الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة



GLP-1 RECEPTOR AGONIST:

Concerning Adverse Effects

الآثار الجانبية المثيرة للقلق لناهضات مستقبلات GLP-1

مشروع اعد لنيل درجة البكالوريوس في الصيدلة والكيمياء الصيدلية :

إعداد الطالبة :

لانا طارق رافع

إشراف الأستاذ الدكتور:

عبد الحكيم نتوف

2026\2025 م

➢ **دول المحتويات**

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة	4
1.1 لمحة عامة عن ناهضات GLP-1	4
1.2 الية التاثير الدوائي	5
1.3 الاستطبابات المعتمدة	8
1.4 الانتشار المتزايد لاستخدام هذه الادوية	10
2. الخصائص الدوائية لناهضات مستقبلات GLP-1	11
2.1 تصنيف ادوية GLP-1 RA	12
2.2 الديناميكا الدوائية	14
2.3 الحرائك الدوائية	16
2.4 الاثار الجانبية	19
3 الساركوبينيا المرتبطة ب لناهضات مستقبلات GLP-1	22
3.1 تعريف الساركوبينيا واهميتها السريرية	23
3.2 الآليات المحتملة لحدوث الساركوبينيا	23
3.3 الفئات الأكثر عرضة	25
3.4 التأثيرات السريرية للساركوبينيا	28
3.5 الوقاية والمراقبة	30
4 التهاب البنكرياس ومناهضات مستقبلات GLP-1	34
4.1 الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب البنكرياس	38
4.2 الاليات المقترحة لحدوث التهاب البنكرياس	38
4.3 الادلة السريرية والدراسات المتوفرة	40
4.4عوامل الخطورة وموانع الاستعمال	43
4.5التدبير السريري والمتابعة	45
5 أمراض المرارة المرتبطة بمناهضات مستقبلات GLP-1	47
5.1 حصيات المرارة والتهاب المرارة	49
5.2الاليات المسببة	50
5.3 الادلة السريرية ونسب الحدوث	53

5.4 المرضى الاكثر عرضة	56
5.5 الوقاية والتوصيات السريرية	58
6 مضاعفات الشبكية السكرية	59
6.1 لمحة عامة عن اعتلال الشبكة	61
6.2 العلاقة بين GLP-1 RAs وتفاقم اعتلال الشبكية	63
6.3 دور التحسن السريع في ضبط السكر	67
6.4 المرضى المعرضون للخطر	69
6.5المراقبة التوصيات السريرية	71
7 دور الصيدلاني السريري	73
8 المناقشة	75
الاستبيان	76
المراجع	81

قائمة الجداول:

الجدول	عنوان الجدول	صفحة
1	الادوية اليومية	14
2	الادوية الاسبوعية	14
3	نصف العمر	15
4	مقارنة الادوية اليومية والاسبوعية	19
5	الاثار الجانبية	21
6	الالية المرضية	33
7	المرضى الاكثر عرضة	58

قائمة الاشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل1: نظرة عامة حسب سوق ناهضات GLP-1	**11**
الشكل2: تاثير ناهضات مستقبلات GLP-1 على اعضاء الجسم	**16**
الشكل3: توضيح تقليل تناول البروتين	**26**
الشكل4: الية التاثير المركزي على الشهية	**53**
الشكل5: الية اعتلال الشبكية السكرية المبكرة	**62**

جدول الاختصارات

المصطلح	الاختصار
Glucagon like peptide -1	GLP-1
G-protein coupled receptor	GPCR
Stimulatory G Protein	GS
Adenosinemonophosphate	AMP
CYCLCE Adenosinemonophosphate	Camp
Protein kinase A	PKA
Exchange protein directly activated by camp	Epac
Hemoglobin A1c	HbA1c
Extended release	ER
Subcutaneous	SC
Bis in Die	BD
Dipeptidyl peptidase	DPP4
Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls	SARC-F
Bioelectrical impedance analysis	BIA
Dual-Energe X-ray absorptiometry	DEXA
Proopiomelangcortin	POMC
Cocaine and amphetamine regulated	cART
Neuropeptide y	NPY
Agouti-relatede peptide	AgRP
MAMALIAN Target of Rapamycin	mTOR
Glucose transporter type-4	GLUT-4
Activities of Daily living	ADL
Postmenopa usal osteoporosis	PMO
Camp respouse element binding protein	CREB
Nil per os	NPO
Alanine aminotransferase	ALT
Aspartate aminotransferase	AST
Cholecystokinin	CCK

الاهداء:

الى خير الرجال السند والأمان

الى من تطلب منه نجمة فيعود حاملاً السماء

الى من لن يكرره الزمان

الى صاحب الفضل في كل شيء...

ابي الغالي

الى من انتظرت هذه اللحظة اكثر مني

من آمنت بي حين شَكتتُ في قدراتي

الى من جعلت من الصعب سهلاً

الى المرأة العظيمة التي افاخربها الدنيا...

امي الغالية

الى مصدر الروح في قلبي

الى التي شاركتني طريقي خطوة بخطوة

الى الاصدق والاجمل والاحن...

اختي

الى رفيق طفولتي وصديق عمري

يا من كنت لي السند والقوة في كل عثرة...

اخي

الى رفيقة الدرب وصاحبة الحكايات الأولى

الى من شاركتني السهر والتعب...

دلع

الى الغائب الحاضر في كل وقت

سند الطفولة والكبر...

شذا

الى شريكة اللحظات بعسرها ويسرها

ومن كانت بجانبي دائما...

صوفي

الى من صنعوا في قلبي ذكريات جميلة لن تمحوها الأيام

الى من زينوا أيامي بوجودهم ومحبتهم...

ميري .. رند.. مايا

الى الذين كانوا السند في كل خطوة والابتسامة في اصعب اللحظات

قصي.. جود.. هبة

الى الذين شاركوني تعب الطريق و جعلوا سنوات الدراسة ذكرى لا تنسى

بشرى.. غريس

1. المقدمة
INTRODUCTION

1.1 لمحة عامة عن ناهِضات مستقبلات GLP-1

تم التعرف على أول هرمونات الإنكريتين، وهو الببتيد المثبط لإفراز المعدة (GIP) ، في أوائل سبعينيات القرن الماضي، تلاه اكتشاف الببتيد الشبيه بالغلوكاغون –1(GLP-1)في ثمانينيات القرن العشرين.

وفي تسعينيات القرن الماضي، تم عزل الإكسيندين-4 وهو ناهض لمستقبل GLP-1، من سم سحلية جيلا، مما أدى إلى تطوير الإكسيناتيد واعتماده لعلاج داء السكري من النمط الثاني عام 2005 .ومنذ ذلك الحين، شهدت ناهضات مستقبل GLP-1تطورسريع، مع إدخال عدة نظائر دوائية جديدة إلى الممارسة السريرية.

وقد أظهرت هذه الأدوية فعالية واضحة في تحسين ضبط سكر الدم، وتعزيز فقدان الوزن، وتقليل المخاطر القلبية الوعائية، مما جعلها عنصر أساسي في علاج الاضطرابات الاستقالبية.

حالياً، تُعد أدوية مثل الليراغلوتايد، والدولغلوتايد، والسيماغلوتايد، والتيرزيباتيد من أكثر ناهضات مستقبل GLP-1 استخداما في علاج داء السكري من النمط الثاني، كما توّسع استخدامها ليشمل علاج السمنة.

وقد ساهمت التغطية الإعلامية الواسعة والتسويق المكثف في زيادة الطلب على هذه الأدوية، ما أدى إلى نقص عالمي في توافرها.

وعلى الرغم من فوائدها العلاجية المثبتة، فإن ناهضات مستقبل GLP-1 ترتبط بطيف واسع من التفاعلات الضارة، الأمر الذي يستدعي تقييماً نقدياً للأدلة المتاحة لضمان الاستخدام الأمثل والمتوازن بين الفوائد والمخاطر.

الخلفية الفيزيولوجية لهرمون GLP-1:

يُفرز هرمون GLP-1 طبيعيًا من خلايا L الموجودة في الأمعاء الدقيقة والقولون استجابة لتناول الطعام.

ينتمي هذا الهرمون إلى مجموعة الإنكريتينات، وهي هرمونات تُعزز إفراز الإنسولين بطريقة تعتمد على مستوى الغلوكوز في الدم.

في الحالة الفيزيولوجية الطبيعية، يؤدي GLP-1 إلى:

- تحفيز إفراز الإنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس
- تثبيط إفراز الغلوكاغون من خلايا ألفا
- إبطاء إفراغ المعدة
- زيادة الإحساس بالشبع عبر تأثيرات مركزية في الجهاز العصبي

غير أن GLP-1 الطبيعي يتميز بعمر نصفي قصير جداً بسبب تفككه السريع بواسطة إنزيم DPP-4، مما يحد من تأثيره الزمني

تمثل ناهِضات مستقبلات GLP-1 أحد أهم التطورات العلاجية في الطب الحديث، إذ تجمع بين الفعالية العالية في ضبط سكر الدم، والفائدة الواضحة في إنقاص الوزن، والحماية القلبية الوعائية، مع مستوى أمان مقبول. هذا المزيج الفريد جعلها خياراً محورياً في علاج السكري من النمط الثاني، وفتح آفاقاً واسعة لاستخداماتها المستقبلية.

1.2 آلية التأثير الدوائي لناهِضات مستقبلات GLP-1

تُعد ناهِضات مستقبلات GLP-1 من أهم الفئات الدوائية الحديثة المستخدمة في علاج داء السكري من النمط الثاني، ويعود ذلك إلى آلية تأثيرها المعقّدة والمتعددة المواقع، والتي تحاكي بشكل مدروس التأثير الفيزيولوجي لهرمون GLP-1 الطبيعي في الجسم. يُفرَز GLP-1 في الحالة الطبيعية من خلايا L المعوية بعد تناول الطعام، ويعمل كهرمون إنكريتين ينسّق الاستجابة الاستقلابية بين الأمعاء، البنكرياس، الجهاز العصبي المركزي، وأعضاء أخرى، إلا أن تأثيره يكون ضعيفاً أو ناقصاً لدى مرضى السكري من النمط الثاني، مما مهّد لتطوير ناهِضات دوائية قادرة على تفعيل مستقبلاته بشكل مستمر وفعّال.. (1.2)

يبدأ التأثير الدوائي لناهِضات مستقبلات GLP-1 عند ارتباطها بمستقبل GLP-1، وهو مستقبل غشائي من نوع المستقبلات المقترنة بالبروتين G (GPCR)، مقترن ببروتين Gs. يوجد هذا المستقبل بكثافة على خلايا بيتا البنكرياسية، إضافة إلى وجوده في خلايا ألفا، الجهاز الهضمي، مناطق متعددة من الدماغ، والقلب والأوعية الدموية. يؤدي تنشيط هذا المستقبل إلى تحفيز إنزيم adenylate cyclase، مما يرفع تركيز AMP الحلقي (cAMP) داخل الخلية، وهو الرسول الثاني الأساسي المسؤول عن معظم التأثيرات الخلوية لهذه الفئة الدوائية.(1.3)

يؤدي ارتفاع cAMP في البنكرياس، وتحديداً في خلايا بيتا، إلى تنشيط مسارات إشارات خلوية تشمل بروتين كيناز A (PKA) وبروتين Epac، مما يعزز دخول أيونات الكالسيوم إلى الخلية ويحفّز اندماج الحويصلات الحاوية على الإنسولين مع الغشاء الخلوي.

النتيجة النهائية هي زيادة إفراز الإنسولين إلى الدم، ولكن بشكل يعتمد على مستوى الغلوكوز، أي أن هذا الإفراز يزداد فقط عند ارتفاع سكر الدم، ولا يحدث في حالات نقص السكر، وهو ما يفسر انخفاض خطر حدوث نقص سكر الدم مع هذه الأدوية مقارنة بعلاجات أخرى .(2.4)

بالتوازي مع تأثيرها على خلايا بيتا، تُحدث ناهِضات مستقبلات GLP-1 تثبيطاً مهماً لإفراز الغلوكاغون من خلايا ألفا البنكرياسية.

يُعد الغلوكاغون هرموناً رافعاً لسكر الدم عبر تحفيز الكبد على إنتاج الغلوكوز، وبالتالي فإن تثبيط إفرازه يؤدي إلى خفض الإنتاج الكبدي للغلوكوز، خاصة بعد الوجبات.

يحدث هذا التأثير عبر آليات مباشرة على خلايا ألفا، إضافةً إلى تأثيرات غير مباشرة ناتجة عن زيادة الإنسولين وإفراز السوماتوستاتين، مما يعزز التوازن الهرموني المنظم لسكر الدم.(1.3)

تؤدي ناهِضات مستقبلات GLP-1 على مستوى الجهاز الهضمي، إلى إبطاء إفراغ المعدة، وهو تأثير مهم سريرياً في التحكم بارتفاع السكر بعد الطعام.

يؤدي تأخر انتقال الطعام من المعدة إلى الأمعاء الدقيقة إلى امتصاص تدريجي للغلوكوز، وبالتالي منع الارتفاعات الحادة في سكر الدم بعد الوجبات.

كما يساهم هذا التأثير في إطالة الإحساس بالامتلاء، ما يقلل كمية الطعام المتناولة في الوجبات اللاحقة.(2.5)

أما على مستوى الجهاز العصبي المركزي، فإن ناهِضات GLP-1 قادرة على التأثير على مراكز تنظيم الشهية في الوطاء وجذع الدماغ، إما عبر العبور المباشر للحاجز الدموي الدماغي أو عبر تنشيط المسارات العصبية المرتبطة بالعصب المبهم.

يؤدي هذا التأثير المركزي إلى تثبيط مراكز الجوع وتنشيط مراكز الشبع، مما ينعكس بانخفاض الشهية وتقليل المدخول الحراري اليومي، وهو ما يفسر فقدان الوزن الملحوظ المرتبط باستخدام هذه الفئة الدوائية.(3.6)

تتجاوز آلية التأثير الدوائي لناهِضات مستقبلات GLP-1 تنظيم السكر والشهية لتشمل تأثيرات مفيدة على الجهاز القلبي الوعائي.

فقد أظهرت الأبحاث أن تنشيط مستقبلات GLP-1 في الأوعية الدموية يحسن الوظيفة البطانية، ويقلل الالتهاب والإجهاد التأكسدي، كما قد يُحسّن من وظيفة العضلة القلبية.

تُعد هذه التأثيرات مسؤولة جزئياً عن الانخفاض الملحوظ في معدل الأحداث القلبية الوعائية الكبرى، مثل احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية، والذي لوحظ في التجارب السريرية واسعة النطاق.(4.7)

إضافةً إلى ذلك، تسهم ناهِضات مستقبلات GLP-1 بشكل غير مباشر في تحسين الاستقلاب الكبدي، حيث يؤدي خفض الغلوكاغون وتحسن حساسية الإنسولين إلى تقليل إنتاج الغلوكوز الكبدي وتقليل تراكم الدهون في الكبد.

وقد دفعت هذه التأثيرات الباحثين إلى دراسة دور هذه الأدوية في علاج مرض الكبد الدهني غير الكحولي، وهو مجال ما يزال قيد البحث والتطوير.(5.7)

بناءً على ما سبق، يمكن القول إن آلية التأثير الدوائي لناهِضات مستقبلات GLP-1 تعتمد على شبكة متكاملة من التأثيرات الهرمونية والعصبية والاستقلابية، تمتد من البنكرياس إلى الدماغ، مروراً بالجهاز الهضمي والكبد والقلب.

هذا التعدد في مواقع وآليات التأثير يمنح هذه الفئة الدوائية تفوقاً واضحاً من حيث الفعالية العلاجية، وانخفاض خطر نقص السكر، والفوائد الاستقلابية والقلبية الوعائية الإضافية، مما يفسر مكانتها المتقدمة في الإرشادات العلاجية الحديثة.(1.2.4)

1.3 الاستطبابات المعتمدة لناهِضات مستقبلات GLP-1

شهدت السنوات الأخيرة توسعاً كبيراً في استخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1 في الممارسة السريرية، بعد أن أثبتت فعاليتها العالية وأمانها المقبول في عدد كبير من التجارب السريرية واسعة النطاق. وقد دفعت هذه النتائج الهيئات التنظيمية العالمية، مثل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية والجمعيات العلمية المتخصصة، إلى اعتماد هذه الفئة الدوائية لعلاج عدة حالات استقلابية محددة، استناداً إلى أدلة علمية حديثة وموثوقة تؤكد فائدتها السريرية وتحدد مجالات استخدامها المعتمدة.(1.2)

1- داء السكري من النمط الثاني

يُعد داء السكري من النمط الثاني الاستطباب الأساسي والأكثر شيوعاً لناهِضات مستقبلات GLP-1. توصي الإرشادات العلاجية الحديثة باستخدام هذه الأدوية لدى البالغين المصابين بهذا النمط من السكري، سواء كعلاج مضاف إلى تعديل نمط الحياة أو ضمن العلاج المركب مع أدوية خافضة للسكر أخرى، لا سيما في حال عدم تحقيق السيطرة السكرية المطلوبة باستخدام الميتفورمين وحده. وتعود هذه التوصية إلى قدرة ناهِضات مستقبلات GLP-1 على خفض قيم HbA1c بفعالية، مع خطر منخفض نسبياً لحدوث نقص سكر الدم مقارنةً بالعديد من الخيارات العلاجية التقليدية.(2.8)

2- السكري المرافق لزيادة الوزن أو السمنة

تحظى ناهِضات مستقبلات GLP-1 بأهمية خاصة لدى مرضى السكري من النمط الثاني الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة، إذ أظهرت الدراسات السريرية أن هذه الفئة الدوائية تؤدي إلى فقدان وزن ملحوظ ومستدام. ويُعزى هذا التأثير إلى آلياتها المركزية في تقليل الشهية وإبطاء إفراغ المعدة، مما يجعلها خياراً علاجياً مفضلاً عند المرضى الذين يُشكّل الوزن الزائد لديهم عامل خطر إضافي أو عائقاً أمام التحكم الجيد بالسكري، وهو ما تؤكده توصيات الجمعيتين الأمريكية والأوروبية للسكري.(2.9)

3- المرض القلبي الوعائي المرافق للسكري

من الاستطبابات المعتمدة والمهمة لناهِضات مستقبلات GLP-1 استخدامها لدى مرضى السكري من النمط الثاني المصابين بمرض قلبي وعائي مثبت، أو أولئك الذين يُعدّون ضمن الفئات عالية الخطورة القلبية الوعائية. فقد أثبتت عدة تجارب سريرية كبرى أن بعض هذه الأدوية تقلل بشكل معنوي من حدوث الأحداث القلبية الوعائية الكبرى، مثل احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية والوفاة القلبية. وبناءً على هذه المعطيات، توصي الإرشادات الحديثة باستخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1 ذات الفائدة القلبية المثبتة بغض النظر عن مستوى HbA1c عند وجود مرض قلبي وعائي مرافق.(8.4)

4- علاج السمنة لدى غير المصابين بالسكري

اعتمدت الهيئات التنظيمية في السنوات الأخيرة بعض ناهِضات مستقبلات GLP-1 لعلاج السمنة لدى البالغين غير المصابين بالسكري. يشمل هذا الاستطباب الأشخاص الذين يعانون من سمنة واضحة أو زيادة وزن مترافقة مع اختلاطات استقلابية، مثل ارتفاع ضغط الدم أو اضطراب شحوم الدم. وقد أظهرت الدراسات السريرية الحديثة أن استخدام هذه الأدوية يؤدي إلى فقدان وزن كبير سريرياً، إضافةً إلى تحسن ملحوظ في المؤشرات الاستقلابية المرتبطة بالسمنة.(10.11)

5- المرضى غير القادرين على تحمّل العلاجات التقليدية

تُعد ناهِضات مستقبلات GLP-1 خيارًا مناسباً للمرضى المصابين بالسكري من النمط الثاني الذين لا يتحملون بعض العلاجات الخافضة للسكر الأخرى أو لديهم موانع لاستخدامها، مثل السلفونيل يوريا أو الإنسولين. ويبرز هذا الاستطباب بشكل خاص عند المرضى الذين يكون خطر نقص سكر الدم أو زيادة الوزن لديهم عاملاً محدداً في اختيار العلاج، حيث توفر ناهِضات GLP-1 توازناً جيداً بين الفعالية العلاجية والسلامة.(2.9)

6- استطبابات واعدة

رغم اعتماد ناهِضات مستقبلات GLP-1 لعدة استطبابات واضحة، إلا أن هناك اهتماماً متزايداً بدراسة استخدامها في حالات أخرى، مثل مرض الكبد الدهني غير الكحولي واضطرابات الاستقلاب المرتبطة بالسمنة. ومع ذلك، لا تزال هذه الاستخدامات قيد البحث ولم تُعتمد رسمياً بعد في معظم الإرشادات العالمية، ويُنظر إليها حالياً على أنها استعمالات غير معتمدة أو تجريبية.(4.11)

في 18 آب 2025 تمت الموافقة على semaglutide لتدبير التهاب الكبد الدهني غيرالكحولي المرتبط بخلل الاستقلاب الغذائي والسمي مع تليف كبدي متوسط الى متقدم.

1.4 الانتشار المتزايد لاستخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1 وأهمية دراسة الموضوع لدى مرضى السكري من النمط الثاني

شهدت السنوات الأخيرة تحولاً كبيراً في طرق علاج مرض السكري من النمط الثاني، حيث لم تعد السيطرة على سكر الدم الهدف الوحيد، بل أصبح التركيز ينصب على السيطرة الاستقلابية الشاملة، بما يشمل الوزن، الصحة القلبية الوعائية، وتقليل المضاعفات طويلة المدى. في هذا السياق، ظهرت ناهِضات مستقبلات GLP-1 كأحد أهم الابتكارات العلاجية، حيث أظهرت الدراسات السريرية قدرتها على خفض HbA1c بشكل فعال، مع تأثيرات إضافية على فقدان الوزن والتحكم بالسكر بعد الوجبات، وتقليل المخاطر القلبية الوعائية لدى المرضى المصابين بالسكري من النمط الثاني.(2.3)

تعتمد هذه الفئة الدوائية على محاكاة هرمون GLP-1 الطبيعي، الذي يُفرز من خلايا L في الأمعاء بعد تناول الطعام، ويحفز إفراز الأنسولين، يثبط الغلوكاغون، يبطئ إفراغ المعدة، ويقلل الشهية عبر الجهاز العصبي المركزي. في مرضى السكري من النمط الثاني، غالبًا ما يكون إفراز هذا الهرمون ضعيفاً أو تكون الاستجابة له منخفضة، مما يفسر فاعلية ناهِضات المستقبلات في تصحيح هذا الخلل وتحسين التحكم بالسكر.(3.4)

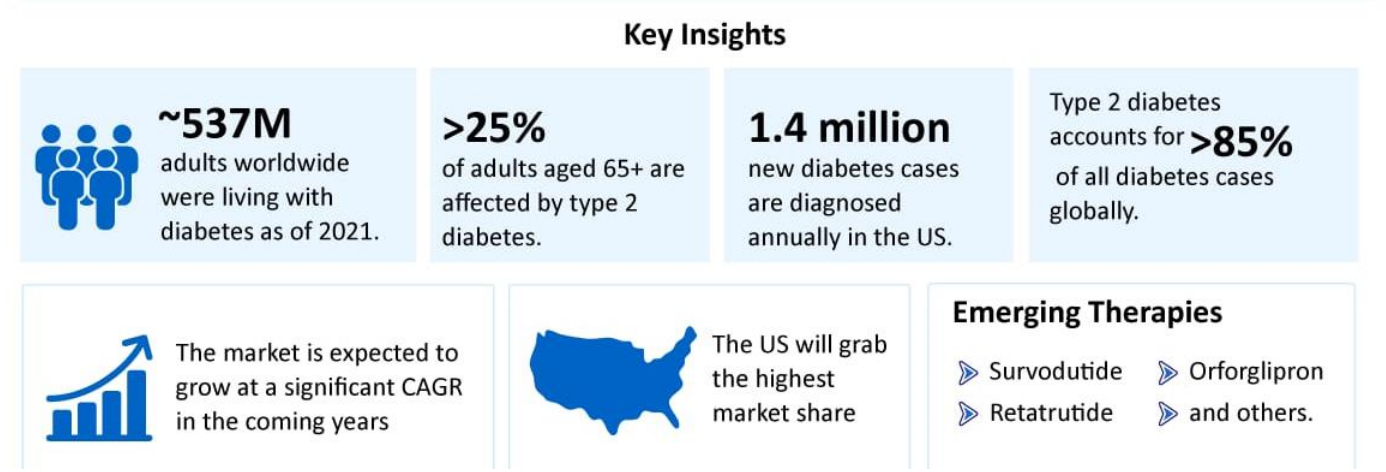
- **الانتشار العالمي لاستخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1**

تشير مراجعات حديثة إلى أن استخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1 قد ارتفع بشكل ملحوظ في العقد الأخير. في الولايات المتحدة، أظهرت بيانات من عام 2023 أن حوالي 20-25% من مرضى السكري من النمط الثاني الذين لا يحققون السيطرة السكرية بالميتفورمين وحده بدأوا استخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1، مقارنةً بنسبة أقل من 10% قبل عشر سنوات. ويرجع هذا التوسع إلى الأدلة العلمية المتزايدة التي تدعم فعالية هذه الأدوية، إضافة إلى إدراجها في توصيات الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) وEASD كخيار علاج أول أو ثاني للمرضى ذوي المخاطر المرتفعة.(2.9)

في أوروبا، أظهرت الدراسات أن أكثر من 15% من مرضى السكري من النمط الثاني الذين يعانون من السمنة أو اختلال التحكم بالسكر يستخدمون ناهِضات مستقبلات GLP-1، مع اتجاه متزايد لاستخدام الحقن الأسبوعية طويلة المفعول نظرًا لسهولة الالتزام بالعلاج مقارنة بالحقن اليومية.

ويرتبط هذا الانتشار المتزايد أيضاً بتزايد الاهتمام بالعلاج متعدد الأهداف، حيث تجمع هذه الأدوية بين ضبط السكر وفقدان الوزن والحماية القلبية الوعائية.(4.1)

حسب سوق ناهضات GLP-1 وشركات الادوية العالمية كان الانتشار يعتمد بشكل اساسي على عدد المصابين بداء السكري حول العالم



الشكل (1): نظرة عامة حسب سوق ناهضات GLP-1

1.5 مبررات اختيار دراسة الموضوع

تبرز مبررات دراسة الانتشار المتزايد لاستخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1 من عدة نواحٍ.

أولاً، يزداد انتشار مرض السكري عالمياً بشكل مستمر، حيث يُقدّر عدد المصابين بنحو 537 مليون شخص عالمياً في 2021، مع توقع ارتفاع العدد إلى أكثر من 700 مليون بحلول عام 2045. هذا الارتفاع يجعل من الضروري فهم الاستراتيجيات العلاجية الحديثة، بما في ذلك ناهِضات GLP-1، لضمان تقديم علاج فعال وموحد للمرضى.(2.12)

ثانياً، الدراسة تساعد على فهم أسباب اختيار هذه الأدوية في الممارسة العملية، خاصةً في الفئات عالية المخاطر مثل مرضى السكري المصابين بالسمنة أو مرضى القلب والأوعية الدموية. إذ أن تقييم انتشار الاستخدام يوضح مدى توافق الممارسة العملية مع التوصيات السريرية، ويساعد على تحديد الفجوات في تطبيق الإرشادات الطبية.(3.1)

ثالثاً، دراسة الانتشار لها أهمية اقتصادية وصحية، حيث تسمح بتقدير العبء المالي المتعلق باستخدام هذه الأدوية، وفهم تأثيرها على معدلات المضاعفات طويلة المدى، مثل اعتلال الشبكية، اعتلال الكلى، وأمراض القلب. وقد أظهرت تحليلات اقتصادية أن الاستخدام المنتظم لناهِضات مستقبلات GLP-1 قد يقلل من تكاليف المضاعفات على المدى الطويل بسبب تحسين السيطرة على السكر وتقليل الأحداث القلبية الوعائية.9.13

- **الأهمية العلمية والطبية لدراسة الموضوع**

تتمثل أهمية دراسة انتشار ناهِضات مستقبلات GLP-1 في جانبين أساسيين: علمي وعملي. على المستوى العلمي، تساعد هذه الدراسات على فهم كيفية تأثير انتشار هذه الأدوية على نتائج التحكم السكري والاستقلاب الكلي للمرضى، بما في ذلك تأثيرها على مستويات HbA1c، فقدان الوزن، وضغط الدم، والعوامل القلبية الوعائية الأخرى.(2.4)

أما على المستوى العملي، فالدراسة توفر بيانات قيمة لأطباء الرعاية الأولية والمتخصصين حول مدى اعتماد هذه الفئة الدوائية في الواقع العملي، وتحدد الفئات التي تحقق أقصى استفادة، مثل المرضى الذين لا يستجيبون جيداً للعلاجات التقليدية أو المرضى ذوي السمنة المرافقة للسكري.(3.1)

بالإضافة إلى ذلك، تساعد هذه البيانات صانعي السياسات الصحية على وضع خطط لتوفير هذه الأدوية بشكل مستدام، وضمان الوصول إليها للمرضى المستحقين، خاصة في الدول ذات الموارد المحدودة.(9.12)

---

2. الخصائص الدوائية لناهِضات مستقبلات GLP-1

Pharmacology of GLP-1 Receptor Agonists.

أهم أدوية مناهضات مستقبلات GLP-1

- Exenatide (إكسيناتيد)

يُعد exenatide أول دواء تم تطويره ضمن هذه الفئة، وهو مشتق من ببتيد exendin-4 الموجود في لعاب سحلية Gila monster

- Liraglutide (ليراغلوتايد)

يُعد liraglutide نظيراً بشرياً معدلاً لـ GLP-1، تم تصميمه لزيادة الارتباط بالألبومين وإطالة العمر النصفي، مما يسمح بإعطائه مرة واحدة يومياً .

يمتاز بفعاليته في:

- خفض HbA1c
- إحداث فقدان وزن ملحوظ

كما أظهرت الدراسات السريرية امتلاكه فوائد قلبية وعائية، مما جعله خيارًا مفضلًا لدى مرضى السكري ذوي الخطورة القلبية المرتفعة

-Dulaglutide (دولاغلوتايد)

هو دواء طويل المفعول يُعطى مرة واحدة أسبوعياً، ويتكون من جزيء GLP-1 مرتبط بجزء من الغلوبولين المناعي (IgG)، مما يزيد من ثباته في الدوران ويطيل عمره النصفي.

- Semaglutide (سيماجلوتايد)

يُعد semaglutide من أحدث وأقوى أدوية هذه الفئة، ويتوافر بشكلين:

•حقن أسبوعية

• شكل فموي (وهو تطور مهم في هذه الفئة)

يمتاز بفعالية عالية في:

•خفض HbA1c
•إنقاص الوزن بنسبة كبيرة مقارنة بباقي الأدوية
وقد أظهرت الدراسات السريرية نتائج قوية في تحسين المؤشرات القلبية الوعائية.

- Lixisenatide (ليكسيزيناتيد)

يُعد lixisenatide من الأدوية قصيرة المفعول، ويُعطى مرة واحدة يومياً.
يتميّز بتأثيره الواضح على إبطاء إفراغ المعدة، مما يجعله فعالاً بشكل خاص في ضبط سكر الدم بعد الوجبات .

- Albiglutide (ألبغلوتايد)

هو دواء طويل المفعول يرتبط بالألبومين، مما يطيل مدة بقائه في الدوران.
ورغم فعاليته، فقد تراجع استخدامه في بعض الأسواق نتيجة توفر أدوية أحدث ذات فعالية أعلى ونتائج سريرية أفضل.

2.1 تصنيف أدوية GLP-1 RA

- تصنيف ناهِضات مستقبلات GLP-1

1. حسب جدول الإعطاء

أ- الأدوية اليومية (2.8.9)

	ليراجلوتايد (Liraglutide)	إكسيناتيد قصير المفعول (Exenatide BID)
نصف العمر:	~13 ساعة	2.4 ساعة (قصير جدًا)
طريقة الإعطاء:	حقن تحت الجلد يومياً	حقن تحت الجلد مرتين يوميًا قبل الوجبات
المميزات:	تثبيت مستويات السكر طوال اليوم، فقدان وزن معتدل	فعال في خفض ارتفاع السكر بعد الوجبات
الاسم التجاري الشائع:	®Victoza	®Byetta

الجدزل 1: مقارنة الادوية اليومية

ب-الأدوية الأسبوعية (1.2.8.9)

	سيماغلوتايد (Semaglutide)	إكسيناتيد طويل المفعول (Exenatide ER)	دولاجلوتايد (Dulaglutide)
نصف العمر:	~165 ساعة	60–70 ساعة	~90 ساعة
طريقة الإعطاء:	حقن تحت الجلد مرة أسبوعياً	حقن أسبوعية	حقن أسبوعية
المميزات:	فقدان وزن أكبر، تحكم طويل الأمد بالسكر، قابلية أعلى للالتزام بالعلاج	تحكم مستمر بالسكر، بديل للأشخاص الذين يواجهون صعوبة بالحقن اليومي	سهولة الاستخدام، تأثير ثابت على مستويات HbA1c، فقدان وزن معتدل
الاسم التجاري:	®Ozempic	®Bydureon	®Trulicity

الجدول2: مقارنة الادوية الاسبوعية

2. حسب التركيب الجزيئي (3.9.11)

أ. مشتقات GLP-1 البشري

- ليراجلوتايد
- دولاجلوتايد
- سيماغلوتايد

ب. مشتقات إكسيناتيد (Exendin-4 من السم الأسترالي)

- إكسيناتيد قصير المفعول (BID)
- إكسيناتيد طويل المفعول (ER)

ملاحظة: الفرق الأساسي بين المجموعتين هو درجة التشابه مع GLP-1 البشري (أقل التحسس المناعي، استقلاب أطول)، ومدة التأثير التي تحدد جدول الجرعات.

1. حسب طول نصف العمر (1.3.9.14)

	نصف العمر	الجرعات
Exenatide BID	قصير (2–4 ساعات)	مرتين يومياً
Liraglutide	متوسط (13 ساعة)	يومياً
Exenatide ER	طويل (60–90 ساعة)	أسبوعياً
Dulaglutide	طويل (60–90 ساعة)	أسبوعياً
Semaglutide	طويل جدًا (~165 ساعة)	أسبوعياً

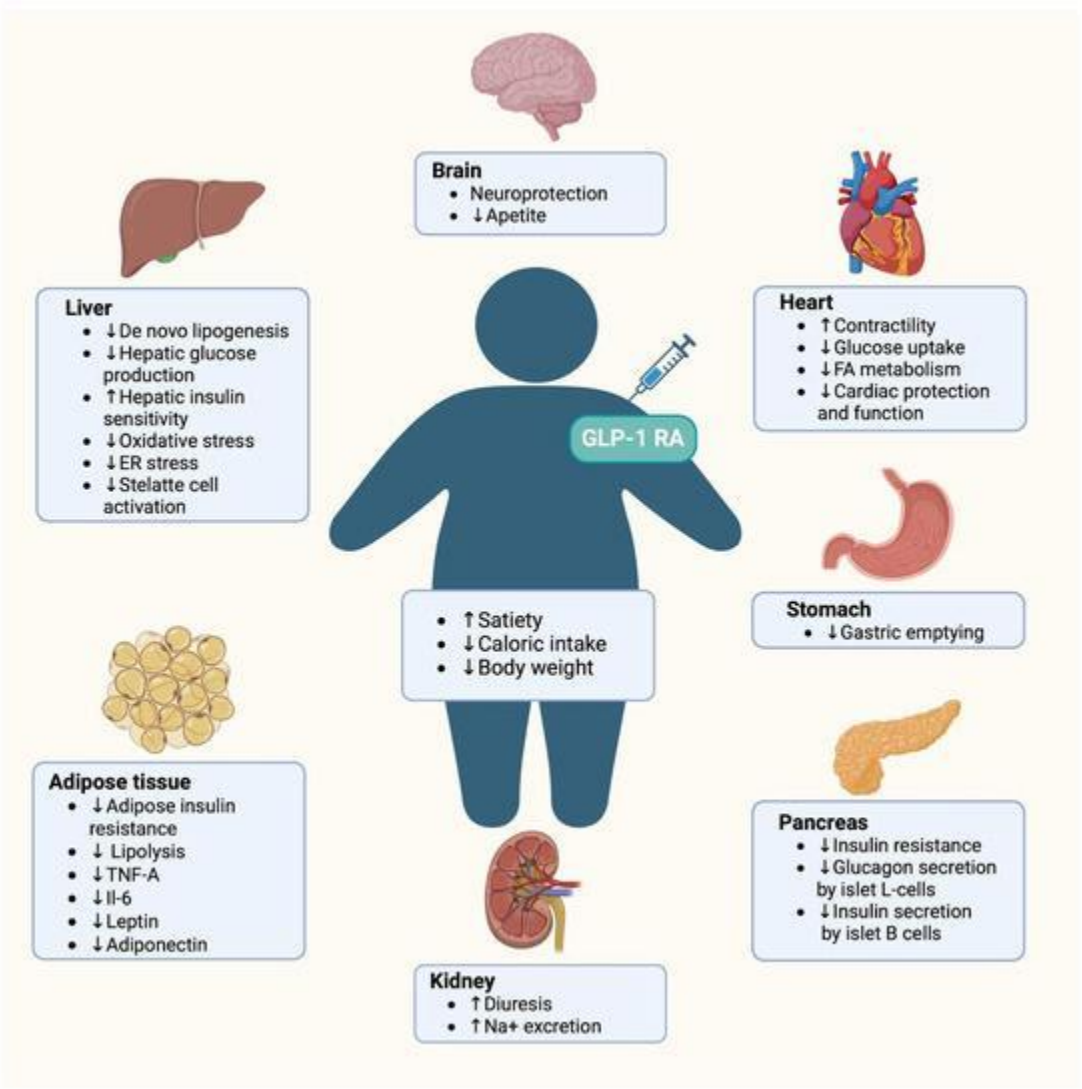
الجدول 3: مقارنة الادوية حسب نصف العمر

2. حسب الخصائص العلاجية المضافة (2.10.11.12)

- تحكم بالسكر بعد الوجبات :
  - Exenatide BID
  - Lixisenatide (دواء أقل شيوعًا)
- فقدان الوزن كبير:
  - Semaglutide
- الراحة والالتزام بالعلاج:
  - Dulaglutide
  - Semaglutide
  - Exenatide ER

2.2 الديناميكية الدوائية لناهِضات مستقبلات GLP-1

ناهِضات مستقبلات GLP-1 أصبحت من العلاجات الأساسية لمرض السكري من النمط الثاني، ليس فقط بسبب قدرتها على خفض مستويات السكر، بل أيضاً لتحسين التحكم بعد الوجبات، تعزيز فقدان الوزن، وتقليل المخاطر القلبية الوعائية. لفهم فعالية هذه الأدوية، من الضروري تحليل الديناميكية الدوائية، أي العلاقة بين الجرعة/التركيز الدوائي والتأثيرات الفسيولوجية في الجسم، وكيفية تفاعل هذه الأدوية مع المستقبلات الخلوية لتوليد تأثيرات سريرية دقيقة.(3.9)



الشكل (2): تأثير ناهضات مستقبلات GLP-1 على اعضاء الجسم

1. مستقبلات GLP-1 وآلية التنشيط

مستقبلات GLP-1 هي مستقبلات غشائية من نوع GPCR (G-Protein Coupled Receptors) توجد في عدة مواقع:

- خلايا بيتا البنكرياسية: تحفز إفراز الإنسولين.

- خلايا ألفا البنكرياسية: تثبط إفراز الغلوكاغون.
- الدماغ (الوطاء): تقلل الشهية.
- المعدة: تبطئ إفراغ المعدة.
- القلب والأوعية الدموية: تحسين الوظيفة القلبية وتقليل الالتهاب.

عندما يرتبط ناهِض GLP-1 بالمستقبل ⟵ ينشط مسار البروتين Gαs ⟵ زيادة cAMP

↓

تحفيز افراز الانسولين بطريقة تعتمد على الغلوكوز، بينما يقلل افراز ⟵ تنشيط PKA وEPAC2

الغلوكاغون، ويعدل حركة المعدة والشهية.(3.4.9)

2 .تأثيرات البنكرياس

- خلايا بيتا

- ناهِضات GLP-1 تحفز إفراز الإنسولين استجابة للغلوكوز، أي أن الإفراز يحدث فقط عند ارتفاع مستويات السكر بعد الوجبات.
- هذه الخاصية تقلل بشكل كبير من خطر نقص السكر مقارنة بالأدوية التقليدية مثل السلفونيل يوريا.
- يتم تعزيز إفراز الإنسولين عن طريق زيادة مدخلات الكالسيوم داخل خلايا بيتا وتنشيط مسارات cAMP وPKA.(3.4)

- خلايا ألفا

- ناهِض GLP-1 يثبط إفراز الغلوكاغون بعد الوجبات ⟵ يقلل إنتاج الغلوكوز الكبدي ⟵انخفاض ارتفاع السكر بعد الوجبات.
- هذا التأثير يتناسب مع مستويات الغلوكوز: عند انخفاض السكر، يقل تثبيط الغلوكاغون، ما يحمي من نقص السكر.(3.9)

3. تأثيرات المعدة والجهاز الهضمي

- ناهِضات GLP-1 تبطئ إفراغ المعدة ⟵ يقل امتصاص الغلوكوز بسرعة ⟵ انخفاض ارتفاع السكر بعد الوجبات.
- هذه الآلية تزيد من الشعور بالشبع ⟵ تقلل كمية الطعام المستهلك ⟵ مساعدة على فقدان الوزن.
- يلاحظ أن التأثير على المعدة يختلف حسب الدواء: الحقن الأسبوعية طويلة المفعول مثل سيماغلوتايد لها تأثير مستمر، بينما اليومية مثل ليراجلوتايد لها تأثير متغير خلال اليوم. (1.3)

4. التأثيرات المركزية (الدماغ)

مستقبلات GLP-1 موجودة في الوطاء، الذي ينسق الشهية والوزن.

- عند تنشيط هذه المستقبلات:

- يقل الشعور بالجوع
- يزيد الشعور بالشبع
- هذا يفسر فقدان الوزن الملحوظ الذي لوحظ سريرياً، خصوصاً مع سيماغلوتايد ودولاجلوتايد.
- التأثير المركزي يحدث بالتزامن مع التغيرات في إفراز الإنسولين والغلوكاغون، مما يعزز التحكم بالغلوكوز بعد الوجبات.(4.9)

5. التأثيرات القلبية الوعائية

- ناهِضات GLP-1 أظهرت تحسينات في وظيفة القلب والأوعية الدموية في التجارب السريرية:
  - خفض ضغط الدم الطفيف
  - تحسين وظيفة البطين الأيسر
  - تقليل الالتهاب والأكسدة

هذه التأثيرات غير مرتبطة مباشرة بخفض السكر، بل نتيجة تنشيط مستقبلات GLP-1 في القلب والأوعية الدموية، ما يجعل هذه الأدوية مفيدة للمرضى ذوي المخاطر القلبية. (2.4)

6. تأثيرات على فقدان الوزن

- مزيج التأثيرات على المعدة والدماغ يؤدي إلى انخفاض الشهية وتقليل كمية الطعام المستهلك.
- الدراسات أظهرت فقدان وزن 5–15% من الوزن الابتدائي خلال 6–12 شهرًا، مع أفضل النتائج للحقن الأسبوعية طويلة المفعول مثل سيماغلوتايد. (1.2)
- هذا التأثير مهم لأنه يحسن التحكم بالغلوكوز ويقلل عوامل الخطر المرتبطة بالسمنة.

7. التأثيرات الديناميكية المرتبطة بالجرعة

- كل تأثير ناهِض GLP-1 يعتمد على التركيز في الدم:
- زيادة الجرعة ⟵ تحفيز أكبر للإفرازات، إبطاء المعدة، والشعور بالشبع
- التدرج في الجرعة يسمح بتقليل الغثيان والقيء، وهي من الآثار الجانبية الشائعة.
- بعض الأدوية الأسبوعية تبدأ بجرعة منخفضة (تدرج أسبوعيًا) لتقليل الأعراض، ثم تزيد تدريجياً لتحقيق أقصى تأثير سريري. (3.9)

8. مقارنة بين الأدوية اليومية والأسبوعية من منظور الديناميكا الدوائية (11.12)

الخاصية	اليومية	الأسبوعية
السيطرة على السكر بعد الوجبات	متغيرة خلال اليوم	مستمرة طوال الأسبوع
فقدان الوزن	معتدل	أكبر على المدى الطويل
التأثير على المعدة	يختلف على مدار اليوم	تأثير ثابت ومستمر
الالتزام بالعلاج	يحتاج مراقبة يومية	مرة أسبوعياً، أسهل للمرضى

الجدول 4: مقارنة الادوية البومية والاسبوعية

2.3 الحَرائك الدوائية لناهِضات مستقبلات GLP-1

الحَرائك الدوائية تشير إلى مسار الدواء في الجسم من الامتصاص إلى الإخراج، أي كيفية تحرك الدواء، توزيعه، تحلله، والتخلص منه. فهم هذه الخصائص مهم جداً لاختيار نوع الدواء، جدول الجرعات، والحقن اليومية مقابل الأسبوعية. ناهِضات مستقبلات GLP-1، كونها بروتينات ببتيدية كبيرة، تتميز بخصائص حرائك دوائية فريدة تختلف عن الأدوية الفموية التقليدية. (1.3)

1. الامتصاص

- يتم إعطاء معظم ناهِضات GLP-1 عن طريق الحقن تحت الجلد (SC) لأن التحلل الهضمي في الجهاز الهضمي يجعل تناولها فمويًا غير فعال.
- بعد الحقن، يبدأ امتصاص الدواء خلال 30–60 دقيقة، وتصل الذروة الدوائية (Cmax) خلال:
- ليراجلوتايد: 8–12 ساعة
- سيماغلوتايد: ~12 ساعة
- Exenatide ER: 12–24 ساعة

- التوافر الحيوي (Bioavailability) مرتفع نسبيًا (>50%)، ما يعني أن جزءاً كبيراً من الجرعة يصل إلى الدورة الدموية بشكل فعّال.
- تختلف سرعة الامتصاص بين الأدوية اليومية والأسبوعية بسبب التعديلات الجزيئية التي تتحكم في إطلاق الدواء ببطء أو سريع.(1.3.14)

2. التوزيع

- بعد الامتصاص، تنتقل الجزيئات إلى الدم والأنسجة المستهدفة: البنكرياس، المعدة، الدماغ، والقلب.
- بعض الأدوية، مثل سيماغلوتايد، ترتبط بشكل قوي بالألبومين (>99%)، ما يقلل التخلص السريع ويزيد نصف العمر.
- حجم التوزيع (Vd) منخفض (~0.1–0.2 L/kg)، مما يعكس أن الدواء يتركز أساسًا في الدم والأنسجة المستهدفة.
- هذا التوزيع الدقيق يضمن فعالية مستهدفة مع تقليل تراكم الدواء في الأنسجة غير المستهدفة.(3.9.14)

3. الاستقلاب

- يتم استقلاب معظم ناهِضات GLP-1 عبر إنزيمات البروتياز، أهمها DPP-4 وneprilysin، وتحويلها إلى ببتيدات وأحماض أمينية غير نشطة.
- تم تعديل بعض الأدوية، مثل ليراجلوتايد وسيماغلوتايد، لتكون مقاومة لتحلل DPP-4 ⟵ زيادة نصف العمر ⟵ حقن يومية أو أسبوعية حسب الدواء.
- هذا الاستقلاب البروتيني يجعل التخلص مستقل نسبيًا عن الكبد، ما يسهّل استخدامها في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو كبدي متوسط.(1.9.14)

4. الإخراج

- يتم التخلص النهائي من ناهِضات GLP-1 عبر الكلى بعد الاستقلاب.
- الاعتماد على وظيفة الكلية محدود، لذلك لا يحتاج معظم المرضى لتعديل الجرعة في القصور الكلوي المعتدل، بينما يجب الحذر في القصور الكلوي الشديد.
- الحقن الأسبوعية طويلة المفعول، مثل سيماغلوتايد، تعتمد على الاستقلاب البطيء لتوفير مستويات دوائية مستقرة طوال الأسبوع. (1.9.14)

5. نصف العمر (Half-life)

الدواء	نصف العمر	جدول الجرعات
ليراجلوتايد	~13 ساعة	يوميًا
سيماغلوتايد	~165 ساعة	أسبوعيًا
Exenatide ER	60–70 ساعة	أسبوعيًا
Exenatide	قصير المفعول 2–4 ساعة	مرتين يوميًا

- نصف العمر الطويل للأدوية الأسبوعية يسمح بتوفير فعالية ثابتة، ويقلل تذبذب مستويات الدواء في الدم.
- التعديلات الجزيئية مثل ربط الألبومين أو تعديل الأحماض الأمينية هي سبب طول نصف العمر. (3.4.9)

6. عوامل تؤثر على الحرائك الدوائية

- موقع الحقن تحت الجلد: البطن، الفخذ، أو الذراع قد يؤثر على سرعة الامتصاص.
- التدفق الدموي للجلد: زيادة التروية تحسن الامتصاص.
- الخصائص الجزيئية للدواء: تعديلات مقاومة التحلل، ربط الألبومين، طول السلسلة الببتيدية.
- القصور الكلوي أو الكبدي الشديد: قد يحتاج تعديل الجرعة، خاصة للأدوية قصيرة نصف العمر.

2.4 الآثار الجانبية لناهِضات مستقبلات GLP-1

الجهاز / الموقع	الأثر الجانبي	الانتشار التقريبي	الشدة / الملاحظات
الجهاز الهضمي	غثيان	20–30%	غالباً خفيف، يقل مع استمرار العلاج
	قيء	10–15%	غالباً مؤقت، يرتبط بالجرعة العالية
	إسهال	5–10%	عادة خفيف إلى متوسط
	إمساك	5–8%	خفيف، غالباً مؤقت
	فقدان الشهية	10–20%	مفيد لفقدان الوزن، لكن قد يكون مزعج لبعض المرضى
البنكرياس	ارتفاع أميلاز/ليباز	1–5%	غالباً بدون أعراض
	التهاب البنكرياس الحاد	<0.1%	نادر، يتطلب مراقبة عند ظهور ألم بطني شديد
الكبد / المرارة	حصى المرارة	1–3%	مرتبط بفقدان وزن سريع
	ارتفاع إنزيمات الكبد	<1%	غالباً انتكاسي ويزول بعد وقف الدواء
القلب والأوعية	انخفاض ضغط الدم بسيط	2–5%	نتيجة فقدان الوزن والتحسين في وظيفة الأوعية
	عدم انتظام ضربات القلب	نادر	عادة ليس مرتبطاً مباشرة بالدواء
الجهاز المناعي / التحسس	طفح جلدي أو حكة	<1%	أكثر شيوعاً مع مشتقات Exenatide
	تكوين أجسام مضادة	5–10%	غالباً لا يقلل الفعالية
الكلى	جفاف مؤقت / انخفاض تصفية الكرياتينين	نادر	مرتبط بالغثيان أو القيء الشديد

الجدول 5: الآثار الجانبية لناهِضات مستقبلات GLP-1

3. الساركوبينيا المرتبطة بمناهضات مستقبلات GLP-1

Sarcopenia Associated with GLP-1 Receptor Agonists

3.1 الساركوبينيا: التعريف والأهمية السريرية

تُعد الساركوبينيا (Sarcopenia) إحدى المتلازمات الجيرية-الاستقلابية التي حازت اهتماماً متزايداً خلال العقدين الأخيرين، بعد أن كانت تُعتبر سابقاً جزءاً طبيعياً من الشيخوخة.

ومع تطور الطب الحديث، أصبح واضحاً أن فقدان الكتلة العضلية ليس ظاهرة فيزيولوجية بسيطة، بل اضطراب مرضي مستقل يرتبط بارتفاع المراضة والوفيات وتدهور الوظيفة الحركية وجودة الحياة.

وقد أدى هذا الإدراك إلى إدراج الساركوبينيا ضمن الأمراض المعترف بها طبياً في التصنيف الدولي للأمراض ICD-10 (الرمز M62.84)، مما يعكس أهميتها السريرية المتزايدة في طب الشيخوخة والطب الباطني والاستقلابي.(15)

1- التعريف الحديث للساركوبينيا

عرفت المجموعة الأوروبية لدراسة الساركوبينيا لدى المسنين (EWGSOP2) الساركوبينيا بأنها اضطراب عضلي هيكلي يتميز بانخفاض القوة العضلية أولاً، يتبعه انخفاض الكتلة العضلية أو جودتها، وقد يترافق مع تراجع الأداء البدني.

لم يعد التشخيص يعتمد فقط على كمية العضلات، بل أصبح انخفاض القوة العضلية هو المعيار الأساسي لأن الدراسات أظهرت أن القوة العضلية ترتبط بشكل أوثق بالنتائج السريرية مثل الإعاقة والوفاة مقارنةً بحجم العضلة وحده. وبذلك أصبح قياس قوة القبضة اليدوية أو سرعة المشي خطوة أساسية في التشخيص.(16)

2- الفيزيولوجيا المرضية

الساركوبينيا ناتجة عن اختلال التوازن بين تصنيع البروتين العضلي (protein synthesis) وهدمه (protein breakdown).

مع التقدم بالعمر يحدث انخفاض تدريجي في نشاط مسار mTOR المسؤول عن تصنيع البروتين، بالتوازي مع زيادة مسارات الالتهاب المزمن منخفض الدرجة (chronic low-grade inflammation).

كما يساهم انخفاض الهرمونات الابتنائية مثل التستوستيرون وهرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالإنسولين-1 (IGF-1) في تقليل قدرة العضلة على التجدد.

إضافة إلى ذلك، يحدث خلل في وظيفة الميتوكوندريا وزيادة الإجهاد التأكسدي، ما يؤدي إلى تراجع كفاءة الألياف العضلية وخاصة الألياف السريعة من النمط الثاني (Type II fibers). (17)

3- العلاقة مع الشيخوخة

يبدأ فقدان الكتلة العضلية عادة بعد سن الأربعين، بمعدل يقارب 0.5–1% سنوياً، بينما تنخفض القوة العضلية بمعدل أسرع قد يصل إلى 3% سنويًا بعد سن الستين.

هذا الفرق يفسر لماذا قد يملك بعض المرضى حجماً عضلياً مقبولاً لكنهم يعانون ضعف وظيفي واضح.

الشيخوخة ترتبط كذلك بانخفاض النشاط البدني، وقلة تناول البروتين، وتراجع حساسية العضلة للإنسولين (anabolic resistance)، وهي جميعها عوامل تُسرّع تطور الساركوبينيا. (15.17)

4- الأهمية السريرية

الأهمية السريرية للساركوبينيا تكمن في ارتباطها المباشر بالنتائج الصحية السلبية.

فقد ثبت أنها تزيد خطر السقوط والكسور، خصوصًا كسور عنق الفخذ، كما ترتبط بطول مدة الإقامة في المستشفى، وارتفاع معدلات إعادة الإدخال للمشافي، وزيادة الوفيات لدى كبار السن.

إضافة لذلك، تؤثر الساركوبينيا على القدرة على أداء النشاطات اليومية مثل المشي وصعود الدرج وحمل الأغراض، ما يؤدي إلى فقدان الاستقلالية الوظيفية والحاجة للرعاية طويلة الأمد. (18)

5- الساركوبينيا والأمراض المزمنة

لم تعد الساركوبينيا مرتبطة بالشيخوخة فقط، بل تظهر أيضاً في سياق أمراض مزمنة عديدة مثل السكري من النمط الثاني، قصور القلب، الأمراض الكلوية المزمنة، والسرطان.

في مرض السكري تحديدًا، تسهم مقاومة الإنسولين في تقليل دخول الغلوكوز إلى العضلة، ما يؤدي إلى انخفاض تصنيع البروتين العضلي وزيادة الهدم العضلي.

وهكذا تنشأ حلقة مفرغة: السكري يسبب الساركوبينيا، والساركوبينيا بدورها تزيد مقاومة الإنسولين وتفاقم السكري. (19)

6- التأثير الاستقلابي

العضلات الهيكلية تمثل أكبر مستودع لاستهلاك الغلوكوز في الجسم (حوالي 70–80% من الاستهلاك المحيطي للغلوكوز بعد الوجبات).

لذلك فإن فقدان الكتلة العضلية يؤدي إلى انخفاض حساسية الإنسولين وزيادة فرط سكر الدم.

كما يساهم في اضطراب استقلاب الدهون وزيادة النسيج الشحمي الحشوي.

ولهذا السبب تُعد الساركوبينيا اليوم اضطراباً استقلابياً بقدر ما هي اضطراب حركي.(17.19)

7- التشخيص السريري

يعتمد التشخيص الحديث على ثلاث مراحل متتابعة:

1. الاشتباه: عبر اختبار SARC-F أو ملاحظة ضعف الأداء الوظيفي.
2. التأكيد: بقياس القوة العضلية (قوة القبضة أو اختبار النهوض من الكرسي).
3. تحديد الشدة: بقياس الكتلة العضلية (DEXA أو BIA) وسرعة المشي.

يُعد قياس قوة القبضة أقل من 27 كغ لدى الرجال و16 كغ لدى النساء مؤشراً تشخيصياً مهماً. أما سرعة المشي أقل من 0.8 م/ث فتدل على ساركوبينيا شديدة ذات إنذار أسوأ. 16

3.2 الآليات المحتملة لحدوث الساركوبينيا

1- تثبيط الشهية ونقص الوارد الحروري

تعمل ناهِضات مستقبلات GLP-1 بشكل رئيسي عبر التأثير المركزي في الوطاء (Hypothalamus)، حيث تنشط عصبونات POMC/CART المثبطة للشهية وتثبط عصبونات NPY/AgRP المحفزة للجوع. يؤدي ذلك إلى انخفاض واضح في الشعور بالجوع وتقليل عدد الوجبات وحجمها.

نتيجة لذلك ينخفض الوارد الحروري اليومي بصورة ملحوظة، وقد يصل النقص إلى 500–1000 كيلوحريرة يومياً عند بعض المرضى.

في حالات العجز الحراري السريع يبدأ الجسم باستخدام مخازن الطاقة البديلة، ولا يقتصر ذلك على الدهون بل يشمل أيضاً البروتينات العضلية، خصوصًا عند عدم كفاية المدخول الغذائي. (3)

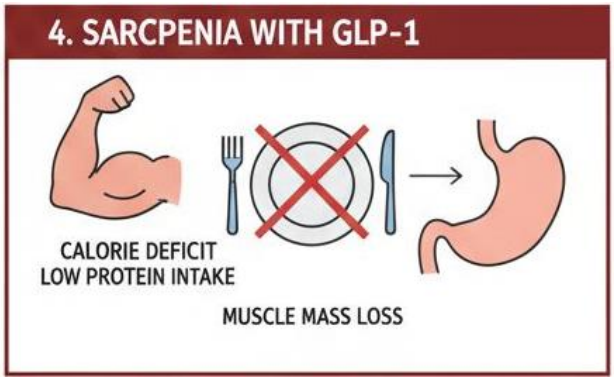
2- إبطاء إفراغ المعدة وتقليل تناول البروتين

تسبب هذه الأدوية إبطاء إفراغ المعدة عبر تنشيط مستقبلات GLP-1 في العصب المبهم والجهاز العصبي المعوي، ما يؤدي إلى شعور مبكر بالامتلاء والشبع.

وعلى الرغم من أن هذه الخاصية مفيدة لضبط سكر الدم بعد الوجبات، إلا أنها تؤدي عملياً إلى انخفاض كمية الطعام المتناولة، وخاصة البروتين.

نقص تناول البروتين الغذائي يحد من توفر الأحماض الأمينية الأساسية، وعلى رأسها الليوسين، وهو المحفز الرئيسي لمسار تصنيع البروتين العضلي.

بالتالي يقل تحفيز البناء العضلي، ويصبح الجسم في حالة توازن نتروجيني سلبي يميل نحو الهدم العضلي.



الشكل (3): توضيح تقليل تناول البروتين

3- تثبيط مسار تصنيع البروتين العضلي (mTOR)

تصنيع البروتين في العضلات يعتمد على تنشيط مسار mTORC1، الذي يتطلب توفر الأحماض الأمينية والإنسولين.

عند انخفاض الوارد البروتيني وانخفاض الإنسولين بعد فقدان الوزن، يقل تنشيط هذا المسار.

بالتوازي، يزداد نشاط مسارات الهدم البروتيني مثل ubiquitin-proteasome pathway.

والنتيجة هي انخفاض معدل تصنيع البروتين العضلي مقابل استمرار الهدم، ما يؤدي تدريجياً إلى ضمور الألياف العضلية خاصة الألياف السريعة (Type II fibers) المسؤولة عن القوة والانقباض السريع.(22)

4- التغيرات الهرمونية بعد فقدان الوزن

فقدان الوزن الناتج عن GLP-1 يترافق مع انخفاض مستويات الإنسولين الدوراني وتحسن مقاومة الإنسولين.

ورغم أن هذا مفيد استقلابياً، فإن الإنسولين يعد هرموناً ابتنائياً مهماً للعضلات، حيث يثبط تحلل البروتين العضلي ويحفز دخوله للخلايا.

انخفاض تأثير الإنسولين الابتنائي، إضافة إلى الانخفاض النسبي في IGF-1 وهرمون النمو لدى كبار السن، يؤدي إلى تراجع قدرة العضلة على إعادة البناء بعد الهدم اليومي الطبيعي.

وهكذا يتحسن السكر الدموي بينما تتراجع الكتلة العضلية تدريجياً.(19)

5- مقاومة الابتناء المرتبطة بالعمر (Anabolic Resistance)

كبار السن يعانون أصلاً من ظاهرة تسمى مقاومة الابتناء، حيث تصبح العضلات أقل استجابة للأحماض الأمينية أو التمارين الرياضية.

عند إضافة نقص الوارد الغذائي الناتج عن GLP-1، تتفاقم هذه الظاهرة.

لذلك فإن المريض المسن قد يفقد كتلة عضلية بنسبة أكبر بكثير من المريض الشاب رغم فقدان نفس الوزن،

ما يفسر زيادة خطر السقوط والوهن لدى هذه الفئة تحديدًا أثناء العلاج.(15)

6- فقدان الوزن السريع وتحرير الأحماض الأمينية

عند حدوث عجز حراري سريع، يقوم الكبد بزيادة استحداث السكر (Gluconeogenesis) للحفاظ على مستويات الغلوكوز.

أحد المصادر الأساسية للغلوكوز في هذه الحالة هو الأحماض الأمينية القادمة من العضلات الهيكلية، خاصة الألانين والغلوتامين.

وبذلك تتحول العضلة إلى مصدر طاقة استقلابي، ويتم استهلاك البروتين العضلي لإنتاج الغلوكوز، وهو ما

يساهم مباشرة في تطور الساركوبينيا الوظيفية. (3.22)

7- نقص النشاط البدني

انخفاض الشهية وفقدان الوزن السريع قد يترافقان مع تعب أو ضعف عابر، ما يقلل النشاط البدني العفوي.

قلة استخدام العضلات تؤدي إلى انخفاض تحفيزها الميكانيكي، وهو أحد أهم محفزات تصنيع البروتين العضلي، لذلك فإن جزءاً من فقدان الكتلة العضلية أثناء العلاج لا يكون دوائياً مباشراً، بل ناتجاً عن قلة التحميل العضلي وعدم ممارسة تمارين المقاومة.(15)

8- المحصلة النهائية

بناءً على ما سبق، فإن الساركوبينيا المرتبطة بناهِضات GLP-1 ليست سمية عضلية مباشرة، بل نتيجة تفاعل عدة عوامل متزامنة:

1. نقص السعرات
2. نقص البروتين الغذائي
3. انخفاض التحفيز الهرموني الابتنائي
4. زيادة استحداث السكر من الأحماض الأمينية
5. قلة النشاط البدني

وعندما تجتمع هذه العوامل، يتحول فقدان الوزن المفيد استقلابياً إلى فقدان في الكتلة العضلية الوظيفية إذا لم يتم التدخل غذائياً ورياضياً. (1.15)

3.3 الفئات الأكثر عرضة لحدوث الساركوبينيا عند استخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1

1- كبار السن

يُعد كبار السن الفئة الأكثر حساسية لفقدان الكتلة العضلية أثناء العلاج بناهِضات مستقبلات GLP-1.

فهذه الأدوية تُحدث نقصاً واضحاً في الشهية والوارد الحروري، وفي الظروف الطبيعية يستطيع الشخص الشاب التعويض بزيادة تصنيع البروتين العضلي، لكن لدى المسنين توجد ظاهرة مقاومة الابتناء العضلي، حيث تقل استجابة العضلة للأحماض الأمينية والتمارين.

لذلك فإن أي نقص غذائي وإن كان علاجياً بقصد إنقاص الوزن قد يؤدي إلى فقدان عضلي غير متناسب مقارنة بالدهون.

وقد أظهرت دراسات تركيب الجسم أن فقدان الكتلة الخالية من الدهون يكون أكبر نسبياً لدى المرضى بعمر متقدم مقارنةً بالمرضى الأصغر سناً أثناء العلاج بالسيماغلوتايد.(10)

2- مرضى السكري من النمط الثاني طويل الأمد

مرضى السكري من النمط الثاني يعانون أساساً من مقاومة الإنسولين العضلية، مما يقلل التأثير الابتنائي للإنسولين داخل العضلة الهيكلية.

وعند استخدام ناهِضات GLP-1 يتحسن ضبط السكر وينخفض الإنسولين الدوراني، وهو أمر مفيد استقلابياً لكنه قد يخفف الإشارة الابتنائية للعضلة.

بالتوازي مع انخفاض الشهية والوارد الغذائي، قد يصبح الهدم البروتيني أعلى من البناء البروتيني، ما يزيد احتمال تطور الساركوبينيا الوظيفية.

لذلك فإن المرضى المصابين باعتلال سكري طويل الأمد أو اعتلال الأعصاب السكري يظهر لديهم فقدان عضلي أكبر مقارنة بغيرهم أثناء فقدان الوزن الدوائي.(2)

3- المرضى ذوو المدخول البروتيني المنخفض

يُعد نقص البروتين الغذائي من أهم عوامل الخطورة لحدوث الساركوبينيا أثناء العلاج بهذه الأدوية.

إذ تؤدي ناهِضات GLP-1 إلى شعور مبكر بالشبع وإبطاء إفراغ المعدة، ما يسبب انخفاض كمية الطعام المتناولة وخاصة الأطعمة البروتينية.

وعندما يقل توفر الأحماض الأمينية الأساسية، وعلى رأسها الليوسين، ينخفض تحفيز مسار mTOR المسؤول عن تصنيع البروتين العضلي.

لذلك فإن المرضى الذين يتبعون حميات قاسية أو لديهم شهية ضعيفة قد يفقدون نسبة كبيرة من كتلتهم العضلية أثناء العلاج مقارنةً بالمرضى الذين يحافظون على تناول بروتين كافٍ.(3)

4- المرضى قليلو النشاط البدني

التمارين العضلية، وخاصة تمارين المقاومة، تُعد المحفز الرئيسي لبناء البروتين العضلي. ومع فقدان الوزن السريع الناتج عن العلاج قد يشعر بعض المرضى بالتعب أو الخمول، مما يقلل النشاط البدني التلقائي.

غياب التحميل الميكانيكي على العضلات يؤدي إلى انخفاض تصنيع البروتين العضلي وزيادة الهدم البروتيني، وبالتالي يتحول فقدان الوزن من فقدان دهني إلى فقدان عضلي جزئي.

وقد بينت الدراسات أن دمج العلاج الدوائي مع التمارين المقاومة يحافظ على الكتلة العضلية بشكل واضح مقارنة بالعلاج الدوائي وحده.(25)

5- المرضى المصابون بالسمنة الساركوبينية

السمنة الساركوبينية هي حالة يجتمع فيها ارتفاع الكتلة الشحمية مع انخفاض جودة العضلات.

عند إعطاء ناهِضات GLP-1 لهؤلاء المرضى يحدث فقدان وزن سريع، لكن بسبب ضعف الكتلة العضلية الأساسية لديهم قد تكون نسبة الفقد العضلي مرتفعة.

كما أن الالتهاب المزمن المرتبط بالسمنة يزيد من نشاط مسارات الهدم البروتيني داخل العضلة.

لذلك يحتاج هؤلاء المرضى متابعة تركيب الجسم وليس الوزن فقط أثناء العلاج.(19)

6- مرضى الأمراض المزمنة

المرضى المصابون بأمراض مزمنة مثل القصور القلبي أو الكلوي أو الأمراض الالتهابية يمتلكون أصلاً حالة استقلابية تميل للهدم البروتيني.

وعند إضافة نقص السعرات الناتج عن العلاج بناهِضات GLP-1 قد يتسارع فقدان الكتلة العضلية.

كما أن هذه الأمراض تترافق غالباً مع ضعف الشهية وقلة النشاط البدني، مما يضاعف خطر الساركوبينيا الوظيفية.

لهذا توصي الإرشادات الحديثة بمراقبة القوة العضلية والوظيفة الحركية لدى هذه الفئات أثناء العلاج.(15)

3.4 التأثيرات السريرية للساركوبينيا

1- التأثير على القوة العضلية والأداء الوظيفي (25)

- فقدان جزء من الكتلة الخالية من الدهون (Lean body mass) أثناء العلاج بإنقاص الوزن الدوائي.
- انخفاض قوة العضلات، خاصة عضلات الأطراف السفلية.
- تباطؤ سرعة المشي (Gait speed).
- صعوبة النهوض من وضعية الجلوس (Chair-stand performance).
- انخفاض القدرة على صعود الدرج أو المشي لمسافات طويلة.

الأهمية السريرية:

قد يظهر المريض تحسنًا في الوزن وHbA1c، لكنه يشتكي تعباً جسدياً أسرع وضعفاً وظيفياً، وهو انعكاس لتراجع الكفاءة العضلية وليس لفشل العلاج السكري.

2- زيادة خطر السقوط والكسور(15)

- الساركوبينيا تؤدي إلى اضطراب التوازن الحركي.
- انخفاض قوة القبضة يرتبط بزيادة السقوط.
- تباطؤ المشي (<0.8 م/ث) مؤشر قوي على خطر الكسور.
- **يزداد الخطر عند:**
  - كبار السن
  - مرضى الاعتلال العصبي السكري

- مرضى هشاشة العظام

الأهمية السريرية:

إنقاص الوزن بحد ذاته مفيد، لكن فقدان العضلات قد يزيد كسور الورك، وهو اختلاط ذو إنذار سيئ لدى كبار السن.

3- التأثير على ضبط سكر الدم طويل الأمد (26)

- العضلات مسؤولة عن 70–80% من استهلاك الغلوكوز بعد الطعام.
- نقص الكتلة العضلية ↓ نقل GLUT-4 المعتمد على الإنسولين.
- انخفاض التخلص المحيطي من الغلوكوز.
- احتمال عودة مقاومة الإنسولين جزئيًا لاحقًا رغم نجاح العلاج الأولي.

الأهمية السريرية:

التحسن المبكر في HbA1c مع GLP-1 قد لا يستمر بالشكل الأمثل إذا حدث فقدان عضلي واضح.

4- التأثير على جودة الحياة والاستقلالية (19)

- ضعف القدرة على أداء النشاطات اليومية (ADL).
- صعوبة حمل الأغراض أو المشي لمسافات قصيرة.
- الاعتماد على الآخرين في الرعاية الذاتية.
- تعب وإرهاق جسدي متكرر.

الأهمية السريرية:

الساركوبينيا قد تقلل الرضا عن العلاج رغم نجاحه استقلابياً، وقد تُفسَّر خطأً كأثر جانبي مباشر للدواء.

5- التأثيرات القلبية الوعائية والاستقلابية (2)

- العضلات عضو استقلابي يحرق الأحماض الدهنية.
- فقدانها ↓ حساسية الإنسولين.
- ↓ الاستهلاك المحيطي للغلوكوز والدهون.
- احتمال تقليل جزء من الفائدة القلبية الواقية للعلاج.

الأهمية السريرية:

أقصى فائدة قلبية لناهضات GLP-1 تتحقق عندما يكون فقدان الوزن دهنياً أساساً مع الحفاظ على الكتلة العضلية.

6- التأثير لدى المرضى المصابين بأمراض مزمنة (27)

- تفاقم الضعف العام في قصور القلب.
- انخفاض القدرة على التحمل الجهدي.
- زيادة مدة الاستشفاء.
- ارتفاع معدل إعادة الدخول للمشفى.

الأهمية السريرية:

في هذه الفئات لا يكفي مراقبة الوزن أو HbA1c فقط، بل يجب متابعة القوة العضلية وتركيب الجسم أثناء العلاج.

7- الالية المرضية للتأثيرات السريرية (25.15.26.19.2.27)

التأثير السريري	الآلية الفيزيولوجية المحتملة	المرضى الأكثر عرضة
ضعف القوة العضلية	فقدان الكتلة الخالية من الدهون نتيجة العجز الحروري ونقص البروتين ⟵ انخفاض تصنيع البروتين العضلي (↓ mTOR)	كبار السن، مرضى السكري طويل الأمد
بطء المشي وصعوبة النهوض من الكرسي	ضمور الألياف العضلية السريعة Type II المسؤولة عن القوة والانقباض السريع	المسنون وقليلو النشاط البدني
زيادة خطر السقوط	انخفاض قوة الأطراف السفلية واضطراب التوازن الحركي	كبار السن، اعتلال الأعصاب السكري
زيادة كسور الورك والهشاشة الوظيفية	ضعف القوة العضلية مع نقص الكتلة العضلية ⬇ انخفاض حماية المفاصل والعظام	مرضى هشاشة العظام

احتمال تراجع ضبط السكر لاحقًا	انخفاض استهلاك الغلوكوز المحيطي (العضلات مسؤولة عن 70–80% من التقاط الغلوكوز)	مرضى السكري من النمط الثاني
تعب عام وانخفاض القدرة على الجهد	نقص إنتاج ATP العضلي بسبب انخفاض الكتلة العضلية والميتوكوندريا الفعالة	مرضى الأمراض المزمنة
انخفاض جودة الحياة والاستقلالية	ضعف الأداء الوظيفي وصعوبة أداء النشاطات اليومية (ADL)	كبار السن
تقليل جزء من الفائدة القلبية الاستقلابية	انخفاض حرق الأحماض الدهنية وانخفاض حساسية الإنسولين المحيطية	السمنة الساركوبينية
زيادة مدة الاستشفاء وإعادة الإدخال للمشفى	فقدان الاحتياطي الوظيفي العضلي (Functional reserve)	قصور القلب والقصور الكلوي

الجدول 6: الالية المرضية للتأثيرات السريرية للساركوبينيا

3.5 الوقاية والمراقبة

أولاً: الوقاية (Prevention)

1- التقييم قبل بدء العلاج (Baseline Risk Stratification) (15)

يُجرى قبل وصف الدواء لتحديد المرضى عاليي الخطورة.

يشمل:

- قياس BMI ومحيط الخصر
- قياس قوة القبضة اليدوية (Handgrip strength)
- اختبار النهوض من الكرسي أو سرعة المشي
- استخدام استبيان SARC-F
- تقدير الكتلة العضلية (BIA أو DEXA عند الإمكان)
- تقييم الحالة الغذائية (مدخول البروتين – فقدان وزن سابق – ضعف الشهية)

الفائدة السريرية:

الكشف المبكر للساركوبينيا الكامنة قبل بدء إنقاص الوزن الدوائي.

2- التدخل الغذائي (Nutritional Prevention) (20)

العنصر الأهم في الوقاية، الأحماض الأمينية (خصوصاً الليوسين) تنشط مسار mTOR وتمنع الهدم العضلي.

التوصيات:

- بروتين: 1.0–1.2 غ/كغ/يوم
- المسنون أو المعرضون للخطر: حتى 1.5 غ/كغ/يوم
- ≥25–30 غ بروتين في كل وجبة
- بروتينات عالية الجودة (ألبان، بيض، سمك، لحوم خالية من الدهون)
- مكملات بروتينية عند نقص الشهية
- تجنب الحميات شديدة التقييد أثناء GLP-1

3- النشاط البدني والتمارين المقاومة (28)

أهم إجراء لمنع فقدان الكتلة العضلية أثناء فقدان الوزن.

التوصيات:

- تمارين مقاومة: 2–3 مرات أسبوعيًا
- تدريب عضلات الساقين والظهر
- تمارين التوازن لكبار السن
- دمج تمارين هوائية معتدلة

التأثير الفيزيولوجي:

- ↑ تصنيع البروتين العضلي
- ↑ حساسية الإنسولين
- ↓ الهدم البروتيني

4- تعديل المعالجة الدوائية (2)

إجراءات:

- زيادة الجرعة تدريجيًا (Slow titration)
- تجنب فقدان وزن سريع جداً
- إيقاف التصعيد عند ضعف شديد أو نقص شهية واضح
- تقييم المرضى كبار السن بحذر خاص

الهدف: تقليل العجز الحروري الحاد الذي يسبب استهلاك البروتين العضلي

ثانياً: المراقبة أثناء العلاج (Monitoring)

1- المتابعة السريرية الدورية (16)

كل 3–6 أشهر

تشمل:

- الوزن ومعدل نزوله
- التعب والإرهاق
- القدرة على المشي
- السقوط أو عدم التوازن

مؤشر إنذار:

فقدان وزن مع ضعف جسدي واضح.

2- مراقبة القوة العضلية (29)

الفحوص:

- Handgrip strength
- Chair-stand test

الأهمية:

انخفاض القوة العضلية يسبق انخفاض الكتلة العضلية ويعد أقدم علامة للساركوبينيا.

3- مراقبة تركيب الجسم (25)

الأدوات:

- BIA (الأكثر استخدامًا سريريًا)
- DEXA (المعيار الذهبي)

يجب الانتباه إلى:

- فقدان الكتلة الخالية من الدهون
- فقدان عضلي غير متناسب مع الوزن

4- التحاليل المخبرية الداعمة (22)

يمكن تقييم:

- فيتامين D
- الألبومين
- البروتين الكلي
- وظائف الكلى

الهدف: كشف سوء التغذية أو نقص العناصر المؤثرة في العضلات.

5- مؤشرات تستدعي التدخل (16)

يجب تعديل الخطة العلاجية عند حدوث:

- ضعف عضلي سريع
- سقوط متكرر
- انخفاض قوة القبضة
- فقدان Lean mass واضح

الإجراء:

تعزيز البروتين + تمارين مقاومة + تعديل الجرعة.

عند وصف GLP-1 يجب عدم متابعة الوزن فقط بل متابعة:

الوزن + القوة العضلية + تركيب الجسم + الأداء الوظيفي

لأن الهدف العلاجي الصحيح هو:

فقدان دهون مع الحفاظ على العضلات وليس مجرد إنقاص الوزن.

---

4. التهاب البنكرياس ومناهضات مستقبلات GLP-1

(Acute Pancreatitis and GLP-1 Receptor Agonists)

بعد طرحها سريرياً ظهرت تقارير حالات لالتهاب البنكرياس الحاد لدى بعض المرضى.

أثار ذلك احتمال وجود علاقة سببية دوائية، خصوصًا لأن مرضى السكري والسمنة لديهم أساساً خطر أعلى لالتهاب البنكرياس.

الخطر المحتمل موجود لكنه منخفض، ولا يزال موضع نقاش علمي.(11)

4.1 الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب البنكرياس

1- التعبير عن مستقبلات GLP-1 في البنكرياس

على خلايا بيتا في الجزر البنكرياسية، بل وُجد تعبيرها أيضاً بدرجات GLP-1لا يقتصر وجود مستقبلات متفاوتة في مكونات البنكرياس الخارجي الإفراز، بما في ذلك الخلايا الأسينية والقنوية. يؤدي تنشيط هذه المستقبلات إلى تفعيل مسار الأدينيلات سيكلاز وزيادة cAMP داخل الخلايا، وهو ما يغيّر نشاط الإفراز الأنزيمي ووظيفة الخلايا الأسينية.

وقد اقترحت النماذج الحيوانية أن التحفيز المطوّل لهذه المستقبلات قد يزيد النشاط الإفرازي للبنكرياس، مما قد يهيئ لحدوث أذية خلوية عند وجود عوامل مؤهبة أخرى. (30)

2- اضطراب إفراز الإنزيمات الهاضمة (Acinar cell overstimulation)

يُعد التهاب البنكرياس الحاد في جوهره نتيجة التفعيل المبكر للإنزيمات الهاضمة داخل الخلايا الأسينية بدلاً من تفعيلها في اللمعة المعوية.

إن زيادة الإشارة عبر cAMP الناتجة عن تنشيط مستقبل GLP-1 قد تؤثر في نقل الحبيبات الإفرازية (zymogen granules) داخل الخلايا الأسينية، مما يزيد احتمال التحامها مع الجسيمات الحالة (lysosomes). يؤدي ذلك إلى تحويل التربسينوجين إلى تربسين داخل الخلية، وهي الخطوة المفتاحية لبدء الالتهاب الذاتي للبنكرياس (autodigestion). (31)

3- التأثيرات القنوية والتكاثر الخلوي

أظهرت بعض الدراسات التجريبية حدوث زيادة طفيفة في تكاثر الخلايا القنوية البنكرياسية بعد التعرض المزمن لمحاكيات GLP-1.

ويُعتقد أن تحفيز مسارات النمو الخلوي المرتبطة بـ cAMP وProtein kinase A قد يؤدي إلى فرط تنسج قنوي بسيط، ما قد يسبب تضيقاً مجهرياً في الجريان البنكرياسي.

يؤدي ضعف تصريف العصارة البنكرياسية إلى ارتفاع الضغط داخل القنيات البنكرياسية، وهو عامل معروف في إحداث الأذية الالتهابية في البنكرياس.

ومع ذلك فإن هذه الملاحظات بقيت محدودة ولم تثبت سريرياً بشكل قاطع في البشر. (32)

4- التأثير الصفراوي غير المباشر

من أهم الآليات المفترضة غير المباشرة ارتباط هذه الأدوية بزيادة حدوث الحصيات المرارية. فناهِضات GLP-1 تبطئ إفراغ المعدة وتسبب فقدان وزن سريع نسبياً، ما يؤدي إلى:

- نقص تقلص المرارة
- ركودة الصفراء
- زيادة تشكل الحصيات

وتعد الحصيات المرارية السبب الأكثر شيوعًا لالتهاب البنكرياس الحاد. لذلك يُعتقد أن جزءاً من حالات التهاب البنكرياس المرتبطة بالعلاج لا يحدث نتيجة تأثير مباشر على البنكرياس بل نتيجة انسداد القناة الصفراوية المشتركة بحصاة مرارية صغيرة. (33)

5- التفاعل الالتهابي والضغط التأكسدي

قد يؤدي تنشيط مستقبل GLP-1 في ظروف معينة إلى تعديل إفراز السيتوكينات والوسائط الالتهابية داخل البنكرياس.

وعند حدوث تفعيل مبكر للتربسين داخل الخلايا الأسينية، يبدأ إطلاق وسائط التهابية مثل:

- TNF-α
- IL-1β
- IL-6

ينتج عن ذلك تجنيد العدلات وحدوث وذمة بنكرياسية وزيادة النفوذية الوعائية، وهو ما يمثل المرحلة المبكرة لالتهاب البنكرياس الحاد.

كما قد يساهم الإجهاد التأكسدي والاختلال الميتوكوندري في استمرار الأذية الخلوية وتطور النخر البنكرياسي في الحالات الشديدة. (34)

6- تداخل عوامل الخطورة الاستقلابية

يجب الانتباه إلى أن مرضى السكري والسمنة لديهم أصلًا تغيرات في البنكرياس تشمل:

- تشحم البنكرياس (Pancreatic steatosis)
- مقاومة الإنسولين الموضعية
- ارتفاع الشحوم الثلاثية

تجعل هذه التغيرات الخلايا الأسينية أكثر حساسية لأي اضطراب إفرازي. وبالتالي قد يعمل الدواء كمحفز إضافي في بنكرياس مُجهد مسبقاً، وليس كمسبب أولي مباشر للمرض. وهذا يفسر عدم إثبات علاقة سببية قوية في معظم الدراسات السريرية الكبيرة. (2)

((تشير المعطيات الحالية إلى أن التهاب البنكرياس المرتبط بناهِضات GLP-1 قد يحدث عبر آليات متعددة تشمل التحفيز الإفرازي للخلايا الأسينية، اضطراب الجريان القنوي، تشكل الحصيات المرارية، والتفاعل الالتهابي داخل البنكرياس.

ومع ذلك، تبقى الأدلة غير كافية لإثبات تأثير سام مباشر، ويرجح أن الدواء يعمل كعامل مهيئ في مرضى يمتلكون استعداداً مسبقاً، أكثر من كونه سبباً مستقلاً لالتهاب البنكرياس.)) (2.32.34)

4.2 الآليات المقترحة لحدوث التهاب البنكرياس

1- التعبير الخلوي لمستقبل GLP-1 في البنكرياس الخارجي الإفراز

رغم أن التأثير العلاجي لناهِضات مستقبلات GLP-1 يرتبط أساسًا بخلايا بيتا البنكرياسية، فقد أظهرت الدراسات المناعية النسيجية وجود تعبير منخفض لكنه قابل للقياس لمستقبل GLP-1 في مكونات البنكرياس الخارجي الإفراز، وخاصة الخلايا القنوية وبعض الخلايا الأسينية.

يؤدي ارتباط الدواء بالمستقبل إلى تنشيط بروتين Gs وتحفيز إنزيم الأدينيلات سيكلاز، مما يزيد تركيز AMPالحلقي داخل الخلية ويُفعل بروتين كيناز A (PKA) ومسار EPAC .

هذه المسارات لا تقتصر على إفراز الإنسولين، بل تؤثر أيضاً في النقل الحويصلي والإفراز الأنزيمي داخل الخلايا الأسينية.

إن التحفيز المزمن لهذه المسارات قد يغيّر التوازن بين تصنيع الزيموجينات وتحريرها، ويجعل الخلايا أكثر عرضة لاضطراب التنظيم الإفرازي عند وجود عوامل مرافقة مثل فرط الشحوم أو الإقفار الموضعي.(30)

2- اضطراب الاتجار الحويصلي وتفعيل التربسينوجين داخل الخلية

الحدث المفتاحي في بدء التهاب البنكرياس الحاد هو التفعيل المبكر للتربسينوجين داخل الخلايا الأسينية.

في الحالة الطبيعية تُفرز حبيبات الزيموجين إلى لمعة القنيات حيث يُفعَّل التربسينوجين في العفج.

أما عند اضطراب النقل الحويصلي، فتحدث ظاهرة التشارك الحويصلي (co-localization) بين حبيبات الزيموجين والليزوزومات.

يؤدي ذلك إلى تعرض التربسينوجين لإنزيم Cathepsin-B الليزوزومي، فيتحول إلى تربسين داخل الخلية.

تنشيط مسارات cAMP/PKA المرتبطة بمستقبل GLP-1 يمكن أن يبدل ديناميكية الهيكل الخلوي (cytoskeleton)ونظام الإخراج الخلوي(exocytosis) ، مما يزيد احتمال اندماج الحويصلات الإفرازية مع الجسيمات الحالة.

ويُعد تشكل التربسين داخل الخلية نقطة اللاعودة التي تبدأ سلسلة الهضم الذاتي للبنكرياس وإطلاق الإنزيمات البروتينية والليبازية في النسيج المحيط. (31)

3- اضطراب الكالسيوم داخل الخلية والإجهاد الميتوكوندري

تعتمد سلامة الخلية الأسينية على تنظيم دقيق لإشارات الكالسيوم داخلها.

في التهاب البنكرياس الحاد يحدث ارتفاع مستمر في الكالسيوم الهيولي بدلاً من الذبذبات القصيرة الطبيعية. تشير الدراسات التجريبية إلى أن تنشيط المسارات المرتبطة بـ cAMP قد يزيد حساسية قنوات الكالسيوم داخل الشبكة الإندوبلازمية، مما يسبب تفريغًا مطولًا للكالسيوم. يؤدي ذلك إلى فتح المسام الانتقالية في الميتوكوندريا (mitochondrial permeability transition pore) وفقدان إنتاج ATP .

.نقص الطاقة الخلوية يعطل مضخات الكالسيوم ويؤدي إلى مزيد من تراكمه، فتدخل الخلية في حلقة مفرغة تنتهي بالنخر الخلوي، وهو النمط المميز لالتهاب البنكرياس النخري . (35)

4- التغيرات القنوية وارتفاع الضغط داخل القناة البنكرياسية

أظهرت بعض الدراسات التجريبية زيادة طفيفة في تكاثر الخلايا القنوية البنكرياسية عند التحفيز المزمن لمسارGLP-1 .

تحفيز PKA و CREBالمرتبطين بـ cAMP قد يعزز التعبير الجيني لعوامل النمو الخلوية، ما يؤدي إلى فرط تنسج قنوي خفيف.

هذا التغير قد لا يكون مرئياً شعاعياً لكنه يسبب مقاومة مجهرية لتدفق العصارة البنكرياسية.

يؤدي ارتفاع الضغط داخل القنيات إلى ارتجاع الإنزيمات نحو النسيج البنكرياسي وتسربها بين الخلايا، وهو أحد الآليات المعروفة لبدء الالتهاب الموضعي .(32)

5- الآلية الصفراوية المرتبطة بفقدان الوزن

من أكثر الآليات المقبولة سريريًا أن التهاب البنكرياس المرتبط بناهِضات GLP-1 يحدث غالبًا بشكل غير مباشر، إذ يؤدي فقدان الوزن السريع الناتج عن هذه الأدوية إلى نقص تحرر الكوليسيستوكينين وتراجع تقلص المرارة، ما يسبب ركودة صفراوية وزيادة تشكل الحصيات.

عبور حصاة صغيرة عبر أمبولة فاتر قد يسد القناة البنكرياسية مؤقتاً، فيرتفع الضغط داخلها ويحدث ارتجاع العصارة البنكرياسية وتفعيل الإنزيمات الهاضمة. هذه الآلية تفسر كون معظم الحالات المسجلة ترافقها حصيات مرارية أو توسع في القناة الصفراوية.(33)

6- الاستجابة الالتهابية الجهازية

بعد بدء الأذية الخلوية، تُفعّل الخلايا الأسينية مسارات NF-κB وMAP-kinase، مما يؤدي إلى إفراز وسائط التهابية مثل TNF-α و IL-1βو IL-6و chemokines.

هذه الوسائط تجذب العدلات والبلعميات إلى البنكرياس، فتُطلق البروتياز والجذور الحرة والأكسجين التفاعلي، ما يزيد النفوذية الوعائية ويُحدث الوذمة والنخر.

في الحالات الشديدة قد تنتشر الوسائط الالتهابية جهازيًا مسببة متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS)وفشل الأعضاء.(36)

7- دور الاستعداد الاستقلابي المسبق

مرضى السكري والسمنة غالبًا ما يعانون من تشحم البنكرياس (fatty pancreas) وفرط الشحوم الثلاثية ومقاومة الإنسولين الموضعية.

يؤدي تراكم الشحوم داخل الخلايا الأسينية إلى زيادة الحساسية للإجهاد التأكسدي واضطراب الميتوكوندريا. لذلك قد يعمل الدواء كمحرّض في بنكرياس ضعيف مسبقاً بدلاً من أن يكون سمًا مباشراً، وهو ما يفسر عدم إثبات زيادة واضحة في معدل التهاب البنكرياس في معظم التجارب السريرية واسعة النطاق.(2)

4.3 الأدلة السريرية والدراسات

1- تقارير ما بعد التسويق (Post-marketing reports)

بعد اعتماد exenatide ثم liraglutide سريرياً، ظهرت تقارير حالات لالتهاب البنكرياس الحاد في أنظمة الإبلاغ الدوائي التابعة للـFDA.

أدت هذه البلاغات إلى إصدار تحذيرات احترازية وإضافة التهاب البنكرياس ضمن التأثيرات الجانبية المحتملة.

إلا أن هذه البيانات كانت قائمة على تقارير فردية غير مضبوطة، ولا تسمح بإثبات السببية بسبب غياب مجموعة مقارنة ووجود عوامل خطر مرافقة مثل السمنة وفرط الشحوم والحصيات المرارية. (37)

2- الدراسات الرصدية الوبائية (Observational studies)

الدراسات الوبائية الكبيرة التي قارنت مرضى السكري المعالجين بمحاكيات الإنكريتين مع مرضى يتلقون أدوية خافضة للسكر أخرى لم تُظهر زيادة ثابتة في معدل التهاب البنكرياس.

فقد أظهرت تحليلات قواعد البيانات السكانية أن معدل الإصابة كان مشابهاً أو قريباً من المتوقع لدى مرضى السكري عموماً، وهو مرض يرتبط أساساً بارتفاع خطر التهاب البنكرياس حتى دون العلاج بهذه الأدوية. (38)

3- التحليلات التلوية للتجارب العشوائية المحكمة

التحليلات التلوية (Meta-analyses) التي جمعت بيانات عشرات التجارب السريرية العشوائية المحكمة لم تجد زيادة ذات دلالة إحصائية في حدوث التهاب البنكرياس عند استخدام ناهِضات GLP-1 مقارنة بالعلاج الوهمي أو السلفونيل يوريا أو الإنسولين.

كما كان معدل الحدوث منخفضاً جداً (حدث نادر <1 حالة لكل 1000 مريض-سنة)، ما يشير إلى أن الخطر المطلق صغير للغاية إن وجد. (39)

4- دراسات النتائج القلبية الوعائية الكبرى (Cardiovascular Outcome Trials)

تُعد هذه الدراسات أقوى دليل سريري لأنها تابعت آلاف المرضى لسنوات طويلة:

- LEADER (liraglutide)
- SUSTAIN-6 (semaglutide)
- REWIND (dulaglutide)

لم تُظهر هذه التجارب زيادة معنوية في معدل التهاب البنكرياس مقارنة بالدواء الوهمي، رغم أن حجم العينة والمتابعة الطويلة يسمحان بالكشف عن الاختلاطات النادرة.

لذلك تُعد هذه النتائج دليلاً مهماً على عدم وجود سمية بنكرياسية مباشرة واضحة. (4)

5- تقييم الهيئات التنظيمية

قامت هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) ووكالة الأدوية الأوروبية (EMA) بمراجعة شاملة للبيانات السريرية والنسيجية والتجريبية المتوفرة.

خلصت هذه المراجعات إلى عدم وجود دليل قاطع على علاقة سببية مباشرة بين ناهِضات GLP-1

والتهاب البنكرياس، مع الإبقاء على التحذير الاحترازي ومراقبة الأعراض السريرية فقط. (40)

6- مقارنة الخطر مع الأدوية الأخرى

عند مقارنة معدلات التهاب البنكرياس بين ناهِضات GLP-1 ومثبطات DPP-4 أو الإنسولين أو السلفونيل يوريا، لم يظهر فرق واضح في معظم الدراسات.

ويُعتقد أن المرض الأساسي (السكري النمط الثاني) هو العامل الأكثر تأثيراً على خطر التهاب البنكرياس، بينما مساهمة الدواء – إن وجدت – تبقى محدودة للغاية. (38.39)

4.4 عوامل الخطورة وموانع الاستعمال

أولًا: عوامل الخطورة (Risk Factors)

1- القصة السابقة لالتهاب البنكرياس

يُعد وجود التهاب بنكرياس سابق، خاصة غير المفسر، أهم عامل خطورة عند التفكير بوصف ناهِضات مستقبلات GLP-1.

إذ تشير التوصيات السريرية إلى أن المرضى الذين لديهم قصة التهاب بنكرياس قد يمتلكون قابلية أعلى للنكس، وقد يعمل الدواء كمحرّض إضافي في بنكرياس متأذٍ مسبقاً.

لذلك يجب تجنب وصف الدواء أو استخدامه بحذر شديد في هذه الفئة.(2)

2- الحصيات المرارية وأمراض الطرق الصفراوية

يرتبط استخدام هذه الأدوية بزيادة حدوث الحصيات المرارية نتيجة فقدان الوزن السريع ونقص تقلص المرارة، ونظراً لأن الحصيات المرارية تُعد السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب البنكرياس الحاد، فإن المرضى المصابين بتحص صفراوي أو ركودة صفراوية يملكون خطراً أعلى لحدوث التهاب البنكرياس أثناء العلاج. (33)

3- فرط ثلاثي الغليسريد

فرط الشحوم الثلاثية الشديد (>500–1000 mg/dL) من الأسباب المعروفة لالتهاب البنكرياس.

وجوده عند مريض السكري يزيد خطر الالتهاب بغض النظر عن العلاج، وقد يتزامن حدوث النوبة بعد بدء GLP-1 مما يخلق ارتباطاً زمنياً مضللاً، لذلك يجب تصحيح فرط الشحوم قبل بدء العلاج. (31)

4- استهلاك الكحول

يُعد الكحول أحد أهم مسببات التهاب البنكرياس الحاد والمزمن.

المرضى الذين لديهم استهلاك مزمن للكحول أكثرعرضة للأذية البنكرياسية، وقد يكون بدء العلاج الدوائي عاملاً كاشفاً للحالة وليس سبباً مباشراً لها. (34)

5- السكري طويل الأمد والسمنة الشديدة

يرتبط السكري من النمط الثاني بتشحم البنكرياس ومقاومة الإنسولين الموضعية، ما يجعل الخلايا الأسينية أكثر حساسية للإجهاد الخلوي.

كما أن السمنة الشديدة تزيد خطر الحصيات المرارية وفرط الشحوم الثلاثية، وبالتالي ترفع احتمال التهاب البنكرياس أثناء العلاج. (2.31)

6- الأدوية المرافقة

بعض الأدوية قد تزيد خطر التهاب البنكرياس، مثل:

- الكورتيكوستيرويدات
- الإستروجينات
- الآزاثيوبرين

- المدرات الثيازيدية

وجودها مع GLP-1 قد يصعّب تحديد السبب الحقيقي للنوبة الالتهابية. (34)

ثانيًا: موانع الاستعمال (Contraindications)

1- التهاب بنكرياس سابق غير مفسر

يُعد مانع استعمال مهم، ويُوصى بعدم إعادة إعطاء الدواء إذا حدث التهاب بنكرياس خلال العلاج أو بعده دون وجود سبب واضح آخر. (2)

2- السرطان الدرقي النخاعي ومتلازمة MEN-2

أظهرت الدراسات الحيوانية زيادة حدوث أورام خلايا C الدرقية مع التحفيز المزمن لمستقبل GLP-1، لذلك يُعد وجود:

- Medullary thyroid carcinoma (MTC)
- Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2)

مانع استعمال مطلق لهذه الأدوية. (11)

3- فرط الحساسية للدواء

أي تفاعل تحسسي شديد سابق (مثل التأق) تجاه أحد أدوية هذه المجموعة يُعد مانع استعمال لإعادة التعرض. (11)

4- الشلل المعدي الشديد (Severe gastroparesis)

بسبب تأثير هذه الأدوية على إبطاء إفراغ المعدة، فإن استخدامها في المرضى المصابين بخزل معدي شديد قد يؤدي إلى تفاقم الأعراض (إقياء، امتلاء شديد، سوء تغذية). (2)

5- القصور الكلوي الشديد (في بعض المستحضرات)

بعض ناهِضات GLP-1، خاصة exenatide، تُطرح بشكل كلوي، لذلك لا يُنصح باستخدامها في القصور الكلوي المتقدم (11)

4.5 التدبير السريري والمتابعة

1- التقييم الأولي عند ظهور الأعراض

عند ظهور أعراض مشتبهة مثل ألم شرسوفي شديد مفاجئ ممتد إلى الظهر ومترافق مع غثيان أو إقياء، يجب افتراض التهاب بنكرياس حاد حتى يثبت العكس.

يبدأ التدبير بإيقاف ناهِض مستقبل GLP-1 مباشرةً وإجراء تقييم سريري شامل يتضمن العلامات الحيوية، درجة الألم، وحالة الإماهة.

كما يجب تحري العوامل المرافقة مثل تناول الكحول أو قصة حصيات مرارية أو فرط شحوم الدم. الإيقاف المبكر للدواء إجراء احترازي أساسي حتى قبل تأكيد التشخيص.(2)

2- الفحوص المخبرية والتشخيص

يعتمد التشخيص على معيارين من ثلاثة:

1. ألم بطني نموذجي
2. ارتفاع الأميلاز أو الليباز ≥3 أضعاف الحد الطبيعي
3. دليل شعاعي (إيكو أو CT)

يفضل قياس الليباز لأنه أكثر نوعية. لا يُنصح بإجراء قياسات روتينية للإنزيمات لدى المرضى عديمي الأعراض، لأن ارتفاعها الخفيف قد يحدث دون التهاب حقيقي. كما ينبغي طلب شحوم الدم (Triglycerides) ووظائف الكبد لتحري السبب الصفراوي. (36)

3- المعالجة الحادة (Acute management)

في حال تأكد التهاب البنكرياس، يُعالج وفق المبادئ القياسية بغض النظر عن الدواء:

- إيقاف الدواء المشتبه به
- الإماهة الوريدية المكثفة (Ringer lactate)
- الصيام الفموي المؤقت (NPO)
- تسكين الألم (Opioids عند الحاجة)
- تصحيح الشوارد

ولا توجد معالجة نوعية خاصة بحالات GLP-1، إذ إن التدبير يعتمد على بروتوكولات التهاب البنكرياس الحاد القياسية. (41)

4- التقييم السببي

بعد استقرار الحالة يجب تحديد السبب الحقيقي:

- إيكو مرارة للبحث عن الحصيات
- قياس الشحوم الثلاثية
- مراجعة الأدوية الأخرى
- تقييم استهلاك الكحول

في العديد من الحالات يتبين وجود حصيات مرارية أو فرط ثلاثي الغليسريد، مما يشير إلى أن الالتهاب ليس دوائي المنشأ بشكل مباشر بل تزامن مع بدء العلاج. (31)

5- قرار إعادة استخدام الدواء

لا يُنصح بإعادة إعطاء ناهِضات مستقبل GLP-1 إذا حدث التهاب بنكرياس غير مفسر أو يُشتبه بارتباطه بالعلاج.

أما إذا تم تحديد سبب واضح مثل حصيات مرارية وعولج السبب (مثلاً استئصال المرارة)، فيمكن التفكير بحذر باستخدام فئة دوائية بديلة للسكري بدل العودة لنفس الدواء. (37)

6- المتابعة طويلة الأمد

بعد الشفاء يجب متابعة المريض دورياً وتتضمن:

- مراقبة الأعراض البطنية
- ضبط عوامل الخطورة (الوزن، الشحوم الثلاثية)
- اختيار علاج بديل للسكري (مثل SGLT2 inhibitors أو الإنسولين)
- تثقيف المريض حول أعراض النكس

ولا يُوصى بالمراقبة الروتينية الدورية للأميلاز أو الليباز دون أعراض، لأن ذلك لا يحسن النتائج السريرية. (2.36)

7- الوقاية المستقبلية

لتقليل خطر التكرار:

- معالجة الحصيات المرارية عند وجودها
- ضبط فرط ثلاثي الغليسريد
- تجنب الكحول
- تجنب إعادة التعرض للدواء المشتبه به

التركيز يكون على معالجة العوامل المؤهبة أكثر من مجرد تغيير الدواء فقط. (37.41)

---

5. أمراض المرارة المرتبطة بمناهضات مستقبلات GLP-1

(Gallbladder Disorders Associated with GLP-1 Receptor Agonists)

أن التحليلات السريرية اللاحقة لتجارب السمنة والسكري أظهرت زيادة طفيفة في حدوث أمراض المرارة، وخاصة التحص الصفراوي (Cholelithiasis) والتهاب المرارة (Cholecystitis) مقارنة بالعلاج الوهمي أو بعض العلاجات الأخرى. ويُعد هذا التأثير من الاختلاطات المعترف بها حالياً في نشرات الدواء الرسمية.(11)

5.1 حصيات المرارة والتهاب المرارة

أولاً: حصيات المرارة (Cholelithiasis)

1- التعريف والأهمية

حصيات المرارة هي ترسبات صلبة تتشكل داخل المرارة نتيجة اختلال توازن مكونات الصفراء، خصوصاً زيادة تشبعها بالكوليسترول.

وقد لوحظ ازدياد حدوث التحص الصفراوي لدى المرضى المعالجين بناهِضات مستقبلات GLP-1 في تجارب السكري والسمنة، حتى أصبح هذا التأثير الجانبي مذكورًا رسمياً ضمن السلامة الكبدية-الصفراوية لهذه الفئة الدوائية. (11)

2- الآلية المرضية

يرتبط حدوث الحصيات مع هذه الأدوية بآليتين رئيسيتين:

1) نقص تقلص المرارة

تُبطئ ناهِضات GLP-1 إفراغ المعدة وتثبط إفراز الكوليسيستوكينين بعد الوجبة، وهو الهرمون المسؤول عن تقلص المرارة. يؤدي ذلك إلى ركودة الصفراء داخل المرارة (biliary stasis)، فتزداد مدة بقاء الصفراء المركزة، مما يسمح بترسب بلورات الكوليسترول التي تمثل النواة الأولية للحصاة. (33)

2) فقدان الوزن السريع

يُعد فقدان الوزن السريع أحد أهم العوامل المعروفة لتشكل الحصيات المرارية. خلال نقص الوزن الكبير:

- يزداد إفراز الكوليسترول الكبدي إلى الصفراء
- تقل الأملاح الصفراوية النسبية
- تصبح الصفراء مشبعة بالكوليسترول

وبما أن ناهِضات GLP-1 تُحدث نقصًا واضحًا في الوزن خلال أشهر قليلة، فإن تشكل الحصيات غالبًا تأثير غير مباشر للعلاج. (42)

3- الأدلة السريرية

أظهرت التحليلات المجمعة للتجارب العشوائية زيادة خطر التحص الصفراوي لدى مستخدمي liraglutide وsemaglutide مقارنة بالدواء الوهمي، وكان الخطر أوضح في دراسات علاج السمنة ذات الجرعات العالية. كما لوحظ أن معدل الحدوث يرتبط بكمية الوزن المفقود أكثر من نوع الدواء نفسه. (43)

4- التظاهر السريري

قد تكون الحصيات:

- لا عرضية (الأشيع)
- مغص صفراوي: ألم شديد في الربع العلوي الأيمن بعد الطعام الدسم
- غثيان أو إقياء

وتظهر عادة خلال الأشهر الأولى للعلاج عندما يكون فقدان الوزن في أعلى مستوياته. (42)

ثانيًا: التهاب المرارة (Cholecystitis)

1- التعريف

التهاب المرارة الحاد هو التهاب جدار المرارة، وغالباً ما يحدث بسبب انحشار حصاة في القناة المرارية (cystic duct) مما يؤدي إلى ركودة الصفراء والالتهاب الجرثومي الثانوي. (44)

2- العلاقة مع ناهِضات GLP-1

بما أن هذه الأدوية تزيد احتمال تشكل الحصيات، فإن التهاب المرارة يُعد اختلاطاً ثانوياً متوقعاً وليس تأثيراً ساماً مباشراً على جدار المرارة. أي أن التسلسل المرضي غالباً:

فقدان وزن سريع ← حصيات مرارية ← انسداد القناة المرارية ← التهاب المرارة

وقد لوحظ ارتفاع طفيف في حدوث التهاب المرارة في تجارب السمنة طويلة الأمد باستخدام liraglutide وsemaglutide. (43)

3- التظاهر السريري (44)

الأعراض النموذجية:

- ألم ثابت في الربع العلوي الأيمن
- حرارة
- غثيان وإقياء
- علامة مورفي الإيجابية

التحاليل:

- ارتفاع الكريات البيض
- ارتفاع خفيف بالـALT/AST

• أحياناً ارتفاع البيليروبين

التشخيص يتم بالإيكو الذي يظهر:

• سماكة جدار المرارة

• سائل حول المرارة

• حصاة منحصرة.

4- التدبير عند المرضى على GLP-1

عند حدوث التهاب المرارة:

1. إيقاف ناهِض GLP-1 مؤقتًا
2. صيام + سوائل وريدية
3. صادات حيوية
4. استئصال المرارة عند اللزوم

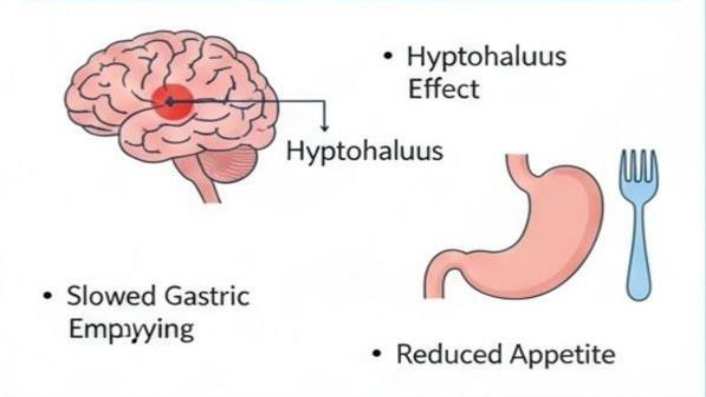
وبعد استئصال المرارة يمكن غالباً إعادة استخدام الدواء بحذر إذا لم يحدث التهاب بنكرياس مرافق. (45)

5.2 الاليات المسببة

أولًا: آلية فقدان الوزن السريع (Rapid Weight Loss Mechanism)

1- التأثير المركزي على الشهية

ناهِضات مستقبلات GLP-1 (مثل semaglutide وliraglutide) تعمل أساساً على الجهاز العصبي المركزي، خصوصاً الوطاء (Hypothalamus) وجذع الدماغ.



الشكل (4): الية التاثير المركزي على الشهية

تنشيط مستقبل GLP-1 في نواة القوس (arcuate nucleus) يؤدي إلى:

- تنبيه عصبونات POMC/CART المثبطة للشهية
- تثبيط عصبونات NPY/AgRP المحفزة للجوع

النتيجة هي إحساس مبكر بالشبع وانخفاض واضح في تناول السعرات الحرارية. كما يُفعَّل مسار العصب المبهم الوارد إلى جذع الدماغ مما يعزز الإحساس بالامتلاء بعد كمية صغيرة من الطعام. (3)

2- إبطاء إفراغ المعدة

تُبطئ هذه الأدوية إفراغ المعدة عبر تأثير عصبي-هرموني على الضفيرة المعوية والعصب المبهم. بقاء الطعام في المعدة فترة أطول يؤدي إلى:

- تمدد المعدة
- إرسال إشارات شبع مبكرة
- تقليل حجم الوجبات

هذا التأثير مهم جداً في الأسابيع الأولى من العلاج، وهو أحد الأسباب الرئيسية للنقص السريع في المدخول الغذائي اليومي. (33)

3- التغيرات الاستقلابية في النسيج الشحمي

عند حدوث عجز حراري واضح يبدأ الجسم باستخدام مخازن الدهون:

1. تحلل الشحوم في الخلايا الشحمية (lipolysis)
2. تحرر الأحماض الدهنية الحرة إلى الدم
3. انتقالها إلى الكبد

في الكبد يحدث:

- زيادة تصنيع الكوليسترول
- زيادة طرحه في الصفراء

وبما أن طرح الأملاح الصفراوية لا يزداد بنفس النسبة، تصبح الصفراء غنية بالكوليسترول بشكل مفرط (cholesterol supersaturation)، وهي الخطوة الأولى لتشكل الحصيات المرارية. (42)

4- تغير تركيب الصفراء

فقدان الوزن السريع يؤدي إلى:

- ↑ إفراز الكوليسترول الكبدي إلى الصفراء
- ↓ نسبة الأملاح الصفراوية الفعالة
- ↑ معامل تشبع الصفراء بالكوليسترول

هذا الخلل الكيميائي يسرّع تشكل البلورات الكولسترولية حتى بغياب أي مرض مراري سابق، ولذلك تُعد الحصيات المرارية اختلاطاً معروفاً لكل حالات النقص السريع في الوزن (مثل الحميات القاسية أو جراحة البدانة) وليس خاصاً بالأدوية فقط. (42.46)

ثانيًا: آلية انخفاض حركية المرارة (Gallbladder Hypomotility)

1- تثبيط إفراز الكوليسيستوكينين (CCK)

المنبه الفيزيولوجي الأساسي لانقباض المرارة هو هرمون CCK الذي يُفرز من خلايا الإثني عشر بعد تناول الدهون.

ناهِضات GLP-1 تقلل تناول الدهون وتثبط إفراز CCK بشكل غير مباشر، مما يؤدي إلى:

- ضعف تقلص المرارة بعد الوجبة
- بقاء حجم كبير من الصفراء داخلها

وهذا ما يسمى Incomplete gallbladder emptying. (47)

2- التأثير العصبي عبر العصب المبهم

المرارة تعتمد على التنبيه نظير الودي (vagal stimulation) للانقباض.

تنشيط مستقبل GLP-1 في جذع الدماغ يؤدي إلى:

- تثبيط النشاط المبهمي الصادر

• انخفاض ضغط انقباض المرارة

وبالتالي يحدث بطء واضح في تفريغ المرارة حتى عند تناول الطعام. (33.47)

3- الركودة الصفراوية (Biliary Stasis)

عندما لا تنقبض المرارة جيداً:

• تبقى الصفراء داخلها لفترة طويلة

• يُمتص الماء عبر مخاطية المرارة

• يزداد تركيز الكوليسترول

الركودة الصفراوية تُعد أهم عامل فيزيولوجي لتشكل الحصيات، لأنها تسمح للبلورات المجهرية بالنمو بدل طرحها مع الصفراء إلى الأمعاء. (46)

4- التفاعل بين الآليتين

الخطر الحقيقي لا ينشأ من آلية واحدة بل من اجتماعهما:

فقدان الوزن السريع ← زيادة كوليسترول الصفراء

انخفاض حركية المرارة ← ركودة الصفراء

عند اجتماع:

• صفراء مشبعة بالكوليسترول

• ركودة صفراوية

تتشكل البلورات ثم الحصيات خلال أشهر قليلة من بدء العلاج. (46.47)

5.3 الأدلة السريرية ونِسَب الحدوث

1- المعطيات العامة من التجارب السريرية

أظهرت مراجعات بيانات السلامة في التجارب العشوائية المحكمة الخاصة بناهِضات مستقبلات GLP-1 حدوث زيادة صغيرة ولكن ملحوظة في أمراض المرارة مقارنة بالعلاج الوهمي.

وتشمل هذه الحالات التحص الصفراوي والتهاب المرارة والمغص الصفراوي، وبشكل عام تُصنّف هذه الأحداث كاختلاطات غير شائعة، إلا أنها أكثر حدوثاً من بقية الأدوية الخافضة للسكر، وقد أدى ذلك إلى إدراجها رسمياً في نشرات الدواء لجميع المستحضرات تقريباً. (11)

2- دراسة Liraglutide (LEADER)

تابعت دراسة LEADER أكثر من 9300 مريض سكري نمط ثاني لمدة تقارب 4 سنوات.

النتائج أظهرت:

- زيادة أمراض المرارة (خصوصاً التحص الصفراوي)
- نسبة حدوث تقارب 3–4% مع liraglutide مقابل نحو 2% مع الدواء الوهمي

أي زيادة نسبية تقارب 30–40%. وكانت معظم الحالات مرتبطة بفقدان الوزن الملحوظ خلال الأشهر الأولى للعلاج. (48)

3- دراسة SCALE للسمنة

في دراسة SCALE Obesity and Prediabetes التي استخدمت liraglutide بجرعة السمنة (3 mg):

- حصيات المرارة ≈ 2.5–3%
- الدواء الوهمي ≈ 1% تقريبًا

وكان خطر التهاب المرارة أعلى لدى المرضى الذين فقدوا وزناً أكبر، مما دعم العلاقة مع سرعة نقص الوزن أكثر من السمية المباشرة للدواء. (49)

4- دراسات Semaglutide (STEP trials)

في دراسات STEP الخاصة بعلاج السمنة باستخدام semaglutide 2.4 mg:

- أمراض المرارة إجمالًا ≈ 2–4% من المرضى
- أعلى بشكل واضح من المجموعة الضابطة
- التهاب المرارة الحاد سُجل بنسبة أقل من 1%

كما لوحظ أن معظم الحالات ظهرت خلال أول سنة من العلاج بالتزامن مع أعلى معدل لفقدان الوزن. (10)

5- التحليلات التلوية (Meta-analyses)

أظهرت التحليلات المجمعة التي شملت عشرات التجارب السريرية أن استخدام ناهِضات GLP-1 يزيد خطر أمراض المرارة بنسبة تقريبية:

Relative Risk ≈ 1.3 – 1.6

أي زيادة خطر تقارب 30–60% مقارنة بالدواء الوهمي أو العلاجات الأخرى، لكن الخطر المطلق بقي منخفضاً (عدة حالات لكل ألف مريض سنوياً). كما كان الخطر أعلى في دراسات السمنة منه في دراسات السكري بسبب فقدان الوزن الأكبر. (50)

6- التهاب المرارة تحديداً

التهاب المرارة الحاد أقل شيوعاً من التحص الصفراوي:

- عادة أقل من 1% سنوياً
- معظم الحالات سبقتها حصيات مرارية
- الحاجة للجراحة كانت نادرة نسبياً

وهذا يؤكد أن الالتهاب غالباً نتيجة ثانوية للحصيات وليس تأثيراً التهابياً مباشراً للدواء. (50)

5.4 المرضى الأكثر عرضة (4.10.42.43.51)

الفئة المعرضة	نسبة حدوث الاضطرابات الصفراوية	التفسير السريري المختصر
فقدان وزن >10% خلال 3–6 أشهر (علاج السمنة)	3–4%	زيادة كوليسترول الصفراء + ركودة صفراوية
النساء (40–60 سنة)	↑ الخطر 1.5–2× مقارنة بالرجال	تأثير الإستروجين على تركيب الصفراء وحركية المرارة
حصيات مرارية سابقة	5–10% ظهور أعراض صفراوية	تحرك الحصيات مع نقص تقلص المرارة
السكري النمط الثاني طويل الأمد	2–3%	اعتلال عصبي ذاتي يضعف انقباض المرارة

بعد جراحة السمنة	8–10% خلال السنة الأولى	فقدان وزن شديد وسريع
حمية منخفضة الدسم جدًا	≈2–3%	نقص إفراز CCK ← ركودة الصفراء
فرط ثلاثي الغليسريد / الكبد الدهني	3–5%	زيادة إفراز الكوليسترول الكبدي

الجدول 7: المرضى الاكثر عرضة لالتهاب المرارة

5.5 الوقاية والتوصيات السريرية

1- لتقييم قبل بدء العلاج(Pre-treatment assessment)

لا توصي الإرشادات بإجراء تصوير روتيني للمرارة لجميع المرضى قبل وصف ناهِضات GLP-1 ، لكن يجب أخذ قصة مرضية دقيقة تتضمن:

- مغص صفراوي سابق
- حصيات مرارية معروفة
- فقدان وزن سريع حديث
- جراحة سمنة سابقة
- استهلاك الكحول
- فرط شحوم الدم

وجود قصة مرارية سابقة يستدعي تقييماً إضافياً (مثل إيكو مرارة) قبل بدء العلاج، لأن هذه الفئة تمتلك خطراً أعلى لحدوث الاختلاطات الصفراوية أثناء فقدان الوزن. (2)

2- اختيار المريض المناسب

يفضّل الحذر أو تأجيل وصف الدواء عند المرضى الذين لديهم:

- حصيات مرارية عرضية متكررة

- التهاب مرارة سابق غير معالج
- فقدان وزن شديد حديث
- فرط ثلاثي الغليسريد غير المضبوط

بينما يمكن استخدامه بأمان نسبي عند المرضى عديمي الأعراض مع مراقبة سريرية جيدة، لأن الخطر المطلق يبقى منخفضاً مقارنة بالفوائد الاستقلابية والقلبية لهذه الأدوية . (23)

3- البدء التدريجي بالجرعة(Dose escalation)

توصي نشرات الأدوية والإرشادات السريرية بزيادة الجرعة تدريجياً خلال عدة أسابيع.

السبب ليس فقط تقليل الغثيان، بل أيضاً:

- تجنب الانخفاض المفاجئ في المدخول الغذائي
- الحد من فقدان الوزن السريع
- تقليل تشكل الحصيات المرارية

فقد تبين أن سرعة نقص الوزن، وليس الدواء بحد ذاته، هي العامل الأهم في اضطرابات المرارة.(11)

4- التوصيات الغذائية

تثقيف المريض عنصر أساسي في الوقاية، ويشمل:

- تجنب الحميات القاسية جدًا(Very-low calorie diets)
- تناول وجبات منتظمة
- إدخال كمية معتدلة من الدهون الصحية في الغذاء

وجود الدهون الغذائية ضروري لتحفيز إفراز CCK وبالتالي انقباض المرارة ومنع الركودة الصفراوية المزمنة . (44)

5- ضبط عوامل الخطورة الاستقلابية

يجب قبل وأثناء العلاج:

- معالجة فرط ثلاثي الغليسريد
- تحسين ضبط السكري

- معالجة الكبد الدهني
- تشجيع فقدان وزن تدريجي

ضبط هذه العوامل يقلل تشبع الصفراء بالكوليسترول وبالتالي يخفض احتمال تشكل الحصيات . (33.44)

6- المراقبة أثناء العلاج(Monitoring)

لا يُوصى بإجراء إيكو مرارة دوري أو تحاليل روتينية لدى المرضى عديمي الأعراض.

بدلاً من ذلك تعتمد المتابعة على المراقبة السريرية وتثقيف المريض لمراجعة الطبيب عند ظهور:

- ألم الربع العلوي الأيمن
- ألم بعد الطعام الدسم
- غثيان مستمر
- حرارة غير مفسرة

التحري الشعاعي يُجرى فقط عند ظهور الأعراض . (2)

7- التدبير عند ظهور الأعراض

عند الاشتباه بمرض مراري:

1) إيقاف الدواء مؤقتاً
2) إجراء إيكو مرارة
3) تقييم مخبري(WBC ، وظائف كبد)

- في حال مغص صفراوي بسيط ⟵ يمكن إعادة الدواء بحذر

- في التهاب مرارة حاد ⟵ يعالج وفق البروتوكولات القياسية وغالبًا يمكن إعادة العلاج بعد استئصال المرارة
- في التهاب بنكرياس صفراوي ⟵ يفضل عدم إعادة استخدام الدواء. (11)

---

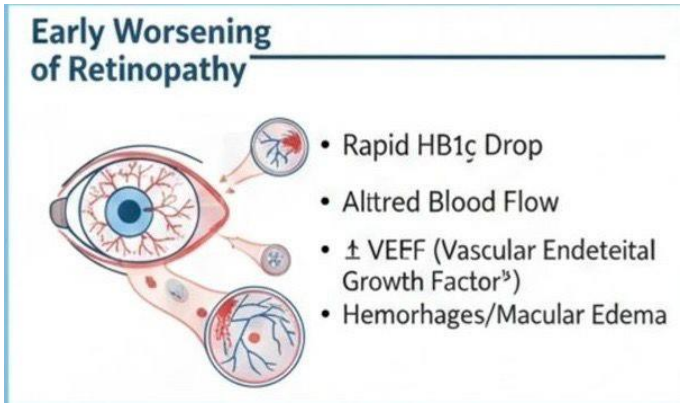
6. مضاعفات الشبكية السكرية

(Diabetic Retinopathy Complications)

6.1 لمحة عامة عن مضاعفات الشبكية السكرية

- تُعد الشبكية السكرية أحد أهم الاختلاطات المزمنة لداء السكري وأكثرها تأثيراً على نوعية حياة المريض، إذ تمثل السبب الرئيسي لفقدان البصر المكتسب لدى البالغين في سن العمل عالمياً. تنشأ هذه الحالة نتيجة التعرض الطويل لفرط سكر الدم، حيث يؤدي الارتفاع المزمن للغلوكوز إلى أذية تدريجية في الأوعية الشعرية الدقيقة المغذية للشبكية. ومع مرور الوقت تفقد هذه الأوعية سلامتها البنيوية والوظيفية، فتزداد نفوذيتها وتتخرب جدرانها، ما يسمح بتسرب السوائل ومكونات البلازما إلى النسيج الشبكي ويؤدي لاحقاً إلى نقص التروية وتحفيز آليات مرضية أكثر تعقيداً. (2)

- في المراحل المبكرة يحدث ما يُعرف بالاعتلال الشبكي غير التكاثري، حيث تتشكل توسعات شعيرية دقيقة (microaneurysms) وتظهر نزوف نقطية وترسبات دهنية. لكن الخطر الحقيقي يبدأ عندما تصبح التروية الشبكية غير كافية، إذ تدخل الشبكية في حالة نقص أكسجة مزمنة. تستجيب الخلايا الشبكية لذلك بإفراز كميات مرتفعة من عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF)، وهو بروتين يحفز تشكل أوعية دموية جديدة بهدف تعويض نقص الأكسجين. غير أن هذه الأوعية تكون غير طبيعية وهشة جدًا، ولا تمتلك جداراً وعائياً ناضجاً، ولذلك تميل للنزف بسهولة. (51)



الشكل (5): الية اعتلال الشبكية السكرية المبكرة

- إحدى أهم المضاعفات الناتجة عن هذه العملية هي الوذمة البقعية السكرية. فالبقعة (macula) هي المنطقة المسؤولة عن الرؤية المركزية الدقيقة، مثل القراءة والتعرف على الوجوه. عندما يتخرب الحاجز الدموي الشبكي نتيجة تأثير VEGF والالتهاب المزمن، تتسرب السوائل والبروتينات إلى النسيج البقعي، فتنتفخ الخلايا الشبكية وتفقد قدرتها على نقل الإشارات البصرية بشكل صحيح. يبدأ المريض بملاحظة

تشوش تدريجي في الرؤية المركزية، وصعوبة في القراءة، وقد يرى الخطوط المستقيمة منحنية. وتُعد هذه الوذمة السبب الأكثر شيوعاً لنقص البصر لدى مرضى السكري. (52)

- مع استمرار نقص التروية الشبكية تتطور الحالة إلى الاعتلال الشبكي التكاثري، وهو أخطر مراحل المرض. في هذه المرحلة تتشكل أوعية دموية جديدة على سطح الشبكية أو على القرص البصري. وعلى الرغم من أنها محاولة تعويضية، إلا أنها أوعية هشة للغاية وسهلة التمزق. عند تمزقها يحدث نزف داخل الجسم الزجاجي، وهو المادة الشفافة التي تملأ جوف العين. يصف المرضى ذلك عادة بظهور مفاجئ لبقع سوداء عائمة أو ستار مظلم يحجب جزء من مجال الرؤية، وقد يفقدون الرؤية بشكل مفاجئ دون ألم. (51.53)

- لا يتوقف الأمر عند النزف فقط، فمع مرور الوقت تترافق الأوعية الجديدة مع نمو نسيج ليفي. وعندما يتقلص هذا النسيج يشد الشبكية ميكانيكياً، مما يؤدي إلى انفصال الشبكية الشدي. في هذه الحالة تنفصل الشبكية عن الطبقة المغذية لها (الظهارة الصباغية)، وبالتالي تنقطع التروية عنها. إذا لم يُعالج الانفصال بسرعة فقد يحدث فقدان دائم وغير عكوس للرؤية. (53)

- في الحالات الشديدة جدًا قد تمتد الأوعية الجديدة إلى القزحية وزاوية العين، فتسد طريق تصريف الخلط المائي. ينتج عن ذلك ارتفاع شديد في ضغط العين يُعرف باسم الزرق الوعائي (Neovascular glaucoma). يسبب هذا الاختلاط ألماً عينياً شديداً مع تدهور سريع في الرؤية، ويُعد من أخطر مضاعفات السكري العينية وأكثرها صعوبة في العلاج. (54)

- عند غياب التشخيص والعلاج المناسبين، يمكن أن تنتهي هذه المضاعفات إلى العمى الدائم، وغالباً يكون نتيجة تراكم عدة آليات مرضية: نزف زجاجي متكرر، انفصال شبكي، أو زرق وعائي. لذلك تُعد الشبكية السكرية مثالاً واضحاً على مرض يمكن الوقاية من عواقبه الخطيرة إذا تم كشفه مبكراً. (2)
- تزداد احتمالية حدوث هذه المضاعفات بوضوح مع زيادة مدة السكري، خاصة بعد عشر سنوات من الإصابة، كما يزداد خطرها في حال سوء ضبط سكر الدم وارتفاع HbA1c، وارتفاع ضغط الدم الشرياني، ووجود اعتلال الكلية السكري. كما يشكل الحمل عاملاً مسرّعاً لتفاقم الشبكية السكرية بسبب التغيرات الوعائية والهرمونية. (52)

- تكمن الوقاية الأساسية في ضبط سكر الدم بشكل جيد، إذ أظهرت الدراسات أن تحسين التحكم السكري يبطئ تطور المرض بشكل كبير. كما أن ضبط ضغط الدم يقلل الأذية الوعائية الشبكية. ويُعد فحص قاع العين السنوي حجر الأساس في الوقاية، لأنه يسمح بكشف التغيرات قبل ظهور الأعراض. عند اكتشاف المرض يمكن استخدام العلاج بالليزر أو الحقن داخل العين بمضادات VEGF لمنع تطور الأوعية المرضية والحفاظ على الرؤية. (54)

6.2 العلاقة بين GLP-1 RAs وتفاقم اعتلال الشبكية

تقارير سريرية لاحظت ازدياداً مؤقتاً في اختلاطات اعتلال الشبكية السكرية عند بدء العلاج لدى بعض المرضى، خصوصاً عند استخدام semaglutide. هذه الملاحظة أثارت تساؤلاً مهماً: هل التأثير دوائي مباشر على الشبكية أم نتيجة تغيرات استقلابية ثانوية؟ (2)

1- الأدلة السريرية

- تجربة SUSTAIN-6

في تجربة السلامة القلبية الوعائية SUSTAIN-6:

• اختلاطات الشبكية السكرية: 3.0% مع semaglutide مقابل 1.8% مع الدواء الوهمي

• الحاجة للتخثير بالليزر أو النزف الزجاجي كانت أعلى في مجموعة semaglutide

لكن التحليل الفرعي أظهر أن معظم المرضى الذين حدث لديهم التفاقم كانوا:

• مصابين باعتلال شبكي مسبق

• HbA1c لديهم مرتفع

• حدث لديهم انخفاض سريع في HbA1c

ما يشير إلى آلية غير سميّة مباشرة. (55)

- ملاحظات من دراسات أخرى

• تجربة LEADER (liraglutide) لم تُظهر زيادة واضحة

• تجربة REWIND (dulaglutide) لم تُظهر زيادة مهمة

• لذلك فإن الظاهرة ليست تأثيراً صنفياً مباشراً للأدوية

بل ترتبط بدرجة وسرعة خفض السكر. (7)

2- الظاهرة المعروفة: Early Worsening of Diabetic Retinopathy

هذه الظاهرة وُصفت أول مرة في دراسة DCCT عند بدء العلاج المكثف بالأنسولين لدى مرضى السكري النمط الأول، حيث حدث تفاقم مؤقت لاعتلال الشبكية خلال الأشهر الأولى من تحسين الضبط السكري. (56)

إذن:

GLP-1 RAs لم تخلق ظاهرة جديدة

بل أعادت ظهور ظاهرة فيزيولوجية قديمة بسبب قوتها العالية في خفض السكر.

3- الفيزيولوجيا المرضية التفصيلية

1) حالة الشبكية قبل العلاج

- في السكري المزمن:

• فرط سكر الدم ← مسار البوليول (sorbitol pathway)

• تشكل نواتج الغلكزة المتقدمة (AGEs)

• زيادة الإجهاد التأكسدي

• تخرب الخلايا حول الشعيرات (pericytes)

- **النتيجة:**

• شعيرات هشة

• اضطراب التنظيم الذاتي للجريان الدموي الشبكي

أي أن الشبكية تكون في حالة توازن هشّ يعتمد جزئياً على فرط السكر المزمن. (51)

2) ماذا يحدث عند خفض السكر بسرعة؟

عند بدء GLP-1 RA ينخفض الغلوكوز بسرعة خلال أسابيع:

أ) تغير الضغط الأسموزي

انخفاض الغلوكوز البلازمي ↓

↓ أسمولية البلازما

← انتقال السوائل داخل الأنسجة الشبكية

يسبب:

• وذمة شبكية

• زيادة سماكة البقعة

ب) اضطراب التنظيم الذاتي للأوعية (Autoregulation Failure)

الشبكية عادة تضبط جريان الدم ذاتياً، لكن في السكري المزمن تكون الآلية متأقلمة مع فرط السكر.

عند التصحيح السريع:

- يحدث تضيق شعيري مفاجئ
- ينقص التروية
- يزداد نقص الأكسجة الموضعي

ج) زيادة عامل VEGF

نقص الأكسجة الشبكية يؤدي إلى:

↑ Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)

↑ VEGF

مما يؤدي إلى:

- زيادة النفوذية
- نزوف
- تفاقم الوذمة البقعية
- نمو أوعية جديدة

وهذا هو جوهر تفاقم الاعتلال الشبكي. (57)

3) هل يوجد تأثير مباشر لمستقبل GLP-1 في الشبكية؟

تم اكتشاف مستقبلات GLP-1 في الخلايا العصبية الشبكية، بل تشير بعض الدراسات التجريبية إلى تأثيرات واقية عصبياً (neuroprotective):

- تقليل الالتهاب العصبي
- تقليل الإجهاد التأكسدي
- حماية الخلايا العقدية الشبكية

أي أن التأثير الدوائي المباشر قد يكون نظرياً مفيداً، وليس ضاراً، مما يدعم فكرة أن التفاقم استقلابي وليس سمياً. (58)

4- لماذا semaglutide تحديداً؟

:semaglutide

- يخفض HbA1c بقوة أكبر
- يعمل بسرعة أكبر
- يسبب نقص وزن أكبر

لذلك:

كلما كان تحسن السكر أسرع ← زادت شدة التفاقم المؤقت.(55.56)

5- عوامل الخطورة الرئيسية

أهم عوامل خطر التفاقم:

- HbA1c > 9–10%
- اعتلال شبكي متوسط أو شديد مسبقاً
- انخفاض HbA1c > 1.5–2% خلال 3 أشهر
- استخدام الأنسولين
- مدة سكري طويلة (>10–15 سنة)

6- التسلسل الزمني

- أول 3 أشهر: أعلى خطر
- 6–12 شهر: استقرار
- بعد سنة: غالبًا يتحسن المسار طويل الأمد

بمعنى:

التفاقم مؤقت وليس تقدمياً.

7- الأهمية السريرية

على المدى الطويل، ضبط السكر الجيد يبطئ تطور اعتلال الشبكية بشكل واضح. لذلك:

الضرر قصير الأمد ⟵ الفائدة طويلة الأمد

ولا يُنصح بإيقاف GLP-1 RA تلقائيًا عند حدوث تفاقم دون تقييم عيني متخصص. (2)

8- التوصيات العملية (2.56)

- فحص قاع العين قبل بدء العلاج
- خفض تدريجي للسكر عند HbA1c مرتفع جداً
- متابعة عينية خلال 3–6 أشهر
- إعلام المريض بالأعراض التحذيرية (تشوش مفاجئ، عوائم، ومضات)

لا تسبب ناهِضات مستقبلات GLP-1 اعتلال الشبكية مباشرة، بل قد تكشف أو تفاقم مؤقتاً اعتلالاً موجوداً مسبقاً بسبب الانخفاض السريع في سكر الدم، وهي نفس الظاهرة المشاهدة مع العلاج المكثف بالأنسولين. التأثير ليس سمياً للشبكية، بل نتيجة تغيرات هيموديناميكية واستقلابية حادة في الشعيرات الشبكية (51)

6.3 دور التحسّن السريع في ضبط سكر الدم

- يُعد التحسن السريع في ضبط سكر الدم العامل المحوري في تفسير تفاقم اعتلال الشبكية السكرية عند بدء العلاجات القوية الخافضة للغلوكوز، بما فيها ناهِضات مستقبلات GLP-1. فالمشكلة لا تتعلق بتأثير سام مباشر للدواء على الشبكية، وإنما بالتغيرات الفيزيولوجية الحادة التي تطرأ على الأوعية الشعرية الشبكية بعد الانخفاض المفاجئ في تركيز الغلوكوز البلازمي. هذه الظاهرة وُصفت منذ ثمانينيات القرن الماضي عند بدء العلاج المكثف بالأنسولين في دراسة DCCT، حيث لوحظ أن بعض المرضى أظهروا تدهوراً مؤقتاً في اعتلال الشبكية خلال الأشهر الأولى رغم أن التحكم السكري الجيد حسّن النتائج بعيدة المدى. (56)
- في السكري المزمن تتكيّف الشعيرات الشبكية مع بيئة فرط سكر الدم. ارتفاع الغلوكوز لفترة طويلة يؤدي إلى زيادة الأسمولية داخل الأوعية والأنسجة المحيطة بها، كما يتراكم السوربيتول داخل الخلايا نتيجة تنشيط مسار البوليول، وتتشكل نواتج الغلكزة المتقدمة (AGEs) التي تغير بنية جدار الشعيرات وتضعف الخلايا الداعمة (pericytes). نتيجة ذلك تصبح الأوعية الشبكية هشة وتعتمد وظيفياً على حالة فرط السكر المزمن للحفاظ على توازنها الديناميكي. (51)

- عند بدء العلاج بناهِضات مستقبلات GLP-1 ينخفض الغلوكوز بسرعة ملحوظة خلال أسابيع قليلة، وقد ينخفض HbA1c أكثر من 1.5–2% خلال ثلاثة أشهر. هذا الانخفاض المفاجئ يؤدي إلى هبوط سريع في الأسمولية البلازمية، فينشأ فرق أسموزي بين البلازما والأنسجة الشبكية، ما يدفع السوائل إلى الانتقال داخل النسيج الشبكي. النتيجة هي وذمة شبكية مبكرة، خصوصاً في منطقة البقعة، وقد يلاحظ المريض تشوشاً بصرياً خلال الفترة الأولى من العلاج. (2)

- إضافةً إلى ذلك، يحدث اضطراب في آلية التنظيم الذاتي للجريان الدموي الشبكي. ففي الظروف الطبيعية تستطيع الشبكية الحفاظ على تروية ثابتة رغم تغير ضغط الدم أو الاستلقاب، لكن في السكري المزمن

تصبح هذه الآلية متأقلمة مع مستويات الغلوكوز المرتفعة. وعند خفض السكر بسرعة يحدث تضيق مفاجئ في الشعيرات الدقيقة ونقص تروية موضعي، مما يؤدي إلى نقص أكسجة شبكية حاد نسبياً.
تستجيب الخلايا الشبكية لنقص الأكسجة بزيادة تعبير عامل HIF-1 ثم إفراز عامل النمو البطاني الوعائي VEGF. (57)

- ارتفاع VEGF يمثل النقطة المركزية في تفاقم الاعتلال الشبكي؛ إذ يزيد نفوذية الأوعية ويسمح بتسرب البلازما والبروتينات إلى الشبكية، ويحفز تشكل أوعية دموية جديدة هشة. لذلك قد يظهر خلال الأشهر الأولى:

• ازدياد النزوف الشبكية

• تفاقم الوذمة البقعية

• أو الحاجة للعلاج بالليزر

وهذا ما لوحظ في دراسة SUSTAIN-6 مع semaglutide، حيث كان التفاقم مرتبطاً بدرجة الانخفاض السريع في HbA1c وليس بوجود تأثير سام مباشر للدواء. (55)

- من المهم فهم أن هذه الظاهرة مؤقتة؛ فبعد استقرار مستويات الغلوكوز تعيد الأوعية الشبكية التكيف تدريجياً، ويتباطأ تقدم المرض بل يتحسن على المدى الطويل. لذلك فإن التحسن السريع في السكر يمثل عامل خطر قصير الأمد، بينما الضبط الجيد المستمر يمثل عامل حماية طويل الأمد من العمى. (56.57)

- سريرياً، يظهر الخطر الأكبر عند المرضى الذين لديهم:

• HbA1c مرتفع جدًا قبل العلاج

• اعتلال شبكي مسبق

• انخفاض HbA1c كبير خلال فترة قصيرة

• بدء علاج مكثف (أنسولين أو GLP-1 RA قوي)

ولهذا توصي الإرشادات بخفض السكر تدريجياً قدر الإمكان عند هؤلاء المرضى وإجراء متابعة عينية خلال الأشهر الأولى من بدء العلاج. (2)

6.4 المرضى المعرّضون للخطر

- لا يحدث تفاقم اعتلال الشبكية السكرية مع ناهِضات مستقبلات GLP-1 لدى جميع المرضى، بل يتركز في فئات محددة تمتلك اعتلالاً وعائياً شبكياً سابقاً أو تتعرض لانخفاض سريع في سكر الدم بعد بدء العلاج. وقد أظهرت التحليلات اللاحقة لتجربة SUSTAIN-6 أن خصائص المريض قبل العلاج هي العامل الأهم في تحديد الخطر. (55)

1) وجود اعتلال شبكي سكري سابق

يُعد أهم عامل خطورة على الإطلاق. يشمل ذلك:

• الاعتلال الشبكي غير التكاثري المتوسط أو الشديد

• الوذمة البقعية السكرية

• الاعتلال الشبكي التكاثري

في هذه الحالات تكون الشعيرات الشبكية هشة وتعاني نقص أكسجة مزمناً، وعند الانخفاض السريع في الغلوكوز يحدث اضطراب في الجريان الدموي وازدياد إفراز VEGF، ما يؤدي إلى نزوف شبكية أو تفاقم الوذمة البقعية. أما المرضى دون اعتلال شبكي مسبق فنادراً ما يظهر لديهم التفاقم. (51)

2) HbA1c المرتفع قبل بدء العلاج

يزداد الخطر بوضوح عند المرضى الذين يبدأون العلاج بمستويات مرتفعة من HbA1c (عادة >9–10%).

فكلما كان فرط السكر أشد، كان الانخفاض اللاحق أكبر وأسرع، مما يؤدي إلى تغيرات أسموزية وهيموديناميكية حادة داخل الشعيرات الشبكية. (2)

3) الانخفاض السريع في HbA1c

العامل الحاسم هو سرعة التحسن السكري أكثر من قيمة HbA1c نفسها.

يصبح الخطر ملحوظاً عندما ينخفض HbA1c:

أكثر من 1.5–2% خلال أول 3 أشهر من العلاج

وهذا يحدث غالباً مع semaglutide أو عند مشاركة الدواء مع الأنسولين، حيث يؤدي التحسن المفاجئ إلى نقص أكسجة شبكية نسبي وزيادة إفراز VEGF. (55.56)

4) مدة السكري الطويلة

المرضى المصابون بالسكري منذ أكثر من 10–15 سنة يكون لديهم:

• فقدان الخلايا الداعمة للشعيرات (pericytes)

• اضطراب التنظيم الذاتي للتروية الشبكية

وبالتالي تصبح الشبكية أقل قدرة على التكيف مع التغيرات الاستقلابية المفاجئة، مما يزيد احتمال التفاقم المؤقت. (51)

5) المشاركة مع الأنسولين

بدء GLP-1 RA لدى مريض يستخدم الأنسولين يزيد احتمال الانخفاض السريع في الغلوكوز، وقد لوحظ أن نسبة كبيرة من حالات التفاقم في الدراسات السريرية حدثت لدى المرضى المعالجين بالأنسولين مسبقاً. (55)

6) وجود اختلاطات ميكرووعائية أخرى

مثل:

- اعتلال الكلية السكري (albuminuria)
- اعتلال الأعصاب السكري

وهي مؤشر على اعتلال وعائي دقيق متقدم، ما يعني أن الشبكية أصلاً في حالة هشاشة وعائية. (2)

6.5 المراقبة والتوصيات السريرية

- تُظهر المعطيات السريرية أن تفاقم اعتلال الشبكية المرتبط ببدء ناهِضات مستقبلات GLP-1 يرتبط أساساً بالانخفاض السريع في سكر الدم، وليس بتأثير سُمّي مباشر للدواء على الشبكية. لذلك لا يُعد وجود اعتلال الشبكية مانع استعمال مطلق لهذه الأدوية، وإنما يستلزم تقييماً ومراقبة دقيقة خلال الأشهر الأولى من العلاج. (2)

1) التقييم قبل بدء العلاج

ينبغي قبل وصف الدواء إجراء تقييم عيني أساسي لتحديد خطورة المريض، ويشمل:

- سؤال المريض عن آخر فحص لقاع العين
- وجود تشوش رؤية حديث
- تاريخ علاج ليزر شبكي أو حقن داخل العين
- مدة السكري ومستوى HbA1c

إذا لم يُجر فحص عيني خلال السنة السابقة، يُنصح بإحالة المريض لإجراء فحص قاع العين (Fundoscopy أو تصوير الشبكية)، خاصة عند المرضى ذوي HbA1c المرتفع أو السكري طويل الأمد، لأن معرفة وجود اعتلال شبكي مسبق هي أهم خطوة في تقدير الخطر. (52)

2) تعديل سرعة خفض السكر

الهدف السريري ليس فقط خفض HbA1c بل خفضه تدريجياً.

ففي المرضى مرتفعي الخطورة (HbA1c > 9–10% أو اعتلال شبكي معروف) يُفضل:

• التصعيد البطيء للجرعة

• تجنب الجمع المفاجئ مع جرعات عالية من الأنسولين

• تقليل جرعة الأنسولين تدريجياً عند بدء GLP-1 RA

والسبب أن الانخفاض الحاد (>2% خلال أشهر قليلة) يزيد احتمال نقص التروية الشبكية وارتفاع VEGF وبالتالي تفاقم الآفات الشبكية. (2.56)

3) المتابعة العينية بعد بدء العلاج

أعلى خطر للتفاقم يكون خلال الأشهر الأولى، لذلك توصى المتابعة وفق خطورة المريض:

مرضى دون اعتلال شبكي:

فحص سنوي روتيني.

اعتلال شبكي خفيف:

إعادة الفحص خلال 6–12 شهر.

اعتلال شبكي متوسط أو شديد:

إعادة التقييم خلال 3–6 أشهر بعد بدء العلاج.

الهدف هو كشف الوذمة البقعية أو النزوف المبكرة قبل حدوث فقدان بصري دائم. (52)

4) تثقيف المريض (Patient counseling)

يُعد تثقيف المريض جزءاً مهماً من الوقاية، إذ يجب إعلامه بمراجعة الطبيب فور ظهور:

• تشوش مفاجئ في الرؤية

• رؤية عوائم سوداء

• ومضات ضوئية

• نقص في مجال الرؤية

هذه الأعراض قد تدل على نزف زجاجي أو وذمة بقعية، ويتطلب الأمر تقييماً عينياً عاجلاً. (56)

5) التدبير عند حدوث التفاقم

في حال حدوث تفاقم مثبت:

1. لا يُوقف الدواء مباشرة تلقائياً
2. يُجرى تقييم عيني متخصص
3. يُعالج الاعتلال الشبكي حسب البروتوكولات القياسية

العلاج قد يشمل:

- حقن مضادات VEGF داخل العين
- الليزر الشبكي
- جراحة زجاجية في الحالات الشديدة

غالباً يمكن متابعة علاج GLP-1 بعد استقرار الحالة لأن الفائدة الاستقلابية والقلبية طويلة الأمد تفوق خطر التفاقم المؤقت. (2.52)

6) التوازن بين الفائدة والخطر

على الرغم من إمكانية التفاقم المبكر، فإن الضبط السكري الجيد على المدى الطويل يبطئ تطور اعتلال الشبكية ويقلل خطر العمى. لذلك توصي الإرشادات بعدم تجنب هذه الأدوية عند المرضى المصابين باعتلال شبكي، بل باستخدامها مع مراقبة مناسبة، لأن الخطر قصير الأمد بينما الفائدة بعيدة المدى مؤكدة.

7. دور الصيدلاني السريري
(Role of the Clinical Pharmacist)

- يلعب الصيدلاني السريري دوراً أساسياً في ضمان الاستخدام الآمن والفعّال لناهِضات مستقبلات GLP-1 في مرضى السكري النمط الثاني، حيث يمتد هذا الدور من مرحلة اختيار المرضى المناسبين وحتى المتابعة الدوائية المستمرة وتثقيف المريض. بدايةً، يشارك الصيدلاني في اختيار المرضى المناسبين عبر تقييم شامل للملف السريري والدوائي. يشمل ذلك مراجعة مستويات HbA1c، مدة السكري، وجود اعتلالات ميكروووعائية مسبقة مثل اعتلال الشبكية أو الكلية، تاريخ العلاج بالأنسولين أو أدوية أخرى، وأي تاريخ سابق لمضاعفات المرارة أو التهاب البنكرياس. يُمكّن هذا التقييم الصيدلاني من تحديد المرضى ذوي الخطورة العالية، مثل من لديهم اعتلال شبكي متوسط أو شديد أو HbA1c مرتفع جداً، وضبط خطة العلاج بما يقلل من احتمال التفاقم المبكر للمضاعفات. (2.7)

- بعد اختيار المريض، ينتقل الصيدلاني إلى تقييم المخاطر والفوائد، وهو عنصر جوهري في القرارات السريرية. يوازن الصيدلاني بين الفوائد طويلة المدى للأدوية، بما في ذلك تحسين التحكم السكري، خفض HbA1c، فقدان الوزن، والحماية القلبية والكلوية، وبين المخاطر قصيرة الأمد، مثل تفاقم اعتلال الشبكية المؤقت، الساركوبينيا الناتجة عن فقدان سريع للكتلة العضلية، والاختلاطات المرتبطة بالمرارة أو البنكرياس. يقوم الصيدلاني بوضع استراتيجية لتقليل هذه المخاطر، كاختيار الجرعة التدريجية عند المرضى ذوي HbA1c مرتفع، ومراجعة جرعات الأنسولين أو السلفونيل يوريا لتجنب الانخفاض المفاجئ في السكر، مما يقلل بشكل كبير من احتمال تفاقم اعتلال الشبكية أو الوذمة البقعية. (2.52)

- ثم يتركز دور الصيدلاني على المتابعة الدوائية، وهي المرحلة الأهم خلال الأشهر الأولى من العلاج، حيث تحدث غالبية المضاعفات المبكرة. يقوم الصيدلاني بمراقبة قراءات سكر الدم المنزلية ومتابعة تغير HbA1c، مع تقييم الأعراض السريرية مثل تشوش الرؤية أو ظهور بقع سوداء، علامات الساركوبينيا، أو أعراض المرارة. كما يشرف على متابعة الفحص العيني الدوري حسب خطورة المريض، سواءً كانت كل 3–6 أشهر للمرضى عاليي الخطورة أو سنوياً للمرضى منخفضي الخطورة. هذا الدور يضمن الكشف المبكر لأي مضاعفات، ويسمح بتعديل العلاج دون الحاجة لإيقاف الدواء بشكل غير ضروري. (1.2.56)

- أخيراً، يركز الصيدلاني على تثقيف المرضى، حيث يعد التثقيف المستمر حجر الأساس في الوقاية من المضاعفات. يشرح الصيدلاني للمريض طبيعة الدواء، فوائده، وآلية حدوث بعض المضاعفات المؤقتة مثل تفاقم اعتلال الشبكية نتيجة التحسن السريع في سكر الدم، ويعرفه بالأعراض التحذيرية التي تستدعي مراجعة عاجلة للطبيب، مثل تشوش الرؤية المفاجئ، العوائم السوداء، والمضات الضوئية. كذلك يُرشد المريض إلى طرق الحقن الصحيحة، أهمية الالتزام بالجرعة التدريجية، الحفاظ على التغذية الكافية للبروتين لمقاومة الساركوبينيا، وأهمية ممارسة التمارين المقاومة للحفاظ على الكتلة العضلية. (52)

- باختصار، يمتد دور الصيدلاني السريري عبر جميع مراحل استخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1: اختيار المرضى المناسبين، تقييم المخاطر والفوائد، متابعة العلاج والآثار الجانبية، وتثقيف المريض بشكل مستمر. هذا الدور المتكامل يضمن تحقيق أقصى استفادة من التأثيرات الإيجابية لهذه الأدوية، مع تقليل المخاطر المحتملة، ويعزز بشكل مباشر من جودة الرعاية الصحية وسلامة المرضى على المدى الطويل (11.14)

8. المناقشة
(Discussion)

- تُعد ناهِضات مستقبلات GLP-1 من أكثر الأدوية فعالية في علاج السكري النمط الثاني، لما توفره من انخفاض ملحوظ في HbA1c وفقدان وزن واضح، إضافةً إلى تقليل خطر الأحداث القلبية الوعائية وحماية الكلى. ومع ذلك، فإن فعالية هذه الأدوية العالية قد ترافقها مضاعفات محتملة، مثل تفاقم اعتلال الشبكية عند المرضى ذوي الخطورة العالية، وظهور وذمة البقعة، والساركوبينيا الناتجة عن فقدان الوزن السريع، فضلاً عن اختلاطات المرارة والالتهاب البنكرياسي في بعض الحالات. تُظهر الأدلة أن غالبية هذه المضاعفات مؤقتة وقابلة للسيطرة إذا تم اتباع نهج مراقبة دقيق، يبدأ بتقييم المخاطر قبل بدء العلاج، ويستمر بالمتابعة الدوائية الدقيقة والتثقيف المستمر للمرضى. ويبرز من خلال هذا المشروع الدور الحيوي للصيدلاني السريري في ضمان الاستخدام الآمن والفعال لهذه الأدوية، إذ يشمل جميع مراحل الرعاية الدوائية من اختيار المرضى المناسبين، وتقدير المخاطر، وحتى المتابعة والتثقيف، بما يحقق التوازن بين الفائدة العلاجية والحد من المضاعفات المحتملة. (2.11.7)

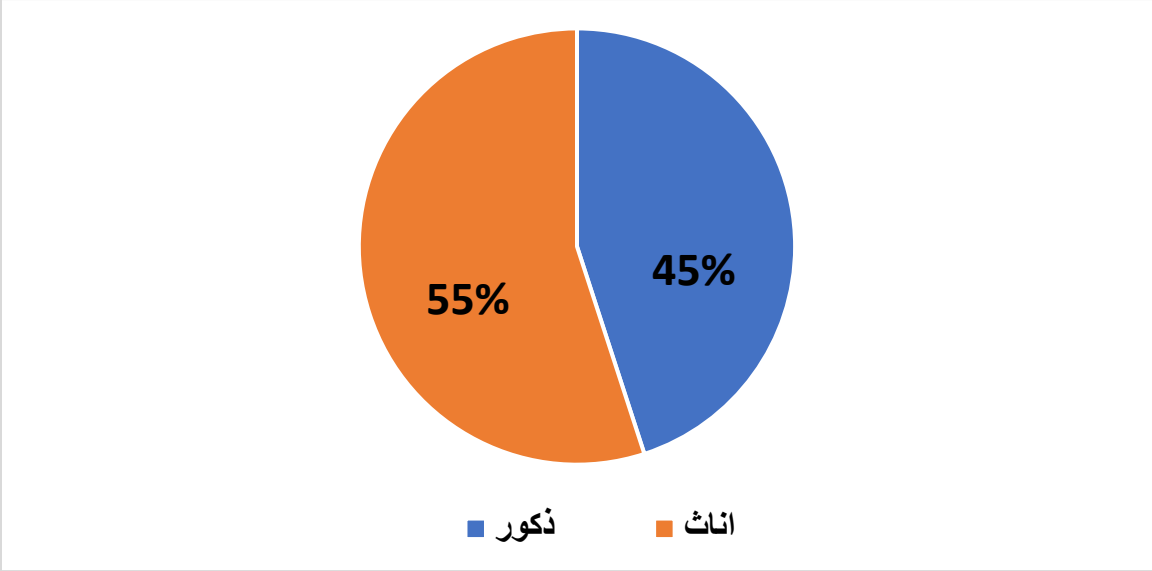
- تقييم الفائدة مقابل المخاطر

في تقييم الفائدة مقابل المخاطر عند استخدام ناهِضات مستقبلات GLP-1، يتضح أن الفائدة طويلة الأمد تفوق غالباً المخاطر قصيرة الأمد. الفوائد تشمل خفض HbA1c، فقدان الوزن، حماية القلب والكلى، وتحسين السيطرة الاستقلابية العامة. أما المخاطر المحتملة فهي تفاقم اعتلال الشبكية المؤقت لدى المرضى ذوي الخطورة العالية، وظهور وذمة البقعة، وحالات محدودة من التهاب البنكرياس أو اختلاطات المرارة، إضافة إلى احتمال فقدان الكتلة العضلية عند بعض المرضى. يعتمد تقليل المخاطر على اختيار المرضى المناسبين، خفض السكر تدريجياً عند من لديهم HbA1c مرتفع، متابعة عينية دورية، تعديل جرعات الأنسولين عند الحاجة، وتثقيف المرضى بشأن الأعراض التحذيرية. بهذا النهج، يمكن الاستفادة القصوى من التأثيرات الإيجابية لهذه الأدوية مع الحد من المضاعفات المحتملة، مما يعكس توازناً واضحاً بين الفائدة العلاجية والمخاطر الواقعية. (2.11.14)

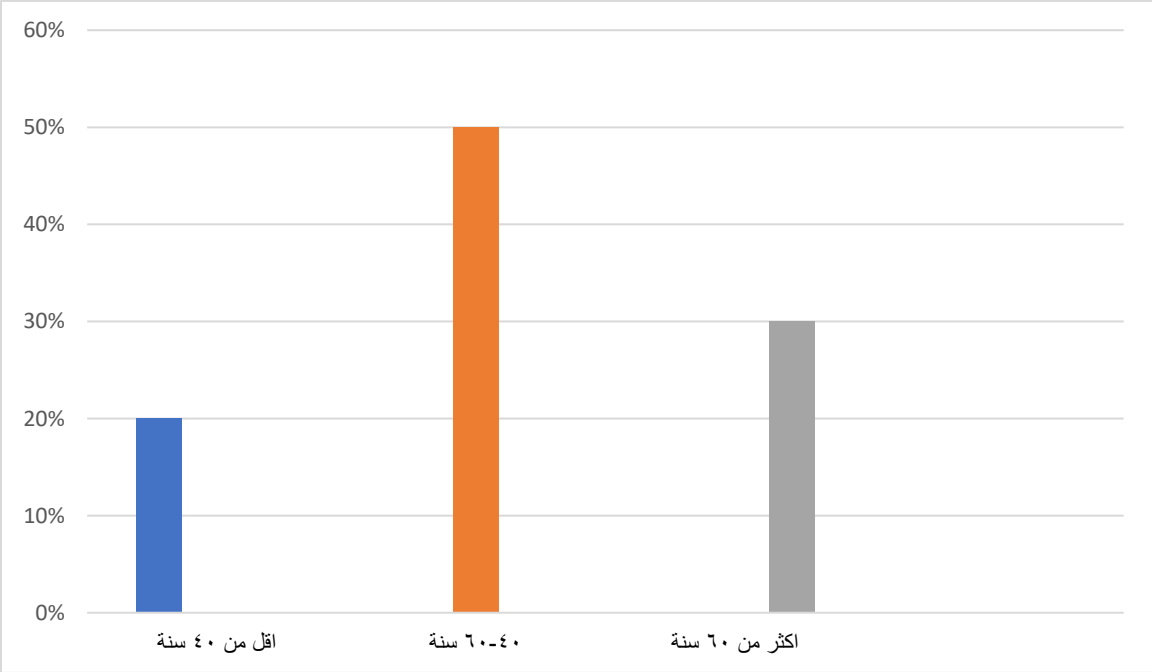
إستبيان

تم اجراء استبين منظم بهدف تقييم استخدام ناهضات مستقبلات GLP-1 وتأثيراتها السريرية ومدى تأثيرها على نمط الحياة ،شارك بالاستبيان 120 شخص وكانت النتائج كالتالي:

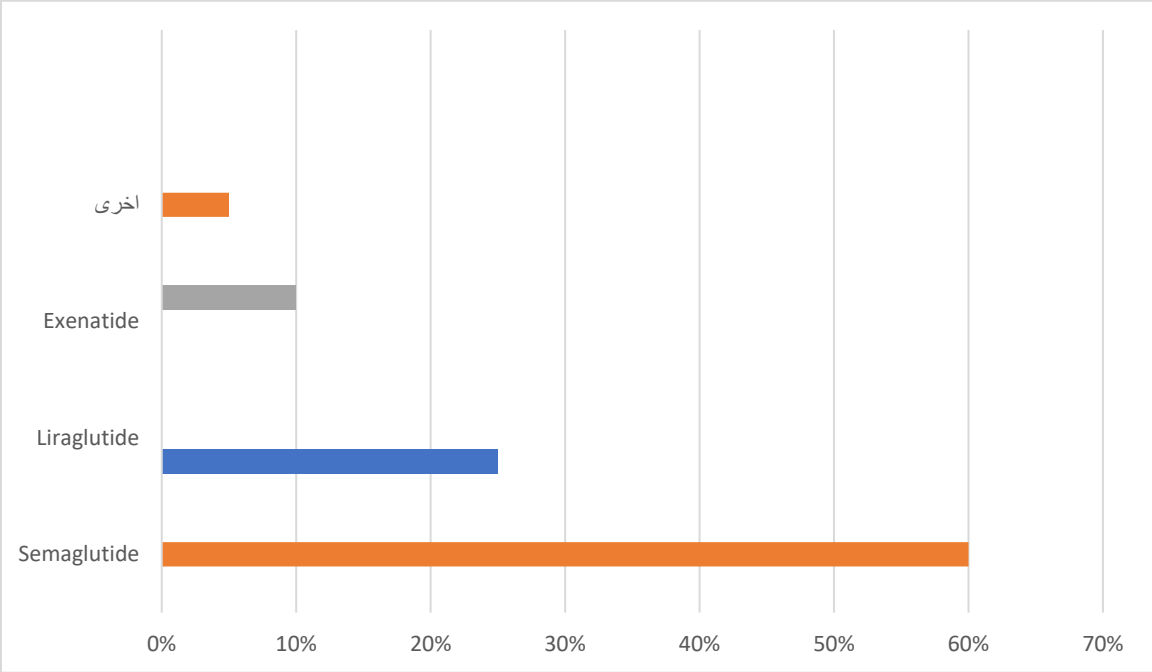
1- تقسيم عينة الاستبيان بحسب الجنس:



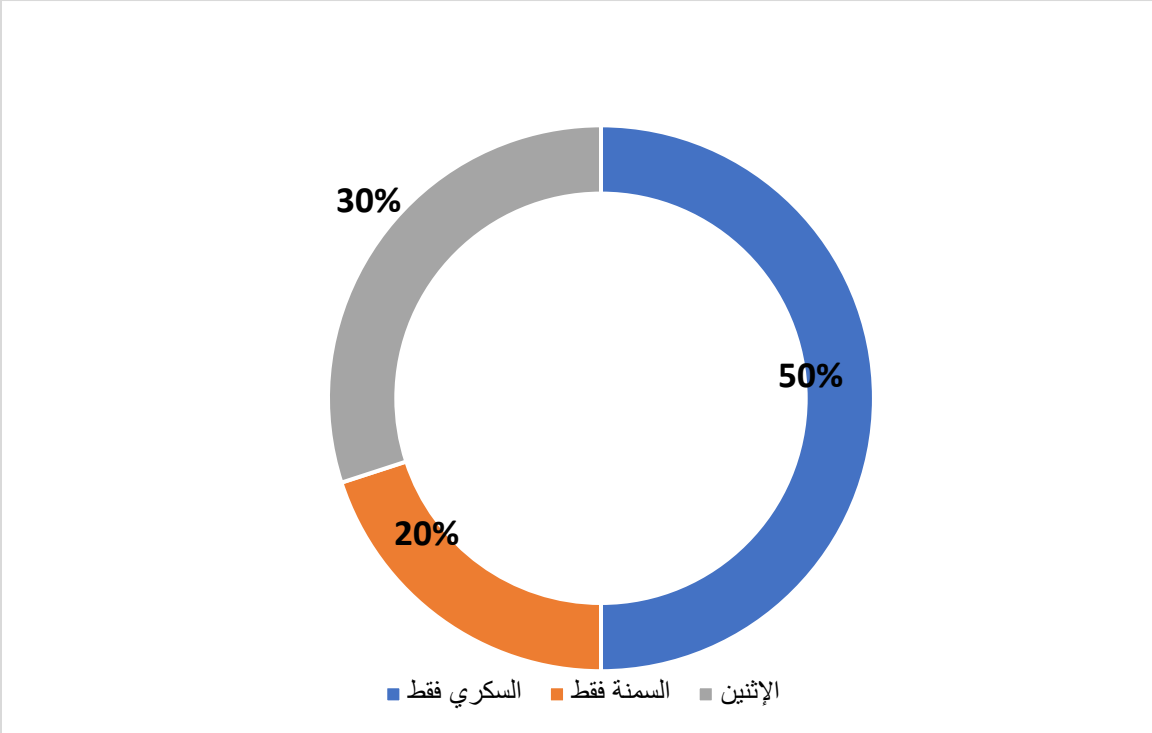
2- تقسيم عينة الاستبيان بحسب العمر:



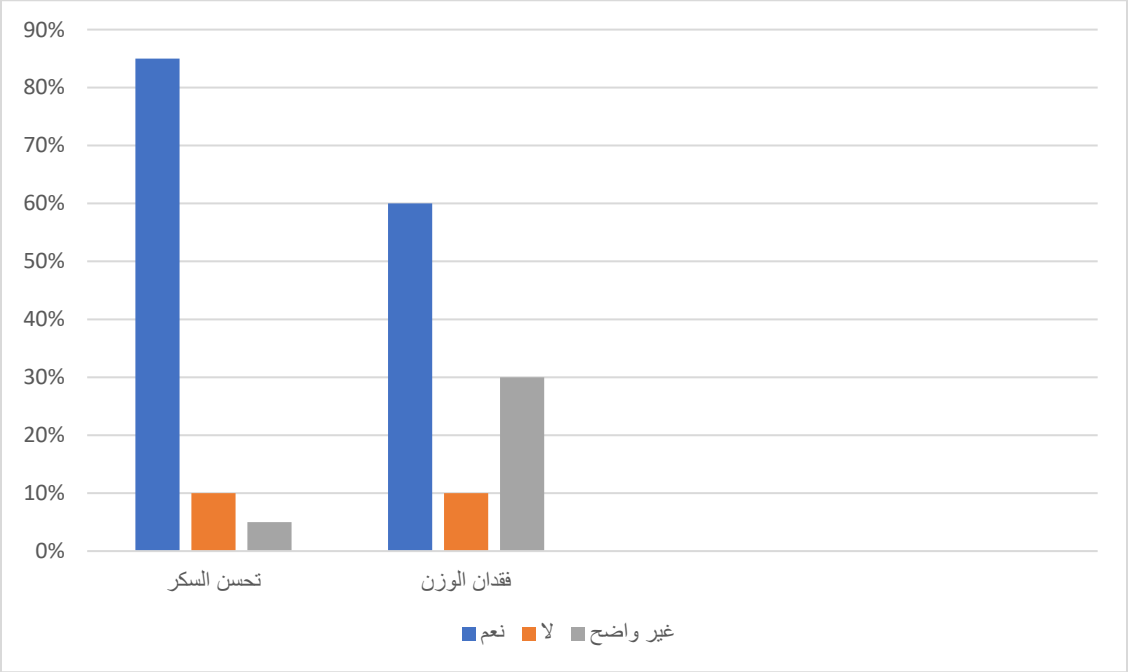
3- استخدام الأدوية:



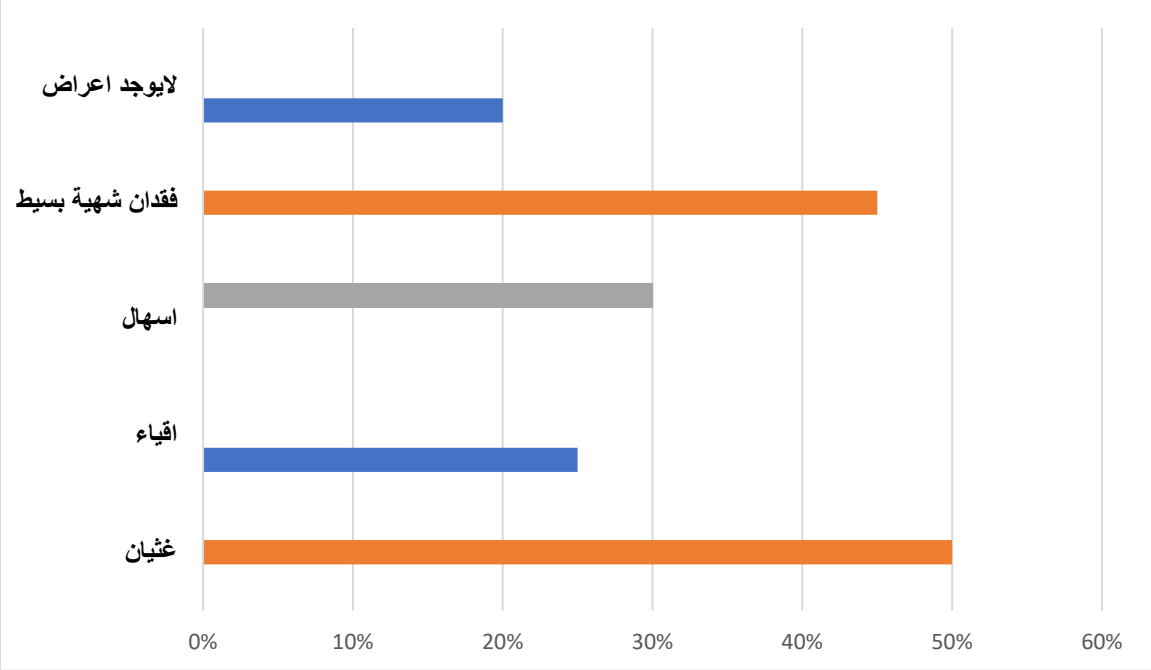
4- سبب الاستخدام:



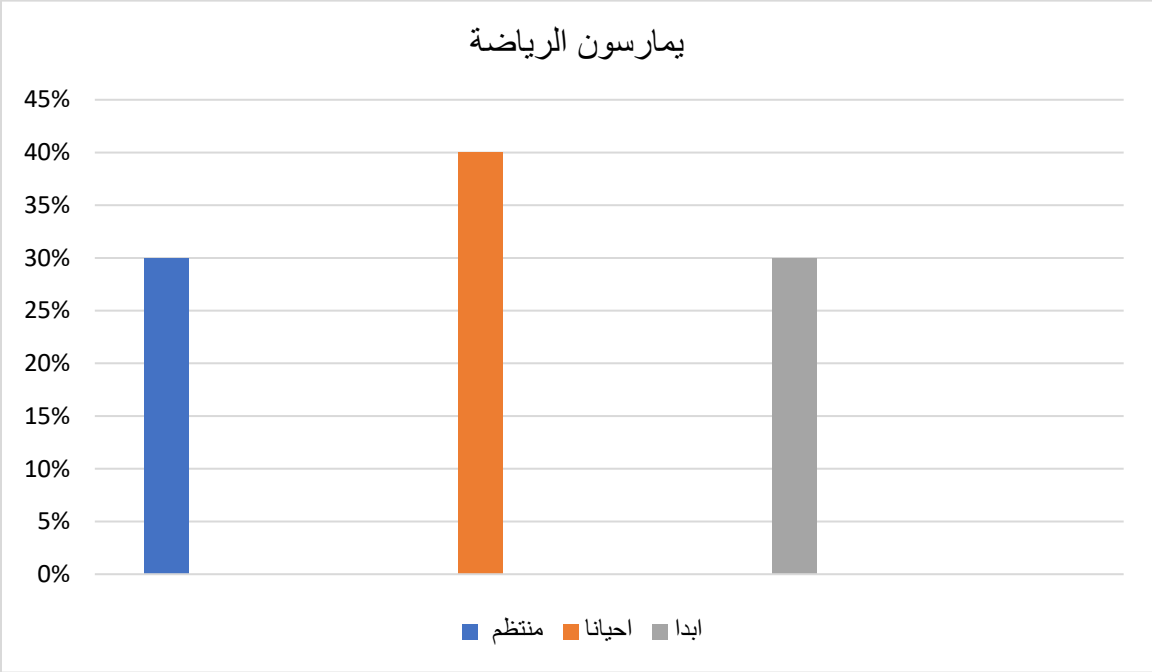
5- النتائج السريرية:

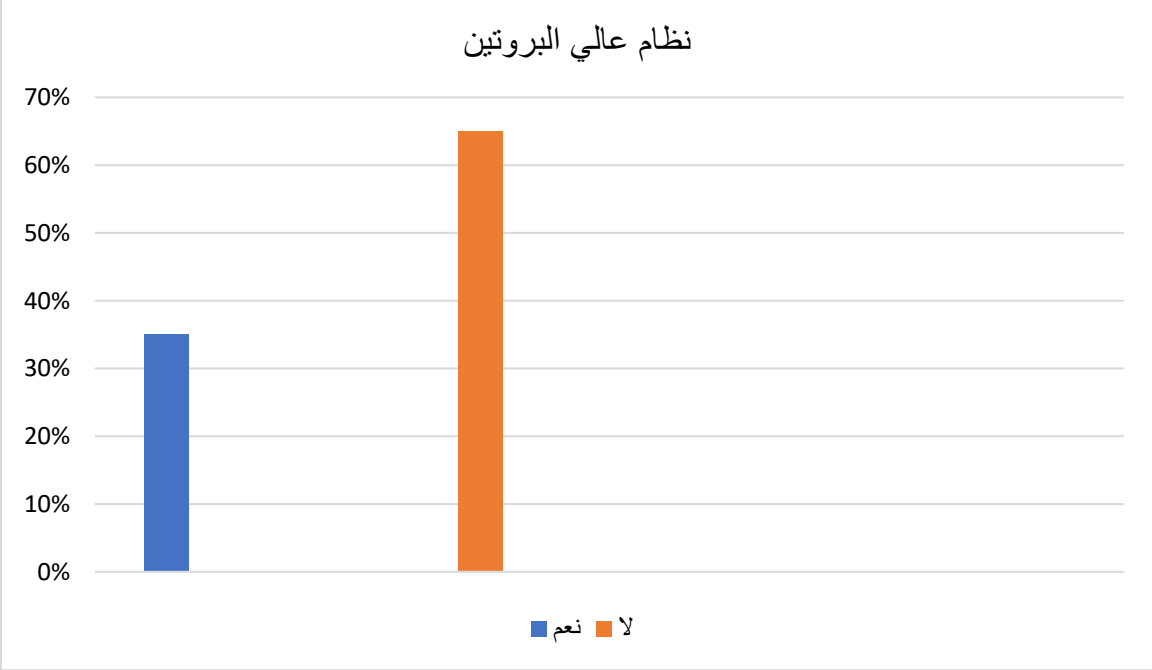


6- الاثار الجانبية:

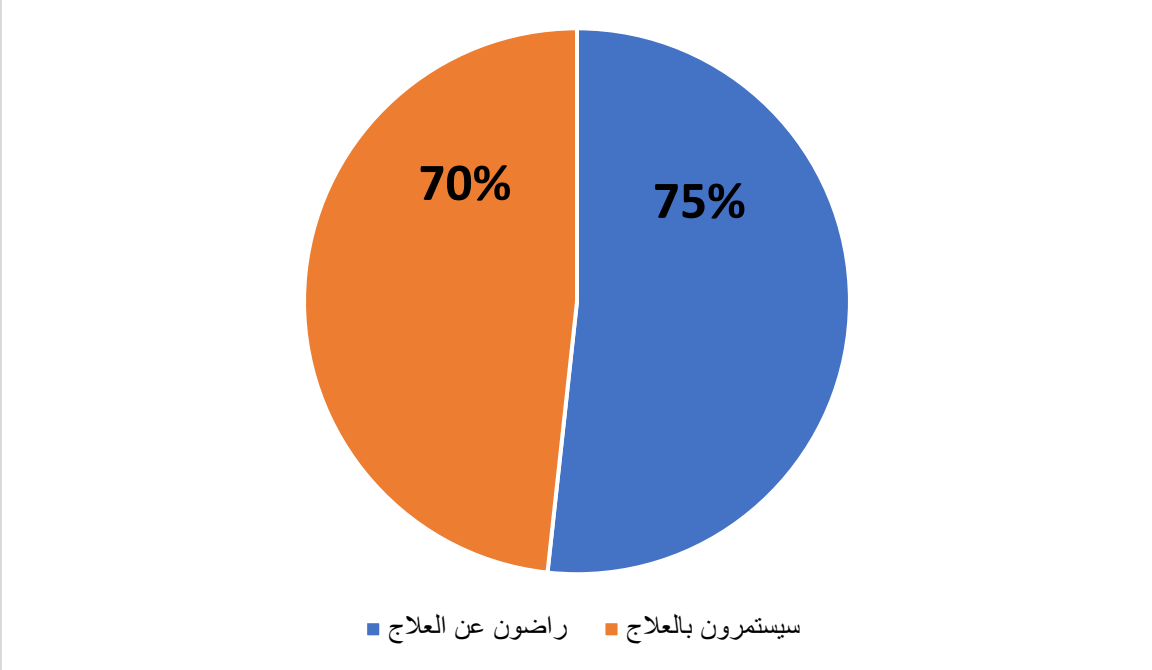


7- نمط الحياة:





8- التقييم العام:



REFERENCES

1. UpToDate®. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Mechanism of action.

2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2024.

3. Drucker DJ. Mechanisms of action of GLP-1 receptor agonists. Cell Metabolism, 2018.

4. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. NEJM, 2016.

5. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiological Reviews, 2007.

6. Secher A et al. Central effects of GLP-1. Diabetes, 2014.

7. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes (REWIND). The Lancet, 2019.

8. Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. Diabetologia, 2023.

9. Buse JB et al. GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. The Lancet, 2020.

10. Wilding JPH et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. NEJM, 2021.

11. FDA. Prescribing information for GLP-1 receptor agonists approved for obesity and diabetes.

12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021.

13. Sattar N et al. Health economic impact of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, 2022.

14. European Medicines Agency (EMA) &FDA Drug Labels

15. Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: revised European consensus (EWGSOP2). Age and Ageing, 2019.

16. EWGSOP2 Guidelines for sarcopenia diagnosis and management. Age and Ageing, 2019.

17. Rosenberg IH & Wolfe RR. Sarcopenia and muscle protein metabolism. Journal of Nutrition & Metabolism Clin Geriatr Med reviews.

18. Landi F et al. Sarcopenia and risk of hospitalization and mortality. Journal of the American Medical Directors Association, 2013.

19. Batsis JA & Villareal DT. Sarcopenic obesity and metabolic disease. Nature Reviews Endocrinology, 2018

20. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. American Journal of Clinical Nutrition. 20

21. Cesari M et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons. J Gerontology A Biol Sci Med Sci.

22. Morley JE et al. Sarcopenia with aging. Journal of the American Medical Directors Association.

23. Marzetti E et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia. Aging Cell.

24. Larsson L et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function Physiological Reviews

25. Prado CM et al. Lean mass changes during weight-loss interventions. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2022

26. DeFronzo RA. Skeletal muscle insulin resistance and glucose uptake. Diabetes Care .(metabolic reviews)

27. Von Haehling S et al. Muscle wasting and cachexia in chronic disease. Journal of .Cachexia, Sarcopenia and Muscle

28. Peterson MD et al.Resistance exercise and skeletal muscle adaptation. Med Sci Sports .Exerc

29.Cruz-Jentoft Atal Age and Ageing, 2019

30. Drucker DJ. Incretin-based therapies and pancreatic safety. Gastroenterology Diabetes Care Reviews.

31. Whitcomb DC. Mechanisms of acute pancreatitis. New England Journal of Medicine.

32. Butler AE et al. Effects of incretin therapy on exocrine pancreas. Diabetes.

33. Nauck MA et al. Incretin therapies and pancreatitis risk. Diabetes, Obesity and Metabolism.

34. Banks PA & Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology.

35. Petersen OH & Sutton R. Calcium signaling and mitochondrial injury in acute pancreatitis. Physiological Reviews

36. Banks PA et al. Pathophysiology of acute gy of acute y cascade pancreatitis and inflammatory cascade American Journal of Gastroenterology.

37. U.S. FDA Drug Safety Communication: Incretin mimetics and pancreatitis.

38. Noel RA et al. Risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care.

39. Monami M et al. GLP-1 receptor agonists and pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. Diabetes Research and Clinical Practice.

40. Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs. New England Journal of Medicine.

41. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis.

42. Shaffer EA. Gallstone formation during weight loss. Lancet Gastroenterology enterology & & Hepatology.

43. JAMA Internal Medicine meta-analysis of GLP-1 receptor agonists and gallbladder disease.

44. American College of Gastroenterology guidelines: gallstone disease and cholecystitis.

45. Standards of Care in Diabetes - American Diabetes Association.

46. Portincasa P et al.Pathogenesis of cholesterol gallstones. Hepatology.

47. Smits MM et al. Effect of liraglutide on gallbladder emptying. Diabetes Care.

48. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes (LEADER). New England Journal of Medicine.

49. Pi-Sunyer X et al.Liraglutide for weight management (SCALE). New England Journal of Medicine.

50. Meta-analysis of GLP-1 receptor agonists and gallbladder disease. JAMA Internal Medicine.

51. ACG Guidelines-gallstones disease

52. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern.

53. Ryan SJ. Ryan's Retina.Elsevier Ophthalmology Textbook.

54. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group.

55. Marso SP et al. SUSTAIN-6 Trial. New England Journal of Medicine.

56. DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy. Diabetes.

57. Cheung N et al. Diabetic retinopathy. The Lancet.

58. Antonetti DA et al. Diabetic retinopathy pathophysiology. NEI/ Investigative Ophthalmology & Visual Science.

59. Hernández C et al. GLP-1 receptor in the retina. Diabetes.