مثبطات الانزيم الكلوي الناقل للغلوكوز و الصوديوم

Sodium / Glucose Protein-2 Inhibitors

SGLT-2 inhibitors

مقدمة :

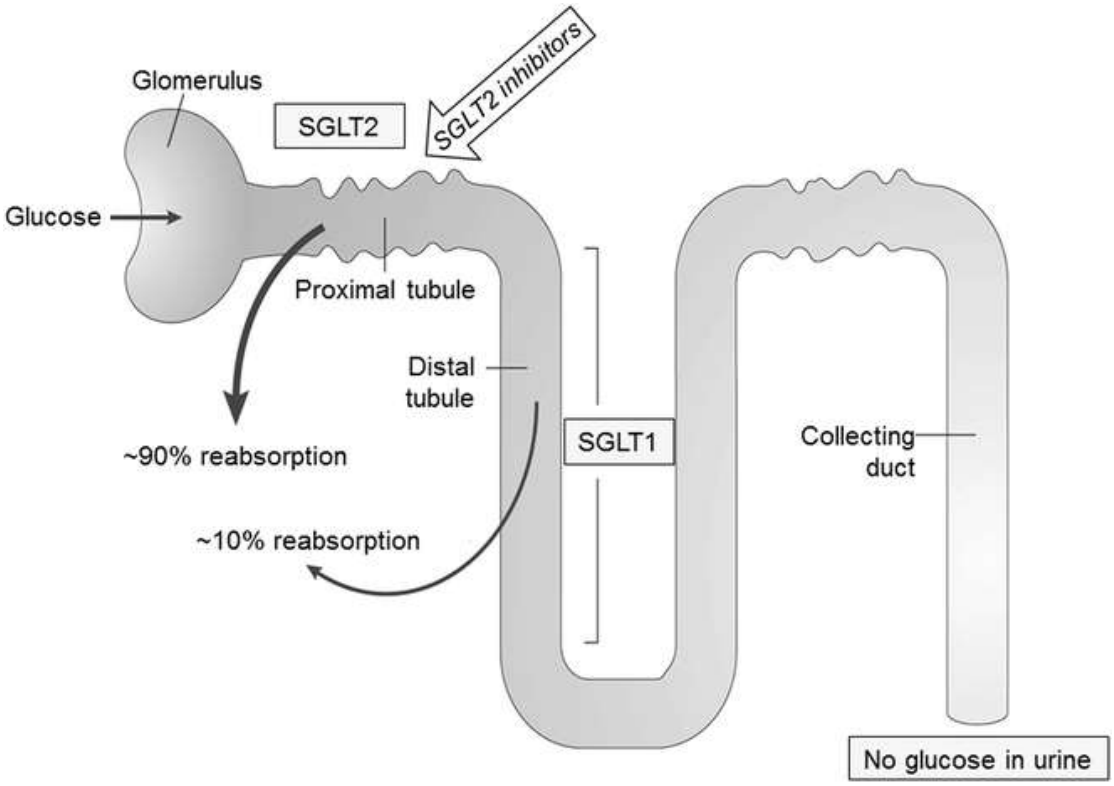
- ❖ هي زمرة جديدة من الادوية المستعملة لعلاج الداء السكري من النمط الثاني
- ❖ لا تعتمد على الانسولين
- ❖ يعتمد تأثيرها على تركيز غلوكوز الدم و على وظيفة الكلية
- ❖ تسمى عليفلوزينات Gliflozins
- ❖ تمت الموافقة عليها حديثا من قبل FDA في الولايات المتحدة الأمريكية في عام ٢٠١٤ ، و قد تمت الموافقة على ثلاثة عقاقير هي :
  - ١ – Dapagliflozin (Farxiga)
  - ٢ – Empagliflozin (Jardiance)
  - ٣ – Canagliflozin (Invokana)
- ❖ في اليابان تمت الموافقة على عقار Ipragliflozin (Sugalt) عام ٢٠١٤

آلية التاثير :

SGLTs مسؤولة عن اعادة امتصاص الغلوكوز في الكلية .

SGLT-2 في الانابيب القريبة مسؤولة عن اعادة امتصاص حوالي ٩٠% من الغلوكوز الى الدوران بينما SGLT-1 في النابيب البعيدة فهي مسؤولة عن اعادة امتصاص ١٠% من الغلوكوز الى الدوران .الادوية المثبطة لانزيم SGLT-2 من زمرة غليفلوزين Gliflozin تمنع اعادة امتصاص الغلوكوز في الانابيب القريبة في النفرون الكلوي و يطرح عن طريق البول و بالتالي ينخفض تركيز الغلوكوز في الدم .

و كمثال على مثبطات SGLT-2 مركب داباغليفلوزين Dapagliflozin و هو مركب فعال و ذو انتقائية عالية في تثبيط SGLT-2 و فعاليته مبنية على مريض السكري و نسبة السيطرة على سكر الدم و على وظيفة الكلية .و النتيجة الاقلال من اعادة امتصاص الغلوكوز في الكلية و زيادة اطراح الغلوكوز في البول عندما تكون نسبته عالية في الدم . و بذلك فان الدواء يخفض تركيز الغلوكوز في الدم بآلية لا تعتمد على افراز الانسولين و التحسس له بخلاف الادوية الاخرى الخافضة لسكر الدم ، و فعالية خلايا بيتا في البنكرياس غير ضرورية من اجل فعل و تاثير الدواء .



حركية الدواء :

في الدراسات التي اجريت على اشخاص اصحاء و مرضى سكري من النمط ٢ حيث تم اعطاؤهم دواء داباغليفلوزين بجرعة واحدة يوميا من نفس العيار او جرعات متزايدة اظهرت نتائج موثقة عن حركية الدواء معتمدة على التركيز بان حياة النصف حوالي ١٢-١٣ ساعة و التركيز الاعظمي في الدم بعد ١-٢ ساعة و يرتبط الدواء مع البروتين بنسبة

٨٦-٩٩%

بالاضافة الى ان الدواء يمتص بسرعة و يطرح ببطء عن طريق الكلية بشكل مستقلبات غير فعالة .

و ينتج عن استعمال الدواء بالاعتماد على التركيز زيادة في اطراح الغلوكوز عن طريق البول

(في بعض الاحيان قد تصل الى ٧٠ غ في اليوم)

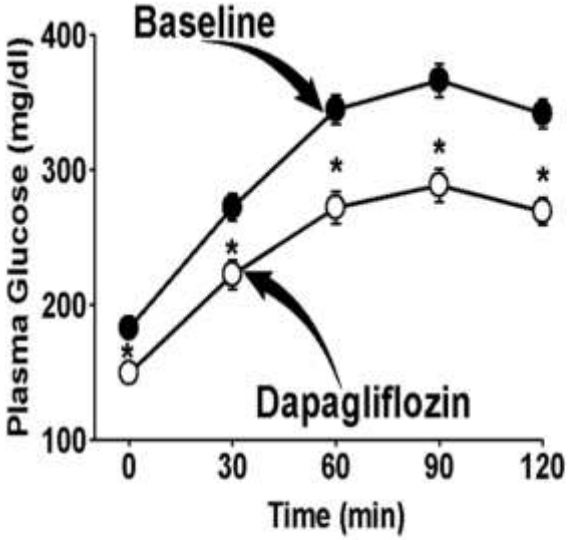
و الجدول التالي يبين الحركية الدوائية للغليفلوزينات المستعملة في علاج داء السكري من النمط الثاني :

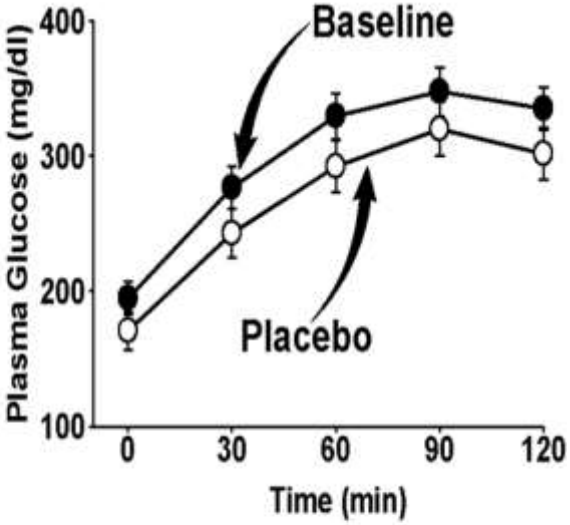
PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF VARIOUS SGLT-2 INHIBITORS

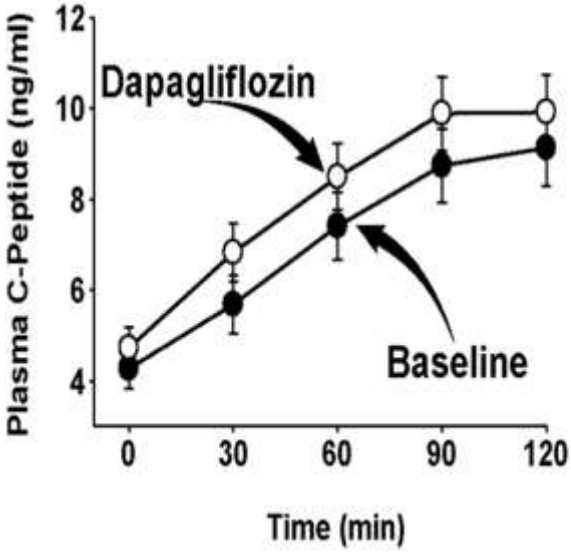
Name of drug	Bioavailability	Protein binding	tmax (hours)	t1/2 (hours)	Cmax	Selectivity towards SGLT2 over SGLT1
Dapagliflozin	78%	91%	1–1.5	12.9	79.6ng/mL (5mg dose); 165.0ng/mL (10mg dose)	1:1200
Canagliflozin	65% (300mg dose)	99%	1–2	10.6 (100mg dose); 13.1 (300mg dose)	1096ng/mL (100mg dose); 3480ng/mL (300mg dose)	1:414
Empagliflozin	90–97% (mice); 89% (dogs); 31% (rats)	86.20%	1.5	13.2 (10mg dose); 13.3h (25mg dose)	259nmol/L (10mg dose); 687nmol/L (25mg dose)	1:2500

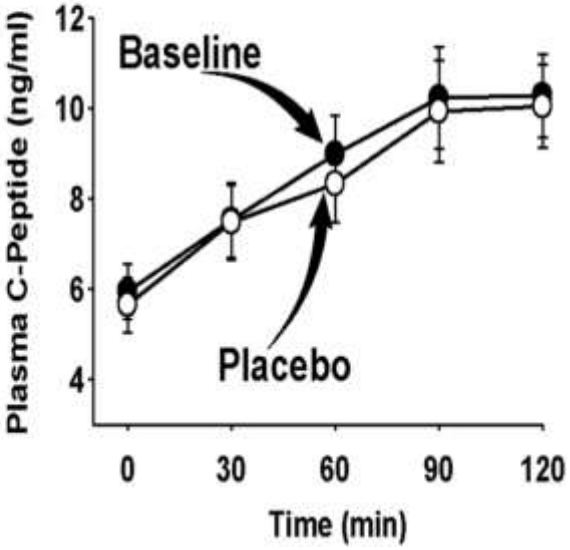
و قد اظهرت الدراسات الفارماكولوجية و السريرية التي استعملت دواء Dapagliflozin المؤشرات التالية حسب الجدول :

	Dapagliflozin		Placebo	
	Baseline	**Treatment**	**Baseline**	**Treatment**
Age, y	51 ± 2		55 ± 2	
Weight, kg	99.5 ± 4.4	98.3 ± 4.4	96.5 ± 5.4	95.5 ± 5.4
SBP, mm Hg	133 ± 3	127 ± 2	135 ± 3	131 ± 4
Serum creatinine, mg/dL	0.99 ± 0.05	1.03 ± 0.05	0.87 ± 0.04	0.87 ± 0.04
FPG, mg/dL	182 ± 8	149 ± 8[a,b]	184 ± 19	171 ± 9
2-h PG, mg/dL	342 ± 12	269 ± 14[a,b]	334 ± 16	301 ± 16
$\Delta G_{0–120}$, ng/mL · h	257 ± 12	197 ± 16[a,b]	220 ± 22	203 ± 18
Fasting C-Pep, ng/mL	4.3 ± 0.4	4.7 ± 0.4	5.9 ± 0.8	5.7 ± 0.6
2-h C-Pep, ng/mL	9.1 ± 1.1	9.9 ± 0.8	10.3 ± 1.3	10.0 ± 0.9
$\Delta C\text{-}Pep_{0–120}$, ng/mL · h	5.72 ± 0.94	6.81 ± 0.8	5.53 ± 0.7	5.22 ± 0.9
$(\Delta C\text{-}Pep/\Delta G)_{0–120}$	0.022 ± 0.003	0.041 ± 0.006[a,b]	0.026 ± 0.006	0.028 ± 0.006
TGD, mg/kg · min	4.5 ± 0.5	5.2 ± 0.6[a,b]	4.3 ± 0.8	4.4 ± 0.6


Baseline
Dapagliflozin
Plasma Glucose (mg/dl)
400
300
200
100
0
30
60
90
120
Time (min)
*


Baseline
Placebo
Plasma Glucose (mg/dl)
400
300
200
100
0
30
60
90
120
Time (min)


Dapagliflozin
Baseline
Plasma C-Peptide (ng/ml)
12
10
8
6
4
0
30
60
90
120
Time (min)


Baseline
Placebo
Plasma C-Peptide (ng/ml)
12
10
8
6
4
0
30
60
90
120
Time (min)

اما تاثير الداباغليفلوزين على الخضاب السكري HbA1c فقد بينت الدراسات المختلفة :

Glycemic efficacy of dapagliflozin when used as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus

Study	Intervention	Mean change from baseline HbA_{1c}, %
List et al. [45]	Placebo (*n* = 54)	−0.18
	Dapagliflozin 2.5 mg (*n* = 59)	−0.71**
	Dapagliflozin 5 mg (*n* = 58)	−0.72**
	Dapagliflozin 10 mg (*n* = 47)	−0.85**
	Dapagliflozin 20 mg (*n* = 59)	−0.55*
	Dapagliflozin 50 mg (*n* = 56)	−0.90**
	Metformin XR 750/1500 mg (*n* = 56)	−0.73
Ferrannini et al. [43]	Placebo (*n* = 75)	−0.23
	Dapagliflozin 2.5 mg a.m. (*n* = 65)	−0.58
	Dapagliflozin 5 mg a.m. (*n* = 64)	−0.77**
	Dapagliflozin 10 mg a.m. (*n* = 70)	−0.89†
	Dapagliflozin 2.5 mg evening (*n* = 67)	−0.83
	Dapagliflozin 5 mg evening (*n* = 68)	−0.79
	Dapagliflozin 10 mg evening (*n* = 76)	−0.79

بالاضافة الى تاثير هذه الادوية في تخفيض سكر الدم فانها تزيد من اطراح شوارد الصوديوم في البول .

كما أنها تنقص الوزن كما أنها تخفض ضغط الدم المرتفع

تؤخذ هذه العقاقير عن طريق الفم و تخفض سكر الدم المرتفع و لا تسبب هبوط السكر مثل ادوية السكري الاخرى الا بشكل ضئيل .

الآثار الجانبية :

- تسبب نقص سريع في الوزن و تعب
- تسبب ادرار البول و يمكن ان تسبب التجفاف
- اطراح الغلوكوز بكمية كبيرة يمكن ان يسبب انتانات في المجاري البولية و انتانات فطرية
- حسب تقارير لمنظمة FDA فان هذه الأدوية يمكن ان تسبب احمضاض كيتوني سكري

Incidence of adverse events (percent patients) reported in patients treated with dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg, or placebo

	Placebo	**Dapagliflozin**	
	(*N* = 1393)	**5 mg (*N* = 1145)**	**10 mg (*N* = 1193)**
Hypoglycemia[a]	7.0	10.9	10.2
Genital infection[b]	0.9	5.7	4.8
Urinary tract infection	3.7	5.7	4.3
Back pain	3.2	3.1	4.2
Polyuria	1.7	2.9	3.8
Dysuria	0.7	1.6	2.1
Dyslipidemia	1.5	2.1	2.5

الاشكال الصيدلانية :

Dapagliflozin ٥ملغ-١٠ملغ مضغوطات

Canagliflozin ١٠٠ملغ- ٣٠٠ملغ مضغوطات

Empagliflozin ١٠ملغ – ٢٥ملغ مضغوطات

البدائل الطبيعية للسكر لمرضى السكري

Natural Sugar Substitutes for Diabetics

من اجل التخفيف من استعمال المحليات الصناعية في الأغذية و لدى مرضى السكري يتم البحث عن بدائل طبيعية لها قدرة تحلية جيدة و خالية من السعرات الحرارية و ليس لها آثار جانبية مثل المحليات الصناعية و لا تؤثر على سكر الدم عند مرضى السكري و الاصحاء .

لقد وجد ان نبات الستيفيا السكرية (الورق الحلو – الورق السكري) و اسمه اللاتيني

Stevia rebaudiana من الفصيلة المركبة Asteraceae

و الذي استعمل منذ مئات السنين في امريكا الجنوبية (الموطن الاصلي لنمو هذا النبات) كمادة محلية للاغذية و المشروبات و ذلك اما بشكله الغض او المجفف (الاوراق يمكن ان تؤكل غضة او مجففة او توضع مع الشاي و الاغذية) .

حاليا يزرع النبات في كثير من دول العالم من اجل اوراقه الحلوة المذاق .

و تستخلص المكونات الفعالة التي تتمتع بطعم حلو بشكل نقي جدا و تستعمل كمحليات نباتية طبيعية .

تمت الموافقة على استعمال الخلاصات النقية في عام ٢٠٠٨ من قبل FDA .

المكونات ذات الطعم الحلو في الستيفيا هي عبارة عن مركبات كيميائية تدعى غليكوزيدات الستيفيول Steviol glycosides (القسم اللاسكري فيها هو الستيفيول و هو مركب دي تربيني له طعم حلو) و تتمتع بقدرة تحلية اكثر ٢٠٠ مرة من السكروز .

اهم المكونات الفعالة :

- ستيفيوزيد ٥-١٠% Stevioside
- ريبوديوزيد آ ٢-٤% Rebaudioside A
- ريبوديوزيد سي ١-٢% Rabaudioside C
- ريبوديوزيد ب Rebaudioside B
- ريبوديوزيد د ، اي Rebaudioside D,E
- دولكوزيد آ Dulcoside A

و هذه المركبات لا تسبب ارتفاع سكر الدم و لا تستقلب عند الانسان و لهذا يمكن استعمالها كبديل طبيعي للسكر عند مرضى السكري . بالاضافة الى انه ثبت ان الستيفيا تحرض افراز الانسولين .

و قد انتجت اشكال تجارية تحتوي على مركبات نقية جدا من الريبوديوزيد آ مستخلصة من اوراق الستيفيا باسماء تجارية منها (Stevia - PureVia – Truvia - Rebiana)

مثلا توجد Truvia بشكل عبوات ٩٠٠غ تحوي على ٣٠٠ ظرف كل ظرف يعادل في حلاوته ملعقتين شاي من السكروز .

و هذا جدول مقارنة بين المحليات المختلفة بالنسبة الى السكروز كاساس :

Name	Sweetness by weight
Erythritol	0.7
Glycyrrhizin	50
Glycerol	0.6
Inulin	0.1
Maltitol	0.9
Mannitol	0.5
Sorbitol	0.6

Stevia	250
Xylitol	1.0
Aspartame	160–200
Salt of aspartame-acesulfame	350
Neotame	8,000
Saccharin	300
Sucralose	600

بعدالدراسات لفترة طويلة من المنظمات المختلفة و منها WHO و اضافة الستيفيا الى الغذاء

تبين ان الكمية المقبولة التي يجب تناولها من قبل الانسان من غليكوزيدات الستيفيول هي كحد اعلى ٤ملغ/كغ من وزن الجسم . و في عام ٢٠١٠ منظمة امن الغذاء الاوربية قررت نفس المقدار السابق . و في نفس العام دراستين مرجعيتين اكدتا بان الستيفيا ليس لها تاثير على الصحة

بعض الدراسات بينت بان الستيفيا لها تاثير مطفر ضعيف بالجرعات العالية (في الزجاج)

و نفس المصدر بين بانه لا توجد اي تاثيرات مسرطنة لغليكوزيدات الستيفيول عند الفئران .