الفموية قبل القبول في المستشفى (P= 0.042 و P= 0.001 على التوالي).

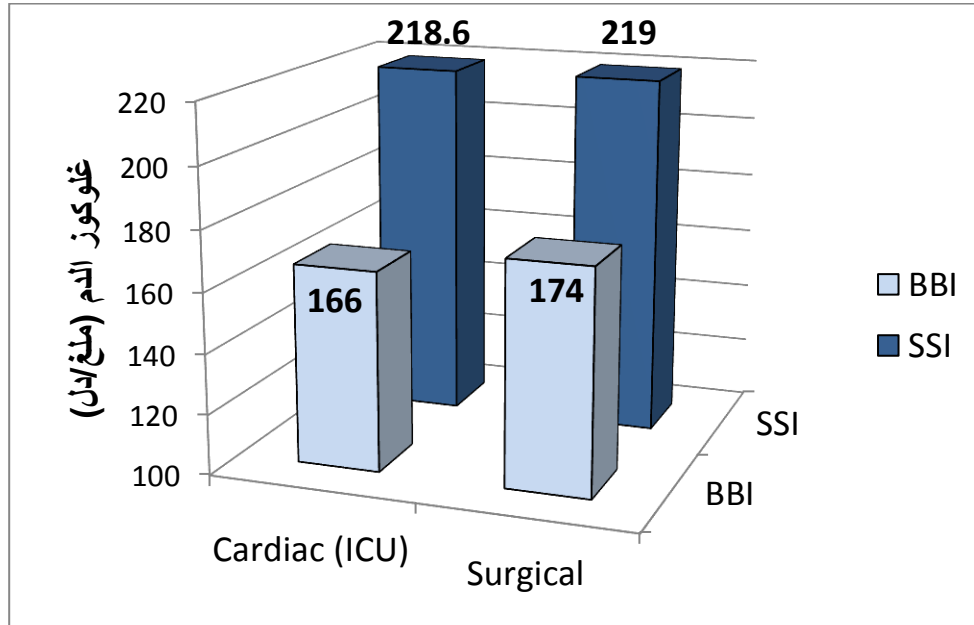
الجدول (5) متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء تبعاً للنظام العلاجي للسكري قبل القبول في المستشفى.

المعلم الحيوي المدروس	المجموعة المدروسة	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء	غير معالجين بخافضات سكر الدم الفموية	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	6	225.6	45.75	0.001
		نظام الأنسولين القاعدي BBI	11	156.4	26.8	
	معالجين بخافضات سكر دم الفموية	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	21	216.6	51.47	0.042
		نظام الأنسولين القاعدي BBI	14	179.9	48.36	

9-2- متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء باختلاف نوع القبول ونمط الانسولين المستخدم:

عند تطبيق اختبار t ستوديننت وُجد أن متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي كان أقل بشكل دال إحصائياً ($P=0.004$) عند مستوى ثقة (95%) من متوسط غلوكوز الدم عند المرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي في وحدة العناية المركزة القلبية (38 ± 166 و 40.7 ± 218 على التوالي).

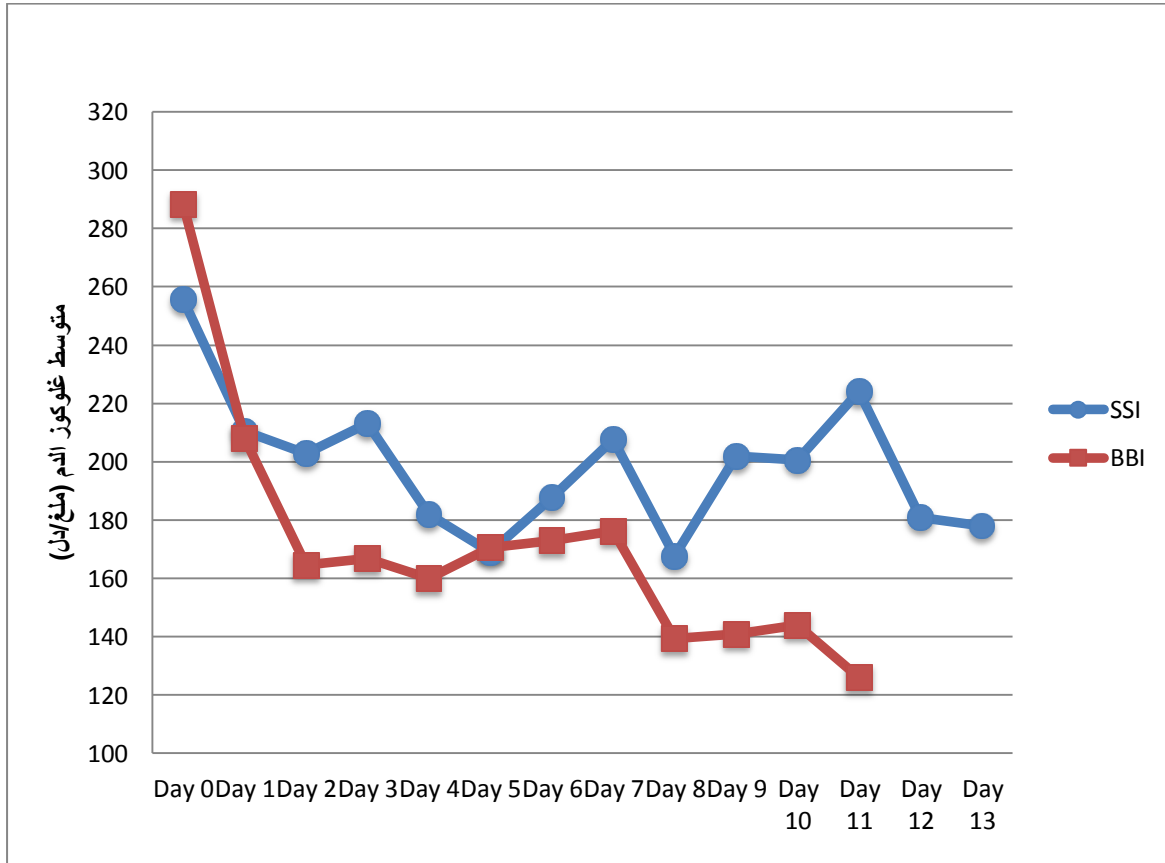
كذلك كان متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء عند مرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي أقل بدلالة إحصائية ($P= 0.029$) منه عند المرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي في شعبة الجراحة العامة (46 ± 174 و 55.3 ± 219 على التوالي). وبناءً على ذلك، يُلاحظ أن ضبط غلوكوز الدم كان أفضل بفروقات دالة إحصائياً عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي BBI مقارنة بالمرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI وذلك في كل من وحدة العناية المركزة القلبية وشعبة الجراحة العامة.



الشكل (11) الفروق في متوسط غلوكوز الدم اليومي خلال فترة الإستشفاء باختلاف نوع القبول ونظام الأنسولين المستخدم.

10-2 - تغيّر مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة:

يوضح الشكل (12) تغيّر قيم غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء عند جمهورتي الدراسة المعالجتين بنظام الأنسولين القاعدي ومدروج الأنسولين الإنزلاقي. كما هو ملاحظ في الشكل، تبدأ الفروقات بين نظامي المعالجة بالظهور بشكل واضح في اليوم الثاني من المعالجة، حيث يُعطي نظام الأنسولين القاعدي ضبطاً أفضل لغلوكوز الدم. كما يلاحظ من الشكل أيضاً التقلبات الحادة في غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء التي تسببها المعالجة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي.

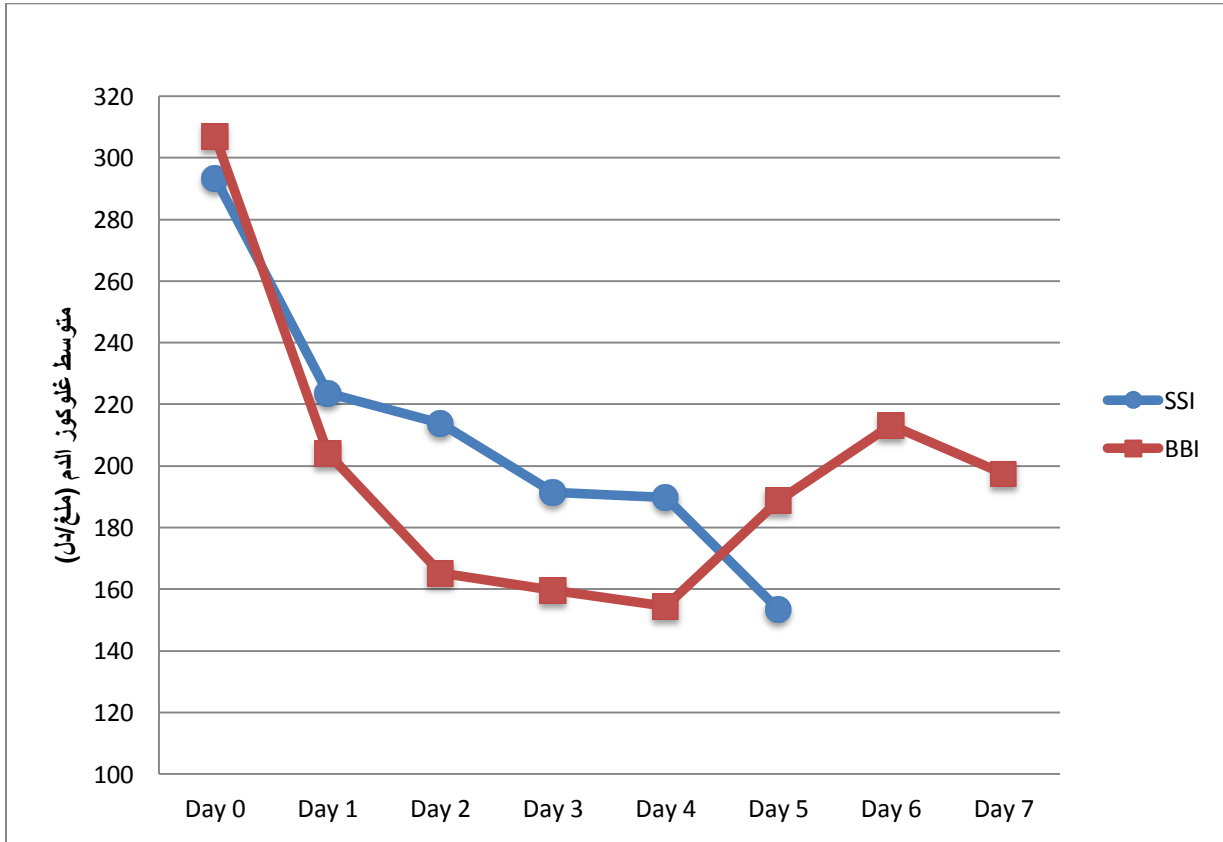


الشكل (12) تغيّر مستويات غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة.

2-10-1- تغيير مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في وحدة العناية المركزة القلبية:

يوضح الشكل (13) تغيير غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية. بشكل مشابه لما هو الحال في جمهرة الدراسة الكلية، تم الحصول على ضبط أفضل لغلوكوز الدم باستخدام نظام الأنسولين القاعدي BBI، حيث بدت الفروق واضحة أيضاً في اليوم الثاني من المعالجة.

إن الارتفاع الملاحظ في منحنى نظام الأنسولين القاعدي بعد اليوم الرابع عائد لمستويات الغلوكوز المرتفعة وغير المضبوطة عند إحدى المريضات من المرضى الذين لم يستجيبوا للمعالجة بهذا النظام، وهي الوحيدة من مرضى هذه المجموعة التي امتدت فترة الإستشفاء لديها لأكثر من خمسة أيام.

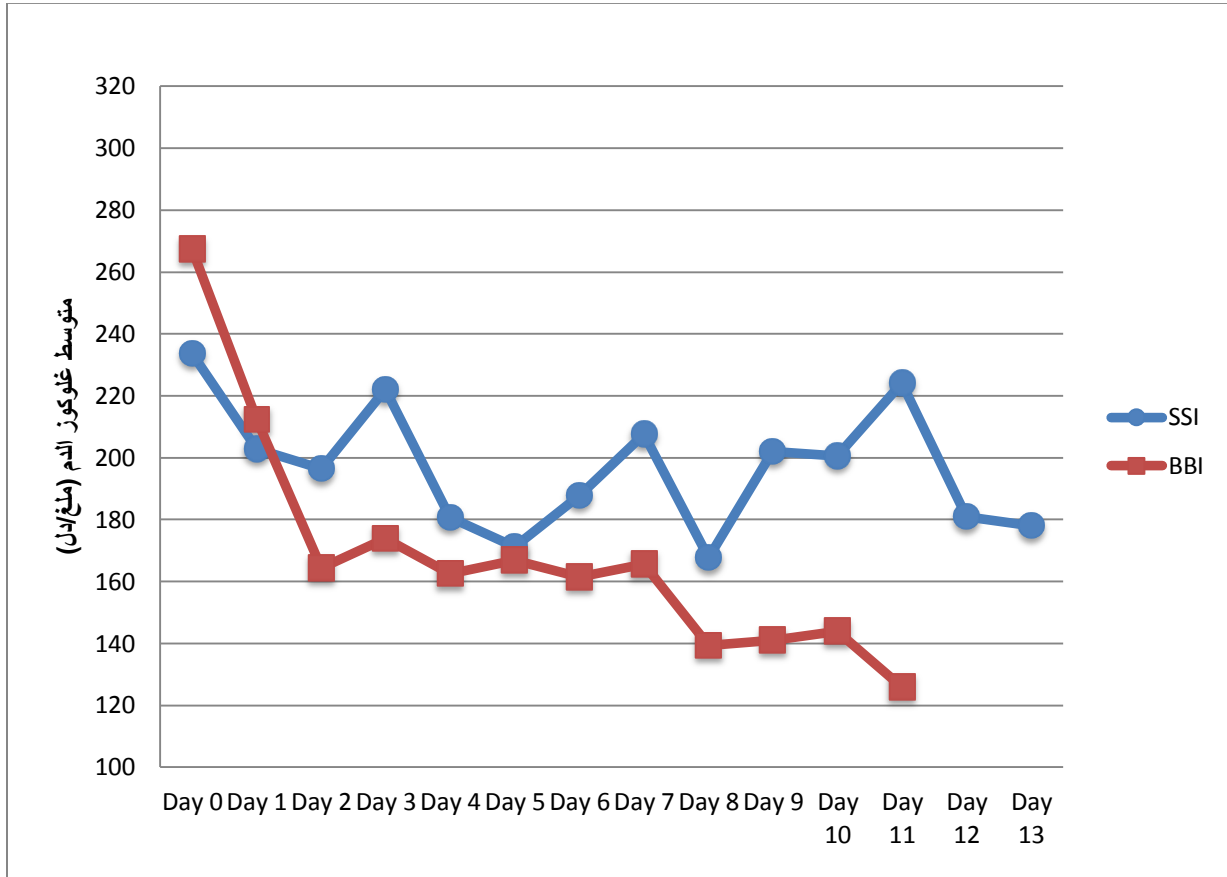


الشكل (13) تغيير مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في العناية المركزة القلبية Cardiac ICU

2-10-2- تغيير مستويات الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء في شعبة الجراحة العامة:

يوضح الشكل (14) مستويات غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء عند مرضى الجراحة العامة المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي ومدروج الأنسولين الإنزلاقي. هنا أيضاً لاحظنا أن نظام الأنسولين القاعدي هو الذي حقق ضبطاً جيداً لغلوكوز الدم.

تلاحظ أيضاً الفروقات في مستويات غلوكوز الدم بشكل واضح في اليوم الثاني من المعالجة، ويوضح الشكل التقلبات الحادة في غلوكوز الدم التي تنتج عن المعالجة بنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI.

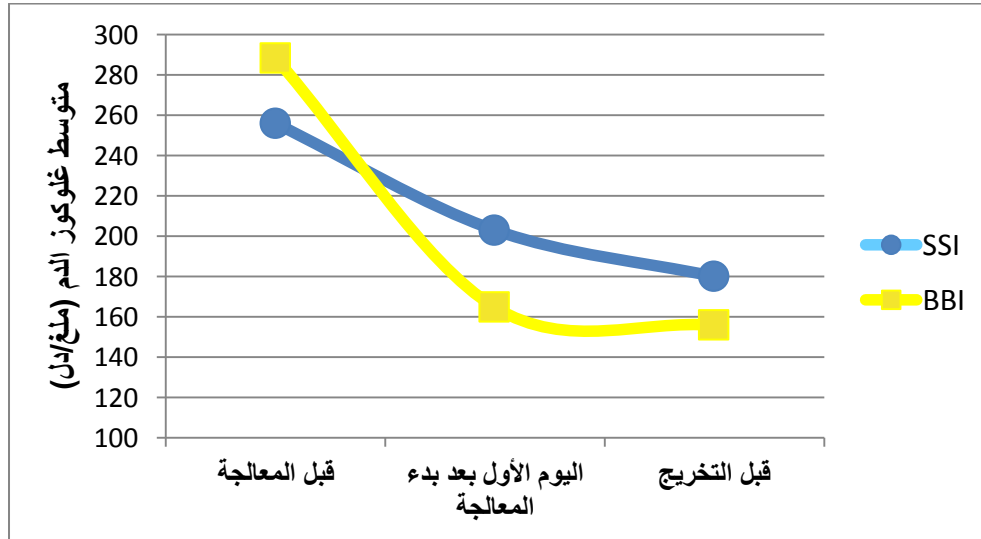


الشكل (14) تغيير مستويات غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء في شعبة الجراحة العامة.

11-2- الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل المعالجة وبعد الاستجابة وقبل التخريج بين جمهورتي الدراسة:

كما يوضح الشكل (15)، فعند تطبيق اختبار t ستودينت لمقارنة الفروقات في متوسط غلوكوز الدم بعد أول يوم من المعالجة بين مجموعتي المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي ومدروج الانسولين الإنزلاقي لوحظ أن متوسط غلوكوز الدم في المجموعة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي (60.44 ± 164.7) كان أقل بدلالة إحصائية من متوسط غلوكوز الدم في المجموعة المعالجة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي (71.44 ± 202.8)، حيث كانت قيمة $P= 0.043$ عند مستوى ثقة (95%).

كذلك عند مقارنة الفروقات في متوسط غلوكوز الدم قبل التخريج، فقد كان متوسط غلوكوز الدم قبل التخريج عند المجموعة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي (34.92 ± 155.8) أقل بدلالة إحصائية من متوسط غلوكوز الدم قبل التخريج عند المجموعة المعالجة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي (42.12 ± 180.1)، حيث كانت قيمة $P= 0.028$.



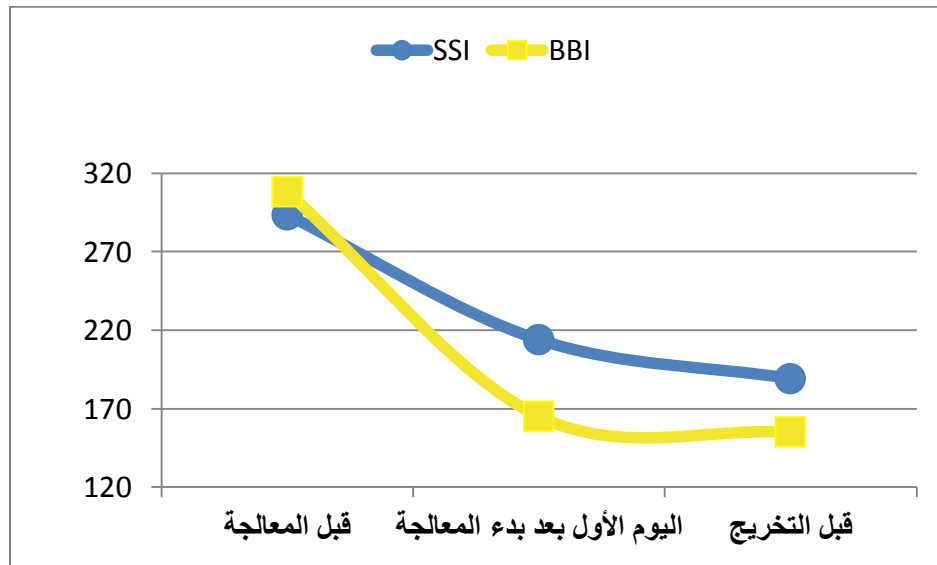
الشكل (15) الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل المعالجة وبعد أول يوم من المعالجة وقبل التخريج بين جمهورتي الدراسة

2-11-1- الفرق في متوسط غلوكوز الدم قبل بدء العلاج وبعد الاستجابة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم عند مرضى العناية المركزة القلبية:

عند مقارنة متوسط غلوكوز الدم بعد أول يوم من المعالجة عند مرضى العناية المركزة القلبية، كان متوسط غلوكوز الدم عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي أقل منه عند المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي (65.3 ± 165 و 56.73 ± 213 على التوالي) كما هو موضح في الشكل (16). لكن هذا الفرق لم يكن ذو دلالة إحصائية حيث كانت قيمة $P = 0.074$ عند مستوى ثقة 95%.

أما عند مقارنة متوسط غلوكوز الدم قبل التخريج عند هؤلاء المرضى فقد كان هناك فرق يعتد به إحصائياً بين مجموعتي المعالجة ($P = 0.048$)، حيث كان متوسط غلوكوز الدم عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (37.7 ± 155) أقل منه عند المرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي (40.63 ± 189.2).

لم يكن هناك فرق يعتد به إحصائياً ($P = 0.578$) بين متوسط غلوكوز الدم عند القبول ومتوسط غلوكوز الدم قبل تطبيق النظام العلاجي في كلا مجموعتي المعالجة.



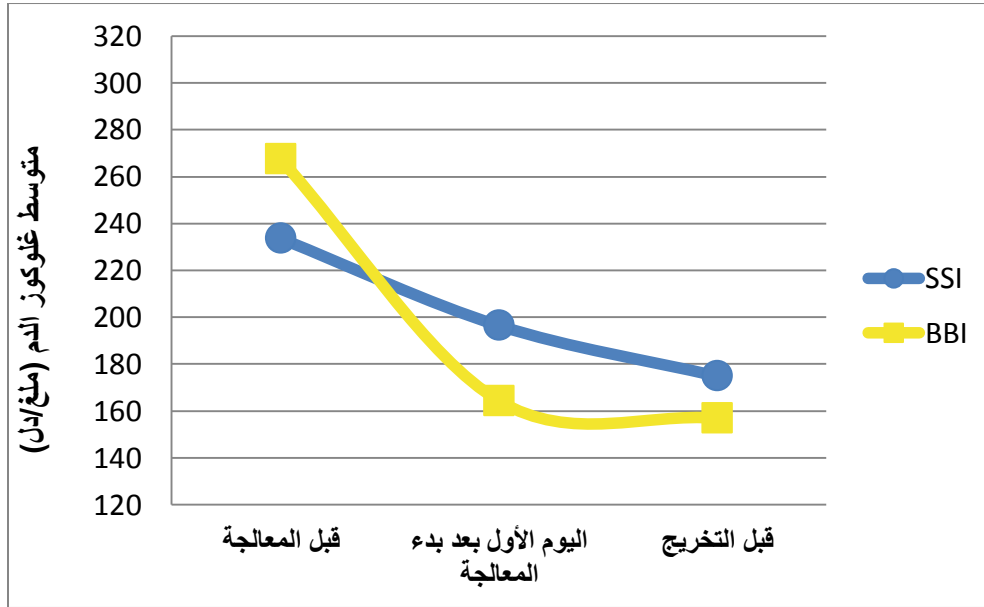
الشكل (16) الفرق في متوسط غلوكوز الدم قبل المعالجة وبعد أول يوم من المعالجة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم في وحدة العناية المركزة القلبية.

2-11-2- الفروق في وسطي غلوكوز الدم قبل بدء العلاج وبعد الاستجابة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم في المعالجة عند مرضى شعبة الجراحة العامة:

على الرغم من أن متوسط غلوكوز الدم عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي كان أقل من متوسط غلوكوز الدم عند المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي (57.63 ± 164.3 و 79.77 ± 196.4 على التوالي) عند مرضى الجراحة العامة كما هو واضح من الشكل (17)، إلا أنه عند تطبيق اختبار t ستوديننت لم يكن لهذا الفارق دلالة إحصائية عند مستوى ثقة (95%) حيث كانت قيمة $P= 0.244$.

وكذلك عند مقارنة متوسط غلوكوز الدم قبل التخريج عند هؤلاء المرضى كان متوسط غلوكوز الدم عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (33.23 ± 156.9) أقل منه عند المرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي (43.28 ± 174.8)، ولم يكن هذا الفارق أيضاً ذو دلالة إحصائية $P= 0.239$ عند مستوى ثقة (95%).

لم يكن هناك فارق يعتد به إحصائياً ($P= 0.083$) عند مستوى ثقة (95%) بين متوسط غلوكوز الدم عند القبول ومتوسط غلوكوز الدم قبل تطبيق النظام العلاجي في كلا مجموعتي المعالجة.



الشكل (17) الفروق في متوسط غلوكوز الدم قبل بدء العلاج وبعد أول يوم من المعالجة وقبل التخريج باختلاف نظام الأنسولين المستخدم في شعبة الجراحة العامة.

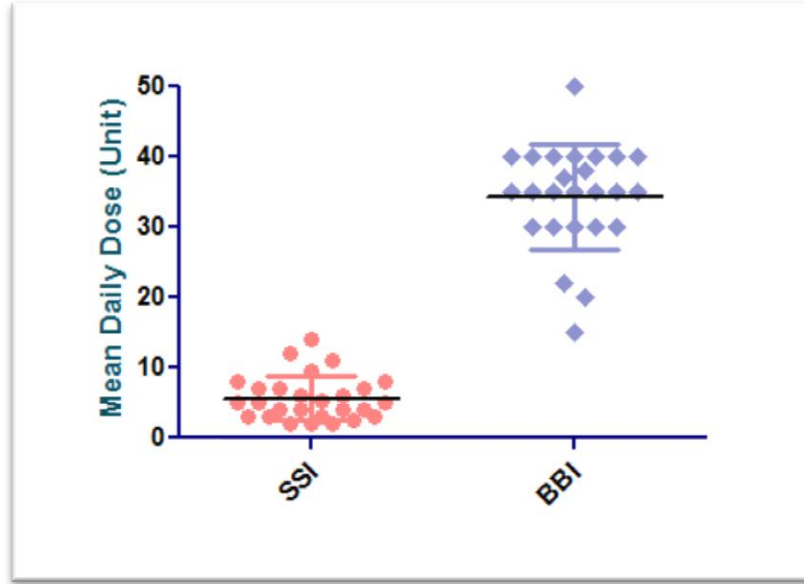
2-12- دراسة الفروق في متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق:

يظهر من الجدول رقم (6) أن متوسط الجرعة اليومية الكلية في نظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي كان أقل بفارق دال إحصائياً من متوسط الجرعة اليومية الكلية في نظام الأنسولين القاعدي لأن قيمة P كانت $P < 0.0001$ وذلك بتطبيق اختبار t ستودينت. حيث كان المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري في الجرعة اليومية في نظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي 8.17 ± 5.64 وحدة دولية، بينما كان المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري في الجرعة اليومية في نظام الأنسولين القاعدي 7.41 ± 34.28 وحدة دولية.

وبالتالي فإن المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي تتطلب جرعة يومية أكبر بفارق يعتد به إحصائياً من الجرعة اليومية التي تتطلبها المعالجة بمدرج الأنسولين الإنزلاقي، كما يبين الشكل (18).

الجدول (6) متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	
<0.0001	8.17	5.64	27	مدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI	وسطي الجرعة اليومية الكلية (وحدة دولية)
	7.41	34.28	25	نظام الأنسولين القاعدي BBI	



الشكل (18) متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق.

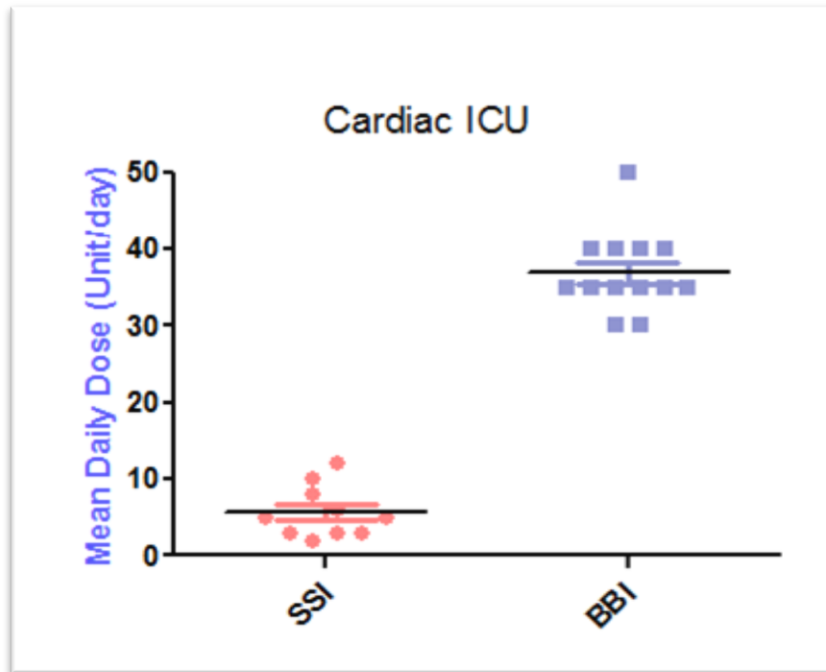
1-12-2- دراسة الفروق في وسطي الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق في وحدة العناية المركزة القلبية:

يظهر الجدول رقم (7) حصولنا على نتائج مشابهة عند تطبيق اختبار t ستودينت لدراسة الفروق في متوسط الجرعة اليومية الكلية المستخدمة في كلا نظامي المعالجة عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية، حيث كان متوسط الجرعة اليومية التي احتاجها المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (5.22 ± 36.92 وحدة) أعلى بشكل واضح من متوسط الجرعة اليومية التي احتاجها المرضى المعالجين بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي (3.34 ± 5.7 وحدة). وكان هذا الفارق ذو دلالة إحصائية حيث كانت قيمة $P < 0.0001$ عند مستوى ثقة (95%).

وبالتالي، وكما يوضح الشكل (19)، فإن نظام الأنسولين القاعدي يتطلب جرعة يومية أكبر من تلك اللازمة في مدرج الأنسولين الإنزلاقي عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية.

الجدول (7) الفروقات في متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبَّق في وحدة العناية المركزة القلبية.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	
<0.0001	3.34	5.7	10	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	وسطي الجرعة اليومية الكلية في وحدة العناية المركزة القلبية
	5.22	36.92	13	نظام الأنسولين القاعدي BBI	



الشكل (19) الفروقات في متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبَّق في وحدة العناية المركزة القلبية.

2-12-2- دراسة الفروق في وسطي الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق في
شعبة الجراحة العامة:

يظهر الجدول رقم (8) الفروق في متوسط الجرعة اليومية الكلية بين نظامي المعالجة عند المرضى المقبولين في شعبة الجراحة العامة، حيث كان متوسط الجرعة اليومية التي احتاجها المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (5.65 ± 31.42 وحدة) أعلى بشكل واضح من متوسط الجرعة اليومية التي احتاجها المرضى المعالجين بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي (3.18 ± 5.65 وحدة)، حيث كانت قيمة $P < 0.0001$ عند تطبيق اختبار t ستودينت مما يعني أن الفارق دال إحصائياً عند مستوى ثقة (95%).

وبالتالي، وكما يوضح الشكل (20)، فإن نظام الأنسولين القاعدي يتطلب جرعة يومية أكبر من تلك اللازمة في مدرج الأنسولين الإنزلاقي عند المرضى المقبولين في شعبة الجراحة العامة.

الجدول (8) متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبق في شعبة الجراحة العامة.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	
<0.0001	3.18	5.65	17	مدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI	وسطي الجرعة اليومية الكلية
	5.65	31.42	12	نظام الأنسولين القاعدي BBI	



الشكل (20) متوسط الجرعة اليومية الكلية تبعاً لنظام المعالجة المطبَّق في شعبة الجراحة العامة.

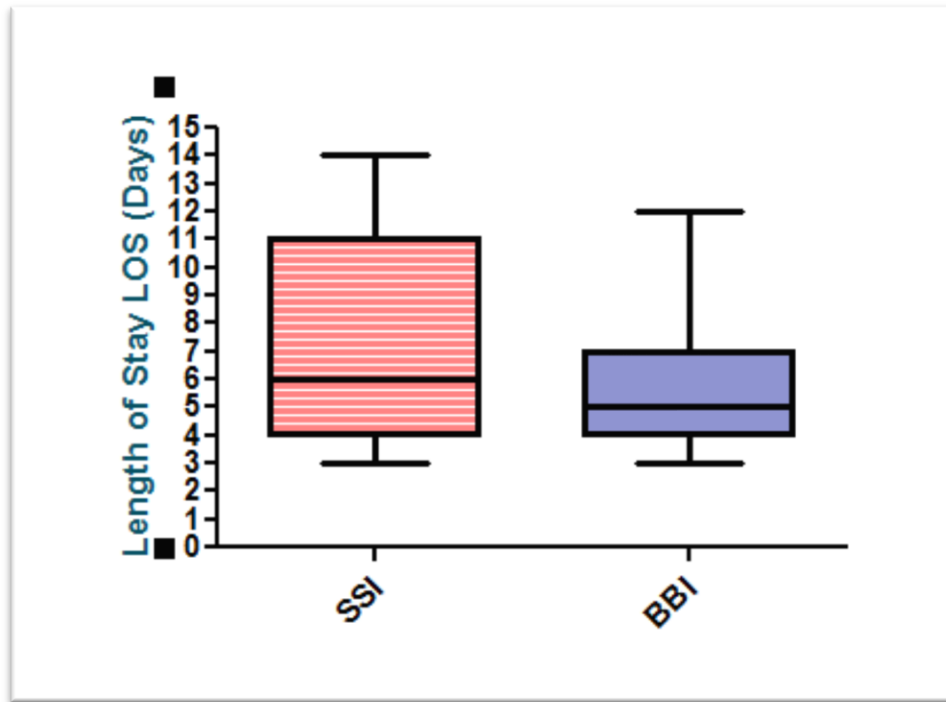
13-2- فترة الاستشفاء تبعاً لنظام المعالجة المطبَّق:

عند مقارنة فترة الإستشفاء في كل من جمهورتي الدراسة كان المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري لفترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (2.04 ± 5.92 يوم)، وقد كان أقل من المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري لفترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي (3.76 ± 7.67 يوم). وعند تطبيق اختبار t ستودينت كان هذا الفارق ذو دلالة إحصائية، حيث كانت قيمة $P = 0.048$ عند مستوى ثقة (95%) كما هو موضح في الجدول رقم (9).

أي يمكننا القول أن المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي BBI تؤدي إلى فترة إستشفاء أقصر مقارنة بالمعالجة بنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI، كما هو موضح في الشكل (21).

الجدول (9) فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	
0.048	3.76	7.67	27	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	فترة الإستشفاء
	2.04	5.92	25	نظام الأنسولين القاعدي BBI	



الشكل (21) متوسط فترة الإستشفاء في جمهورتي الدراسة.

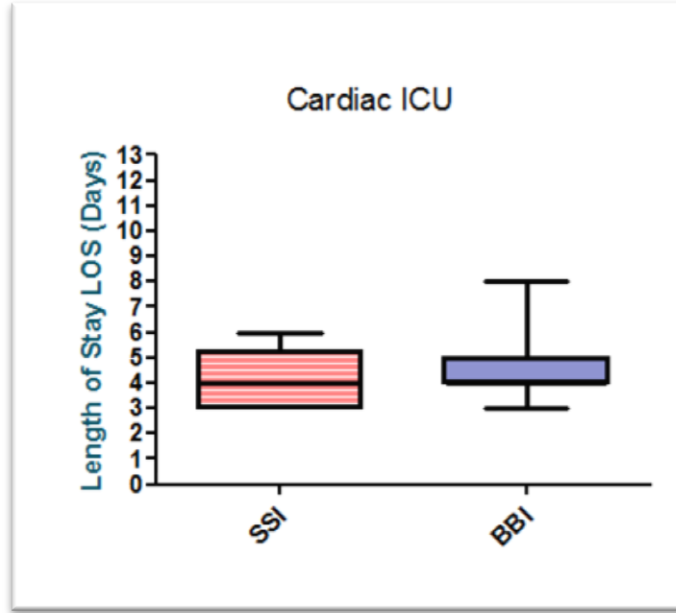
2-13-1- فترة الإستشفاء وفقاً لنظام المعالجة المطبق في وحدة العناية المركزة القلبية:

يوضح الجدول رقم (10) الفروقات في فترة الإستشفاء عندى المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي ومدروج الأنسولين الإنزلاقي في وحدة العناية المركزة القلبية. بلغ المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري لفترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي BBI 4.92 \pm 1.14 يوم، بينما بلغ المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري عند المرضى المعالجين بنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي 4.92 \pm 1.94 يوم. عند تطبيق اختبار t ستودينت لم يكن هناك فارق يعتد به إحصائياً بين المجموعتين في فترة الإستشفاء حيث كانت قيمة $P= 0.31$ عند مستوى ثقة (95%).

أي أن نظام المعالجة بالانسولين المطبق لم يؤثر على فترة الإستشفاء عند مرضى العناية المركزة القلبية، ويوضح ذلك الشكل (22).

الجدول (10) فترة الإستشفاء في مجموعتي المعالجة في وحدة العناية المركزة القلبية.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	
0.31	1.14	4.2	12	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	فترة الإستشفاء في وحدة العناية المركزة القلبية
	1.94	4.92	13	نظام الأنسولين القاعدي BBI	



الشكل (22) فترة الإستشفاء في مجموعتي المعالجة في وحدة العناية المركزة القلبية.

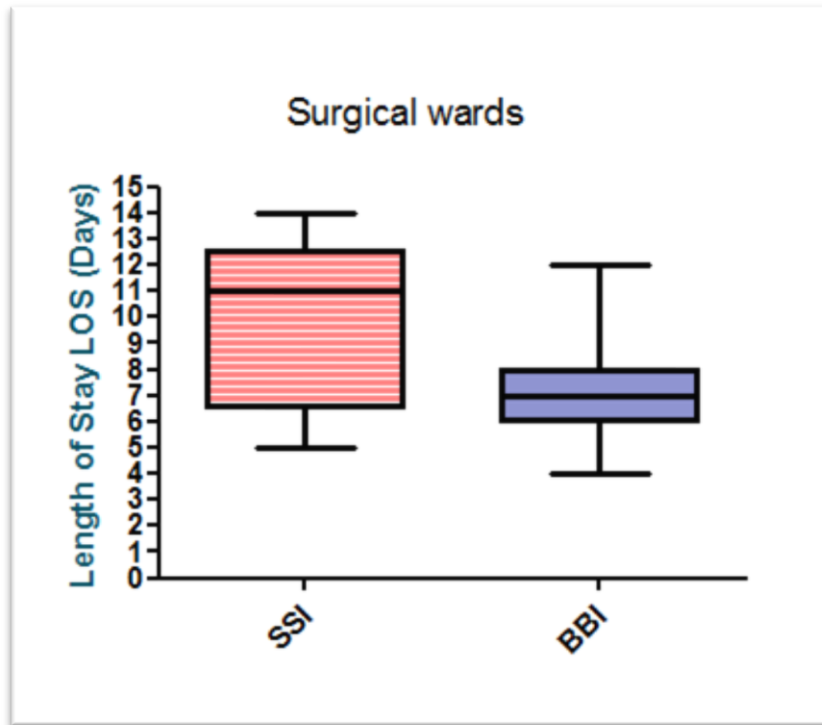
2-13-2- فترة الاستشفاء وفقا لنظام المعالجة بالأنسولين في شعبة الجراحة العامة:

يوضح الجدول رقم (11) الفروقات في فترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي ومدروج الأنسولين الإنزلاقي في شعبة الجراحة العامة. حيث بلغ المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري لفترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي 7 ± 2 يوم، بينما كان المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي أعلى بقيمة بلغت 9.71 ± 3.22 يوم، وعند تطبيق اختبار t ستودينت كان هناك فرق يعد به إحصائياً بين المجموعتين في فترة الإستشفاء حيث كانت قيمة $P = 0.016$ عند مستوى ثقة (95%).

أي أن فترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI كانت أكبر منها عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي عند مرضى الجراحة العامة، ويوضح ذلك الشكل (23).

الجدول (11) فترة الإستشفاء في مجموعتي المعالجة في شعبة الجراحة العامة.

Group Statistics					
p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نظام الأنسولين المستخدم بالمعالجة	
0.016	3.22	9.71	17	مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI	فترة الإستشفاء في شعبة الجراحة العامة
	2	7	12	نظام الأنسولين القاعدي BBI	

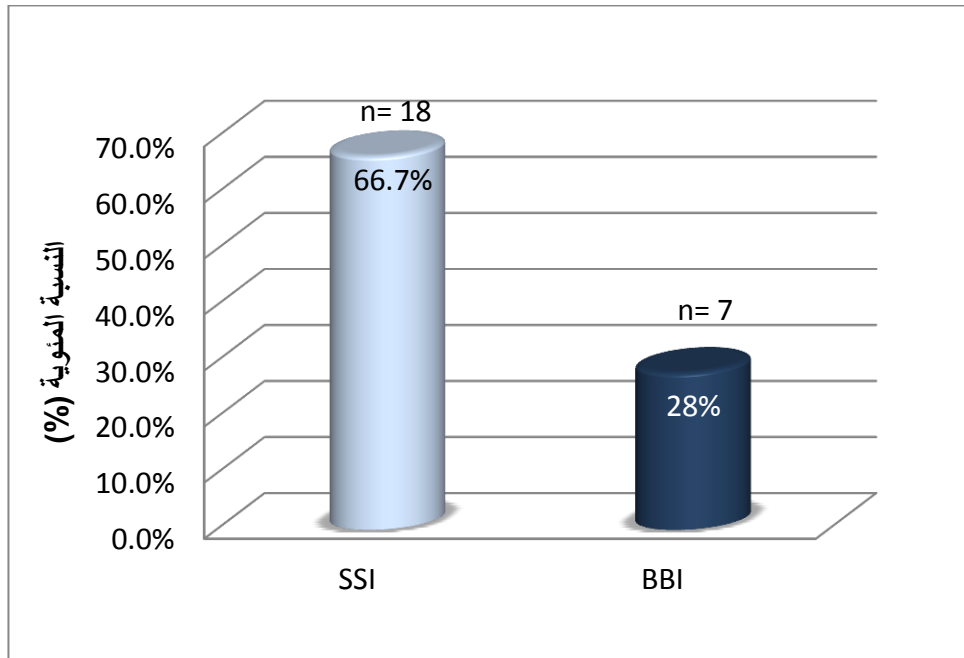


الشكل (23) فترة الإستشفاء في مجموعتي المعالجة في شعبة الجراحة العامة.

14-2- دراسة حدوث حالات فرط سكر الدم الشديد عند كافة المرضى حسب نظام المعالجة المطبق:

يوضح الشكل رقم (24) نسبة حدوث حالات فرط سكر الدم الشديد (غلوكوز الدم < 300 ملغ/دل) في مجموعتي المعالجة. حيث وجد أن 66.7% (18 مريض) من المرضى المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي وصل غلوكوز الدم لديهم لمرة واحدة أو أكثر إلى قيم تجاوزت 300 ملغ/دل، بمقابل 28% (7 مرضى) من المرضى الذين تمت معالجتهم بنظام الأنسولين القاعدي. وعند تطبيق اختبار كاي مربع وجد أن هذه الفروقات بين المجموعتين كانت دالة إحصائياً حيث كانت قيمة $P = 0.005$ عند مستوى ثقة (95%).

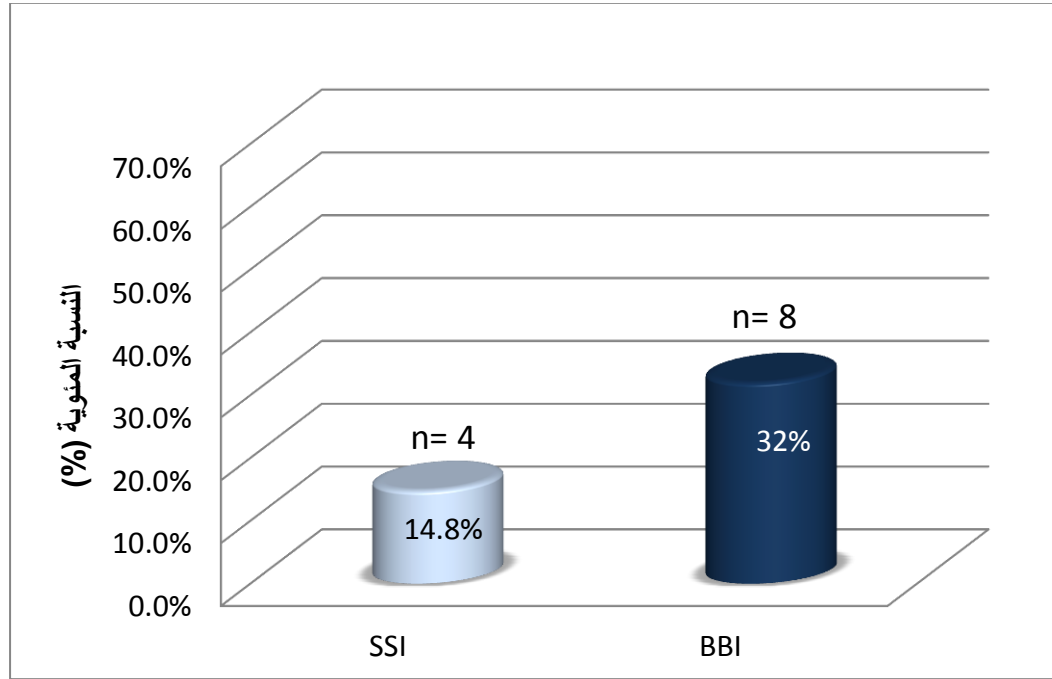
وبالتالي فإن استخدام مدرج الأنسولين الإنزلاقي ترافق مع حدثيات أكبر لفرط سكر الدم الشديد مقارنة باستخدام نظام الأنسولين القاعدي، مما يعني أن هذه الطريقة لم تؤدي إلى ضبط جيد لغلوكوز الدم.



الشكل (24) نسبة حدوث فرط سكر الدم الشديد في جمهرة الدراسة.

2-15- دراسة حدوث حالات نقص سكر الدم لكافة المرضى حسب نظام المعالجة المطبق:

يوضح الشكل رقم (25) نسبة حدوث حالات نقص سكر الدم (غلكوز الدم > 70 ملغ/دل) بين مجموعتي الدراسة. على الرغم من أن المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي ترافقت مع حالات أكثر لنقص سكر الدم (عند 32% من المرضى)، مقارنة بـ 14.8% فقط من المرضى المعالجين بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي، لكن عند تطبيق اختبار كاي مربع لم يكن هذا الفارق ذو دلالة إحصائية حيث كانت قيمة $P = 0.142$ عند مستوى ثقة (95%).



الشكل (25) نسبة حدوث نقص سكر الدم في جمهرة الدراسة.

2-16- دراسة حدوث حالات نقص سكر الدم الشديد لكافة المرضى حسب نظام المعالجة المطبق:

عند دراسة نسبة حدوث حالات نقص سكر الدم الشديد (غلكوز الدم > 40 ملغ/دل) في جمهورتي الدراسة، لم يلاحظ تطور هذه الحالة عند أي من المرضى سواءً المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي BBI أو بنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI.

أي أن استخدام أي من هاذين النظامين لم يرتبط بحدثيات لنقص سكر الدم الشديد.

2-17- دراسة المضاعفات المشاهدة في جمهرة الدراسة:

تمت دراسة نسبة حدوث المضاعفات المختلفة المشاهدة في جمهورتي الدراسة المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي BBI وبمدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI، ولقد تم التحري عن المضاعفات التالية:

- الإنتانات.
- المضاعفات الكلوية.
- المضاعفات القلبية الوعائية.
- المضاعفات العصبية.
- تأخر التئام الجروح وانتانات الجروح عند مرضى الجراحة.
- إنتان الدم.
- القبول في وحدة العناية المركزة بالنسبة لمرضى شعبة الجراحة العامة.
- حدوث الوفاة.

بلغ إجمالي عدد المرضى الذين تطورت لديهم مضاعفات 13 مريض من كامل جمهرة الدراسة. كان إجمالي حدوث المضاعفات أكبر عند المرضى المعالجين بنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي. حيث تطورت مضاعفات خلال فترة الإستشفاء عند أربعة مرضى من المجموعة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي BBI (16%)، بمقابل 9 مرضى من المجموعة المعالجة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI (33.3%).

وعند دراسة كل من المضاعفات المختلفة على حدة، لوحظ تطور الاختلالات الكلوية (التي تمثلت بقصور كلوي حاد) عند أربعة مرضى من المجموعة المعالجة بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI، بمقابل مريضين فقط في مجموعة نظام الأنسولين القاعدي BBI.

أما بالنسبة لتطور الإنتانات فقد شوهد ذلك عند مريضين (7.4%) من المرضى المعالجين بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي بمقابل مريض واحد فقط (4%) من المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي. تمثلت الإنتانات بالإنتان الكلوي وإنتان الرئة.

كذلك الأمر بالنسبة للمرضى الذين تأخر التئام الجروح لديهم، حيث شوهد ذلك عند مريضين (7.4%) من المرضى المعالجين بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي بمقابل مريض واحد فقط (4%) من المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي.

تم قبول مريضة واحدة فقط من مرضى الجراحة العامة المعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي في وحدة العناية المركزة وذلك نظراً لتطور حمض خلوني عند هذه المريضة.

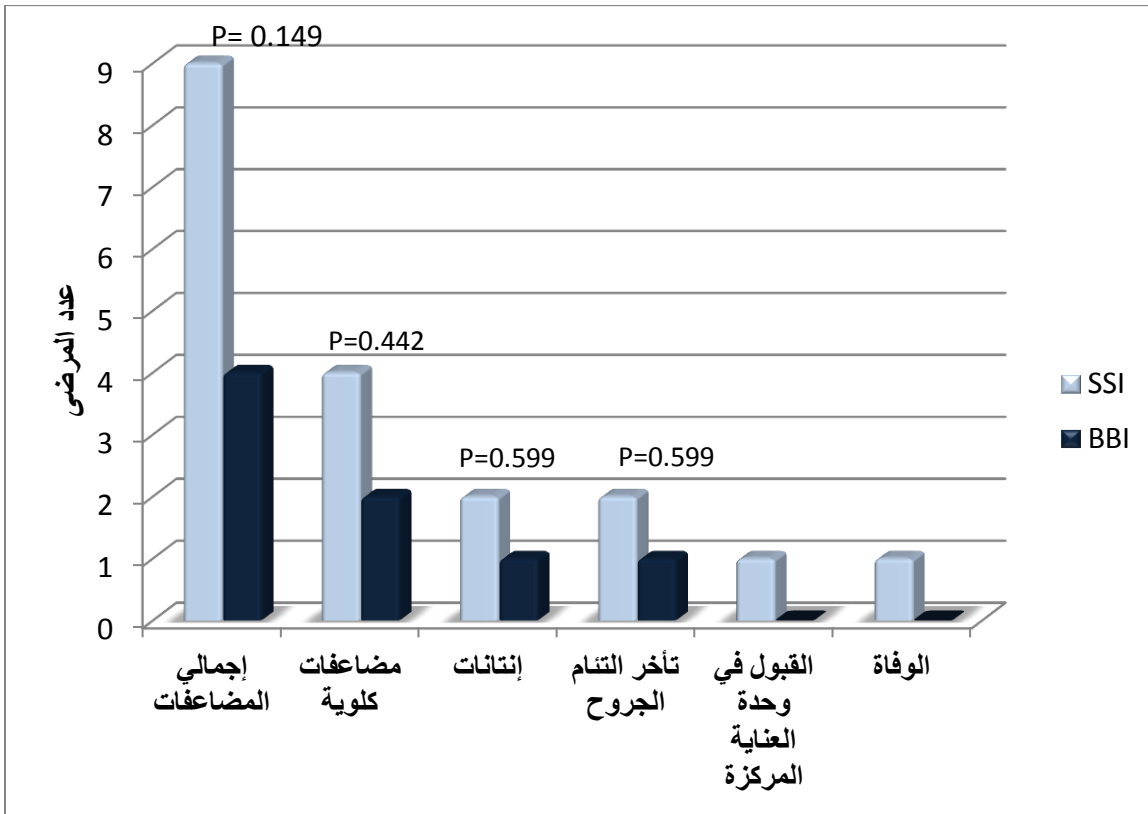
كما توفي مريض واحد من المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية والمعالجين بمدرج الأنسولين الإنزلاقي بعد أن تطور لديه إنتان رئة.

على الرغم من ترافق المعالجة بنظام مدرج الأنسولين الإنزلاقي بحدوث نسبة أكبر من المضاعفات مقارنة بالمعالجة بنظام الأنسولين القاعدي، إلا أن هذه الفروقات لم تكن ذات دلالة إحصائية.

يوضح الجدول (12) والشكل (26) عدد المرضى الذين تطورت لديهم مضاعفات أثناء إقامتهم في المستشفى في كلا جمهريتي الدراسة.

الجدول (12) تطور المضاعفات في جمهورتي الدراسة.

اختبار الفرق	مدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI		نظام الأنسولين القاعدي BBI		نظام المعالجة
	النسبة	عدد المرضى	النسبة	عدد المرضى	المضاعفات
0.149	33.3	9	16	4	مجمل المضاعفات
0.599	7.4	2	4	1	الإنتانات
---	0	0	0	0	القلبية الوعائية
---	0	0	0	0	العصبية
0.599	7.4	2	4	1	تأخر التام الجروح
0.442	14.8	4	8	2	الكلوية
---	0	0	0	0	إنتان الدم
---	3.7	1	0	0	القبول في وحدة العناية المركزة
---	3.7	1	0	0	الوفاة



الشكل (26) المضاعفات المشاهدة في جمهرة الدراسة.

قمنا في هذا البحث بمقارنة الطرائق المتبعة في ضبط فرط سكر الدم عند مرضى السكري من النمط الثاني في المستشفيات السورية. كان مدروج الأنسولين الإنزلاقي هو المقاربة العلاجية الأكثر شيوعاً واستخداماً في المستشفيات التي أجريت فيها الدراسة نظراً لسهولة تطبيقه وبساطة نظامه الجرعي، أما نظام الأنسولين القاعدي فكان أقل وصفاً وغالباً ما اقتصر على بعض المرضى الذين تجاوزت لديهم قيم غلوكوز الدم <300 ملغ/دل وبقيت كذلك بشكل معنّد ومستمر لمدة تجاوزت اليومين. فكانت الغاية من البحث الإشارة إلى المقاربة العلاجية الأكثر أماناً ونجاعة عند مرضى السكري من النمط الثاني السوريين المعانين من فرط سكر الدم في المستشفيات.

3-1- نجاعة النظام العلاجي:

أظهرت دراستنا أن نظام الأنسولين القاعدي كان أكثر نجاعة في ضبط غلوكوز الدم والوصول إلى قيم غلوكوز دم هدفية مقارنة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية وشعبة الجراحة العامة في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة، حيث ضُبط غلوكوز الدم عند (92%) من المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي بمقابل (55.4%) من المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي.

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة RABBIT 2⁽⁹⁶⁾ التي أجريت عام 2007 للمقارنة بين نظامي SSI و BBI عند المرضى المقبولين في أقسام المستشفى الطبية خارج وحدة العناية المركزة والتي استخدمت لنظام الأنسولين القاعدي الأنسولين مديد التأثير glargine والأنسولين سريع التأثير glulisine، حيث حقق نظام الأنسولين القاعدي ضبطاً لغلوكوز الدم عند 66% من المرضى بمقابل 38% عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي.

وقد توصل Umpierrez وزملاؤه في دراسة RABBIT 2 surgery⁽⁹⁵⁾ التي أجريت عام 2011 على المرضى المقبولين في شعبة الجراحة العامة إلى نتائج مشابهة، حيث تم الوصول إلى قيم هدفية لغلوكوز الدم عند 55% من المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (استخدم

أيضاً لهذا النظام الأنسولين glargine والأنسولين glulisine)، بينما تحقق ذلك عند 31% فقط من المرضى المعالجين بنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي.

كان وسطي غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء في دراستنا أكبر بشكل دال إحصائياً عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي منه عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (218.6 و 170.7 على التوالي) حيث كانت قيمة $P < 0.001$.

توافقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة RABBIT 2⁽⁹⁶⁾ حيث كان وسطي الغلوكوز خلال فترة الإستشفاء أكبر عند المرضى المعالجين بنظام SSI منه عند المعالجين بنظام BBI (193 و 166 على التوالي وحيث كانت $P < 0.001$)، وكذلك الأمر في دراسة RABBIT 2 surgery⁽⁹⁵⁾ (176 و 157 على التوالي وحيث كانت $P < 0.001$).

حصل Schoeffler وزملاؤه⁽¹⁰⁶⁾ عام 2005 على نتائج مشابهة عندما قارن نجاعة نظام الأنسولين القاعدي بمدروج الأنسولين الإنزلاقي، وحيث استخدم للمعالجة بنظام الأنسولين القاعدي الأنسولين NPH والأنسولين النظامي regular بنسبة 70/30، فكان متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام SSI أعلى منه عند المرضى المعالجين بنظام BBI (175.6 و 151.3 على التوالي) وحيث كانت هذه الفروقات دالة إحصائياً ($P = 0.04$).

يمكن أن يُعزى عدم وجود فارق يعتد به إحصائياً في متوسط غلوكوز الدم بعد اليوم الأول من المعالجة وقبل التخريج بين نظامي المعالجة المطبّقين إلى التقلبات الحادة في مستويات غلوكوز الدم خلال المعالجة والتي تنتج عادة عن استخدام مدروج الأنسولين الإنزلاقي. فنتيجةً لهذه التقلبات يمكن أن تتقارب مستويات غلوكوز الدم في كلا النظامين في نقطة معينة من الزمن، ولكنها تعود للارتفاع باستخدام مدروج الأنسولين الإنزلاقي الذي لم يؤمن ضبط جيد لغلوكوز الدم، في حين تبقى منخفضة بشكل ثابت باستخدام نظام الأنسولين القاعدي.

2-3- مأمونية النظام العلاجي:

بينت دراستنا أن نظام الأنسولين القاعدي ترافق مع حدثيات أقل من فرط سكر الدم الشديد بفارق ذو دلالة إحصائية مقارنة بمدروج الأنسولين الإنزلاقي، بينما أدى إلى نسبة أكبر من حالات نقص سكر الدم مقارنة بنظام SSI ولكن لم يكن هذا الفارق دال إحصائياً.

توافقت نتيجة دراستنا مع دراسة RABBIT 2 surgery⁽⁹⁵⁾ عام 2011 التي أظهرت أن نسبة حدوث نقص سكر الدم كانت أعلى عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي منها عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي (32.1% و 4.7% على التوالي) ولكن كان هذا الفارق، بعكس الملاحظ في دراستنا، ذو دلالة إحصائية ($P < 0.001$).

في حين أن دراسة RABBIT 2⁽⁹⁶⁾ عام 2007 لم تظر وجود فروقات في حدوث نقص سكر الدم عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي والمعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي، حيث بلغت نسبة المرضى الذين طُوروا هذه الحالة في كلا المجموعتين (3%).

لم تشاهد في دراستنا أي حالات لنقص غلوكوز الدم الشديد (غلوكوز الدم > 40 ملغ/دل) وقد توافق ذلك مع دراسة Schoeffler⁽¹⁰⁶⁾ ودراسة RABBIT 2⁽⁹⁶⁾.

أما في دراسة RABBIT 2 surgery⁽⁹⁵⁾ فقد ترافق استخدام نظام الأنسولين القاعدي مع حدوث نقص سكر دم شديد عند 3.8% من المرضى (4 مرضى)، في حين لم تتطور هذه الحالة عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي.

3-3- الجرعة Dose:

كان متوسط جرعة الأنسولين اليومية التي احتاجها المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي في دراستنا أعلى بشكل واضح وبفارق ذو دلالة إحصائية من متوسط الجرعة اليومية المستخدمة في مدروج الأنسولين الإنزلاقي (34.28 و 5.64 على التوالي وحيث كانت قيمة $P < 0.0001$).

توافقت هذه النتيجة مع جميع الدراسات السابقة الذكر⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾، حيث كانت جرعة الأنسولين المستخدمة في نظام الأنسولين القاعدي أعلى دائماً من تلك المستخدمة في نظام الأنسولين القاعدي وبفارق دالة إحصائية.

ويمكن تفسير ارتفاع الجرعة المستخدمة في نظام BBI بسهولة، حيث أن مدروج الأنسولين الإنزلاقي لا يعالج فرط غلوكوز الدم إلا عند حدوثه، في حين أن الجرعة المعطاة من نظام الأنسولين القاعدي كفيلة بالوقاية من حدوثه. كما أن مدروج الأنسولين الإنزلاقي لا يُغطي متطلبات الجسم من الأنسولين القاعدي، لذلك غالباً ما تكون جرعات الأنسولين المستخدمة فيه أقل من تلك المستخدمة في نظام الأنسولين القاعدي.

تم تعديل جرعة الأنسولين في نظام الأنسولين القاعدي عند 7 مرضى (28%)، واحتاج 11 مريض (44%) إلى أنسولين تصحيحي أو تكميلي.

4-3- فترة الإستشفاء (LOS): Length of Stay

بينت دراستنا أن فترة الإستشفاء عند المرضى الجراحة العامة الذين عولجوا بنظام مدروج الأنسولين الإنزلاقي كانت أطول من أولئك المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي وترافقت هذه الفروقات في فترة الإستشفاء مع دلالات إحصائية واضحة (9.71 و 7 أيام على التوالي، وحيث كانت قيمة $P= 0.016$).

في دراسة RABBIT 2 surgery⁽⁹⁵⁾ عام 2011 كانت فترة الإستشفاء أطول عند مرضى الجراحة المعالجين بنظام SSI مقارنة بالمعالجين بنظام BBI ولكن كان ذلك أثناء وجود المرضى في وحدة العناية المركزة الجراحية (2.14 ± 3.19 و 0.60 ± 1.23 يوم على التوالي وحيث كانت قيمة $P= 0.003$). أما بالنسبة لفترة الإستشفاء في شعبة الجراحة العامة فلم يكن هناك فروقات دالة إحصائياً بين المجموعة المعالجة بنظام SSI والمجموعة المعالجة بنظام BBI (6.3 ± 5.6 و 11.39 ± 7.23 على التوالي وكانت قيمة $P > 0.05$).

أما في دراسة RABBIT 2⁽⁹⁶⁾ فلم يكن هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين متوسط فترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي (6 ± 5.3 أيام) وتلك عند المرضى المعالجين بمدروج الأنسولين الإنزلاقي (4 ± 5.1 أيام).

-4- الاستنتاجات Conclusion:

- يشكل نظام الأنسولين القاعدي BBI نظاماً ناجحاً وآمناً في ضبط غلوكوز الدم عند مرضى الجراحة العامة والمرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية.
- يعد نظام الأنسولين القاعدي مفضلاً على مدروج الأنسولين الإنزلاقي في ضبط فرط غلوكوز الدم عند هؤلاء المرضى، حيث حقق ضبطاً لغلوكوز الدم عند ما يقارب 90% من المرضى، بمقابل حوالي نصف المرضى فقط في مجموعة مدروج الأنسولين الإنزلاقي.
- على الرغم من أن جرعة الأنسولين اليومية كانت أعلى في نظام الأنسولين القاعدي إلا أن ذلك لم يترافق مع زيادة ذات دلالة إحصائية في حالات نقص سكر الدم أو نقص سكر الدم الشديد.
- ترافق استخدام مدروج الأنسولين الإنزلاقي مع فترة إستشفاء أطول عند مرضى الجراحة العامة.
- يعد الخوف من حدوث نقص سكر الدم عائقاً أساسياً أمام الجهود التي تُبذل لتحسين ضبط غلوكوز الدم، وخاصةً عند المرضى ذوي المدخول القليل من السرعات الحرارية.

5- المقترحات والتوصيات **Suggestions and Recommendations**:

- تجنب استخدام مدروج الأنسولين الإنزلاقي كمقاربة علاجية وحيدة لضبط غلوكوز الدم عند مرضى السكري في المستشفيات، وما لذلك من دور في خفض المضاعفات المتعلقة بفرط غلوكوز الدم الشديد ونقص غلوكوز الدم عند هؤلاء المرضى.
- إجراء دراسات سريرية استباقية كبيرة متعددة المراكز تقوم بدراسة ضبط فرط سكر الدم في أقسام المستشفى المختلفة لتسليط الضوء على هذه المشكلة الهامة ومحاولة معالجتها.
- استحداث بروتوكولات مقيسة لضبط فرط غلوكوز الدم في المستشفيات بطريقة نظام الأنسولين القاعدي BBI تعمم على جميع أقسام المستشفى بما يتناسب مع التوجيهات الإرشادية العالمية، وتطبق من قبل مقدمي رعاية مختصين.
- إجراء دراسات للمقارنة بين بروتوكولات نظام الأنسولين القاعدي المختلفة ودراسة إمكانية استخدام مضاهئات الأنسولين سريعة ومديدة التأثير في هذه البروتوكولات في المستشفيات الحكومية السورية.
- إن تحقيق ضبط محكم لغلوكوز الدم بشكل آمن يعد هدفاً يتطلب جهداً كبيراً وغالباً ما يستلزم تنسيقاً وتضافراً للجهود من قبل فريق متعدد الاختصاصات في المستشفيات.
- تعزيز دور الصيدلاني السريري في تقديم الرعاية الطبية في المستشفيات. حيث أن وجود فريق صيدلاني معني بتدبير اضطراب سكر الدم dysglycemia تبعاً لبروتوكولات محددة يؤدي إلى ضبط آمن وناجع لغلوكوز الدم ويحسن بشكل ملحوظ من المحصلة السريرية للمرضى.
- إيلاء ضبط الداء السكري عناية أكبر وإرشاد مرضى السكري في المستشفيات لأهمية المراقبة الذاتية لغلوكوز الدم بعد التخريج والنظر في النظام العلاجي المتبع قبل القبول في

المستشفى وإعادة تقييمه، وذلك نظراً لأن قيم الخضاب الغلوكوزي المشاهدة عند جمهرة الدراسة كانت بمعظمها أعلى من القيمة الهدفية (<6.5%).

المقدمة:

بينت الدراسات ارتباط فرط سكر الدم عند مرضى السكري من النمط الثاني المقبولين في المستشفيات بمحصلة سريرية سيئة و بزيادة في المراضة ومعدلات الوفيات. وعلى الرغم من أن الإرشادات العالمية لا تدعم استخدام مدرج الأنسولين الإنزلاقي في تدبير السكري، إلا أن هذه الطريقة لا تزال المقاربة الأكثر استخداماً لضبط هذه الحالة عند هؤلاء المرضى.

هدف الدراسة:

اعتماد الطريقة الأنجع والأكثر أماناً لضبط حالات فرط سكر الدم عند مرضى السكري من النمط الثاني في المستشفيات، وذلك من خلال تقييم ومقارنة نجاعة ومأمونية البروتوكولات المتبعة في ضبط هذه الحالة.

الطرائق والمواد:

شملت هذه الدراسة الاستباقية المعشاة متعددة المراكز 52 مريض سكري من النمط الثاني مقبولين في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي في وحدة العناية المركزة القلبية وشعبة الجراحة العامة. تم توزيع المرضى بشكل معشئ على مجموعتين تعالج الأولى بمدرج الأنسولين الإنزلاقي SSI (n= 27)، وتعالج الثانية بنظام الأنسولين القاعدي BBI (n= 25). تم إعطاء الأنسولين NPH والأنسولين النظامي مرتين يومياً بنسبة 50/50 قبل الإفطار وقبل العشاء. تبدأ جرعة الأنسولين في نظام الأنسولين القاعدي من 0.4 وحدة/كغ/اليوم تبعاً لتركيز غلوكوز الدم عند المريض. أعطي نظام الأنسولين الإنزلاقي أربع مرات في اليوم عندما تتجاوز قيم غلوكوز الدم 200 ملغ/دل. وتمت مراقبة غلوكوز الدم أربع مرات في اليوم.

النتائج:

كان متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الإستشفاء عند المرضى المعالجين بنظام الأنسولين القاعدي ومدروج الأنسولين الإنزلاقي 49.55 ± 170.7 ملغ/دل و 42.99 ± 218.6 ملغ/دل على التوالي ($P < 0.001$). حقق 92% من المرضى المعالجين بنظام BBI قيم غلوكوز الدم > 180 ملغ/دل بمقابل 54.4% من المرضى المعالجين بنظام SSI ($P < 0.001$). كان حدوث فرط سكر الدم الشديد أكبر بدلالة إحصائية عند المرضى المعالجين بنظام SSI مقارنة بأولئك المعالجين بنظام BBI (66.7% بمقابل 28% على التوالي، $P = 0.005$)، بينما كان حدوث نقص سكر الدم أكبر عند المرضى المعالجين بنظام BBI (32% بمقابل 14.8% على التوالي)، ولكن لم يكن لهذا الفرق دلالة إحصائية ($P = 0.142$). لم يترافق استخدام أي من النظامين مع حدوث نقص سكر الدم الشديد.

الاستنتاج:

كان نظام الأنسولين القاعدي BBI أكثر نجاعةً وأماناً من مدروج الأنسولين الإنزلاقي SSI في تدبير فرط سكر الدم عند مرضى السكري من النمط الثاني المقبولين في وحدة العناية المركزة القلبية وشعبة الجراحة العامة.

العنوان المختصر: مقارنة نظم الأنسولين المستخدمة لضبط فرط سكر الدم في المستشفيات.

الكلمات المفتاحية: نظام الأنسولين القاعدي، مدروج الأنسولين الإنزلاقي، السكري من النمط الثاني، فرط سكر الدم في المستشفيات

Abstract:

Introduction:

A large body of evidence has demonstrated the association between hyperglycemia in hospitalized Type 2 Diabetic patient and poor clinical outcomes and increased morbidity and mortality. Although many studies do not support the use of sliding scale insulin in the management of Diabetes in hospitals, it is still the most popular approach for glycemic control in hospitalized patients.

Aim of the study:

Adoption of the most effective and safe method in the management of hyperglycemia in Type 2 hospitalized patients, this is through evaluation and comparison of the efficacy and safety of insulin protocols used to control this condition.

Materials and methods:

This prospective randomized multicentral study included 52 hospitalized Type 2 Diabetic patients admitted to Cardiac Intensive Care Unit and general surgery wards. The patients were assigned randomly to receive Basal Bolus Insulin BBI (n= 25) and Sliding Scale Insulin (n= 27). In BBI group, 50/50 NPH/regular insulin was given twice daily before breakfast and before dinner at a starting dose of 0.4 U/kg/day according to patient's glucose concentration. SSI was

given four times daily when blood glucose (BG) exceeded 200 mg/dl. Blood glucose was monitored 4 times daily.

Results:

Mean BG during hospital stay in patients treated with BBI and SSI was 170.7 ± 49.55 mg/dl and 218.6 ± 42.99 respectively ($P < 0.001$). 92% of patients treated with BBI achieved BG targets < 180 mg/dl, compared with only 54.4% of patients treated with SSI ($P < 0.001$). Incidence of severe hyperglycemia was significantly higher in patients treated with SSI as compared with BBI (66.7 % vs 28 % respectively, $P = 0.005$). While the incidence of hypoglycemia was higher in BBI group (32% vs 14.8% respectively), there were no significant differences between the two groups.

Conclusion:

Basal bolus Insulin was more effective and safe than Sliding scale Insulin in the management of hyperglycemia in hospitalized Type 2 Diabetic patients admitted to Cardiac Intensive Care Unit and general surgery wards.

Running title: Comparison of Insulin Regimens used in the management of in-hospital Hyperglycemia.

Key words: Basal Bolus Insulin, Sliding Scale Insulin, Type 2 Diabetes, in-hospital hyperglycemia

8- الملحقات:
- إستمارة البحث

عنوان مشروع البحث: مقارنة نجاعة ومأمونية نظم الأنسولين المستخدمة في تدبير فرط سكر الدم لدى مرضى السكري من النمط الثاني في المستشفيات

الصيدلانية: رهن عيسى إشراف: د. عبد الحكيم نتوف مشاركة: ديونس قبيلان

الاسم الأول:	الكنية:	رقم الإضبارة:
الجنس: <input type="radio"/> ذكر <input type="radio"/> أنثى	العمر:	
رقم الهاتف (المنزل):	رقم الخليوي:	العنوان:
الطول (سم):	الوزن (كغ):	منسب كتلة الجسم BMI:
الطبيب المعالج:	<input type="checkbox"/> مشفى الأسد الجامعي <input type="checkbox"/> مشفى المواساة	
تاريخ القبول في المشفى:		
سبب القبول في المشفى:		
<p>طبي</p> <p><input type="checkbox"/> مرض قلبي وعائي Cardiovascular Disease. تحديد الحالة:</p> <p><input type="checkbox"/> إنتان Infection. تحديد الحالة:</p> <p><input type="checkbox"/> مرض رئوي Pulmonary Disease. تحديد الحالة:</p> <p><input type="checkbox"/> مرض كلوي Renal Disease. تحديد الحالة:</p> <p><input type="checkbox"/> مرض هضمي (معدي معوي) Gastrointestinal Disease. تحديد الحالة:</p> <p>جراحي</p> <p>تحديد الحالة:</p> <p><input type="checkbox"/> أسباب أخرى:</p>		
مرضى/ة سكري منذ:		
النظام العلاجي المتبع لتدبير الداء السكري قبل القبول في المشفى:		
<p><input type="radio"/> حمية ورياضة</p> <p><input type="radio"/> خافض سكر دم فموي واحد:</p> <p><input type="radio"/> أكثر من خافض سكر دم فموي:</p>		
الأمراض الأخرى المصاحبة Comorbidities:		

الأدوية المتناولة سابقاً والأدوية الموصوفة في المستشفى:	

فرط سكر الدم Hyperglycemia:

الجناح المتواجد فيه المريض/ة:
<input type="radio"/> وحدة العناية المركزة ICU : <input type="radio"/> خارج وحدة العناية المركزة ICU:
قيمة غلوكوز الدم عند القبول في المستشفى (mg/dl):
الخصاب الغلوكوزي HbA1c (%):
الطريقة المتبعة لضبط سكر الدم: <input type="radio"/> SSI <input type="radio"/> BBI

ضبط فرط سكر الدم باستخدام نظام الأنسولين القاعدي BBI:

جرعة الأنسولين البدنية (Unit/kg/day):
الجرعة الكلية اليومية من الأنسولين TDD (Unit/day):
الحاجة إلى الأنسولين التصحيحي: <input type="radio"/> نعم <input type="radio"/> لا
جرعة الأنسولين التصحيحي المعطاة خلال فترة الإستشفاء (Unit):
تعديل الجرعة خلال فترة الإستشفاء: <input type="radio"/> نعم <input type="radio"/> لا

□ قيم غلوكوز الدم وجرعة الأنسولين المعطاة:

جرعة الأنسولين المعطاة/اليوم Unit/day	القيمة الوسطية لغلوكوز الدم خلال اليوم	قبل النوم	قبل وجبة العشاء	قبل وجبة الغداء	قبل وجبة الإفطار	غلوكوز الدم (mg/dl)
						اليوم
						اليوم الأول / /
						اليوم الثاني / /
						اليوم الثالث / /
						اليوم الرابع / /
						اليوم الخامس / /
						اليوم السادس / /
						اليوم السابع / /
						اليوم الثامن / /
						اليوم التاسع / /
						اليوم العاشر / /
						اليوم الحادي عشر / /
						اليوم الثاني عشر / /
						اليوم الثالث عشر / /
						اليوم الرابع عشر / /
						اليوم الخامس عشر / /

□ مقاييس مخبرية وسريية أخرى:

النبض BPM	ضغط الدم mm Hg	تعداد الكريات الحمر	هيموغلوبين الدم Hb (mg/dl)	كلور الدم Cl- (mmol\L)	صوديوم الدم Na+ (mmol\L)	بوتاسيوم الدم K+ (mmol\L)	كرياتينين المصل SCr (mg\dl)	البولة BUN (mg\dl)	
									القياس الأول / /
									القياس الثاني / /
									القياس الثالث / /
									القياس الرابع / /

□ تقييم نجاعة ومأمونية نظام الأنسولين المستخدم:

تم الوصول إلى القيمة الهدف لغلوكوز الدم خلال:
○ يوم ○ يومين ○ ثلاثة أيام ○ أكثر من ذلك:
تواتر حالات انخفاض سكر الدم (دون 70 ملغ/دل) :
○ مرة واحدة ○ مرتان ○ أكثر من ذلك:
سببها:
○ جرعة زائدة من الأنسولين
○ تفويت وجبة طعامية
○ أسباب أخرى:
تواتر حالات انخفاض سكر الدم الشديدة (سكر دم دون 40 ملغ/دل):
عدد مرات حدوث الحالة: ○ مرة واحدة ○ مرتان ○ أكثر من ذلك:
سببها:
○ جرعة زائدة من الأنسولين
○ تفويت وجبة طعامية
○ أسباب أخرى:
تواتر حالات فرط سكر الدم الشديدة (سكر دم أعلى من 300 ملغ/دل):
عدد مرات حدوث الحالة: ○ مرة واحدة ○ مرتان ○ أكثر من ذلك:
سببها:
○ تفويت جرعة الأنسولين
○ عدم الالتزام بالحمية
○ أسباب أخرى:
فترة الاستشفاء LOS: ----- يوم
الجرعة الكلية من الأنسولين المعطاة خلال فترة الإستشفاء (Unit):
تاريخ التخرج من المشفى:

□ مراقبة الاختلاطات:

○ لم تتطور أية اختلاطات	○ تطورت اختلاطات
○ إنتانات:	
○ اختلاطات قلبية وعائية:	
○ اختلاطات عصبية:	
○ تأخر شفاء الجروح بعد العمل الجراحي	
○ اختلاطات كلوية:	
○ انتان دموي أو تجرثم دم:	
○ الإدخال إلى وحدة العناية المركزة ICU:	
○ اختلاطات أخرى:	
○ حدوث الوفاة	
○ سبب الوفاة:	

- خطة المعالجة بنظام الأنسولين القاعدي:

القيمة الهدفية لغلوكوز الدم:
غلوكوز الدم الصيامي > 140 ملغ/دل
غلوكوز الدم العشوائي > 180 ملغ/دل

ضبط غلوكوز الدم خارج وحدة العناية المركزة

باستخدام نظام الأنسولين القاعدي BBI
(Basal\Bolus Insulin)

البدء بالمعالجة إذا كان غلوكوز الدم < 180 ملغ/دل

الأنسولين المستخدم: قصير التأثير Regular Insulin :Bolus	القاعدي Basal :NPH
وزن المريض (كغ):	قيمة غلوكوز الدم (ملغ/دل):
جرعة الأنسولين الكلية اليومية (Total Daily Dose TDD):	
□ 0.4 وحدة/كغ/اليوم	إذا كان غلوكوز الدم > 200 ملغ/دل
□ 0.5 وحدة/كغ/اليوم	إذا كان غلوكوز الدم ≤ 200 ملغ/دل
TDD: _____ وحدة/اليوم	
50% من TDD تعطى بشكل Basal:	50% من TDD تعطى بشكل Nutritional:
_____ وحدة من NPH	_____ وحدة من Regular Insulin
مقسمة إلى جرعتين يومياً قبل الإفطار وقبل العشاء	مقسمة إلى جرعتين قبل الإفطار وقبل العشاء

1- الأنسولين القاعدي (Basal Insulin (NPH):

يعطى _____ وحدة من NPH صباحاً قبل الإفطار يعطى _____ وحدة من NPH مساءً قبل العشاء

2- الأنسولين التغذي (Nutritional Insulin (Regular insulin):

- ✦ يوقف الأنسولين التغذي قبل وجبة معينة إن لم يتناولها المريض، ويوقف نهائياً إن تم وضع المريض على التغذية الوريدية أو المعوية.
- ✦ يمكن الاستغناء عن جرعة الأنسولين النظامي قصير التأثير قبل الغداء عند المرضى المعالجين بجرعة صباحية من الـ NPH، وفي هذه الحالة تقسم جرعة الأنسولين النظامي إلى قسمين وتعطى مرتان يومياً: قبل الإفطار وقبل العشاء.

قبل الإفطار بنصف ساعة	قبل العشاء بنصف ساعة
يعطى _____ وحدة من الأنسولين النظامي تحت الجلد	يعطى _____ وحدة من الأنسولين النظامي تحت الجلد

- 1- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease, 8th ed. USA: Saunders Elsevier, 2010: 2187-2196.
- 2- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31(3):596–615.
- 3- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2015. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl 1):S1–S2.
- 4- Hammer GD, McPhee SJ. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. In: Disorders of the Endocrine Pancreas, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education, 2014: 518-522, 524-529.
- 5- Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther*. 2008;88(11):1322–35.
- 6- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 (Suppl 1):S81–90.
- 7- Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Dipiro JT. Pharmacotherapy Principles & Practice. In: Diabetes Mellitus, 3rd ed. USA: McGraw-Hill Education, 2013: 645-647, 658.
- 8- Care M. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66.

9- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003. 26 Suppl 1:S5-20.

10- Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of childhood and adolescent overweight and obesity: summary report. *Paediatrics* 2007;120:S164-S192.

11- World Health Organization. Diabetes facts. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Accessed May 2, 2015.

12- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.

13- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.

14- Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1421–1426.

15- Scot E. Moss, Ronald Klein, Barbara E. K. Klein. Risk factors for hospitalization in people with diabetes. *Arch Intern Med*. 1999;159(17):2053-2057.

16- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033–46.

- 17- Inzucchi SE. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. *N Engl J Med.* 2006:1903–1911.
- 18- Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Diabetes Care.* 2006; 29:1955-62.
- 19- Umpierrez.G.E, Isaacs.S.D, Bazargan.N, You X, Thaler.L.M, Kitabchi.A.E. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:978-82.
- 20- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471–8.
- 21- Kosiborod M, Inzucchi S, Clark B, et al. National patterns of glucose control among patients hospitalized with acute myocardial infarction [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:283A–284A.
- 22- Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med.* 2009;4(9):E7–E14.
- 23- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773–8.

- 24- Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is Blood Glucose an Independent Predictor of Mortality in Acute Myocardial Infarction in the Thrombolytic Era?. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(10).
- 25- Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;116: 315–20.
- 26- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, David A, Alessio D, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill Patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.*2009; 37(12):3001–3009.
- 27- Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Saudi Med.* 2007; 27(5):352-5.
- 28- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-67.
- 29- Bower WF, Jin L, Underwood MJ, et al. Overt diabetes mellitus adversely affects surgical outcomes of noncardiovascular patients. *Surgery.* 2010;147(5):670–5.
- 30- Duncan AE. Hyperglycemia and Perioperative Glucose Management. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(38): 6195–6203.
- 31- Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WHL, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1408-141.

32- Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg.* 2008; 248:585–591.

33- Kansagara D, Wolf F, Freeman M, Helfand M. Management of inpatient hyperglycemia: a systematic review. A report by the Evidence-based Synthesis Program of Veterans Health Administration, Health Services Research & Development. Washington, DC: Veterans Health Administration; 2008.

34- Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Clinical Guideline Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients : A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011; 154(4):260-7.

35- Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative in non-Cardiac Surgery. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1783–8.

36- Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22:77-81.

- 37- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27(2):553–591
- 38- Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, Bax JJ, Klein J, Poldermans D. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:137– 142.
- 39- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:217–222.
- 40- Aronoff SL, Kathy Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum*. 2004; 17 (3):183-190.
- 41- Hammer GD, McPhee SJ. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. In: Disorders of the Endocrine Pancreas, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education, 2014: 519.
- 42- Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2012; 304-306.
- 43- Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?. *J Clin Invest*. 2004;114:1187-95.
- 44- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009 May; 373(9677):1798–1807.

- 45- Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005 May;26(2):19–39.
- 46- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995; 332:1351–62.
- 47- Barth E, Albuszies G, Baumgart K, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med.* 2007;35 (suppl):508–1.
- 48- Mccowen KC, Malhotra A, Bistran BR. stress-induced hyperglycemia. *Crit. Care Clin.* 2001;17:107–124.
- 49- Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*2002;5:551–559.
- 50- Blumberg D, Hochwald S, Burt M. Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulates Gluconeogenesis From Alanine In Vivo. *J Surg Oncol.* 1995; 59(4):220-225.
- 51- Moghissi ES, Hirsch IB. Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34:99-116.
- 52- Umpierrez GE. How to manage type 2 diabetes in medical and surgical patients in the hospital. *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(6):379–84.
- 53- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31:2086-91.

- 54- Hill C, Carolina N, Pines B, Squibb BM, Nordisk N, Dickinson B. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 553-591.
- 55- Umpierrez G, Hellman R, Korytkowski M, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(1):16–38.
- 56- Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013; 36:3430–3435.
- 57- Abuannadi M, Kosiborod M, Riggs L, et al. Management of hyperglycemia with the administration of intravenous exenatide to patients in the cardiac intensive care unit. *Endocr Pract*. 2013; 19:81–90.
- 58- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32:1119–1131.
- 59- Malmberg K, for the DIGAMI study group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*. 1997; 314:1512–1515.

- 60- Potential T, Role T, Infarction AM, et al. The Potential Therapeutic Role of Insulin in Acute Myocardial Infarction in Patients Admitted to Intensive Care and. *Diabetes Care*. 2003; 26(2):516–519.
- 61- Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:849-54.
- 62- Das UN. Is insulin an endogenous cardioprotector? *Crit Care*. 2002;6:389–393.
- 63- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012; 35(Supp 1):S11-S63.
- 64- Heinemann L, Richter B: Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care*,1993;16(Supp 1):90–100.
- 65- Herbst KL, Hirsch IB. Insulin Strategies for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*.2002; 20(1):11–17.
- 66- Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(2):S253–9.
- 67- Joint Formulary Committee, and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British national formulary. Vol. 66. UK: Pharmaceutical Press, September 2013: 447.
- 68- Hahr AJ, Molitch ME. Optimizing insulin therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: optimal dosing and timing in the outpatient setting. *Am J Therapeut*. 2008;15:543-550.

69- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy a pathophysiological approach. In: Diabetes Mellitus, 9th ed. USA: McGraw-Hill Education, 2008: 2575.

70- Grunberger G. Insulin Analogs—Are They Worth It? Yes!. *Diabetes Care*.2014;37(6):1767-1770.

71- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*. 2000;23:644–649.

72- Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA Technology in the Treatment of Diabetes: Insulin Analogs. *Endocr Rev*. 2014;22:706–717.

73- Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *lancet*. 2001;358(9283):739–746.

74- Vague P, Selam J-L, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on basal-bolus regimen with pre meal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 36:590–596.

75- Blank GE, Korytkowski M, Virji MA. Computerized model of bedside glucose monitoring contributes to the successful implementation of an inpatient diabetes management program in a university hospital. *Point of Care*. 2009;8:1-5.

76- Hsu C-W, Sun S-F, Lin S-L, Huang H-H, Wong K-F. Moderate glucose control results in less negative nitrogen balances in medical intensive care unit patients: a randomized, controlled study. *Crit Care*. 2012;16:R56.

77- Finar S, Liu B, ChittockDR, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367:1108–1118.

78- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449–461.

79- Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU — How Tight Is Too Tight?. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1346-9.

80- Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.

81- Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract*. 2004;10 (2):71-80.

82- Silvio E. Inzucchi SE. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. *N Engl J Med*. 2006; 355:1903-1911.

83- Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, O’Shea-Mahler E, Rhee C, Brandt S, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2006;12:641-50.

- 84- Magaji V, Johnston JM. Inpatient Management of Hyperglycemia and Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2011; 29(1):3-9.
- 85- Michota F. What are the disadvantages of sliding-scale insulin? *J Hosp Med*. 2007;2(1):20–2.
- 86- Moghissi E. Hospital management of diabetes: beyond the sliding scale. *Cleve Clin J Med*. 2004;71:801-808.
- 87- Knecht LAD, Gauthier SM, Castro JC, Schmidt RE, Whitaker MD, Zimmerman RS, Mishark KJ, Cook CB: Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia?. *J Hosp Medicine*. 2006.1:151–160.
- 88- Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative Glucose Control in the Diabetic or Nondiabetic Patient. *South Med J*. 2006;99(6):580-9.
- 89- Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity?. *Am J Med*. 2007;120(7):563–567.
- 90- Browning LA, Dumo P. Sliding-scale insulin: an antiquated approach to glycemic control in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:1611-1614.
- 91- Nau KC, Lorenzetti RC, Cucuzzella M, Devine T, Kline J. Glycemic control in hospitalized patients not in intensive care: beyond sliding-scale insulin. *Am Fam Physician*. 2010;81(9):1130-5.
- 92- Smith WD, Winterstein AG, Johns T, Rosenberg E, Sauer B. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:714-719.

93- Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL: Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.*1997;157:545–552.

94- Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009.94:564–569.

95- Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (rabbit surgery). *Diabetes Care.* 2011;34:256–261.

96- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejia R. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (Rabbit 2 Trial). *Diabetes Care.* 2007.30:2181–2186.

97- Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med.* 2008; 3(5):29–41.

98- Maynard G, Lee J, Phillips G, Fink E, Renvall M. Improved inpatient use of basal insulin, reduced hypoglycemia, and improved glycemic control: effect of structured subcutaneous insulin orders and an insulin management algorithm. *J Hosp Med.* 2009; 4(1):3–15.

- 99- Noschese M, Donihi a C, Koerbel G, et al. Effect of a diabetes order set on glycaemic management and control in the hospital. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(6):464–8.
- 100- Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glyceemic management of Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45:937-948.
- 101- Bi Y, Yan J, Tang W, Yang J, Weng J. Prevalence of hypoglycemia identified by intensive bedside glucose monitoring among hospitalized patients with diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2013;5(3):300–1.
- 102- Gearhart J, Duncan JL, Replogle WH, Forbes RC, Walley EJ Efficacy of sliding-scale insulin therapy: a comparison with prospective regimens. *Fam Pract Res J*.1994;14:313–322.
- 103- Selig PM. Minimizing Hypoglycemia in the Wake of a Tight Glycemic Control Protocol in Hospitalized Patients. *J Nurs Care Qual*.2010; 25(3):255–260.
- 104- Fischer KF, Lees JA, Newman JH: Hypoglycemia in hospitalized patients. *NEngl J Med*. 1986; 315:1245–1250.
- 105- Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass M. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009; 32(7):1153-1157.

106- Schoeffler JM, Rice D a K, Gresham DG. 70/30 Insulin Algorithm Versus Sliding Scale Insulin. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(10):1606–10.