

## تلخيص:

داء السكري هو اضطراب استقلابي مزمن يتميز بارتفاع مستوى الجلوكوز في الدم يؤدي مع الوقت إلى حدوث أضرار وخيمة في أجهزة الجسم ولاسيما الأعصاب والأوعية الدموية . له 3 أنماط ، النمط 1 والنمط 2 الأكثر شيوعاً والسكري الحملي . يتميز النمط الثاني بمستوى انسولين غير كاف للسيطرة على ارتفاع السكر في الدم مترافقة مع نقص حساسية الخلايا والانسجة للانسولين. ويتركز علاجه بالحمية الغذائية معتدلة أو منخفضة الحريرات والنشاط الفيزيائي و بالأدوية الفموية كخيار ثاني و بالانسولين كخيار ثالث في حال فشل العلاج الفموي. وتم تطوير عدة أدوية خافضة للسكر انطلاقاً من السلفونيل يوريا والبيغوانيدات انتهاءً بمتبطات نواقل صوديوم غلوكوز SGLT2 الأحدث والتي تعمل بشكل مستقل عن الانسولين و أبدت نتائج ايجابية من حيث الفعالية و تأثيرات جانبية أقل إضافة لتأثيراتها المفيدة على القلب و الاوعية الدموية.

1-لمحة تاريخية عن اكتشاف الداء السكري

2-لمحة عامة عن داء السكري

3-الداء السكري نمط 2

- تعريفه
- أعراضه
- أسبابه
- كيفية عمل الأنسولين
- دور الغلوكوز
- عوامل الخطر
- المضاعفات
- الوقاية
- التشخيص
- بعد التشخيص
- المعالجة
- علامات إضراب

4-مثبطات SGLT2 و دورها في علاج داء السكري

- مثبطات SGLT2 الانتقائية الحالية
- حركية الدواء
- تعليمات لاستخدام مثبطات SGLT2
- فوائد استخدام مثبطات SGLT2
- الأعراض الجانبية لمثبطات SGLT2 والتحذيرات
- مثبطات SGLT2 والحمض الكيتوني

## لمحة تاريخية عن اكتشاف الداء السكري:

مع عام 2021 يكون قد مرَّ حوالي 3571 سنة على اكتشاف ومعرفة مرض السكري، و طوال هذه المدة لم يحدث تطوراً كبيراً مثلما حدث خلال المئة عام الماضية ، حيث حدثت ثورة في الرعاية والنظم العلاجية المختلفة، ولعلَّ مرض السكري هو أقدم الأمراض قدَّم الإنسانية نفسها ،فقد عُرف السكري منذ عام 1550 قبل الميلاد حيث وصف في التاريخ المصري في مخطوطات اكتشفت عام 1862 بواسطة علماء الآثار المصرية.

أما بالنسبة لأصل كلمة **(السكري) Diabetes** فهي إغريقية وتعني **(المرور من خلال)**،وقد وصف المرض **عالم يوناني** في القرن الثاني قبل الميلاد وصفاً دقيقاً يشبه تماماً وصف الحالة السريرية للمرض في وقتنا الحالي خاصة للنوع الأول من السكري الذي يعتمد في علاجه على **الأنسولين** ،حيث ذكر أن المريض يصاب بالعطش الشديد ويشرب الماء بكميات كبيرة مع هبوط بالوزن ولايمكن السيطرة عليه وعادة ما يموت المريض نتيجة ذوبان العضلات والأطراف. وقد كان أول من وصف السكري على أنه تناذر هو العالم **ابن سينا**، فقد وصفه حينها بالبول والسهاف وطعم البول الحلو، وفي حال عدم وفاة المريض يحدث لديه عنانة أو غنغرينا في الأطراف ونقص وزن وتنتهي هذه الأعراض بالموت.

وفيما بين القرنين الخامس والسادس عشر لاحظ **طبيب هندي** أن بول مريض السكري يجلب النمل وحشرات أخرى وقد استطاع هذا الطبيب أن يفرق بين وجود نوعين من السكري أحدهما يصيب الكبار وأصحاب الأوزان الكبيرة والآخر يصيب صغار السن نسبياً من أصحاب الأجسام والبنية الضعيفة وعادة لا يقاوم هذا النوع المرض كثيراً.

وفي القرن التاسع عشر اكتشف **كلود برنارد (أبو الطب التجريبي)** في ليون، فيزيولوجية استقلاب الغلوكوز في الكبد و دور الكبد في اضطراب سكر الدم، ثم تمت الإشارة إلى دور البنكرياس في الداء السكري.

وفي أواخر القرن التاسع عشر تحديداً في عام 1869 اكتشف **لانغرهانس Langerhans** الألماني وجود مجموعة خلايا تأخذ شكل الجزر في البنكرياس ضمن الأوعية الدموية لا علاقة لها بالإفراز

الخارجي للبنكرياس متمثلاً بالأنزيمات الهاضمة غير أنه لم يتأكد من تأثيرها أو نوع إفرازاتها وقال أن هذه الجزر لها علاقة بالداء السكري لكنه لم يحدّد ما هو، وقد سُميت فيما بعد باسم الطبيب الألماني عام 1893 وهي التي تفرز الأنسولين وهو الهرمون الأساسي في تنظيم نسبة السكر في الدم والأنسجة.

وقد اكتشف الأنسولين في جامعة تورونتو (كندا) عام 1921 من خلال فريق عمل متكامل مكون من عدة أطباء حيث قاموا بحقن (كلب) سبق وان أزيل بنكرياسه من خلال عملية جراحية حيث أصيب بالسكري ثم تم حقنه فيما بعد بدواء جديد مستخلص من بنكرياس سليم فتحسنت حالته وكان هذا بداية مشروع إنتاج الأنسولين الذي أنقذ حياة الكثيرين من المصابين بالسكري.

وكانت أول مريضة عولجت فتاة في الرابعة عشر من عمرها عام 1922 وفيما بعد بدأ إنتاج الأنسولين تجارياً حيث بدأ التركيز على إنتاج الأنسولين النقي منذ عام 1923 وحتى الآن، وقد فاز كل من **F.Hodgkin** عام 1958 والدكتورة **D.Hodgkin** عام 1969 كل على حدة بجائزة نوبل للعلوم لتميز أبحاثهم في إنتاج أفضل الأنواع من الأنسولين لخدمة مرضى السكري.

ومازالت عمليات البحث والتطوير ومحاولة اكتشاف طرق جديدة للتخفيف من مضاعفات مرض السكري مستمرة ما بين بخاخات الأنسولين التي جرى العمل بها في علاج المرضى ونهاية بمحاولات الزرع أو إيجاد طريقة للتقليل من الاعتماد على استخدام الأنسولين في علاج المصابين بالسكري.

## لمحة عامة عن الداء السكري:

الداء السكري هو مرض مزمن يحدث عند عجز البنكرياس عن إنتاج الأنسولين بكمية كافية ، أو عند عجز الجسم عن الاستخدام الفعال للأنسولين الذي ينتجه، والأنسولين هو هرمون ينظم مستوى السكر في الدم، ويعد فرط سكر الدم من الآثار الشائعة التي تحدث جراء عدم السيطرة على الداء السكري، ويؤدي مع الوقت إلى حدوث أضرار وخيمة في العديد من أجهزة الجسم، ولاسيما الأعصاب والأوعية الدموية.

في عام 2014، بلغ معدل البالغين من العمر 18 عاماً وأكثر من المصابين بالسكري 8.5% . وفي عام 2016، كان السكري السبب المباشر في 1.6 مليون حالة وفاة وفي عام 2012، نجم عن ارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم 2.2 مليون حالة وفاة أخرى.

ارتفع معدل الوفيات المبكرة الناجمة عن السكري بنسبة 5% في الفترة بين عامي 2000-2016. وقد وضعت منظمة الصحة العالمية في عام 1950 تعريفاً معتمداً للداء السكري على أنه:

**\*ارتفاع مزمن في مستوى سكر الدم تؤدي لإحداثه عوامل داخلية بنيوية وخارجية بيئية.**

~ الأرقام المشخصة للداء السكري هي:

<126 ملغ/دل أو 7 مل مول/ل (الصيامي)

<200 ملغ/دل (بعد الطعام)

وذلك باختبارين متتالين.

عندما تكون النتيجة >140 عندها تكون طبيعية، لكن عندما تكون 140-200 باختبارين متتالين فنحن أمام حالة عدم تحمل سكر.

كما وضعت عدة تصانيف للداء السكري من قبل منظمة الصحة العالمية وهي:

1- الداء السكري من النمط الأول

2- الداء السكري من النمط الثاني

3- الداء السكري الحملي

## **أولاً: الداء السكري من النمط الأول:**

يصيب الداء السكري من النمط الأول الشباب غالباً ولكنه يمكن أن يحدث عند الكهول وهو يشكل 10-20% من مرضى السكري في العالم. ويتميز هذا المرض بعوز مطلق في الأنسولين ناجم عن تنخر كبير أو آفات ضخمة في الخلايا بيتا. قد يكون فقدان الخلايا بيتا لوظيفتها ناجم عن غزو الفيروسات أو بتأثير سموم كيميائية أو هو الغالب من خلال تأثيرات الأضداد المناعية الذاتية الموجهة ضد الخلايا بيتا. ونتيجة تخرب الخلايا بيتا لا تستجيب لإدخال الغلوكوز وتغيرات السكر في الدوران. ويظهر مريض السكري من النمط الأول الأعراض التقليدية لعوز الأنسولين (سهاق، نهم، بوال) ويحتاج مريض السكري من النمط 1 أنسولين خارجي للسيطرة على ارتفاع سكر الدم.

العلامات والأعراض هي نقص الوزن، فرط تناول الطعام، كثرة التبول، التجفاف، عطش شديد، فرط التهوية، ضعف عام.

## ثانياً: الداء السكري من النمط الثاني 2:

يشكل 80-90% من مرض السكري المشخص. وهو يصيب البالغين غالباً (فوق الـ35 سنة) البدينين غالباً ويعتقد أن للعوامل الوراثية الدور الأكبر والأكثر أهمية في هذا النمط من السكري. يحتفظ البنكرياس في هذا النمط بوظيفة بعض الخلايا بيتا وبالتالي إنتاج مستويات متبدلة من الأنسولين تكون غير كافية للحفاظ على توازن الجلوكوز في الدم كما يترافق هذا النمط مع مقاومة العضو الهدف للأنسولين غالباً مما يحدد الاستجابة للأنسولين الداخلي وخارجي المنشأ. وفي بعض الحالات قد تنجم المقاومة تجاه الأنسولين عن نقص عدد مستقبلاته أو حدوث طفرات فيها. ولكن يعتقد حالياً أن عيباً غير محدد حتى الآن يحدث في الأحداث التي تلي ارتباط الأنسولين بمستقبله ويعتقد أنه يفسر المقاومة تجاه الأنسولين.

وقد تكون أعراض هذا النمط مماثلة لأعراض النمط 1 ولكنها قد تكون أقل وضوحاً في كثير من الأحيان، ولذا قد يشخص الداء بعد مرور عدة أعوام على بدء الأعراض، أي بعد ظهور مضاعفات المرض وحتى وقت قريب كان هذا النمط من السكري يلاحظ فقط لدى البالغين، لكنه أصبح يحدث حالياً بشكل متزايد لدى الأطفال أيضاً. العلامات والأعراض هي زيادة الوزن، تعب ونعاس، هيجان جلدي، بوال ليلي، تأخر اندمال الجروح، اضطرابات بصرية، تشنجات عضلية، حكة تناسلية.

## ثالثاً: السكري الحمل:

هو فرط سكر الدم بحيث تزيد قيم جلوكوز الدم عن المستوى الطبيعي ولكنها لا تصل للمستوى اللازم لتشخيص داء السكري، ويحدث هذا النمط أثناء الحمل. والنساء المصابات بالسكري الحملية يكن أكثر تعرضاً لخطر حدوث مضاعفات الحمل والولادة، كما أنهن وربما أطفالهن أيضاً أكثر تعرضاً لخطر الإصابة بالسكري من النمط 2 مستقبلاً. يشخص السكري الحملية بواسطة عمليات الفحص قبل الولادة وليس عن طريق الأعراض المبلغ عنها.

■ يجب النظر بجديّة لكل حالة سكرية وتحري أسبابها لمعرفة طرق العلاج خوفاً من الاختلاطات التي تتلخّص ب:

- 1- اعتلال أوعية كبيرة: يصيب الشرايين الإكليلية وشرايين الأطراف والدماغ.
- 2- اعتلال أوعية صغيرة: يصيب الأوعية الشعرية في كل العضوية خصوصاً على مستوى شبكية العين والكلية وإصابة الأوعية المغذية للأعصاب وحدوث اعتلال أعصاب سكري
- 3- ارتفاع توتر شرياني وكثرة حدوث الإلتانات التي تهدد حياة المريض.
- 4- يزداد خطر تعرض البالغين المصابين بالسكري للنوبات القلبية والسكتات الدماغية إلى ضعفين أو ثلاثة أضعاف.
- 5- يعد السكري من الأسباب الرئيسية المؤدية للفشل الكلوي.

## الداء السكري نمط 2 :

داء السكري من النوع 2 هو علةٌ تؤثر على الطريقة التي يتبعها الجسم في تنظيم حركة السكر (الغلوكوز) واستخدامه لتزويد الجسم بالطاقة. وتتسبب هذه الحالة المزمنة في اختلاط كمية كبيرة جداً من السكر بالدورة الدموية. وفي النهاية، يمكن أن تؤدي مستويات سكر الدم المرتفعة إلى حدوث اضطرابات في الدورة الدموية والجهاز العصبي والجهاز المناعي.

عند الإصابة بداء السكري من النوع الثاني، تظهر في الأساس مشكلتان مترابطتان. تتمثل المشكلة الأولى في عدم قدرة البنكرياس على إفراز كمية كافية من الأنسولين، وهو الهرمون المسؤول عن تنظيم حركة السكر إلى الخلايا، أما المشكلة الأخرى فهي أن الخلايا لا تستجيب لهرمون الأنسولين على النحو الصحيح وبالتالي تمتص كمية قليلة من السكر.

اشتهر داء السكري من النوع الثاني بأنه يبدأ عادةً عند البالغين، لكن اليوم يمكن أن تبدأ الإصابة بداء السكري من النوع الأول والسكري من النوع الثاني في مرحلة الطفولة وسن البلوغ. وداء السكري من النوع الثاني أكثر شيوعاً بين البالغين الأكبر سناً، لكن زيادة عدد الأطفال المصابين بالسمنة أدت إلى ارتفاع عدد حالات الإصابة بداء السكري من النوع الثاني بين الشباب. لا يوجد علاج لداء السكري من النوع الثاني، لكن يمكن أن يساعد إنقاص الوزن،

وتناول الأطعمة الصحية، وممارسة التمارين الرياضية في السيطرة على داء السكري. إذا لم يكفِ اتباع النظام الغذائي الصحي وممارسة التمارين الرياضية في السيطرة على سكر الدم، فقد يحتاج المريض أيضاً إلى تناول أدوية السكري أو العلاج بالأنسولين.

## 1- الأعراض:

عادةً ما تتطور مؤشرات وأعراض داء السكري من النوع الثاني ببطء. بل يمكن أن يكون الشخص مصاباً به لسنوات دون أن يدري. وعندما تظهر المؤشرات والأعراض، فقد تشتمل على ما يلي:

- تزايد الإحساس بالعطش
- كثرة التبول
- تزايد الإحساس بالجوع
- زيادة الوزن
- الإرهاق
- تشوش الرؤية
- بطء شفاء القروح
- تكرار حالات العدوى
- الخدر أو الشعور بوخز في اليدين أو القدمين
- الشواك الأسود، عبارة عن مناطق بلون داكن وعادةً ما تكون في الرقبة أو تحت الإبطين

## 2- الأسباب:

- تحدث الإصابة بداء السكري من النوع الثاني في الأساس نتيجة مشكلتين مترابطتين.
- تصبح الخلايا في العضلات والدهون والكبد مقاومة للأنسولين. ولأن هذه الخلايا لا تتفاعل بطريقة طبيعية مع الأنسولين، فإنها لا تمتص كمية كافية من السكر.
  - يصبح البنكرياس عاجزاً عن إفراز كمية كافية من الأنسولين للسيطرة على مستويات سكر الدم.

- ما زال السبب الدقيق لحدوث ذلك مجهولاً، لكن من العوامل الرئيسية التي تسهم في الوصول إلى هذه الحالة زيادة الوزن وعدم ممارسة الأنشطة البدنية

### 3- كيفية عمل الأنسولين:

الأنسولين هو هرمون تفرزه الغدة الواقعة وراء المعدة وأسفلها (البنكرياس أو المعثكلة). وينظم الأنسولين الطريقة التي يستخدم الجسم بها السكر بالطرق التالية:

- يحفز الغلوكوز الموجود في مجرى الدم البنكرياس على إفراز الأنسولين.
- يتحرك الأنسولين في مجرى الدم، ما يسمح للغلوكوز بالدخول إلى الخلايا.
- تنخفض كمية الغلوكوز الموجودة في مجرى الدم.
- واستجابة لهذا الانخفاض، يفرز البنكرياس كميات أقل من الأنسولين.

### 4- دور الغلوكوز:

الغلوكوز أو السكر هو مصدر الطاقة الرئيسي للخلايا التي تتكون منها عضلات الجسم والأنسجة الأخرى. ويشمل استخدام الغلوكوز وعملية تنظيمه ما يلي:

- يأتي الغلوكوز من مصدرين رئيسيين: الطعام والكبد.
- يُمتص السكر في مجرى الدم ويدخل الخلايا بمساعدة الأنسولين.
- تخزن الكبد الغلوكوز وتنتجه.
- عندما تكون مستويات الغلوكوز في الجسم منخفضة، مثلما يحدث عند عدم تناول الطعام لفترة طويلة، تحلل الكبد الغليكوجين إلى غلوكوز للحفاظ على مستوى الغلوكوز في الجسم ضمن النطاق الطبيعي.

لكن عند الإصابة بداء السكري من النوع الثاني، لا تتم هذه العملية على نحو صحيح. إذ يتراكم السكر في مجرى الدم بدلاً من انتقاله إلى الخلايا. وكلما زادت مستويات سكر الدم، فإن خلايا بيتا التي تفرز الأنسولين في البنكرياس تُنتج المزيد من الأنسولين. ولكن في نهاية المطاف تصبح هذه الخلايا ضعيفة ولا تتمكن من إفراز كمية كافية من الأنسولين لتلبية متطلبات الجسم.

أما في حالة داء السكري من النوع الأول الأقل شيوعاً، يدمّر الجهاز المناعي خلايا بيتا عن طريق الخطأ؛ ما يترك في الجسم القليل من الأنسولين أو بلا أنسولين على الإطلاق.

## **5- عوامل الخطر:**

تشمل العوامل التي قد تزيد من خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني ما يلي:

- **الوزن:** تمثل زيادة الوزن أو السمنة عامل خطورة رئيسياً.
- **توزيع الدهون:** يدل تخزين الدهون بصورة أساسية في منطقة البطن بدلاً من الوركين والفخذين على زيادة خطر الإصابة. ويرتفع خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني إذا كان محيط خصر الرجل يزيد على 101.6 سنتيمتر (40 بوصة) أو محيط خصر المرأة يزيد على 88.9 سنتيمترًا (35 بوصة).
- **قلة النشاط:** كلما قلَّ النشاط، زادت المخاطر لدى الشخص. وتساعد الأنشطة البدنية في الحفاظ على وزنه والاستفادة من الجلوكوز على هيئة طاقة وتجعل خلايا جسمه أكثر حساسية للأنسولين.
- **التاريخ العائلي:** يزداد خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني إذا كان أحد الوالدين أو الأخوة مصاباً بداء السكري من النوع الثاني.
- **العرق والأصل:** على الرغم من عدم وضوح السبب، فالأشخاص من بعض الأجناس والأعراق بما في ذلك الأشخاص ذوي البشرة السوداء وذوي الأصل الإسباني والأمريكيون الأصليون والآسيويون وسكان جزر المحيط الهادئ أكثر عرضة للإصابة بداء السكري من النوع الثاني مقارنةً بذوي البشرة البيضاء.
- **مستويات الدهون في الدم:** ترتبط زيادة مخاطر الإصابة بانخفاض مستويات كوليسترول البروتين الدهني مرتفع الكثافة HDL أي الكوليسترول "المفيد"، وارتفاع مستوى الدهون الثلاثية.
- **العمر:** يزداد خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني مع التقدم في العمر، وخاصةً بعد بلوغ سن 45 عاماً.

- **مرحلة ما قبل السكري:** هي حالة يكون فيها مستوى السكر في الدم أعلى من المعتاد، لكنه ليس مرتفعاً كفاية ليتم تصنيفه بأنه داء سكري. إذا تُركت دون علاج، فكثيراً ما تتطور إلى داء السكري من النوع الثاني.
- **المخاطر المرتبطة بالحمل:** تزداد مخاطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني إذا كانت المرأة قد أصابت بالسكري الحلمي عندما كانت حاملاً أو إذا ولدت طفلاً يزن أكثر من 4 كيلو غرامات (9 أرطال).
- **متلازمة المبيض متعدد الكيسات:** تزداد مخاطر الإصابة بداء السكري إذا أصابت المرأة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، وهي حالة شائعة تتسبب في عدم انتظار فترات الحيض وزيادة نمو الشعر والسمنة
- **ظهور الشواك الاسود، عادةً في الإبطين والعنق:** تشير هذه الحالة غالباً إلى مقاومة الأنسولين.

## **6- المضاعفات:**

يؤثر داء السكري من النوع الثاني على الأعضاء الرئيسية في الجسم ، بما في ذلك القلب والأوعية الدموية والأعصاب والعينين والكليتين. كما أن العوامل التي تزيد من احتمالية الإصابة بالسكري هي نفسها عوامل الخطر المرتبطة بالإصابة بأمراض أخرى مزمنة وخطيرة. ويمكن أن تؤدي السيطرة على مرض السكري والتحكُّم في مستويات سكر الدم إلى تقليل خطر الإصابة بهذه المضاعفات أو الحالات المصاحبة (الاعتلالات المشتركة).

تشمل المضاعفات المحتملة للسكري والاعتلالات المشتركة المتكررة ما يلي:

- **أمراض القلب والأوعية الدموية:** يرتبط داء السكري بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب، والسكتة الدماغية، وارتفاع ضغط الدم، وتضيُّق الأوعية الدموية (التصلب العصيدي).
- **تلف الأعصاب (الاعتلال العصبي) في الأطراف:** قد يتسبَّب ارتفاع مستوى سكر الدم بمرور الوقت في تلف الأعصاب أو تدميرها، ما يؤدي إلى الشعور بنخز أو خَدَر أو حرق

أو ألم أو فقدان كامل لحاسة الشعور في نهاية المطاف، ويبدأ عادةً في أطراف أصابع القدم أو أصابع اليدين، وينتشر تدريجياً إلى الأعلى.

- **ضرر آخر في الأعصاب:** يمكن أن يتسبب الضرر الذي يلحق بأعصاب القلب في عدم انتظام ضربات القلب. يمكن أن يؤدي الضرر الذي يلحق بالأعصاب التي تتحكم في الجهاز الهضمي إلى حدوث مشكلات مثل الغثيان أو القيء أو الإسهال أو الإمساك. وقد يتسبب تلف الأعصاب أيضاً في ضعف الانتصاب لدى الرجال.
- **الداء الكلوي:** قد يؤدي مرض السكري إلى الإصابة بالداء الكلوي المزمن أو الداء الكلوي في المرحلة النهائية الذي لا يمكن علاجه، وهذا يتطلب اللجوء إلى الديليزة (غسيل الكلى) أو زرع الكلى.
- **تلف العين:** يزيد داء السكري من خطر الإصابة بأمراض العين الخطيرة، ومنها إعتام عدسة العين والمياه الزرقاء، وقد يتسبب في تلف الأوعية الدموية للشبكية، ومن المحتمل أن يؤدي إلى فقدان البصر.
- **الحالات المرضية الجلدية:** قد يجعل داء السكري للمصاب به أكثر عرضة للإصابة بمشاكل الجلد، بما في ذلك العدوى البكتيرية والفطرية.
- **بطء الالتئام:** قد تتحول الجروح أو البثور في حالة عدم علاجها إلى أنواع خطيرة من العدوى قد لا تُشفى شفاءً مناسباً وقد يستلزم الضرر الشديد بتر إصبع القدم أو القدم أو الساق.
- **ضعف السمع:** تشيع الإصابة بمشاكل السمع أكثر بين المصابين بداء السكري.
- **انقطاع النفس أثناء النوم:** تشيع حالة انقطاع النفس الإنسدادي النومي بين الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الثاني. وقد تكون السمنة هي عامل الخطر الأساسي في الإصابة بكلتا الحالتين. وليس من الواضح ما إذا كان علاج انقطاع النفس النومي يحسّن من فرص التحكم في سكر الدم أم لا.
- **الخرف:** يبدو أن داء السكري من النوع الثاني يزيد من خطر الإصابة بداء الزهايمر واضطرابات أخرى قد تؤدي إلى الخرف. ويرتبط ضعف التحكم في مستويات سكر الدم بالتدهور السريع في الذاكرة ومهارات التفكير الأخرى.

يمكن أن تساعد أنماط الحياة الصحية في الوقاية من داء السكري من النوع الثاني، وهذه حقيقة ثابتة حتى في حال وجود أقارب ذوي صلة بيولوجية مصابين بالسكري. فإذا تم تشخيص الإصابة بداء السكري، فقد يبطئ إجراء تغييرات على نمط الحياة من مضاعفات داء السكري أو يوقفها.

ويشمل نمط الحياة الصحي ما يلي:

- **تناول أطعمة صحية:** الأطعمة التي تحتوي على نسب منخفضة من الدهون والسعرات الحرارية ونسب مرتفعة من الألياف. والتركيز بشكل أكبر على الفاكهة والخضروات والحبوب الكاملة.
- **زيادة النشاط:** قضاء 150 دقيقة فأكثر كل أسبوع في ممارسة الأنشطة الهوائية (أيروبيك) التي تتراوح ما بين المتوسطة والقوية، مثل المشي السريع أو ركوب الدراجات أو الركض أو السباحة.
- **إنقاص الوزن:** يمكن أن يؤخر إنقاص مقدار ولو بسيط من الوزن والحفاظ عليه من تفاقم الحالة وانتقالها من مرحلة ما قبل السكري إلى داء السكري من النوع الثاني. فإذا كان الشخص مصاباً بمرحلة ما قبل السكري، فإن إنقاص من 7% إلى 10% من وزن جسمه يمكن أن يقلل من خطر الإصابة بداء السكري.
- **تجنب الخمول لفترات طويلة:** يُمكن أن يزيد الجلوس لفترات طويلة من خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني. فمحاولة النهوض كل 30 دقيقة والتحرك لبضع دقائق على الأقل.

قد توصف للأشخاص الذين لديهم مرحلة ما قبل السكري أدوية ميتفورمين (فورتاميت، غلوميتر، أو غير ذلك)، وهو دواء فموي لداء السكري، وذلك للحد من خطر داء السكري من النوع الثاني. وهو يوصف عادةً لكبار السن المصابين بالسمنة غير القادرين على تقليل مستويات سكر الدم عن طريق تغيير أنماط حياتهم.

## **8- التشخيص:**

يتم تشخيص داء السكري من النوع الثاني عادة باستخدام:

**1- اختبار الهيموغلوبين السكري (A1C):** يشير اختبار الدم هذا إلى متوسط مستوى السكر في الدم خلال الشهرين الماضيين أو الأشهر الثلاثة الماضية. يتم تفسير النتائج كالتالي:

- أقل من 5.7% ← طبيعي.
- من 5.7% إلى 6.4% ← مرحلة ما قبل السكري.
- 6.5% أو أعلى في اختبارين منفصلين ← داء السكري.

إذا كان اختبار الهيموغلوبين السكري (A1C) غير متاح أو إذا كان الشخص مصاباً بحالات معينة تتداخل مع اختبار الهيموغلوبين السكري، فقد يستخدم الطبيب الاختبارات التالية لتشخيص داء السكري:

**2- اختبار سكر الدم العشوائي:** تقاس قيم سكر الدم بالمليغرام من السكر لكل ديسيلتر (ملغم/دل)

أو ملليمول من السكر لكل لتر (ملليمول/لتر) من الدم. بغض النظر عن آخر مرة تناول فيها الطعام، يشير مستوى 200 ملغم/دل (11.1 ملليمول/لتر) أو أعلى إلى الإصابة بداء السكري، خاصة إذا كانت لديه أيضاً مؤشرات لداء السكري وأعراضه مثل كثرة التبول والعطش الشديد.

**3- اختبار سكر الدم أثناء الصيام:** تُؤخذ منه عينة دم بعد الصيام طوال الليل. يتم تفسير النتائج كالتالي:

- أقل من 100 ملغم/دل (5.6 ملليمول/لتر) ← طبيعي.
- 100 إلى 125 ملغم/دل (5.6 إلى 6.9 ملليمول/لتر) ← مرحلة ما قبل السكري.
- 126 ملغم/دل (7 ملليمول/لتر) أو أعلى في اختبارين منفصلين ← داء السكري.

**4- اختبار تحمل الجلوكوز الفموي:** هذا الاختبار أقل استخداماً من غيره، باستثناء أثناء فترة

الحمل. سيحتاج المريض إلى الصيام ليلة كاملة ثم تناول 75 غم جلوكوز في عيادة الطبيب. وتقاس مستويات السكر في الدم بعد ساعتين من إعطاء الجلوكوز. يتم تفسير النتائج كالتالي:

- أقل من 140 ملغم/دل (7.8 ملليمول/لتر) ← طبيعي.
- 140 إلى 199 ملغم/دل (7.8 إلى 11.0 ملليمول/لتر) ← مرحلة ما قبل السكري.
- 200 ملغم/دل (11.1 ملليمول/لتر) أو أعلى بعد ساعتين ← داء السكري.

## 9- الفحص:

توصي جمعية السكري الأمريكية بإجراء الفحص الروتيني بالاختبارات التشخيصية لداء السكري من النوع الثاني لدى البالغين في سن 45 عاماً فأكثر وفي الفئات التالية:

- الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 45 عاماً ولديهم زيادة في الوزن أو سمنة وعامل أو أكثر من عوامل الخطر المرتبطة بداء السكري
- السيدات المصابات بالسكري الحملي
- الأشخاص الذين شخّصت إصابتهم بمرحلة ما قبل السكري
- الأطفال الذين لديهم زيادة في الوزن أو سمنة وتاريخ عائلي من الإصابة بداء السكري من النوع الثاني أو عوامل الخطر الأخرى

## 10- بعد التشخيص:

إذا تمّ تشخيص إصابة بالسكري، فقد يجري الطبيب أو مزود الرعاية الصحية اختبارات أخرى للتمييز بين النوع 1 والنوع 2 من السكري، حيث تتطلب كل واحدة من الحالتين علاجات مختلفة غالباً. وسيكرر مزود الرعاية الصحية فحص مستويات الهيموغلوبين السكري مرتين في السنة على الأقل وعند إدخال أي تغييرات في العلاج. قد تختلف أهداف المريض الخاصة بمستوى الهيموغلوبين السكري حسب عمره وعوامل أخرى. لكن بالنسبة إلى معظم الأشخاص، توصي جمعية السكري الأمريكية، بأن يكون مستوى الهيموغلوبين السكري أقل من 7%.

سيتم الخضوع أيضاً لفحوصات تشخيصية دورية للكشف عن مضاعفات مرض السكري أو الأمراض المصاحبة.

## 11- المعالجة:

تشمل خطوات السيطرة على داء السكري من النوع الثاني ما يلي:

- 1- اتباع نظام غذائي صحي
- 2- الانتظام في ممارسة التمارين الرياضية

3- إنقاص الوزن

4- تناول أدوية السكري أو العلاج بالأنسولين

5- مراقبة سكر الدم

ستساعد هذه الخطوات في الحفاظ على مستوى سكر الدم قريباً من المستوى الطبيعي؛ مما قد يؤدي إلى تأخر ظهور المضاعفات أو الوقاية منها.

### ❖ الغذاء الصحي:

على عكس المفهوم الشائع، لا يوجد نظام غذائي محدد لداء السكري. لكن من المهم تركيز النظام الغذائي على العناصر التالية:

- وضع جدول منتظم للوجبات الأساسية والخفيفة الصحية
- تقليل كميات الحصص الغذائية
- زيادة الأطعمة الغنية بالألياف مثل الفاكهة والخضراوات غير النشوية والحبوب الكاملة
- تقليل الحبوب المكررة والخضراوات النشوية والحلويات
- تناول حصص غذائية معتدلة من منتجات الألبان واللحوم والأسماك قليلة الدسم
- استخدام زيوت صحية للطهي مثل زيت الزيتون أو زيت الكانولا
- تقليل السعرات الحرارية

قد ينصح مقدم الرعاية الصحية باستشارة اختصاصي تغذية لمساعدة المريض فيما يلي:

- تحديد الخيارات الصحية المتاحة من بين تفضيلاته الغذائية
- تخطيط وجبات مغذية ومتوازنة
- اكتساب عادات جديدة ووضع حدود للعادات المتغيرة
- مراقبة استهلاك الكربوهيدرات لزيادة استقرار مستويات سكر الدم

### ❖ النشاط البدني:

ممارسة التمارين الرياضية عامل مهم في إنقاص الوزن أو الحفاظ على الوزن الصحي. وهي تساعد أيضاً على تنظيم مستويات السكر في الدم.

■ **التمارين الهوائية:** مثل المشي أو السباحة أو ركوب الدراجات الهوائية أو الجري. ينبغي أن يمارس البالغون التمارين الهوائية المعتدلة لمدة 30 دقيقة أو أكثر معظم أيام الأسبوع أو لمدة 150 دقيقة على الأقل في الأسبوع. ينبغي أن يمارس الأطفال التمارين الهوائية المتوسطة والشديدة لمدة 60 دقيقة يومياً.

■ **تمارين المقاومة:** تساعد تمارين المقاومة على زيادة قوة المريض وتوازنه وقدرته على ممارسة أنشطة الحياة اليومية بسهولة أكبر. ومن تمارين المقاومة رفع الأثقال واليوغا والجمبازيات.

ينبغي أن يمارس البالغون المصابون بداء السكري من النوع الثاني جلستين أو ثلاث جلسات من تمارين المقاومة كل أسبوع. ويجب كذلك أن يشارك الأطفال في الأنشطة التي تساعد على بناء القوة وتعزيز المرونة ثلاثة أيام في الأسبوع على الأقل. ويمكن أن يشمل ذلك تمارين المقاومة والألعاب الرياضية والتسلق على المعدات الموجودة في الملعب.

■ **الحد من الخمول:** يمكن أن يفيد الخروج من نوبات الخمول الطويلة مثل الجلوس أمام الكمبيوتر في السيطرة على مستويات السكر في الدم. فيمكن الوقوف لعدة دقائق أو التجول أو ممارسة بعض الأنشطة الخفيفة كل 30 دقيقة.

## ❖ فقدان الوزن:

يساعد إنقاص الوزن على التحكم بصورة أفضل في مستويات سكر الدم والكوليسترول والدهون الثلاثية وضغط الدم. فإذا كان الوزن زائداً، فيمكن ملاحظة تحسن في هذه العوامل بعد إنقاص 5% فقط من وزن الجسم. ولكن كلما زادت نسبة إنقاص الوزن، زادت الفوائد التي يجنيها المريض على صحته وطريقة التعامل مع المرض.

## ❖ رصد نسبة السكر في الدم:

سينصح مزود الرعاية الصحية المريض بشأن عدد مرات فحص مستوى السكر في الدم للتأكد الحفاظ عليه ضمن النطاق الطبيعي. وقد يحتاج، على سبيل المثال، إلى فحصه مرة في اليوم وقبل التمرين أو بعده. إذا كان يتناول الأنسولين، فقد يحتاج إلى إجراء ذلك عدة مرات في اليوم. وعادةً ما تتم عملية المتابعة بجهاز منزلي صغير يسمى **مقياس الغلوكوز في الدم**، الذي يقيس كمية السكر في قطرة من الدم. ويجب عليه الاحتفاظ بسجل للقياسات هذه لعرضها على فريق الرعاية الصحية. المتابعة المستمرة لمستوى الغلوكوز هي نظام إلكتروني يسجل مستويات الغلوكوز كل بضع دقائق عبر جهاز استشعار يوضع تحت الجلد. ومن الممكن نقل المعلومات إلى جهاز محمول مثل الهاتف، كما يمكن للنظام إرسال تنبيهات عندما تكون المستويات مرتفعة جدًا أو منخفضة جدًا.



## ❖ المعالجة الدوائية:

### خافضات سكر الدم الفموية:

تستخدم لعلاج النمط الثاني من السكري وتضم :

### **أولاً : محرّضات إفراز الأنسولين **Insulin Secretagogues**:**

#### **1- مجموعة السلفونيل يوريا **Sulfonylureas**:**

\*لمحة تاريخية: في العام 1940م كان مركب IPTD يستخدم لعلاج الحمى التيفية و لكنه قد تسبب بعدد منه الوفيات نتيجة انخفاض سكر الدم. في نفس الوقت تقريباً وُجد بأن مركب الكاربوتاميد أكثر فعالية وأماناً كعامل خافض لسكر الدم وكان المركب الأول المسوق من مجموعة السلفونيل

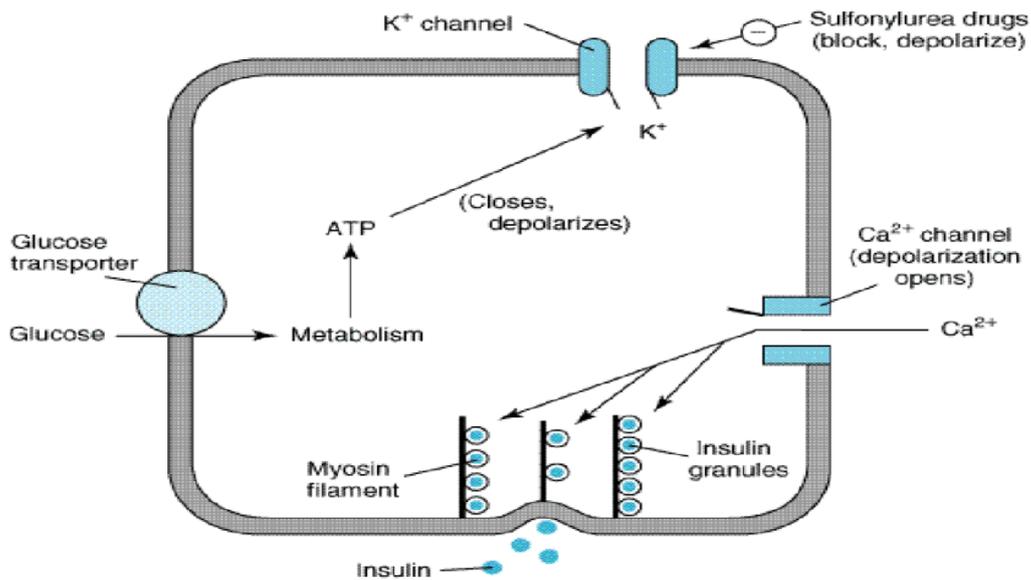
يوربا وقد استخدم لفترة طويلة لهذا الهدف قبل أن يتم سحبه من السوق نتيجة تأثيراته على نقي العظم. ومنذ ذلك الحين فقد تم تطوير أكثر من مركب ينتمي إلى هذه المجموعة ويمتلك خواص خافضة لسكر الدم.

تعرض هذه الأدوية على إفراز الأنسولين الداخلي عن طريق الارتباط مع مستقبلات خاصة مترافقة مع قنوات البوتاسيوم K المعتمدة على ATP في غشاء الخلايا B مما يؤدي إلى إغلاق القناة ومنع شوارد البوتاسيوم من الخروج مما يؤدي إلى إزالة استقطاب الخلية. تسبب إزالة الاستقطاب تفعيل قنوات الكالسيوم Ca المبنوبة بالفولتاج وتدفق الكالسيوم و تحرر الأنسولين. تعمل هذه الأدوية أيضا على تقليل تراكيز الجلوكاجون المصلية بألية غير محددة بالضبط. وتقسم أدويتها إلى:

**\*الجيل الأول:** Tolbutamide و Chlorpropamide و Tolazamide وقد قلَّ استخدام هذه الأدوية.

**\*الجيل الثاني:** Glibenclamide (أو Glyburide) و Glipizide و

Glimepiride و gliclazide



**Tolbutamide:** يعتبر الدواء الأكثر أماناً و خاصة لدى كبار السن ويمتلك زمن فعل

12.6 ساعة و هو أقل إحداثاً لنقص سكر الدم Hypoglycemia.

**Glyburide**: (Diabeta, Glynase, Daonil, Glimel) يمتلك زمن فعل من 24.10 ساعة يستقلب 50% منه في الكبد ليعطي مركبات تمتلك فعالية بسيطة خافضة للسكر بينما يطرح الباقي بشكل غير متغير في البراز. يعطى بجرعة بدئية 2.5 ملغ في اليوم. قد تصل إلى 10.5 ملغ في اليوم تعطى لمرة واحدة في الصباح. أقوى ب 150 مرة من التولبوتاميد ولذلك فهو أكثر إحداثاً لنقص سكر الدم. لا يستطب لدى مرضى الكبد ومرضى الفشل الكلوي.

**Glipizide**: (Glucotrol, Melizide, Minidiab) عمره النصفى قصير من 4.2 ساعات. يعطى قبل الطعام بنصف ساعة لأن الطعام يؤخر من امتصاصه. يعطى بجرعة بدئية 5 ملغ في اليوم قد تصل إلى 15 ملغ في اليوم تعطى لمرة واحدة. عند الحاجة إلى جرعات أعلى تقسم الجرعة بحيث لا يعطى أكثر من 40 ملغ في اليوم. يستقلب 90% منه في الكبد بينما يطرح الباقي بشكل غير متغير في البول. لا يستطب لدى مرضى الكبد ومرضى الفشل الكلوي.

**Glimepiride**: (أماراكس، غليماريل، أماريوم، Amaryl, Aylide, Diapride, Dimirel, Glimepiride Sandoz) زمن فعله طويل من 24.10 ساعة مما يجعله يعطى مرة واحدة يومياً (4.1 ملغ) يستقلب كلياً في الكبد.

**Gliclazide**: (Ziclaseg, Dacadis, Diamicron, Zicron, Nazdol) الجرعة البدئية 80.40 ملغ مع الفطور و يوجد منه أشكال معدلة التحرر 30 ملغ.

name	R	R1
Tolbutamide	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Chlorpropamide	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Tolazamide	-CH <sub>3</sub>	-N
Acetohexamide	CH <sub>3</sub>	-
Glyburide	Cl, OMe	-
Glipizide	H <sub>3</sub> C	-
Glimepiride	H <sub>3</sub> C, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>

## \*التأثيرات الجانبية لمجموعة السلفونيل يوريا:

يسبب استخدامها أحياناً حدوث نقص سكر الدم hypoglycemia وخاصة أدوية الجيل الثاني و لكن بشكل أقل من الأنسولين بالإضافة إلى زيادة الوزن.

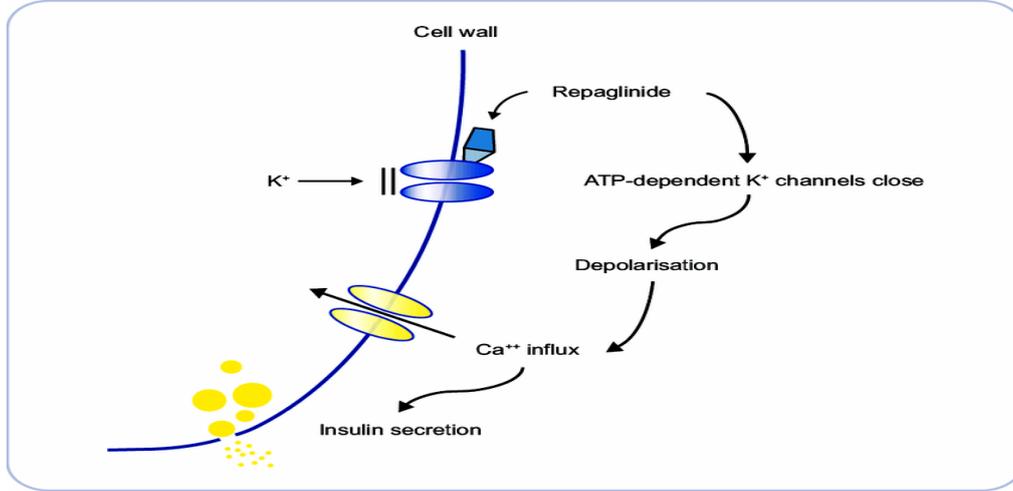
تزيد مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs و الوارفارين وطارحات حمض البول (سلفين بيرازون) و الكحول و مثبطات مونو أمينو أكسيداز MAO وبعض المضادات الحيوية (السلفوناميدات و التريميتوبريم و الكلورامفينكول) و مضادات الفطور الايميدازولية من الفعل الخافض للسكر لأدوية السلفونيل يوريا و قد تؤدي إلى انخفاض شديد في سكر الدم.

أما حاصرات بيتا و حاصرات قنوات الكالسيوم و كوليسترامين و ديازوكسيد و المدرات التيازيديية و المحاكيات الودية على مستقبلات ألفا و ريفامبين و ايزونيازيد فتقلل من فعل هذه الأدوية. تقلل الستيروئيدات القشرية من حساسية الأنسجة للأنسولين وتزيد من تراكيز الغلوكوز الدموية بزيادة اصطناعه الجديد وتمنع استخدامه من قبل الأنسجة المحيطة. تجتاز هذه الأدوية المشيمة وبالتالي فإنها لا تعطى للمرأة الحامل المصابة بالسكري إنما يستعاض عنها بإعطاء الأنسولين.

Drug	Initial daily dose	Max daily dose	Duration of action	Metabolites	Excretion
Tolbutamide	250-500 mg bid	3000 mg, bid	6-12 h	Inactive	Kidney
Chlorpropamide	100 mg	750 mg (500 mg in elderly)	60 h	Active or unchanged	Kidney
Tolazamide	100 mg	1000 mg	12-24 h	Inactive	Kidney
Glipizide	5 mg	40 mg	12-24 h	Inactive	Kidney 80 % Feces 20 %
Glipizide ER	5 mg	20 mg	>24 h	Inactive	Kidney 80 % Feces 20 %
Glyburide	2.5 mg	20 mg	16-24 h	Inactive or weakly active	Kidney 50 % Feces 50 %
Micronized glyburide	1.5 mg	12 mg	12-24 h	Inactive or weakly active	Kidney 50 % Feces 50 %
Glimepiride	1 mg	8 mg	24 h	Inactive or weakly active	Kidney 60 % Feces 40 %

## 2- مجموعة meglitinide:

**Repaglinide (novonorm)** يعمل بألية مشابهة لأدوية السلفونيل يوريا حيث يمتلك ثلاث مواقع ارتباط على قنوات البوتاسيوم K اثنان منها مشتركة مع السلفونيل يوريا وواحدة مختلفة.



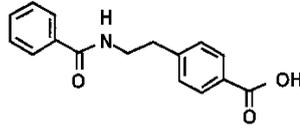
يمتلك زمن بدء فعل سريع ويصل إلى ذروة تأثيره خلال ساعة من إعطائه و يستمر فعله من 7.4 ساعات. يستقلب بأنزيمات CYP3A4 الكبدية وعمره النصفى حوالي الساعة. وبسبب سرعة بدء فعله فهو يعطى للسيطرة على ارتفاع الغلوكوز التالي للوجبات حيث يعطى مباشرة قبل الطعام بجرعة 4.0.25مغ و جرعة قصوى 16مغ في اليوم. يزداد خطر حدوث انخفاض سكر الدم إذا تم إلغاء الوجبة أو تأخيرها أو عند احتوائها كميات غير كافية من السكريات. يعطى بحذر لمرضى الكلية و الكبد. يعطى لوحده أو بالمشاركة مع البيغوانيدات.

ينقص التأثير الخافض للسكر مع أدوية مثل: rifampicin و phenobarbital و phenytoin و carbamazepine التي تحرض الأنزيمات الكبدية ويزداد التأثير الخافض للسكر مع أدوية مثل: Erythromycin و clarithromycin و fluconazole و ketoconazole التي تثبط الأنزيمات الكبدية.

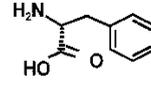
### 3- مشتقات دفينيل ألانين:

**Nateglinide**: يحرض تحرر سريع جدًا ومؤقت للأنسولين من خلايا بيتا عن طريق إغلاق قنوات البوتاسيوم K الحساسة للATP. يعطى لوحده أو بالمشاركة مع الميتفورمين. يعطى مباشرة قبل الوجبة ويمتص خلال 20 دقيقة بعد الإغذاء الفموي و يبلغ

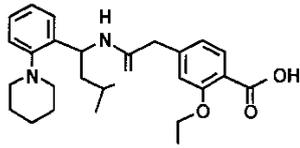
ذروة تراكيزه خلال أقل من ساعة وزمن فعله 4 ساعات. يستقلب بأنزيمات CYP3A4 و CYP2C9 الكبدية وعمره النصفى حوالي الساعة. يعتبر الأقل إحداثاً لحوادث نقص سكر الدم و يعتبر آمناً عند مرضى الكلية.



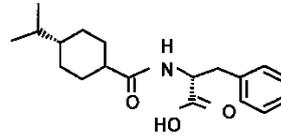
Meglitinide



D-phenylalanine



Repaglinide



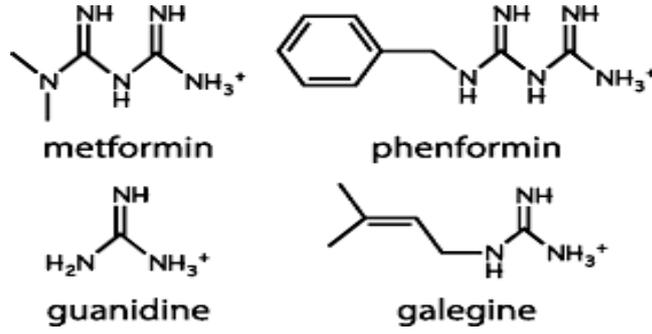
Nateglinide

## ثانياً: مركبات البيغوانيد Biguanides:

\*لمحة تاريخية: تاريخياً كان نبات ال Galega Officinalis يستخدم في أوروبا كعلاج تقليدي لمرض السكري. وقد تبين أن المكون الفعال في النبات وهو **الغالجين** (Isoamylenequanidine) مسؤولاً أيضاً عن التأثيرات السامة والتي تسببت بوفاة الحيوانات العاشبة. في عام 1918م تم اكتشاف أن الغوانيديين بحد ذاته يمتلك خواص خافضة لسكر الدم عند الحيوانات ولكنه كان ساماً جداً للاستخدام العلاجي. في عام 1950م وجد بأن **Phenformin** يمتلك خواص مضادة للسكري وسوق في الولايات المتحدة الأمريكية حتى عام 1977م تاريخ سحبه من السوق لتسببه بوفاة بعض المرضى نتيجة الحمض الكيتوني. تم إدخال الميتفورمين في العام 1995م بعد أن سجلت فعاليته وأمان استخدامه خلال عقود طويلة.

**Metformin**: ينقص غلوكوز الدم الصيامي و الارتفاع التالي للوجبات.حيث:

- يثبط الاصطناع الجديد للغلوكوز في الكبد والكلية
- ينبه قبط الغلوكوز من قبل العضلات المخططة و الأنسجة الأخرى
- يبطئ امتصاص الغلوكوز من السبيل المعدي المعوي
- ينقص من التراكيز البلاسمية للغلوكاجون



الأسماء التجارية للميتفورمين:

Diabex, Diabex XR\*, Diaformin, Diaformin XR\*, Formet,  
GenepharmMetFoRMin ,Genrx metformin, Glucohexal, Glucohexal  
1000,\*Glucomet, Glucophage, Metex XR\*, Metforbell, Metformin  
XR

عمره النصفى 3.15 ساعات ويطرح كلياً دون استقلاب. يخرب الاستقلاب الكبدي لحمض اللبن. ينقص الميتفورمين من إنتاج الأنسولين الداخلي عند المرضى المقاومين للأنسولين من خلال زيادة حساسية الأنسجة له ولا يسبب زيادة في الوزن كمركبات السلفونيل يوريا و لذلك يعتبر مفضلاً لدى مرضى النمط الثاني البدينين و قد يسبب قهم و يحرض نقصان الوزن. يقلل الميتفورمين من خطر الإصابة بالسكري عند الشباب البدينين ذوي الخطر العالي. يستخدم لخفض السكر بجرعة بدئية 500مغ في اليوم قد تصل إلى 2.55غ يومياً.

يستخدم أيضاً لعلاج العقم عند النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات PCO والمترافق مع حدوث مقاومة للأنسولين. التأثيرات الجانبية: غثيان واسهال، حماض لبني عند مرضى الكلية والكبد والكحوليين.

### ثالثاً : مجموعة الغليتازون أو Thiazolidinediones:

\*أول مثال عن مركبات هذه المجموعة والذي عرف بفعاليتها الخافضة للسكر هو Ciglitazone وقد تم اكتشافه مصادفة، في حين أن أول دواء مسوق هو Troglitazone الذي أدخل عام 1997م في الولايات المتحدة الأمريكية ليعاد ويسحب

من الاسواق في العام 2000م نتيجة سميته الكبدية والكلوية وذلك نتيجة امتلاكه لمستقلبات تفاعلية من تمط الكينون والتي تمتلك تأثيراً سميّاً على الكبد. تم فيما بعد تسويق

مركبين وهما: **Rosiglitazone (Avandia)** و **Pioglitazone (Actos)**

تزيد هذه الأدوية من حساسية النسيج للأنسولين عن طريق زيادة حساسية مستقبلات

PPAR- $\gamma$

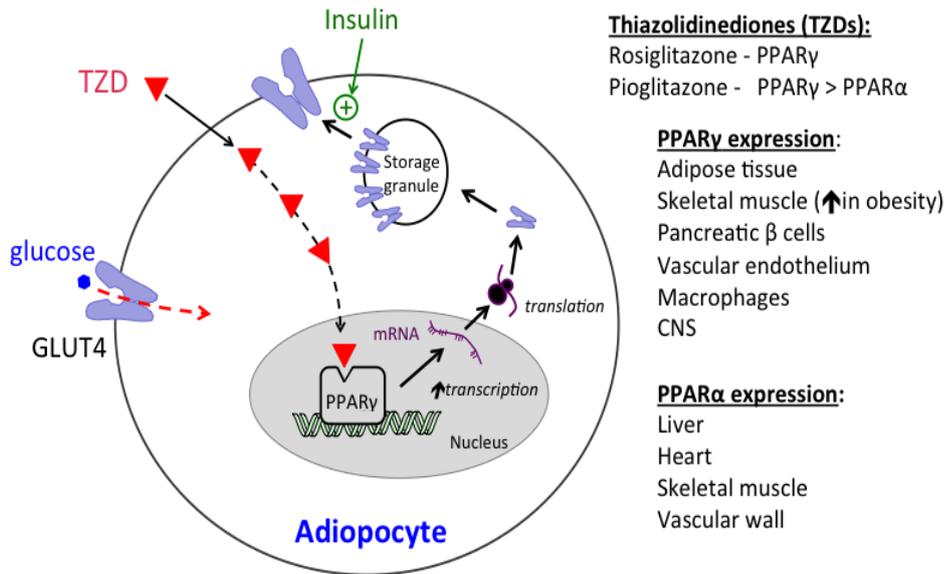
peroxisome proliferator-activated receptor gamma التي تنظم انتساخ

الجينات المشفرة للبروتينات المسؤولة عن استقلاب الدسم والبروتينات. وهي تزيد من قبط

الغلوكوز من قبل العضلات و النسيج الشحمية (عن طريق زيادة GLUT4). تنشط أيضاً

الاصطناع الكبدي للجلوكوز و لها تأثير على استقلاب الدسم وتوزع الشحوم في

الجسم.



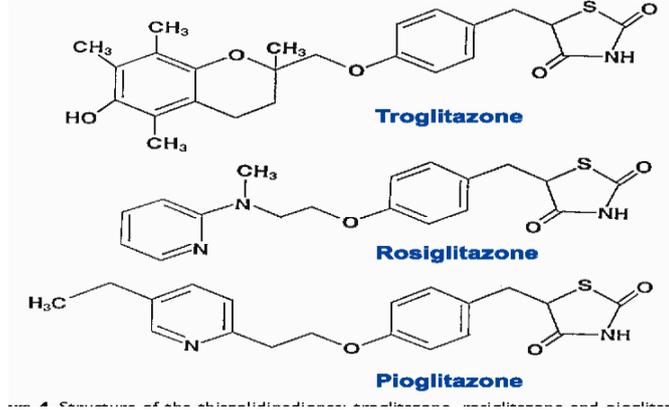
تستخدم هذه الأدوية لوحدها أو مع خافضات سكر الدم الفموية الأخرى كالميتفورمين وهي تقلل من حدوث السكري عند المرضى ذوي الخطر العالي. لا تسبب حدوث نقص سكر الدم عندما تعطى لوحدها.

\*التأثيرات الجانبية: حدوث احتباس للسوائل وفقر دم ووذمة وقد تزيد من خطر حدوث فشل القلب وتعرض النساء المعالجات بالغلبيتازونات لخطر أكبر لحدوث كسور في العظام.

ينشط البيوغلتيانز أنزيمات Cyp450 وخاصة الايزوفورم 3A4 فيقلل بذلك من تراكيز الادوية المستقبلية بهذه الأنزيمات مثل موانع الحمل الفموية و السيكلوسبورينات.

يملك **Pioglitazone** مستقبلات فعالة تساهم في الفعالية الحيوية للمركب في حين لا يملك **Rosiglitazone** مثل هذه المستقبلات.

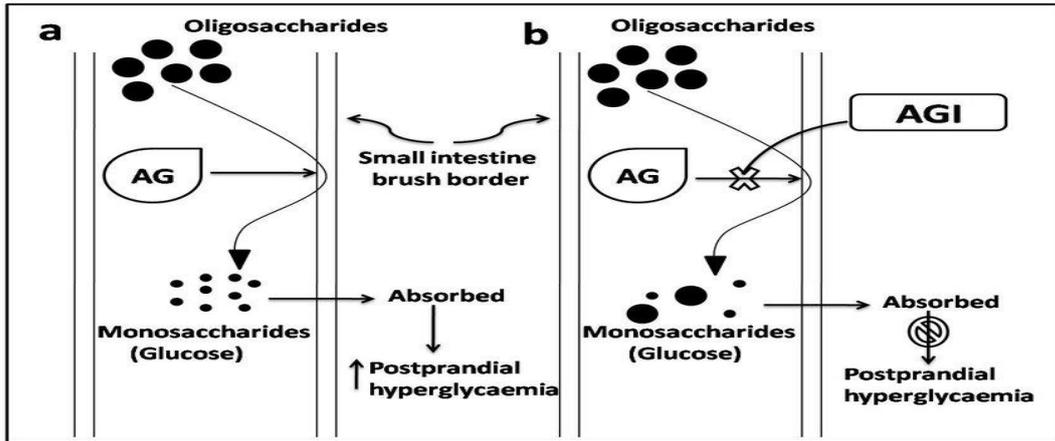
هناك دواء **Saroglitazar** من مجموعة الغيتاراز المشابهة لمجموعة الغليتازون يفعل كل من  $PPAR\alpha$  و  $PPAR\gamma$  يخفض الشحوم أيضاً و أقل إحداثاً للوزمة.



#### رابعاً: مثبطات ألفا غلوكوزيداز **$\alpha$ -Glucosidase Inhibitors**:

\*أول مشتق دخل في العلاج كان مركب **Acarbose** (Glucobay) وهو عبارة عن سكريد كاذب اسمه **Acarviosine** وبقية **Maltose**.

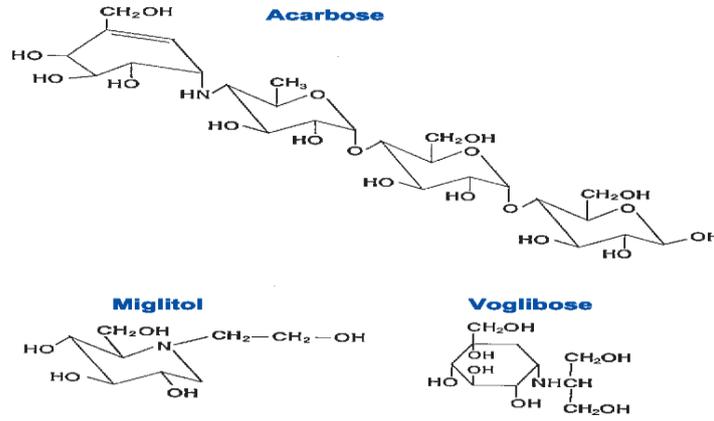
تضم **Acarbose** و **miglitol** (أقوى بـ6مرات من **Acarbose**) و **Voglibose**



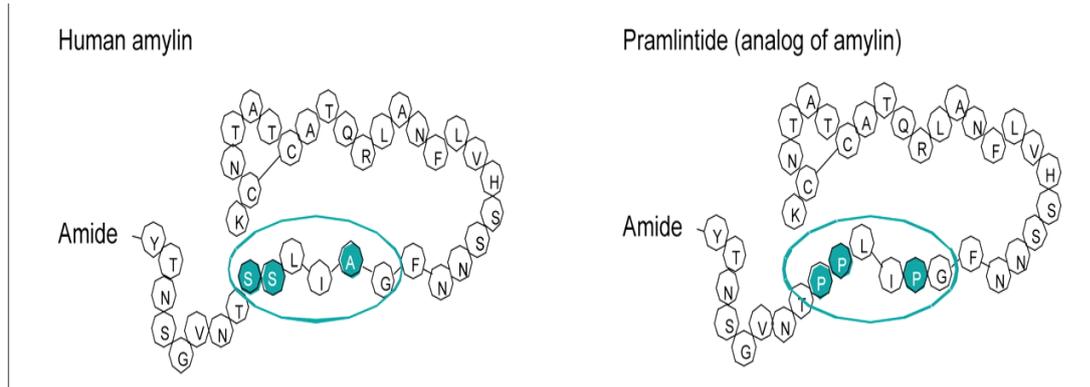
تعمل هذه الأدوية على مستوى الأمعاء لتنشيط أنزيم ألفا غلوكوزيداز المسؤول عن انقلاب عديدات السكاريد والنشاء والأوليغوسكاريد إلى وحيدات سكاريد منتقلة إلى مجرى الدم وبسبب إبطاء الامتصاص يقل ارتفاع سكر الدم بعد الوجبات. لاتملك تأثيراً على سكر الدم

الصيامي. تستخدم لوحدها أو مع خافضات سكر الدم الفموية الأخرى و تؤخذ مباشرة قبل الوجبات وتقلل من خطر الإصابة بالسكري عند مرضى الخطورة العالية و تقلل كذلك من أخطار الأمراض القلبية الوعائية وارتفاع ضغط الدم.

\*التأثيرات الجانبية: تطبل البطن، اسهال، وألم بطني بسبب زيادة عملية تخمر الكربوهيدرات غير الممتصة من قل البكتيريا في الكولون. عند حدوث نقص سكر الدم يعالج المريض بإعطاء **الدكستروز (سكر أحادي)** وليس السكروز.



### خامساً : **Pramlintide** :



هو **مضاهى صناعي** حقيقي للأميلين المنتج من البنكرياس ويستعمل قبل الوجبات لخفض سكر الدم عند مرضى النمطين الأول والثاني. يساهم الأميلين في تنظيم السكر من خلال تثبيط تحرر الغلوكاجون وإبطاء الافراغ المعوي وإنقاص الشهية. يمتص بسرعة بعد حقنه تحت الجلد ويمتلك زمن فعل قصير. يجب تخفيض جرعة الأنسولين سريع التأثير عندما يستعمل بالمشاركة معها. يمكن أن يسبب نقص في سكر الدم واضطرابات معدية معوية.

## سادساً: شادات مستقبلات GLP-1:

ينتمي (glucagon-like polypeptide-1 GLP-1) إلى عائلة الانكريتينات المفرزة من الخلايا الغدية في البطانة المعوية بالاستجابة للطعام. تزيد الانكريتينات من تحرر الأنسولين المحرض بالغلوكوز وتؤخر الافراغ المعدي وتنشط تحرر الغلوكاجون وتنقص الشهية.

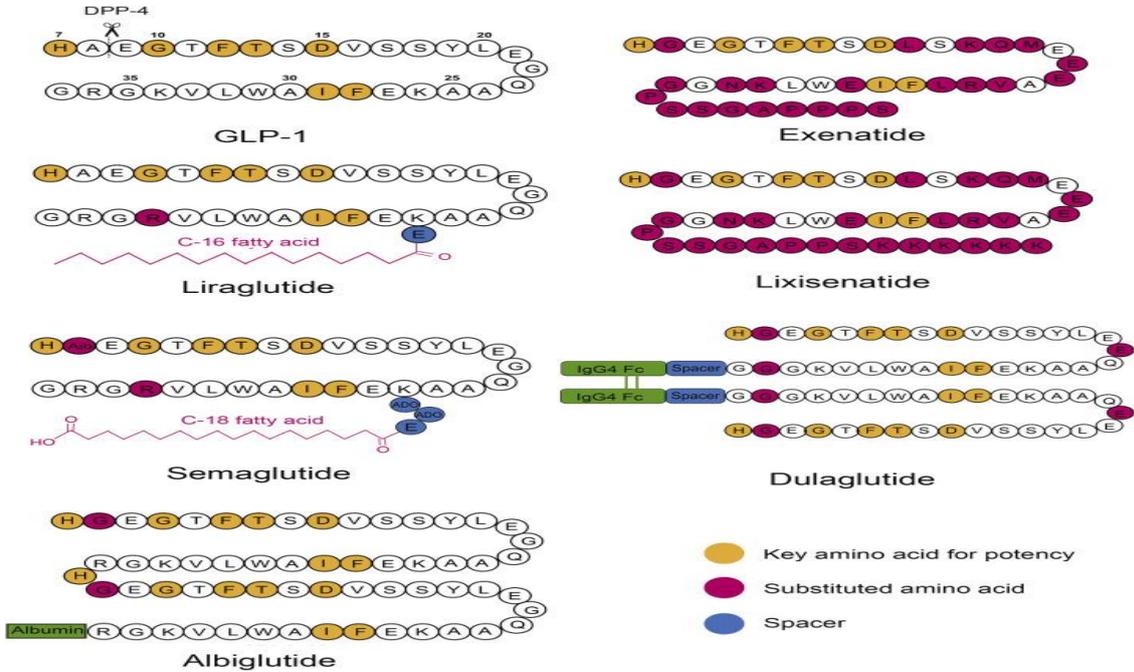
يقل تحرر GLP-1 بعد الوجبات عند مرضى النمط الثاني.

**Liraglutide** (victoza,saxenda) و **Exenatide**(byetta,bydureon)

و **Lixisenatide** و **Albiglutide** و **Semaglutide**(ozempic,rybelsus) وهي

مضاهئات صناعية ل GLP-1 تعطى حقناً تحت الجلد SC لمرضى النمط الثاني المعالجين بالميتفورمين أو الميتفورمين مع السلفونيل يوريا الذين لم يضبط لديهم السكر بالشكل المطلوب.

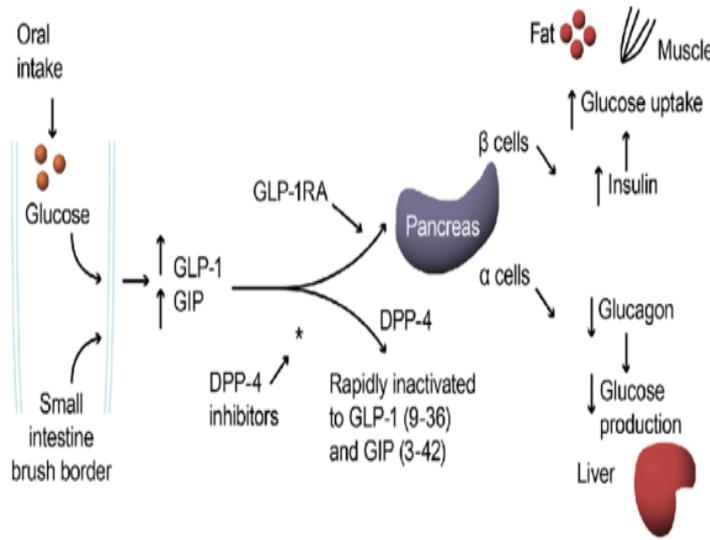
التأثيرات الجانبية: فقدان الوزن ربما بسبب التأثيرات المعوية (اسهال و اقياء) وإنقاص الشهية. وقد تسبب نقصان سكر الدم عند مشاركتها مع السلفونيل يوريا. قد تؤدي في حالات نادرة إلى حدوث التهاب بنكرياس تخري ممي.



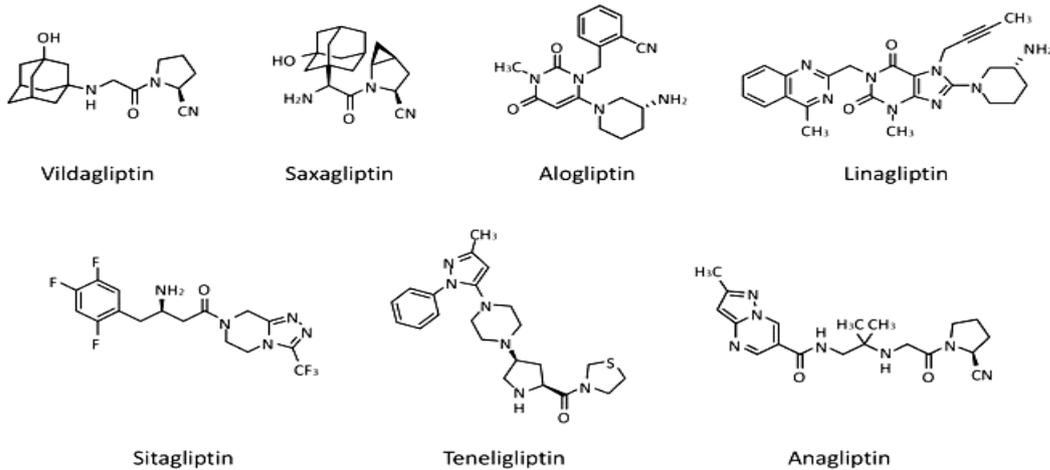
## سابعاً: مثبطات دي بيتيديل بيبتيدياز 4 (DPP-4 Inhibitors):

**linagliptin(Tradjenta) و (Onglyza)saxagliptin و (Januvia)Sitagliptin و (Galvus)vildagliptin و Gosogliptin و Gemigliptin**

تثبط هذه الأدوية DPP-4 المخرب للأنكريتينات وتزيد من تراكيز GLP-1 و GIP الدموية مما يزيد من تحرر الأنسولين وينقص من الغلوكاجون. تؤخر هذه الأدوية أيضًا الإفراغ المعوي وتقلل الشهية. تعطى لعلاج النمط الثاني لوحدها أو بالمشاركة مع الأدوية الأخرى الخافضة للسكر. تزيد هذه الأدوية من خطر الإصابة بانتانات الطرق التنفسية والانتانات البولية.

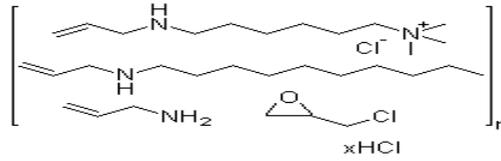


تمثل الصورة أعلاها آلية تأثير كل من مثبطات DPP4 وشادات GLP1



**ثامنًا: الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية Bile Acid Sequestrants:**

**Colesevelam**: لم تعرف بالضبط الآلية الخافضة للسكر لهذا الدواء ولكن يعرف بتأثيره على استقلاب الكوليسترول والغلوكوز. يعطى فمويًا مرة أو مرتين يوميًا. تأثيراتها الجانبية تطبل البطن و سوء هضم وامساك. يثبط هذا الدواء امتصاص العديد من الأدوية كالفيتامينات المنحلة في الدسم والجليبوريد والليفوتيروكسين ومانعات الحمل الفموية. لايعطى للمرضى الذين يعانون من ارتفاع TG أو الذين عانوا من التهاب البنكرياس أو اضطرابات معدية معوية.



### تاسعًا: مثبطات SGLT2 (Gliflozins):

تحصر نواقل إعادة امتصاص صوديوم غلوكوز المشتركة في الأنبوب الكلوي الداني مما يؤدي إلى زيادة طرح الغلوكوز وحدوث بيلة سكرية. ومن أمثلة هذه الأدوية كاناغليفلوزين (Invokana)، وداباغليفلوزين (Farxiga)، وإمباغليفلوزين (Jardiance). وتمتلك إضافة لتأثيراتها الخافضة للسكر تأثيرات أخرى تتضمن:

- ✓ انقاص الوزن وحجم البلاسما
- ✓ انقاص الخطورة القلبية الوعائية
- ✓ زيادة الفعالية الادرارية
- ✓ تحسين الوظيفة الكلوية
- ✓ تنظيم الاستقلاب القلبي
- ✓ الحفاظ على صحة الأوعية الدموية

وتتضمن الآثار الجانبية المحتملة:

- خطر البتر (كاناغليفلوزين)
- خطر الإصابة بكسور العظام (كاناغليفلوزين)
- خطر الغنغرينا

- عدوى الخميرة المهبلية
- التهاب المسالك البولية
- انخفاض ضغط الدم
- ارتفاع الكوليسترول

وفي هذه المجموعة سنسهب في شرحنا لاحقاً عما تم اكتشافه حديثاً عنها وعن دورها في علاج مرض السكري.

أدوية أخرى بالإضافة إلى أدوية السكري، فإن الطبيب قد يصف أدوية ضغط الدم وخفض الكوليسترول وكذلك جرعة منخفضة من العلاج بالأسبرين للمساعدة على منع الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

## العلاج بالأنسولين:

يحتاج بعض المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 إلى الأنسولين. كان الأنسولين يستخدم في الماضي كملاد أخير. لكن يمكن أن يصفه الطبيب للمرضى في الوقت الحالي في مرحلة مبكرة عند عدم الوصول إلى أهداف مستويات نسبة السكر في الدم من خلال تغييرات نمط الحياة وأدوية أخرى. الأنسولين عبارة عن عديد بيتيد يتألف من سلسلتين من الأحماض الأمينية: السلسلة A والسلسلة B واللتين ترتبطان مع بعضهما بروابط ثنائية الكبريت. يصطنع الأنسولين في الجسم على هيئة طليعة أنسولين تدعى البيبتيد C. يختلف الأنسولين البشري عن أنسولين البقر والخنازير ببعض الأحماض الأمينية، ويمارس عمله عبر ارتباطه بمستقبلاته. تختلف أنواع الأنسولين المتنوعة باختلاف سرعة بدء مفعولها ومدة استمرار تأثيرها. فالأنسولين طويل المفعول، على سبيل المثال، مصمم للعمل طوال الليل أو طوال اليوم للحفاظ على استقرار مستويات السكر في الدم. ويمكن استخدام الأنسولين قصير المفعول في وقت تناول الطعام. وقد يتغير نوع الأنسولين وجرعته ومواعيده تبعاً لمدى استقرار مستويات السكر في الدم. وتؤخذ معظم أنواع الأنسولين عن طريق الحقن.

## Types of insulin

Type of Insulin & Brand Names	Onset	Peak	Duration	Role in Blood Sugar Management
<b>Rapid-Acting</b>				
Lispro	15-30 min.	30-90 min	3-5 hours	Covers insulin needs for meals eaten at the same time as the injection.
Aspart	10-20 min.	40-50 min.	3-5 hours	
Glulisine	20-30 min.	30-90 min.	1-2½ hours	
<b>Short-Acting</b>				
Regular	30 min- 60 min	2-5 hours	5-8 hours	Covers insulin needs for meals eaten within 30-60 minutes
<b>Intermediate-Acting</b>				
NPH (N)	1-2 hours	4-12 hours	18-24 hours	Covers insulin needs for about half the day or overnight.

تشمل الآثار الجانبية للأنسولين خطر:

- 1- انخفاض نسبة السكر في الدم (نقص سكر الدم)
- 2- الحمض الكيتوني السكري
- 3- ارتفاع نسبة الدهون الثلاثية.

### جراحة إنقاص الوزن:

تعمل جراحة إنقاص الوزن على تغيير شكل الجهاز الهضمي ووظيفته. يمكن أن تساعد هذه الجراحة على إنقاص الوزن وإدارة داء السكري من النوع الثاني وغير ذلك من الحالات المرضية المرتبطة بالسمنة. هناك العديد من أنواع العمليات الجراحية، لكن جميعها يساعد على إنقاص الوزن عن طريق الحد من كمية الطعام التي يمكن تناولها. وهناك بعض الإجراءات التي يمكنها أيضاً أن تحد من كمية العناصر الغذائية التي يمكن للجسم امتصاصها.

وينبغي العلم أن جراحة إنقاص الوزن مجرد جزء واحد من أجزاء خطة علاجية شاملة. وسيضمن العلاج أيضاً إرشادات للنظام الغذائي والمكملات الغذائية وممارسة التمارين الرياضية ورعاية الصحة العقلية. وبوجه عام، قد تمثل جراحة إنقاص الوزن خياراً ممكناً للبالغين المصابين بداء السكري من النوع الثاني ويبلغ مؤشر كتلة الجسم لديهم 35 أو أعلى. مؤشر كتلة الجسم هو صيغة تستخدم الوزن والطول لتقدير الدهون الموجودة في الجسم. وبناءً على حدة داء السكري أو

الحالات المرضية المصاحبة له، قد تكون الجراحة خياراً ممكناً للأشخاص الذين يبلغ مؤشر كتلة الجسم لديهم أقل من 35.

تتطلب جراحة إنقاص الوزن التزاماً مدى الحياة بالتغييرات التي طرأت على أنماط الحياة. ومن الآثار الجانبية على المدى الطويل حالات نقص التغذية وهشاشة العظام.

## الحمل:

من المرجح أن تحتاج السيدات المصابات بداء السكري من النوع الثاني إلى تغيير خططهن العلاجية والالتزام بالنظم الغذائية التي تخضع فيها الكربوهيدرات لسيطرة كبيرة. وتحتاج العديد من السيدات إلى العلاج بالأنسولين أثناء الحمل وقد يحتجن إلى التوقف عن العلاجات الأخرى مثل أدوية ضغط الدم.

فخلال فترة الحمل تزيد احتمالية الإصابة باعتلال الشبكية السكري أو تفاقمه. إذا كانت المرأة حاملاً أو تخطط للحمل، فلا بد من زيارة طبيب عيون كل ثلاثة أشهر من الحمل وبعد عام واحد من الولادة أو كما ينصحها الطبيب.

## علامات اضطراب:

تمثل مراقبة مستويات السكر في الدم بانتظام أمراً مهماً لتجنب المضاعفات الشديدة. والانتباه أيضاً إلى العلامات والأعراض التي قد تشير إلى عدم انتظام مستويات السكر في الدم، وإلى الحاجة إلى تلقى رعاية فورية:

● ارتفاع مستوى سكر الدم (فرط سكر الدم): يمكن أن يؤدي تناول أطعمة معينة أو الكثير من الطعام، أو المرض، أو عدم تناول الأدوية في التوقيت المناسب إلى ارتفاع نسبة السكر في الدم. وتتضمن العلامات والأعراض ما يلي:

- كثرة التبول
- زيادة العطش
- جفاف الفم

- تَعَيُّمُ الرؤية
- الإرهاق
- الصداع

● **متلازمة فرط الأسمولية اللاكتونوني مع فرط سكر الدم:** في هذه الحالة التي تهدد الحياة، تكون قراءة سكر الدم أعلى من 600 ملغم/دل (33.3 مللي مول/لتر). وقد تزداد احتمالية الإصابة بمتلازمة فرط الأسمولية اللاكتونوني مع فرط سكر الدم إذا كان المريض مصاباً بعدوى، أو لا يتناول الأدوية كما وصفها له الطبيب، أو يتناول ستيرويديدات أو أدوية معينة تسبب التبول المتكرر. وتتضمن العلامات والأعراض ما يلي:

- جفاف الفم
- العطش الشديد
- التُّعَاس
- التشوُّش
- البول الداكن
- النوبات الصرعية

● **الحماض الكيتوني السكري:** تحدث الإصابة بالحماض الكيتوني السكري عندما يؤدي نقص الأنسولين إلى تكسير الدهون في الجسم للحصول على الطاقة بدلاً من تكسير السكر. وينتج عن ذلك تراكم أحماض تسمى الكيتونات في مجرى الدم. وتتضمن أسباب الإصابة بالحماض الكيتوني السكري بعض الأمراض، والحمل، والصدمات، والأدوية، بما في ذلك أدوية السكري المسماة مثبطات SGLT2.

وعلى الرغم من أن الحماض الكيتوني السكري عادةً ما يكون أقل حدة في حالات السكري من النوع الثاني، إلا أن سمية الأحماض يمكنها أن تهدد الحياة. وبالإضافة إلى علامات وأعراض نقص سكر الدم، مثل كثرة التبول وزيادة العطش، قد يؤدي الحماض الكيتوني إلى:

- الغثيان
- القيء

- ألم في البطن
- ضيق النَّفْس
- نفس له رائحة الفاكهة

● **انخفاض سكر الدم:** إذا انخفض مستوى السكر في الدم عن المعدل المستهدف، فينتج عن ذلك حالة تُعرف باسم نقص سكر الدم. ومن الممكن أن ينخفض مستوى السكر في الدم لأسباب كثيرة، مثل عدم تناول وجبة، أو تناول كمية زائدة من الدواء المعتاد عن غير قصد، أو ممارسة النشاط البدني بمعدل أكثر من المعتاد. وتتضمَّن العلامات والأعراض ما يلي:

- التعرُّق
- الارتجاف
- الضعف
- الجوع
- سهولة الاستثارة
- الدوخة
- الصداع
- تَعَيُّم الرؤية
- خفقان القلب
- تداخل الكلام
- النُّعاس
- التشوُّش

في حال ظهور علامات أو أعراض تدل على انخفاض نسبة السكر في الدم، فشرب أو تناول شيئاً يمكنه أن يرفع مستوى السكر في الدم بسرعة، مثل عصير الفاكهة أو أقراص الجلوكوز أو الحلوى الصلبة أو أي مصدر آخر للسكر. ثم إعادة اختبار سكر الدم خلال 15 دقيقة. وإذا لم تكن قد وصلت إلى المعدل المطلوب بعد، فلا بد من تكرار تناول السكر. وتناول وجبة بعد عودة مستوى السكر إلى وضعه الطبيعي.

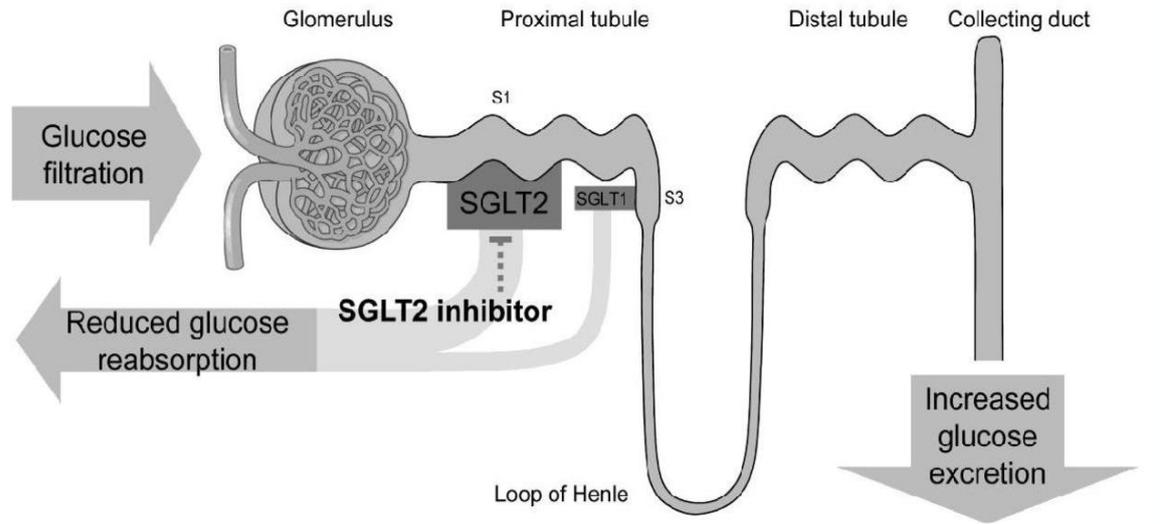
وفي حال فقدان الوعي، سيحتاج المريض إلى تلقي حقنة طارئة من الغلوكاجون، وهو هرمون يحفز إفراز السكر في الدم.

## مثبطات SGLT2 و دورها في علاج الداء السكري:

كان معدل الانتشار الإجمالي التقديري لمرض السكري من النوع الثاني في الولايات المتحدة في الفترة 2011-2012 يبلغ 14.3%، وكان معدل الانتشار التقديري لحالة ما قبل السكري 38% وهو ما يدل على شدة عبء المرض، الذي استمر بالازدياد على مدى الثلاثين عاماً الماضية.

إن مرض السكري هو مرض تطوري يتطلب تدخل عدة أدوية للحفاظ على مستوى سكر الدم. إن مثبطات ناقلات الصوديوم-غلوكوز 2 (SGLT2) هي أحدث فئة من العوامل المضادة لفرط سكر الدم التي حصلت على موافقة منظمة الغذاء والدواء (FDA). مثبطات SGLT2 هي أدوية لديها آلية عمل فريدة من نوعها والتي تخفض الغلوكوز غير المعتمد على الأنسولين، وبالنظر إلى النتائج الأخيرة بشأن الفعالية والفوائد فرضت هذه الأدوية بسرعة دورها في علاج مرض السكري، لاسيما في مرضى السكري نمط 2 غير المستعدين للبدء بالعلاج بالأنسولين. تعمل مثبطات SGLT2 من خلال آلية جديدة لتقليل إعادة امتصاص الغلوكوز الكلوي الأنبوبي، مما يؤدي إلى انخفاض مستوى الغلوكوز في الدم دون تحفيز إفراز الأنسولين. قد تشمل الفوائد الأخرى التأثيرات الإيجابية على ضغط الدم والوزن. قد تكون مثبطات SGLT2 خيار آخر للمرضى المحتاجين لخافض سكر إضافي ولدى أولئك الذين لديهم خصائص مقبولة لعوامل الخطر. بالإضافة إلى وجود بعض الفوائد الإيجابية لهذه الأدوية بمجال القلب والأوعية الدموية. إلا أن هناك ما يبرر إجراء المزيد من البحوث بشأن النتائج طويلة الأمد لدى الأشخاص الذين يأخذون مثبطات SGLT2.

**فيزيولوجيا مثبط SGLT2 :**



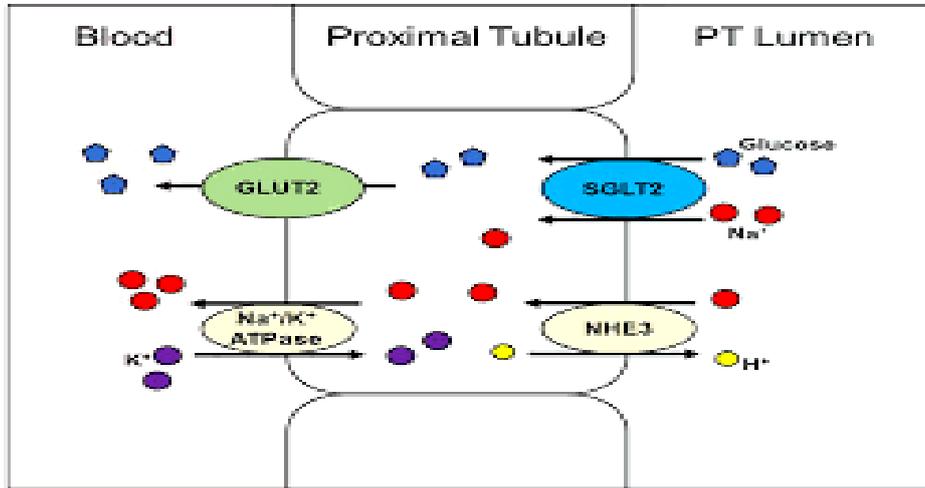
تمت دراسة الجلوكوز لأكثر من 150 عام باستخدام المستخلص النباتي فلوريدين الذي تم تحديده لاحقاً على أنه مثبط غير محدد لبروتينات ناقل الجلوكوز الصوديوم (SGLT) وتم تحديد عدة أنواع من بروتينات SGLT منذ ذلك الحين. تعمل هذه البروتينات بشكل مستقل عن الأنسولين. SGLT1 و SGLT2 هما أشهر النواقل المشاركة للجلوكوز و الصوديوم في هذه العائلة. تعمل مثبطات SGLT2 من خلال آلية جديدة للحد من إعادة امتصاص الجلوكوز الكلوي، مما ينتج انخفاضاً في جلوكوز الدم دون تحفيز إطلاق الأنسولين. وقد تشمل الفوائد الأخرى تأثيرات مفضلة على ضغط الدم والوزن. تعمل هذه البروتينات بشكل مستقل عن الأنسولين.

لوحظ أن تثبيط هذه البروتينات يؤدي إلى تغييرات تؤدي إلى تحسين استقلاب الكربوهيدرات بشكل مؤات وتحسين التمثيل الغذائي للسكريات، وبالتالي تصبح مفهوماً جديداً لعلاج مرض السكري.

إن بروتينات ناقلات الصوديوم-جلوكوز 1 (SGLT1) هي بروتينات عالية الارتباط، ومنخفضة القدرة على نقل الجلوكوز. ويتم التعبير عنها بالأعضاء الدقيقة فضلاً عن الأنابيب القريبة من الكليتين. وقد يؤدي كبح SGLT1 إلى مضاعفات معوية، بما في ذلك الإسهال الشديد. إن البروتينات SGLT1 في الأنبوب المعوج القريب من الكليتين مسؤولة عن أقل من 10% من إعادة امتصاص الجلوكوز. لا يزال دور بروتينات SGLT1 في الأمعاء غير مدروس ولكن قد يلعب دوراً كما لوحظ من أدلة المثبطات المزدوجة.

**SGLT2** هو بروتين النقل الرئيسي ويزيد إعادة امتصاص الجلوكوز من الرشاحة الكلوية وإعادتها للدوران الدموي، يتم التعبير عن بروتينات ناقلات الصوديوم-جلوكوز 2

SGLT2 بشكل رئيسي في الكليتين في الخلايا الظهارية المبطنة للجزء الأول من النبيب المعوج القريب. وتشكل هذه الناقلات هدفاً مثالياً لعلاج مرض السكري لأنها مسؤولة عن ما يقارب 90% من إعادة امتصاص الجلوكوز الراشحة، عن طريق تثبيط SGLT2، تمنع الغليفلوزينات الكليتين من استرداد الجلوكوز أثناء الترشيح الكبيبي وبالتالي تخفض مستوى الجلوكوز في الدم وتزيد إطراح الجلوكوز في البول (بييلة سكرية). تتوافق العتبة الكلوية الطبيعية لإعادة امتصاص الجلوكوز مع تركيز الجلوكوز في الدم البالغ 180 ملغ / دل. وعند المرضى الذين يعانون من السكري نمط 2، يمكن أن تزيد هذه العتبة ويمكن أن يكون التعبير عن SGLT2 مرتفعاً مما يسبب استجابة سيئة تؤدي إلى تفاقم فرط سكر الدم. ومن الممكن أن يؤدي الكبح الانتقائي لمثبطات SGLT2 إلى خفض هذه العتبة إلى ما يتراوح بين 40-120 ملغ/دل. وعلى نحو نسبي، فإن الأفراد الذين يعانون من البييلة السكرية الكلوية العائلية (FRG) ، ليس لديهم بروتينات SGLT2 وظيفية، يأتون بحالة بييلة سكرية حتى مع مستويات جلوكوز دم طبيعية. ونادراً ما يعاني الأفراد المصابون بالبييلة السكرية العائلية من نقص ضغط الدم أو نقص سكر الدم مما يوحي بسلامة استخدام المثبطات SGLT2 على المدينين القصير والطويل.



يعتمد تأثيرها على تركيز جلوكوز الدم وعلى وظيفة الكلية (تسمى غليفلوزينات GLIFLOZINS) تقلل من فرط سكر الدم عن طريق تخفيض عتبة الجلوكوز الكلوي وبالتالي زيادة إفراز الجلوكوز البولي

**مثبطات SGLT2 الانتقائية الحالية :**

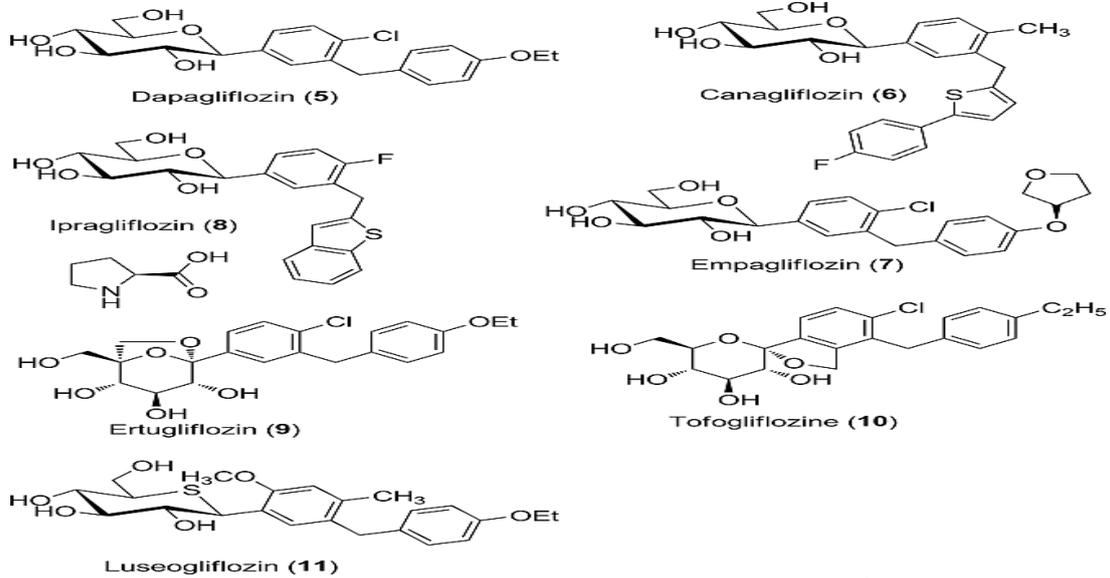
تمت الموافقة على حفنة من مثبطات SGLT2 لعلاج مرض السكري من النوع 2 والتي تخضع حالياً لتجارب سريرية. يوجد حالياً ثلاثة مثبطات انتقائية SGLT2 معتمدة من إدارة الغذاء والدواء (FDA) للعلاج أحادي وثنائي وثلاثي: canagliflozin (Invokana®) و dapagliflozin (Farxiga®) و empagliflozin (Jardiance®). بالإضافة إلى ذلك يوجد العديد من المركبات المماثلة الأخرى قيد الإعداد قد تتم الموافقة عليها في المستقبل القريب. من بين الأدوية الثلاثة المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء ، يمتلك إمباغليفلوزين أكبر انتقائية لـ SGLT2 مقارنة بـ SGLT1 ، بينما كان كاناجليفلوزين هو الأقل انتقائية. كما وافقت FDA على 4 أدوية مركبة:

كاناغليفلوزين/ميتفورمين (إنفوكاميت) (canagliflozin / metformin (Invokamet®))

داباغليفلوزين/ميتفورمين (سيفدوكسر) (dapagliflozin / metformin (Xigduo XR®))

إمباغليفلوزين/ميتفورمين (غليكسامبي) (empagliflozin / metformin (Synjardy®))

إمباغليفلوزين/ليناغليبتين (غليكسامبياتيد) (empagliflozin / linagliptin (Glyxambi®))



### الإشكال الصيدلانية:

Dapagliflozin 5-10 ملغ مضغوطات

Canagliflozin 100-300 ملغ مضغوطات

Empagliflozin 10-25 ملغ مضغوطات

## حركية الدواء:

في الدراسات التي أجريت على أشخاص أصحاء و مرضى سكري من النمط 2 تم إعطاؤهم دواء داباغليفلوزين (Dabagliflozin) بجرعة واحدة يومياً من نفس العيار أو جرعات متزايدة أظهرت نتائج موثقة عن حركية الدواء معتمدة على التركيز بأن نصف حياة الدواء حوالي 12-13 ساعة و التركيز الأعظمي في الدم بعد 1-2 ساعة ويرتبط الدواء مع البروتين 86% - 99% بالإضافة إلى أن الدواء يمتص بسرعة و يطرح ببطء عن طريق الكلية بشكل مستقلبات غير فعالة.

	Dapagliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Ertugliflozin
Absorption (Tmax)	2 hours	1.5 hours	1-2 hours	1 hour
Bioavailability	78%	78%	65%	100%
Fraction bound to protein	91%	86%	99%	93.6%
Volume of distribution	118 L	73.8 L	83.5 L	86 L
T <sub>1/2</sub>	12.9 hours	12.4 hours	13.1 hours	17 hours
SGLT2 inhibition IC <sub>50</sub>	1.2 nM	3.1 nM	2.7 nM	0.9 nM
SGLT1 inhibition IC <sub>50</sub>	1400 nM	8300 nM	710 nM	1960 nM
Metabolism	Glucuronidation	Glucuronidation	Glucuronidation	Glucuronidation
Elimination route	21% feces 75% urine	41% feces 54% urine	52% feces 33% urine	41% feces 50% urine

## مؤشرات لاستخدام مثبطات SGLT2 :

تعتبر مفيدة ل :

1. مرضى السمنة وارتفاع الضغط بسبب خصائصه المنقصة للوزن والمضادة لارتفاع الضغط.

2. مرضى الخطر المرتفع للإصابة بانخفاض السكر، يمكنهم الاستفادة باستخدام الميتفورمين مع مثبطات SGLT2 لأن خطر انخفاض سكر الدم مع استخدام هذه المثبطات قليل مقارنة مع الأنسولين والسلفونيل يوريا.

3. لاتستخدم هذه المثبطات لمرضى الوظيفة الكلوية  $GFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  أقل

من 45 مل / دقيقة / 1.73 م 2

قد تكون مفيدة للغاية بغض النظر عن مدة مرض السكري لأن تأثيرها مستقل عن الخلايا B وإفراز الأنسولين. لذلك يمكن استخدامها لدى المرضى الذين يعانون من مرض السكري منذ فترة طويلة بشرط أن تكون وظائف الكلى مقبولة.

## فوائد مثبطات SGLT2 :

### 1-التحكم بمستوى الغلوكوز:

في تحليل للبيانات نشر عام 2014 ، وجد أنه بعد المعالجة لمدة 24 اسبوع بهذه المثبطات لتخفيض HBA1C كانت النتائج أفضل لدى:

\* المرضى الأصغر سناً

\* إصابة حديثة بداء السكري

\* قيم عالية لمشعر كتلة الجسم BMI

\* مستوى HBA1C ومستوى سكر الدم الصيامي.

خطر انخفاض سكر الدم الناتج عن هذه المثبطات يماثل الخطر الناجم عن استخدام الميتفورمين ومثبطات Dpp-4.

وقد تمت ملاحظة أنه عند إضافة مثبطات SGLT2 إلى خافضات السكر الفموية الأخرى أو الأنسولين فإنها تظهر تحكماً أفضل بمستوى سكر الدم.

### 2-آثار استقلابية أخرى:

- خسارة الوزن: يخسر المريض 4-1 كغ خلال 104-18 أسابيع، وتمت ملاحظة أن انخفاض الوزن مرتبط بانخفاض HBA1C خضاب الدم السكري وانخفاض الضغط الانقباضي SBP.

- ضغط الدم: تمت ملاحظة انخفاض الضغط الاعظمي على مستوى الضغط الانقباضي (6.4- mmHg(1.66 منه للانبساطي (3.5-0.88 mmHg). ومن المثير للاهتمام أن مستويات ضغط الدم لمرضى GFR=45 ومرضى GRF=85 كانت نفسها، كما أن المرضى لا يطورون حالة نقص صوديوم دم كما عند استخدام المدرات. تعزى الآثار طويلة الأمد إلى تثبيط جهاز الرينين-أنجيوتنسين وخسارة الوزن.

لوحظ أن انخفاض الضغط ناجم عن المدرات وآثار انخفاض الحجم.  
تعتبر هذه المثبطات مثالية لمرضى السكري نمط 2 الذين يعانون من انخفاض الضغط.

- **الليبيدات:** في حين أن بعض الدراسات لم تظهر أي تأثير على مستوى الشحوم، أظهرت بعضها ارتفاع معتدل بمستوى الكوليسترول LDL و HDL بدون تأثير على مستوى الشحوم الثلاثية أو نسبة HDL/LDL لكن الأهمية السريرية لهذه التغيرات الدهنية بما في الزيادة في LDL غير معروف.

### 3- فوائدها على القلب والأوعية الدموية:

لدى تحليل ل 21 تجربة طبية لداباغليفلوزين لم يكن هناك ما يشير إلى زيادة خطر الإصابة بأعراض قلبية وعائية ضارة كبيرة (MACE) كالدوار والشلل الجزئي مع داباغليفلوزين مقارنةً بمجموعة التحكم الأخرى. بالإضافة إلى ذلك فإن الدراسات التي قيمت مرضى السكري من النوع الثاني الذين كانوا معرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية في المستقبل كان لتثبيط SGLT2 (أي إدارة داباجليفلوزين) تأثيرات أكبر بشكل ملحوظ في تقليل HbA1c (الهيموغلوبين الغليكوزي) ووزن الجسم و SBP (التهاب الصفاق الجرثومي العفوي) دون التأثير سلباً على سلامة القلب والأوعية الدموية (CV اختصار القلب الوعائي) عند مقارنتها بالعلاج الوهمي.

فقد لوحظ في دراسة أجريت أن مثبطات SGLT2 قد أخفضت نسبة وفيات المرضي الذين يعانون من أمراض قلبية وعائية مع نسبة كسر قذفي  $HF < 40\%$ ، كما أنها عكست إمكانية إيجاد زمرة علاجية جديدة لعلاج هذا المرض. آلية التأثير ليست مفهومة بشكل كامل بعد.

واحدة من أهم التجارب ذات النتائج التي نشر عنها خلال العام الماضي كانت دراسة EMPA-REG OUTCOME. شملت الدراسة العشوائية مزدوجة التعمية (هي تجربة تكون معلومات الاختبار فيها والتي يمكن أن تسبب تحيزاً في نتائج الاختبار متكتم عليها ومخفية عن القائم بالفحص (الفاحص) والخاضع له (مريض) غالباً) التي خضعت للتحكم الوهمي 7020 مشارك يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية المؤكدة وأظهرت انخفاضاً نسبياً بنسبة 38 % في خطر الوفاة من أسباب القلب والأوعية الدموية في مجموعة إمباجليفلوزين مقابل مجموعة الدواء الوهمي. سواء كانت هذه النتائج ناتجة عن تحسن نسبة السكر في الدم أم لا فإن السيطرة أو الفوائد

الثانوية لمثبطات SGLT2 كما نوقش أعلاه لا يمكن التكهّن بها إلا في هذه المرحلة وتتطلب مزيداً من التحقيق.

## الأعراض الجانبية لمثبطات SGLT2 والتحذيرات:

أكثر الآثار الجانبية شيوعاً لهذه الأدوية هي التهابات الأعضاء التناسلية. كما يمكن لتركيزات الجلوكوز القابلة للكشف في البول أن تسهل ظهور العدوى الفطرية، كما لوحظ في المرضى الذين يعانون من ارتفاع سكر الدم الحاد مع بيلة سكرية. وقد نرى نفاذ الحجم داخل الأوعية الناجم عن الإدرار البولي التناضحي (حالة مرضية تتمثل بفرط التبول والناجمة عن تواجد مواد مُحددة في الأنابيب الكلوية الصغيرة كالجلوكوز) الناجم عن بول سكري بسبب تثبيط SGLT2. فإن حدوث استنفاد حجم الدم هو أمر محتمل. عادة ما يكون هذا مصحوباً بزيادة عدد مرات التبول والعطش وانخفاض ضغط الدم الانتصابي (هو أحد أشكال ضغط الدم المنخفض، والذي يحدث عند الوقوف من الجلوس أو الاستلقاء) في حالات نادرة.

● عوامل الخطر لنفاذ الحجم داخل الأوعية هي:

1. العمر <75 سنة
  2. معدل الترشيح الكبيبي >60 مل/د/مساحة الجسم
  3. استخدام مدرات العروة (هي مجموعة دوائية من مدرات البول تؤثر على التواء هنلي في الكلية، تستخدم هذه الأدوية لعلاج فرط ضغط الدم والاستسقاء الذي يحدث بسبب فشل القلب الاحتقاني أو القصور الكلوي).
- كانت حالات العدوى الفطرية التناسلية والتهابات المسالك البولية والأعراض الضارة المرتبطة بإدرار البول التناضحي أعلى في التجارب السريرية ولكنها كانت بشكل عام خفيفة إلى معتدلة الشدة وأدت إلى عدد قليل من الترشح.

## مثبطات SGLT2 والحمض الكيتوني (DKA):

في حالة الحمض الكيتوني السكري، يؤدي نقص الأنسولين المطلق إلى تقليل استخدام الجلوكوز وتحسين تحلل الدهون. زيادة الأحماض الدهنية الحرة (FFAs) في الكبد إلى جانب ارتفاع مستويات الجلوكاجون هام لأيض الكربوهيدرات، الذي يعزز أكسدة FFA و إنتاج أجسام الكيتون.

يظهر الكيتوني السكري DKA مع ارتفاع السكر في الدم (الجلوكوز أكبر من 250 مجم / ديسيلتر) وبول سكري وفرط كيتون الدم.

يتضمن Euglycemic DKA (euDKA) الحمض الكيتوني السكري لنسبة السكر في الدم آلية مختلفة. تؤدي الجرعة الكاملة من مثبطات SGLT2 إلى زيادة سريعة في إفراز الجلوكوز في البول، تتراوح من 50-100 غ في اليوم. بسبب انخفاض الجلوكوز بنسبة 25-20 ملغ/دل، تنخفض أيضاً مستويات الأنسولين في البلازما بمقدار (10 pmol/L الصيامي و 60 pmol/L بعد الطعام) مع زيادة تعويضية في مستويات الجلوكاجون. يتسبب هذا التحول في الهرمونات في تثبيط استحداث الجلوكوز في الكبد بالإضافة إلى زيادة إنتاج الجلوكوز الداخلي المنشأ في كل من حالات الصيام والتغذية. الأهم من ذلك، أن تصفية الجلوكوز الكلوية هي ضعف الكمية في حالة euDKA مقارنة بـ DKA.

وبالتالي عند مرضى السكري من النوع 2 الذين عولجوا بمثبطات SGLT2 والذين يعانون من euDKA، فإن انخفاض نسبة الأنسولين إلى الجلوكاجون يحفز تحلل الدهون مما يزيد من توصيل FFA إلى الكبد وينتج عنه تحفيز خفيف لتكوين الكيتون. إذا كان نقص الأنسولين أكثر عمقاً، كما يحدث في مرضى السكري من النوع الأول، أو إذا تم تقييد توافر الكربوهيدرات بشكل كبير، فإن الحالة الكيتونية أو الكيتوزية (عندما يبدأ الجسم في حرق الأحماض الدهنية كمصدر للطاقة بدلاً من الجلوكوز) الخفيفة سوف تتطور نحو الحمض الكيتوني.

بشكل عام، euDKA مشابه من الناحية الفيزيولوجية المرضية لـ DKA باستثناء حالة بيبة سكرية مستحدثة بمثبطات SGLT2 والتي تقلل "بشكل مصطنع" من مستويات الجلوكوز في البلازما وتؤدي على زيادة توليد الكيتون.

بالنهاية euDKA يشابه باثولوجياً DKA باستثناء احتمالية حدوث البيبة السكرية المسببة بهذه المثبطات وهذا ما يؤدي لانخفاض مستويات جلوكوز البلازما ويهيئ لحدوث الحمض الكيتوني السكري. هذا الانخفاض يجعل تشخيص DKA صعباً ويطيل فترة البدء

بالعلاج أي تأخر العلاج. بالإضافة إلى اختلاط نادر ناتج عن استخدام الغليفلوزين، وهو التهاب البنكرياس الحاد.

تم نشر حالتين فرديتين فقط عن هذا الاختلاط. في عام 2015 أقرت منظمة الغذاء والدواء بإمكانية تسبب SGLT2 حماض كيتوني سكري، وما عزز هذه المخاوف كان الحالة الغير نموذجية التي أتى بها المرضى مع حماض، فقد كان مستوى سكر الدم مرتفع بشكل **خفيف** مقارنةً مع حالة الحماض العادية التي تكون فيها مستويات سكر الدم مرتفعة جداً. غالباً ما يكون زرع الكلى معقداً بسبب تفاقم مرض السكري أو ظهوره الجديد. إن سلامة وفعالية الأدوية المستخدمة لخفض الغلوكوز في هذا الوضع غير معروفة إلى حد كبير. بعد البحث في سجلات مكتبة كوكرين المختصة بالحديث عن زراعة الأعضاء وجدنا أن أدوية ال SGLT2 لا تؤثر على زراعة الكلية.

	Placebo	Dapagliflozin	
	(N = 1393)	5 mg (N = 1145)	10 mg (N = 1193)
Hypoglycemia <sup>a</sup>	7.0	10.9	10.2
Genital infection <sup>b</sup>	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

مثبطات SGLT2 هي أحدث فئة من العوامل المضادة لفرط سكر الدم عن طريق الفم المتاحة لعلاج مرضى السكري من النوع 2. آلية عملها الجديدة تجعل هذه الأدوية خياراً مثيراً للاهتمام للمرضى طوال التاريخ الطبيعي لمرض السكري من النوع 2 وكعلاج مساعد محتمل لمرض السكري من النوع 1 مع الإشراف الدقيق. على الرغم من وجود مجموعة واسعة من الآثار الجانبية بما في ذلك نوبات الحماض الكيتوني التي تم تحديدها مؤخراً والمتعلقة باستخدام مثبط SGLT2، فقد تكون هذه الفئة خياراً جيداً للمريض المختار بعناية. تجارب سلامة القلب والأوعية الدموية طويلة المدى جارية وستختبر في النهاية قوة بقاء هذه الفئة من الأدوية

جدول 1 قائمة بأسماء مثبطات SGLT2 الحالية:

الاسم عام	اسم العلامة التجارية	الجرعات المتاحة (ملغ)	الوقت
كاناجليفلوزين أ	إنفوكانا ®	300، 100	كل صباح قبل الوجبة الأولى
داباجليفلوزين أ	فاراكسيجا TM	10، 5	كل صباح
إمباغليفلوزين أ	جارديانس ®	25، 10	كل صباح
كاناجليفلوزين / ميتفورمين أ	إنفوكاميت ®	500/50، 1000/50، 500/50 1000/150	مرتين يومياً مع وجبات الطعام، جرعة قصوى 300 مجم / 2000 مجم
داباجليفلوزين / ميتفورمين أ	شيجدو XR TM	500/5، 1000/5، 500/10 1000/10	كل صباح مع وجبات الطعام، جرعة قصوى 300 مجم / 2000 مجم
إمباغليفلوزين / ميتفورمين أ	سينجاردى ®	500/5، 1000/5، 500/12.5 1000/12.5	مرتين يومياً مع وجبات الطعام، جرعة قصوى 10 مجم / 2000 مجم
إمباغليفلوزين / ليناجليبتين أ	جليكسامبي ®	5/10، 5/25	كل صباح
إبيراجليفلوزين ب	سو غلات ®	25، 50	كل صباح بجرعة قصوى 100 ملغ
توفوجليفلوزين قبل الميلاد	ابليواي ®، ديبيرزا ®	20	كل صباح
لوسوجليفلوزين ج			
ريموجليفلوزين إيتابوناتى ج			
ارتوغليفزون ج			
سوتاجليفلوزين ج			

### النقاط الرئيسية Key Points

• تعمل مثبطات SGLT2 من خلال آلية جديدة لتقليل إعادة امتصاص الجلوكوز الكلوي الأنوبي، مما ينتج عنه انخفاض في نسبة الجلوكوز في الدم دون تحفيز إفراز الأنسولين.

• يمكن استخدام مثبطات SGLT2 لدى المرضى الذين يعانون من داء السكري منذ فترة طويلة لأن مفعولها مستقل عن وظيفة الخلية  $\beta$  وإفراز الأنسولين بشرط أن تكون وظائف الكلى مقبولة.

• أظهرت مثبطات SGLT2 إلى جانب الفوائد الأيضية الإضافية، فقدان الوزن وخفض ضغط الدم عند مقارنتها بالعوامل الأخرى المضادة لفرط سكر الدم التي تؤخذ عن طريق الفم.

- كانت حالات العدوى الفطرية التناسلية والتهابات المسالك البولية والأحداث الضارة المرتبطة بإدارة البول التناضحي أعلى في التجارب السريرية ولكنها كانت بشكل عام خفيفة إلى متوسطة الشدة.

- الحمض الكيتوني السكري Euglycemic DKA المرتبط باستخدام SGLT2 مشابه من الناحية الفيزيولوجية المرضية لـ DKA باستثناء البول السكري المستحث بـ SGLT2 والتي تخفض "بشكل مصطنع" مستويات الجلوكوز في البلازما وتؤدي إلى زيادة التولد الكيتون.

## References المراجع

1. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015 Sep 8; 314(10):1021–9. [PubMed: 26348752]
2. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2005 Jan–Feb;21(1):31–8. [PubMed: 15624123]
3. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, Smith S, Chalamandaris AG, Duchesne D, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014 Mar; 16(3):137–44. [PubMed: 24237386]
4. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium–glucose co–transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015 Jan; 75(1):33–59. [PubMed: 25488697]
5. Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug design, development and therapy*. 2015; 9:5793–803.
6. Triplitt C, Cornell S. Canagliflozin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical medicine insights Endocrinology and diabetes*. 2015; 8:73–81. [PubMed: 26523120]

7. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2015; 14:142. [PubMed: 26474563]
8. Moses RG, Colagiuri S, Pollock C. SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. *Australas Med J*. 2014; 7(10):405–15. [PubMed: 25379062]
9. Desouza CV, Gupta N, Patel A. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *ClinTher*. 2015 Jun 1; 37(6):1178–94. [PubMed: 25754876]
10. Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2003 Nov; 14(11):2873–82. [PubMed: 14569097]
- 11\*. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J ClinEndocrinolMetab*. 2016 Jan; 101(1):157–66. The fracture risk seen in the CANagliflozincardioVascular Assessment Study (CANVAS) trial were presented. [PubMed: 26580237]
12. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015 Apr; 21(Suppl 1):1–87.
13. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes ObesMetab*. 2014 May; 16(5):457–66. [PubMed: 24320621]
- 14\*\*. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes care*. 2015 Sep; 38(9):1687–93. Cases of euglycemic diabetic ketoacidosis related to SGLT2 inhibitor use were presented to increase the awareness of the clinical presentation. [PubMed: 26078479]
15. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and

- Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes care*. 2015 Sep; 38(9):1638–42.  
[PubMed: 26294774]
16. Cefalu WT, Stenlof K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Jun; 58(6):1183–7. [PubMed: 25813214]
17. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause–Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin’s Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High–Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24–Week, Multicenter, Randomized, Double–Blind, Placebo–Controlled Study With a 28–Week Extension. *Diabetes care*. 2015 Jul; 38(7):1218–27. [PubMed: 25852208]
- 18\*. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015 Nov 26; 373(22):2117–28. This was a pivotal cardiovascular outcomes trial for empagliflozin. [PubMed: 26378978]
19. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause–Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta–analysis. *CardiovascDiabetol*. 2016; 15(1):37. [PubMed: 26895767]
20. Chowdhary M, Kabani AA, Chhabra A. Canagliflozin–induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug. *TherClin Risk Manag*. 2015; 11:991–4. [PubMed: 26170677]
21. Srivali N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Ungprasert P. Acute pancreatitis in the use of canagliflozin: A rare side–effect of the novel therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Basic Clin Pharm*. 2015 Jun; 6(3):101–2. [PubMed: 26229348]
22. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 2015. [3/1/16]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>
23. Erondy N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes care*. 2015 Sep; 38(9):1680–6.  
[PubMed: 26203064]
24. FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. 2015. [3/1/16]. Available

from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>

25. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J ClinEndocrinolMetab*. 2016 Jan; 101(1):44–51. [PubMed: 26580234]

26. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. 2015. [3/1/16]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>