الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة دور مثبطات SGLT-2 في تحسين الإصابة الكلوية عند مرضى السكري النمط الثاني

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الأمراض الباطنة

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. لين بشر عبدالرحمن موشلي

بإشراف:
أ. م. د. قصي حسن
مدرس في قسم الأمراض الباطنة-كلية الطب البشري
جامعة دمشق

2024 م

القرار الصادر عن لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية و مالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).

- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة أُقتُبس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلمية الجليلة الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفَضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضي قدماً نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ...

أساتذتي الكرام جميعاً ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور قصي حسن

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والعرفان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم الأمراض الباطنة وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والديّ (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	
الجزء التمهيدي	1-3
.المشكلة العلمية لمشروع البحث	
.هدف مشروع البحث	
.تصميم البحث وطرائقه	
.مكان وزمان البحث	
.الاعتبارات الأخلاقية	
.الموافقة المستنيرة	
الباب الأول – الدراسة النظرية	
الفصل الأول: الإصابة الكلوية في الداء السكري	5
تعاريف و مصطلحات	6
الآلية الإمراضية	6
الوبائيات و عوامل الخطورة	8
سير المرض	9
التشخيص	10

العلاج	11
الفصل الثاني: مثبطات قنوات النقل المشارك صوديوم/غلكوز SGLT-2 inhibitors	13
لمحة عن تاريخ الدواء	13
آلية التأثير	13
الحرائك الدوائية	14
الاستطبابات	15
مضادات الاستطباب	16
اعتبارات خاصة	16
الآثار الجانبية	17
التداخلات الدوائية	18
المتابعة و المراقبة	19
الدور المتوقع في تحسين الداء الكلوي السكري	19
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه	22
الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث	24
الفصل الثالث: الاستبيان	26
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية	27

الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج	48
الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية	49
الاستنتاجات والتوصيات	51
الملخص ABSTRACT باللغة الإنكليزية	53
الباب الثالث – المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

المخططات	الصفحة
المخطط (1): توزع الحالات حسب الجنس	28
المخطط (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	29
المخطط (3): توزع الحالات حسب الامراضيات المرافقة	31
المخطط (4): توزع الحالات حسب الدواء الحالي	32
المخطط (5): توزع كامل العينة حسب قيم GFR	33
المخطط (6): توزع كامل العينة حسب قيم ACR	34
المخطط (7): توزع مجموعة العلاج بـ EMPA25 حسب قيم GFR	35
المخطط (8): توزع مجموعة الشواهد حسب قيم GFR	36
المخطط (9): توزع مجموعة العلاج بـ EMPA25 حسب قيم ACR	38
المخطط (10): توزع مجموعة الشواهد حسب قيم ACR	39

المخطط (11): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج والشواهد في تغير قيم GFR	41
المخطط (12): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج والشواهد في تغير قيم ACR	42
المخطط (13): دراسة تأثير الإصابة بـ HTN على تغير GFR عند مجموعة العلاج	43
المخطط (14): دراسة تأثير الإصابة بـ IHD على تغير GFR عند مجموعة العلاج	44
المخطط (15): دراسة تأثير الإصابة بـ HF على تغير GFR عند مجموعة العلاج	45
المخطط(16): دراسة تأثير الإصابة بـ IHD على تغير ACR عند مجموعة العلاج	46
المخطط(17): دراسة تأثير الإصابة بـ HF على تغير ACR عند مجموعة العلاج	47

الملخّص

خلفية البحث:

اعتلال الكلية السكري أو ما يسمى حديثاً الداء الكلوي السكري يعد من أهم اختلاطات الداء السكري بنمطيه و الذي يسيء للانذار و يزيد معدل الوفيات[1], لذلك تسعى الأبحاث و الدراسات دائماً لايجاد علاجات و أدوية تؤخر حدوث هذا الاختلاط و تزيد البقيا.

و تدور الدراسات الحالية حول دور مثبطات قنوات النقل المشارك صوديوم/غلوكوز2 Sodium-glucose Cotransporter-2(SGLT-2) Inhibitors في تحسين الإصابة الكلوية أو تأخير حدوثها, و تعد مثبطاتSGLT-2 من أهم أدوية السكري الحديثة التي أثبتت فعاليتها في التخفيض الخفيف لمتوسط لأرقام سكر الدم و الخضاب السكري, فضلا عن دورها الإيجابي لدى مرضى قصور القلب, و بذلك تم اقتراحها ضمن أدوية الخط الأول لدى مرضى السكري نمط2 المترافق مع إصابة قلبية.[2]

تعمل هذه الأدوية بشكل أساسي على الأنبوب المعوج القريب في الكلية (حيث يتم إعادة امتصاص 90% من السكر و 60-70% من الصوديوم) فهي تحجب عود امتصاص السكر مما يؤدي الى اطراحه في البول و انخفاض تركيزه في الدم بشكل خفيف الى متوسط, فلا تسبب بذلك نوب نقص سكر, كما تسبب اطراح الصوديوم والماء في البول بالتزامن مع حجب عود امتصاص السكر, مسببةً بذلك انخفاض بحجم البلازما و انخفاض بالضغط الشرياني و مؤثرةً بذلك على التلقيم الراجع النبيبي الكبي و الذي يؤدي بدوره الى انخفاض الضغط داخل الكبي وتعد هذه الآلية حجر الأساس للتأثيرات الإيجابية لهذه الزمرة بحماية الوظيفة الكلوية, حيث أن انخفاض الضغط داخل الكبي سيخفض حاجة الأنابيب للطاقة و الأوكسجين و ينقص الترشيح المفرط.[3]

سنتناول في هذه الدراسة دور هذه الزمرة في الداء الكلوي السكري بتحسين أرقام معدل الرشح الكبي و انخفاض البيلة الألبومينية اعتماداً على نسبة ألبومين الى كرياتينين في البول.

هدف البحث:

تقييم الوظيفة الكلوية و البيلة الألبومينية عند مرضى السكري النمط الثاني الذين يتناولون مثبطات SGLT-2 لمدة لا تقل عن ستة أشهر ودراسة وجود علاقة بين تطبيق Empagliflozin25mg و التحسن في قيم نسبة ألبومين الى كرياتينين في عينة البول ACR و معدل الرشح الكبي GFR القاعدية بعد تطبيق الدواء عند هؤلاء المرضى بالمقارنة مع مرضى سكري لم يتناولوا الدواء و بوجود ACEi أو ARBs أصولاً ضمن أدوية جميع المرضى المدروسين.

المواد والطرائق:

دراسة حالة-شاهد(case control study) ، أجريت في مشفى الأسد الجامعي و مشفى المواساة الجامعي في دمشق، سورية خلال المدة ما بين 1/6/2023 و1/6/2024.

شملت الدراسة المرضى المصابين بالداء السكري نمط II تتضمن أدويتهم ACEi أو ARBs أصولاً و قسمت العينة الى قسمين : القسم الأول تمت إضافة الempagliflozin 25mg الى أدويتهم ، و القسم الآخر لم تتم إضافة empagliflozin 25mg الى أدويتهم, و تمت المقارنة بين العينيتين لنرى فيما اذا كانت إضافة Empa25 لمدة 6 أشهر على الأقل لها دور إضافي في تحسين البيلة البروتينية و الرشح الكبي. بلغ عددهم 100 مريض، حيث كان عدد الذكور 115 والإناث 85، تراوحت أعمارهم بين 55 و70 عام.

تم جمع بيانات المرضى من خلال القصة والفحص السريري، إضافة لإجراء الاستقصاءات المخبرية اللازمة.

النتائج:

أجري تقييم للوظيفة الكلوية و نسبة ألبومين الى كرياتينين في البولACR وتم حساب معدل الرشح الكبيGFR عند بداية تطبيق Empagliflozin 25mg و تمت إعادة التقييم بعد ستة أشهر على الأقل من تطبيق الدواء, كما تمت المقارنة بين الجمهرة التي تناولت الدواء و الجمهرة التي لم تتناوله علماً بوجود زمرة ACEi أو ARBs أصولاً ضمن أدوية جميع المرضى حيث بلغ عدد العينة 100 مريض و كانت النتيجة كالتالي:

- ✓ لوحظ تحسن طفيف في معدل الرشح الكبي عندما تمت إضافة Empa 25 مقارنة مع المرضى الذين لم يتناولوا الدواء.
- ✓ لوحظ انخفاض هام في البيلة الألبومينية بعد تطبيق الدواء مقارنة مع المرضى الذين لم يتناولوه , حيث أن إضافة Empa 25 كان له دور إضافي في تحسن أرقام البيلة الألبومينية مقارنة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين أو حاصرات مستقبلاته حيث كان التحسن في البيلة الألبومينية أقل مما هو عليه من المرضى الذين تناولوا Empa 25 .
- ✓ كان التحسن عند مرضى قصور القلب أقل مما هو عليه من باقي المرضى, لكن كان حساب الفرق احصائياً غير ذي مدلول بسبب قلة عدد مرضى قصور القلب.

الاستنتاج:

لمثبطات SGLT-2 دور هام في تحسين معدل الرشح الكبي و نسبة ألبومين الى كرياتينين لدى مرضى السكري نمطII عندما تمت إضافتها لACEi أو ARBs و بالتالي ستصبح هذه الزمرة من الأدوية الواعدة في علاج الداء الكلوي السكري.

الكلمات المفتاحية: سكري نمطII, Empa25 empagliflozin 25mg , معدل الرشح الكبيGFR, نسبة ألبومين الى كرياتينينACR, مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسينACEi, حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسينARBs .

التمهيد

المقدمة:

يُعرف الداء السكري بمتلازمة سريرية ينتج عنها ارتفاع سكر الدم بسبب عوز جزئي أو كلي في الأنسولين, أو بسبب مقاومة الأنسجة المحيطية (العضلات و النسيج الشحمي) لعمل الأنسولين بدرجات مختلفة[4].

يصنف الداء السكري الى نمط أولI ينتج عن تخريب مناعي ذاتي لخلايا بيتا في جزر لانغرهانس في البنكرياس يؤدي بنهاية المطاف الى العوز الكلي للأنسولين و يشكل 10% من الحالات, و نمط ثانيII ينتج عن خسارة تدريجية لإفراز الأنسولين من خلايا بيتا على أثر مقاومة النسج المحيطية للأنسولين, فينتج عن ذلك عوز أنسولين نسبي و يشكل النمط الثاني 90% من حالات داء السكري [5].

إن الإصابة الوعائية في الداء السكري بنمطيه تعد من أهم الاختلاطات المزمنة,حيث يسبب اختلاطات على مستوى الأوعية الكبيرة تتظاهر بالداء الوعائي المحيطي الذي يتجلى سريرياً بالعرج المتقطع الوعائي, خسارة الأنسجة و تموتها,إضافةً الى الداء القلبي الوعائي. و على مستوى الأوعية الصغيرة تتجلى بالإصابة الكلوية, الإصابة العينية و الإصابة العصبية[6].

تعد الإصابة الكلوية من أشيع الاختلاطات المزمنة للداء السكري و التي يمكننا أن نؤخرها بالضبط الجيد لسكر الدم و الضغط الشرياني و الكوليسترول, علاوة على ذلك, أثبتت الدراسات دور ACEi و ARBs في تحسين الإصابة الكلوية لدى مرضى السكري من خلال ضبط الضغط الشرياني و تخفيض البيلة البروتينية[7], كما أظهرت الدراسات مؤخراً دوراً محتملاً لمثبطاتSGLT-2 في تحسين الإصابة الكلوية لدى مرضى السكري النمط الثاني بتخفيض البيلة البروتينية و تحسين معدل الرشح الكبي, و سنرى في هذه الدراسة الدور الإضافي لهذه الزمرة في تحسين أرقام ACRو GFR عند إضافتها للمرضى الذين يتناولون أصولاً ACEi أو ARBs.

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

القصور الكلوي المحدث بالسكري من أهم و أشيع الاختلاطات التي تسيء للإنذار و التي غالبا ما نسعى لتجنبها , وتعد البيلة الألبومينية الزهيدة من أول علامات بداية الأذية الكلوية[8], فإن كان لمثبطاتSGLT2 دوراً في تأخير هذا الاختلاط أو حتى منعه سيشكل تغيراً كبيراً و تحسيناً لنوعية حياة المرضى السكريين.

تساؤلات البحث:

هل كانت أرقام ال GFR و ال ACR لدى مرضى السكري الذين يتناولون مثبطات SGLT-2 لمدة ستة أشهر على الأقل أفضل من أولئك الذين لا يتناولون هذا الدواء؟هل ساهم الدواء بتخفيض البيلة الألبومينية مجهرية الزهيدة؟ كيف كان تأثير Empa 25 على البيلة الألبومينية الزهيدة عندما تمت إضافته لACEi أو ARBS؟ هناك علاقة بين الدواء و تحسن الإصابة الكلوية عند مرضى السكري النمط الثاني المقبولين في مشفى المواساة والأسد الجامعيين.

هدف مشروع البحث:

تقييم الوظيفة الكلوية و البيلة الألبومينية عند مرضى السكري النمط الثاني الذين يتناولون مثبطات SGLT-2 لمدة لا تقل عن ستة أشهر ودراسة وجود علاقة بين تطبيق هذا الدواء و التحسن في القيم القاعدية لACR و GFR عند هؤلاء المرضى بالمقارنة مع الذين لم يتناولوا الدواء.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة حالة-شاهد(case control study)

طريقة البحث:

- ✓ تم إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم ، حيث تم إجراء استجواب سريري عن العمر و الوزن و الطول والسوابق المرضية و الدوائية و الأدوية الحالية, و تم الشرح بالتفصيل عن دواء EMPA25 و عن كافة الآثار الجانبية الممكنة, ثم تم اجراء الفحوص المخبرية التي تخدم الدراسة عند بداية تطبيق الدواء و هي كرياتينين المصل بالإضافة الى نسبة ألبومين الى كرياتينين في عينة بول عشوائية و تم أيضاً حساب معدل الرشح الكبي حسب معادلة Cockcroft-Gault , و تمت إعادة التقييم بعد ستة أشهر على الأقل من تطبيق الدواء.

جمهرة الدراسة:

المرضى المصابين بالداء السكري نمطII والذين يتناولون ACEi أو ARBs أصولاً و لديهم بيلة ألبومينة زهيدة على الأقل.

مكان وزمان الدراسة:

مكان دراسة البحث: مشفى الأسد الجامعي و مشفى المواساة الجامعي.

زمن دراسة البحث: من تاريخ الموافقة عليها ولمدة عام.

الموارد المتاحة:

من موارد مشفى الأسد الجامعي و مشفى المواساة الجامعي.

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآراءهم وكرامتهم سواء أكانوا من الزملاء الباحثين أو من المشاركين في البحث أو من المستهدفين من البحث. وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، الثقة، وسرية المعلومات.

كما تم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج الآتي:

الموافقة المستنيرة

نحن بصدد إجراء بحث علمي يدرس تأثير الدواء empagliflozin 25mg في تحسين الإصابة الكلوية لدى مرضى السكري النمط الثاني .

قبل اتخاذكم القرار نرجو قراءة المعلومات التالية بعناية:

- سيتم الاطّلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم من إدارة المستشفى.
- سيتم أخذ قصة مرضية بالاستجواب مع فحص سريري وسحب دم و أخذ عينة بول (يفضل صباحية) لإجراء بعض التحاليل المخبرية الضرورية.
- لن يتم نشر أي معلومة شخصية متعلقة بالمريض.

أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك في المستشفى أو مراجعتك للعيادة الاختصاصيّة، في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لديّ الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على أجوبة مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة.

اسم المشارك وتوقيعه: – اسم الباحث وتوقيعه:

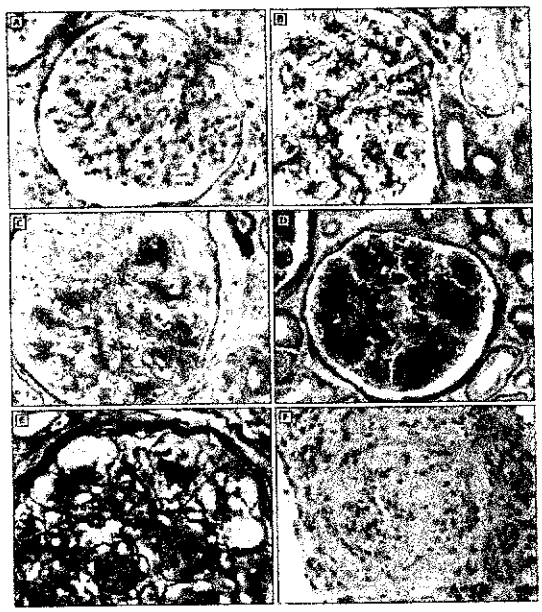
الباب الأول: القسم النظري

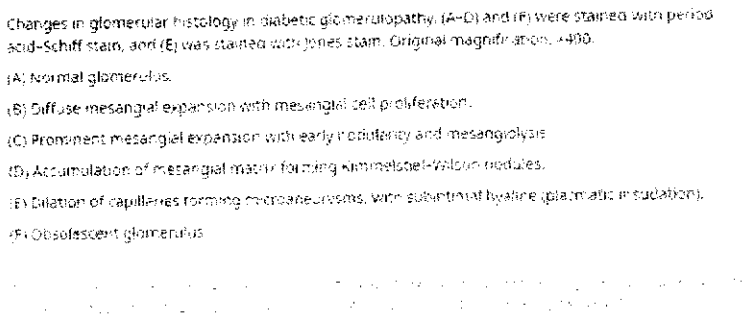
الفصل الأول

الإصابة الكلوية في الداء السكري

يعد الداء السكري أشيع سبب للقصور الكلوي المزمن و القصور الكلوي المزمن النهائي عالمياً[9].

سابقاً عُرّف اعتلال الكلية السكري بوجود بيلة ألبومينية مترافقةً مع اعتلال شبكية سكري لدى مرضى السكري نمطا , و كانت تُعتبر البيلة الألبومينية أولى علامات اعتلال الكلية السكري, و التي تتظاهر في التشريح المرضي بزيادة سماكة الغشاء القاعدي, تخرب في الخلايا البطانية, زيادة حجم الميزانجيوم و التي قد تكون منتشرة أو عقيدية (عقيدات كميل ستيل ويسلون) مع تخرب الخلايا القدمية و تصلب الكبة الكلوية [10], حيث تم تصنيف اعتلال الكلية السكري سابقاً الى اعتلال صريح الذي يترافق مع بيلة ألبومينية صريحة, و اعتلال كلية وَشيك يرافقه بيلة ألبومينية زهيدة, حيث أن حجم البيلة الألبومينية تعكس شدة المرض[11].





Changes in glomerular histology in diabetic glomerulopathy. (A–D) and (F) were stained with periodic acid–Schiff stain, and (E) was stained with jones stain. Original magnifications, ×400.

(A) Normal glomerulus.

(B) Diffuse mesangial expansion with mesangial cell proliferation.

(C) Prominent mesangial expansion with early nodularity and mesangiolysis.

(D) Accumulation of mesangial matrix forming Kimmelstiel-Wilson nodules.

(E) Dilation of capillaries forming microaneurysms, with subintimal hyaline (plasmatic imbibition).

(F) Obsolescent glomerulus.

بالاستناد للأدلة و الدراسات, تبين أن اعتلال الكلية السكري لا يأخذ شكلاً ثابتاً بالنسبة للتشريح المرضي, فهو يسبب أيضاً آفات كبيّة لا نموذجيّة و داء كلوي أنبوبي خلالي و يأخذ أشكال متنوعة[12].

حديثاً يشخص الداء الكلوي السكري سريرياً بوجود بيلة ألبومينية أو انخفاض في معدل الرشح الكبي أو كلاهما عند مريض مشخص له سكري مسبقاً[13].

تعاريف و مصطلحات[14]:

البيلة الألبومينية:

نتحرى وجود البيلة الألبومينية إما بقياس الألبومين في بول 24 ساعة, أو بقياس الألبومين و الكرياتينين في عينة بول صباحية أو عشوائية و حساب نسبة الألبومين الى كرياتينينACR, حيث تصنف البيلة الألبومينية حسب شدتها كالآتي:

الارتفاع المتوسط (سابقاً البيلة الألبومينية الزهيدة): بين 30–300mg/g creatinine or mg/d

الارتفاع الشديد>300mg/g creatinine or 300mg/d

معدل الرشح الكبيGFR:

تبلغ القيمة الطبيعة لمعدل الرشح الكبي>90 مل/د/1.73م^2 , لكن في الممارسة السريرية, يعد معدل الرشح الكبي ناقصاً عندما يكون أقل من 60, أما بالنسبة للقيم بين 60–90 لا نشخص لديهم وجود أذية كلوية إلا اذا ترافقت هذه القيم مع بيلة ألبومينية.

الآلية الامراضية:

تحدث الإصابة الكلوية في الداء السكري نتيجةً لعدة عوامل, حيث ينتج عن ارتفاع سكر الدم المنتجات النهائية لعملية التسكر المتقدمة (AGE) و التفاعلات التأكسدية التي تؤدي بدورها الى أذية التهابية و تليفية للخلايا, كما تحرض التعبير الجيني لانتاج مواد تتواسط بالأذية الخلوية, و يلعب أيضاً فرط الأنسولين و مقاومة الأنسولين دوراً هاماً في الأذية الكلوية بآليات مختلفة[15].

عموماً هناك ثلاث آليات رئيسية للإصابة الكلوية في الداء السكري:

- الدورة الدموية الكبيبية و الرشح الكبي: يزيد الداء السكري من تفعيل جملة رنين أنجوتنسين- ألدسترون, محرضاً بذلك زيادة في حجم الكلية والتي تسبب بدورها زيادة في تدفق البلازما الكلوية و نسبة الترشيح ، مما يؤدي معًا إلى ارتفاع معدل الرشح الكبي في البداية بشكل غير طبيعي[16].في حين أن زيادة تدفق البلازما الكلوية و نسبة الترشيح ترجع جزئيًا إلى زيادة حجم الكلى، إلا أنها في الغالب نتيجة لانخفاض غير متناسب في المقاومة الشريانية الواردة مقابل المقاومة الشريانية الصادرة [17]. فإن زيادة موسعات الأوعية الدموية الجائلة في الدوران والموضعية، مثل الببتيد الأذيني المدر للصوديوم، وأكسيد النيتريك، والبروستانويدات، والنقص النسبي للأنسولين أو مقاومة الأنسولين لهم تأثير على تقليل مقاومة الشرايين الواردة [18]. على النقيض من ذلك، فإن زيادة مقبضات الأوعية الدورانية والموضعية، بما في ذلك الأنجيوتنسين 2 والثرومبوكسان والإندوثيلين 1، لها تأثير أكبر على زيادة مقاومة الشرايين الصادرة, نتيجة لذلك يؤدي عدم التوازن بين الشرايين الواردة والصادرة إلى زيادة الضغط داخل الكبيبات و الذي يؤدي مع مرور الوقت إلى استجابة تصلبية في الداء الكلوي السكري[19].
- المناعة الخلقية, الجهد التأكسدي و الحدثية الالتهابية: تعتبر المناعة الخلقية أحد العوامل المساهمة في الداء الكلوي السكري, كما يعتبر الإجهاد التأكسدي والحدثية الالتهابية أجزاء لا تتجزأ من المناعة الخلقية. يؤدي ارتفاع السكر في الدم وكذلك مقاومة الأنسولين و ارتفاع شحوم الدم إلى زيادة تكوين AGE والذي يفعل مستقبلات الRAGE مما يحفز بدوره إنتاج العديد من السيتوكينات (عامل نخر الورم [TNF]، والإنترلوكين 6 ((6- (IL، IL-1beta) عن طريق تفعيل عوامل النسخ النووي، مثل [24]NF-kappaB.

ويعد الارتشاح بالبالعات سمة مميزة للداء الكلوي السكري، وترتبط زيادتها بتفاقم المرض [20]. تتنشط البالعات عن طريق الإجهاد الناتج عن ارتفاع السكر في الدم، والأنجيوتنسين II، والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافةLDL، والعمر، وجزيء الأذية الكلوية1 [21]. والنتيجة هي زيادة الإجهاد التأكسدي وإنتاج السيتوكينات الضارة بما في ذلك عامل النمو المغاير (TGF) - بيتا وعامل النمو المشتق من الصفائح

الدموية. تعد البالعات أيضًا مصدرًا غنيًا لـ TNF-alpha، وهو سيتوكين متعدد التوجهات يؤدي إلى تضخم الكلى وإصابة الخلايا الظهارية والخلايا الأنبوبية، وتحفيز سلسلة من السيتوكينات الأخرى.

- تليف الخلال و الضمور الأنبوبي: مع تقدم الإضابة الكلوية، هناك علاقة واضحة بين درجة التليف الخلالي/الضمور الأنبوبي (IFTA) وانخفاض معدل معدل الرشح الكبي [22]. يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى تحويل الغلوكوز عبر مسار الهيكسوس امين وبالتالي زيادة إنتاج TGF-beta ومثبط منشط البلازمينوجين 1 PAI-1. يؤدي تلف الخلية الأنبوبية القريبة من AGE والأنجيوتنسين II والبيلة الألبومينية أيضًا إلى زيادة TGF-beta مما يحرض تحويل الخلايا الظهارية إلى خلايا ليفية عضلية وارتشاح الخلايا البلعمية، وزيادة ترسيب الكولاجين والفيبرونكتين[23].

الوبائيات:

يعد الداء السكري السبب الأشيع للقصور الكلوي المزمن حول العالم, و إن 25-20% من مرضى السكري لديهم قصور كلوي مزمن, و ما زالت هذه النسبة مستقرة نسبياً في السنوات الأخيرة رغم زيادة تواتر تشخيص الداء السكري عموماً بنسبة 5-11%عن السنوات العشر السابقة [24].

انخفض معدل انتشار بيلة الألبومين المرتفعة بشكل معتدل إلى شديد (أي نسبة الألبومين إلى الكرياتينين في البول ≥30 ملغم / غ) لدى مرضى السكري من حوالي 20% خلال الفترة من 1988 إلى 1994 إلى حوالي 15% خلال الفترة من 2009 إلى 2014 [25].

على النقيض من ذلك، زاد معدل انتشار انخفاض معدل الرشح الكبي المقدر (eGFR)، والذي يُعرف بأنه معدل الترشيح الكبيبي <60 مل/د/1.73 م^2، من حوالي 10 إلى 15% [26] .

ازداد انتشار القصور الكلوي المزمن الانتهائي المحرض بالسكري أكثر من الضعف من عام 2000 إلى عام 2019 ليصل إلى ما يقرب من 800000 شخص. و في عام 2019 بلغت نسبة مرضى السكري الذين يعانون من القصور الكلوي النهائي حوالي 40% من اجمالي مرضى القصور لكلوي الانتهائي[27], مع ذلك فإن أغلب مرضى السكري يموتون قبل الوصول الى هذه المرحلة[28].

عالمياً يزداد معدل الإصابة بالقصور الكلوي الانتهائي المحرض بالسكري وبشكل أسرع في منطقتي أفريقيا وغرب المحيطِ الهادئ وبين الفئات ذات الدخل المنخفض[29].

عوامل الخطورة[30]:

يوجد العديد من العوامل التي تزيد احتمالية حدوث الداء الكلوي السكري و تطوره و أهمها:

العمر:

تزداد خطورة الإصابة بالداء الكلوي السكري مع التقدم بالعمر و انخفاض معدل الرشح الكبي, حيث تزداد النسبة بمقدار 8% في العقد الخامس و 19% في العقد السادس حتى تصل الى 35% في العقد السابع, كما ترتفع احتمالية حدوث داء كلوي مزمن انتهائي مع تقدم العمر و خصوصاً عند المرضى>75 عام.

الجنس:

إن الرجال هم أكثر عرضة من النساء لحدوث قصور كلوي مزمن و لديهم خطورة أعلى لحدوث داء كلوي انتهائي, يلعب أيضاً نمط الحياة , الهرمونات و الجينات دوراً في ذلك.

الوضع الاجتماعي:

تزداد خطورة الإصابة بالداء الكلوي السكري في المرضى ذوي الحالة الاجتماعية الاقتصادية المتدنية, و بتدني المستوى التعليمي.

إن كلاً من البدانة و ارتفاع التوتر الشرياني و ارتفاع سكر الدم و التدخين والأذية الكلوية الحادة تعد عوامل خطورة تزيد من نسبة حدوث الداء الكلوي السكري كما تزيد من شدة الإصابة.

سير المرض:

يبدأ اعتلال الكلية السكري بعد خمسة سنوات أو أكثر من وجود البيلة الألبومينية لدى مرضى السكري النمط الأول لكن لا توجد قاعدة ثابتة لدى مرضى السكري النمط الثاني, لذلك نقيّم الوظيفة الكلوية و نتحرى أذيتها عندهم فور التشخيص, و يحدث لدى العديد من المرضى في المراحل الباكرة زيادة في معدل الرشح الكبي بنسبة أكثر من 20% مقارنة مع أقرانهم من نفس العمر الذين ليس لديهم داء سكري, و لهذا الارتفاع قيمة تنبؤية لحدوث البيلة الألبومينية و تدهور الوظيفة الكلوية لاحقاً[31].

عُرف سابقاً بأن أولى علامات اعتلال الكلية السكري تتجلى في زيادة في معدل الرشح الكبي بالإضافة الى وجود بيلة ألبومينية متوسطة الارتفاع (زهيدة), حيث أن هبوط معدل الرشح الكبي لأقل من 60 يسبقه بيلة ألبومينية متوسطة ثم بيلة ألبومينية شديدة الارتفاع [32], لكن تبين مؤخراً أن البيلة الألبومينية ممكن أن تتراجع حتى لو كانت شديدة الارتفاع, علاوة على ذلك, قد ينخفض معدل الرشح الكبي و يتطور الداء الكلوي الى مراحل متقدمة حتى في غياب البيلة الألبومينية, نتيجة لذلك اقترح الباحثون و الخبراء أن الهبوط السريع في معدل الرشح الكبي له قيمة انذارية أهم من البيلة الألبومينية[33].

ينخفض معدل الرشح الكبي عند مرضى السكري بمعدل>3 مل/د/1.73م^2 سنوياً مقارنةً بالأسوياء حيث ينخفض مع تقدم العمر بمقدار 1 مل/د/1.73م^2 سنوياً, و يزداد معدل الانخفاض في الرشح الكبي عند السكريين خصوصاً اذا كان الداء السكري مشخصاً منذ أكثر من 10 سنوات, و في حالة انخفاض معدل الرشح الكبي القاعدي , و أيضاً بوجود بيلة ألبومينية شديدة[34].

بالنسبة للبيلة الألبومينية في اعتلال الكلية السكري, تتراوح درجتها من بيلة ألبومينية متوسطة الارتفاع الى نفروز, حيث تختلف شدتها من مريض لآخر حسب درجة ضبط السكر و الضغط الشرياني , بالإضافة الى وجود ACEi أو ARBs و ربما مثبطات SGLT-2 ضمن الأدوية المتناولة كما هو الحال بالنسبة لمعدل الرشح الكبي. و إن وجود أي بيلة ألبومينية حتى لو كان الرقم<30mg/g crea , ينبئ باحتمال تطور داء كلوي سكري مستقبلاً و عامل خطر إضافي للحوادث الوعائية القلبية[35].

تبين مؤخراً أن البيلة الألبومينية متوسطة الارتفاع ممكن أن تتراجع و تعود الى القيمة السوية و ذُكر بعض حالات لتراجع بيلة نفروزية و عودتها للقيمة السوية!, و إن تواتر تراجع البيلة الألبومينية كان أكبر من تواتر زيادتها عند مرضى السكري نمطI, قد يحدث هذا أيضاً في الداء السكري نمطII و لكن بتواتر أقل من السكري نمطI, حيث أن احتمال زيادة البيلة الألبومينية مع الزمن في السكري النمط الثاني هو أكبر من احتمال تراجعها[36].

التشخيص:

يعتمد تشخيص الداء الكلوي السكري مخبرياً بشكل أساسي على معدل الرشح الكبيGFR و نسبة ألبومين الى كرياتينينACR في عينة بول عشوائية يفضل صباحية أو بقياس ألبومين بول 24 ساعة, حيث أن وجود بيلة ألبومينية> 30مغ/غ أو انخفاض في معدل الرشح الكبي<60 أو كلاهما كاف للتشخيص.

يصنف شدة الداء الكلوي السكري حسب جمعية التشريح المرضي الكلوي بالاعتماد على الكبّة الكلوية, الجملة الوعائية و الخلال, الى أربع درجات, و لهذا التصنيف قيمة انذارية حيث كلما ازدادت الدرجة ساء الإنذار[37]:

<u>الدرجة I:</u>

زيادة معزولة في سماكة الغشاء القاعدي>430نانومتر عند الرجال و >395 نانومتر عند النساء بعمر أكثر من 9 سنوات, مع عدم وجود دليل على تمدد مسراق الكبيبة, زيادة في النسيج المسراقي أو تصلب كبي يشمل أقل من 50% من الكبّة.

الدرجة II:

تمدد مسراق الكبيبة خفيف IIa أو الشديد IIb, تعتبر الآفة شديدة إذا كانت مناطق التمدد أكبر من متوسط مساحة تجويف الشعيرات الدموية الموجودة في أكثر من 25% من إجمالي المسراق.

الدرجةIII:

وجود واحدة على الأقل من آفة كميلستيل ويلسون(تصلب الكبيبات العقدي داخل الشعريات) في الخزعة, لكن نسبة الكبب المتصلبة<50%.

الدرجةIV:

تصلب كبيبي سكري متقدم, عدد الكبب المتصلبة>50% بسبب اعتلال الكلية السكري.

تزداد خطورة حدوث داء كلوي مزمن انتهائي في الدرجة III+IV من التصنيف السابق.

إن المعيار الذهبي للتشخيص هو خزعة الكلية, لكنها غير مستخدمة في الممارسة لأن التشخيص السريري اعتماداً على GFR,ACR كاف, و لا تستطب الخزعة الا اذا كان التشخيص غير واضح أو كان هنالك شك بوجود سبباً آخر للأذية الكلوية غير داء السكري[38].

و هنا بعض الموجودات التي تستبعد وجود داء كلوي سكري و تقترح سبب آخر:

وجود بيلة ألبومينية شديدة الارتفاع عند مريض داء سكري نمطI خلال السنوات الخمس الأولى من بداية التشخيص
وجود أسطوانات الكريات البيض أو الحمر, أو وجود كريات حمراء مشوهة في فحص البول و الراسب
وجود مرض جهازي آخر يسبب إصابة كلوية(الذئبة الحمامية على سبيل المثال).
زيادة شديدة و مفاجئة في البيلة الألبومينية مع انخفاض سريع في معدل الرشح الكبي, خصوصاً اذا كانت الزيادة في البيلة الألبومينية أكثر من خمسة أضعاف خلال أقل من سنة أو في حال انخفاض معدل الرشح الكبي بمعدل أكثر من 5مل/د/1,73م^2 بالسنة, لأن هذه الموجودات غير شائعة في الداء الكلوي سكري المنشأ.

يجب الأخذ بعين الاعتبار العوامل التي ترفع البيلة الألبومينية بشكل عابر دون وجود أذية كلوية مثل الانتانات البولية, الجهد الفيزيائي, قصور قلب مع انكسار معاوضة, و الحمية عالية البروتين,لتأكيد تشخيص بيلة ألبومينية, يجب اجراء تحليلACR مرتين بفاصل ثلاثة أشهر على الأقل[39].

العلاج:

يعتمد العلاج بشكل رئيسي على ما يلي[40]:

ضبط الضغط الشرياني: يوصّى بضبط قيم الضغط الشرياني <80/130 ممز, مما يساهم في تخفيض الوفيات و الحوادث الوعائية القلبية, كما أن الضبط الصارم للضغط الشرياني يبطء من تدهور الوظيفة الكلوية.

يتم ضبط الضغط الشرياني بإضافة إما ACEi أو ARBs , و في الحال الحاجة الى أكثر من دواء لضبط الضغط, نضيف حاصرات قنوات الكلس غير ثنائية الهيدروبيريدين, و يمنع إعطاء ACEi مع ARBs سويةً.

ضبط السكر: بينت الدراسات أن الضبط الصارم للسكر قد يمنع تطور الإصابة الكلوية لدى مرضى السكري النمط الأول, و لكن الأمر مختلف بالنسبة لمرضى السكري النمط الثاني حيث لم يثبت أن الضبط الصارم قد يمنع الإصابة.

إن الخضاب السكري الهدف لمرضى الداء السكري بنمطيه<7%, لكن يجب الحذر من الضبط الشديد للسكر عند المرضى ذو معدل الرشح الكبي المنخفض, حيث تزداد خطورة حدوث نوب نقص السكر.

تعديل نمط الحياة: يجب على جميع مرضى السكري, سواء كان لديهم داء كلوي سكري أم لا, بالالتزام بالحمية و التمرين و إيقاف التدخين و تخفيض الوزن ان كان هناك زيادة في الوزن.

تخفيض الشحوم: إن أغلب مرضى الداء الكلوي السكري لديهم خطورة عالية للحوادث القلبية الوعائية, لذلك نبدأ بالعلاج بالستاتينات عند هؤلاء المرضى و يفضل استخدام اتورفاستاتين أو فلوفاستاتين لعدم الحاجة الى تعديل الجرعة حسب التصفية الكلوية, لكن لم تظهر الستاتينات أي فائدة في انقاص الوفيات و الحوادث الوعائية القلبية عند مرضى القصور الكلوي النهائي ,لذلك لا تستخدم الستاتينات عند هؤلاء المرضى.

في حال وجود بيلة ألبومينية شديدة يُضاف ACEi أو ARBs حتى في غياب وجود ارتفاع توتر شرياني.

الفصل الثاني

مثبطات قنوات النقل المشارك صوديوم/غلوكوز2 Sodium-glucose Cotransporter-2(SGLT-2) Inhibitors

لمحة عن تاريخ الدواء:

تم تسمية أول مثبط لـ SGLT2 بالفلوريزين، وهو غليكوسيد فينولي موجود بشكل طبيعي ومشتق من لحاء جذر شجرة التفاح. تم عزله لأول مرة في القرن التاسع عشر وكان يُعتقد في الأصل أن له خصائص خافضة للحرارة. تبيّن أن الفلوريزين يسبب بيلة غلكوزية، اعتُقد أنه يسبب حالة تشبه مرض السكري عند إعطائه للكلاب، وذلك بسبب وجود غلوكوز في البول، وبوال، وفقدان الوزن.

مع توصيف إعادة امتصاص الغلوكوز في النبيبات القريبة في ستينيات القرن الماضي، واستنساخ الناقل المساعد SGLT2 في التسعينيات، ومزيد من فهم آلية عمل الكلية مع الغلوكوز والتأثيرات الدوائية للفلوريزين، تمت دراسة تثبيط إعادة امتصاص الغلوكوز الكلوي. كهدف للسيطرة على مرض السكري. أظهرت الدراسات قبل السريرية في الثمانينيات أن الفلوريزين حسّن حساسية الأنسولين في نماذج الفئران المصابة بداء السكري دون التأثير على عمل الأنسولين في الفئران الخاضعة للمراقبة.ليس للفلوريزين توافر حيوي عن طريق الفم، لذا يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد فقط[41].

تم تطوير أول مثبط SGLT2 متاح عن طريق الفم، T-1095، في التسعينيات. وأظهرت بعض التحسن في نسبة HbA1c، وانخفاض البيلة الألبومينية الزهيدة، وفقدان الوزن في الفئران ,لكن لسوء الحظ، لم يكن T-1095 انتقائيًا لـ SGLT2 وتسبب تأثيره على SGLT1 المعوي في حدوث آثار ضائرة على الجهاز الهضمي لا يمكن تحملها[42]. بعد T-1095، تم تطوير ما لا يقل عن سبعة مثبطات SGLT2 مختلفة متاحة عن طريق الفم ، تمت الموافقة على

ثلاثة منها للاستخدام من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية: داباغليفلوزين، وإمباغليفلوزين، وكاناغليفلوزين. الثلاثة منهم انتقائيون للغاية لتثبيط SGLT2 دون SGLT1.

آلية التأثير:

SGLT-2 عبارة عن بروتينات يتم التعبير عنها في الأنابيب المعوجة القريبة في الكلية والتي تمارس وظيفتها بإعادة امتصاص الغلوكوز و الصوديوم المرشح من لمعة الأنبوب. تعمل هذه الأدوية بشكل أساسي على الأنبوب المعوج القريب في الكلية (حيث يتم إعادة امتصاص 90% من السكر و 60-70% من الصوديوم) فهي تحجب عود امتصاص السكر مما يؤدي الى اطراحه في البول و انخفاض تركيزه في الدم بشكل خفيف الى متوسط, فلا تسبب بذلك نوب نقص سكر, كما تسبب اطراح الصوديوم والماء في البول بالتزامن مع حجب عود امتصاص السكر, مسببةً بذلك انخفاض بحجم البلازما و انخفاض بالضغط الشرياني الانقباضي بحوالي3-6ممز و بالضغط الانبساطي 1-1,5ممز و مؤثرةً بذلك على التلقيم الراجع النبيبي الكبي و الذي يؤدي بدوره الى انخفاض الضغط داخل الكبي وتعد هذه الآلية الحجر الأساس للتأثيرات الإيجابية لهذه الزمرة بحماية الوظيفة الكلوية, حيث أن انخفاض الضغط داخل الكبي سيخفض حاجة الأنابيب للطاقة و الأوكسجين و ينقص الترشيح الزائد.[43]

تعمل مثبطات SGLT2 أيضاً على تقليل الحمل البعدي عن طريق توسيع الأوعية الدموية الشريانية و الحمل القبلي عن طريق زيادة طرح الصوديوم في البول و بالتالي زيادة الادرار, كما أن لها دور في خفض مستويات حمض البول[44].

الحرائك الدوائية[45]:

الامتصاص:

يتم امتصاص مثبطات SGLT-2 بشكل جيد من الجهاز الهضمي. ليس للطعام تأثير هام على الحرائك الدوائية لـ SGLT2 ؛ حيث يمكن إعطاء إرتوجليفلوزين وداباجليفلوزين وإمباجليفلوزين مع أو بدون الطعام. ومع ذلك، لتجنب ارتفاع الغلوكوز التالي للوجبات بسبب تأخر امتصاص الغلوكوز في الأمعاء، يوصى بتناول مثبطات SGLT2 قبل الوجبة.

الانتشار:

ترتبط مثبطات SGLT2 بنسبة عالية ببروتينات البلازما (PPB). داباغليفلوزين بنسبة 91% PPB؛ إمباغليفلوزين 86% PPB وإرتوغليفلوزين 93% PPB.

يحتوي كانغليفلوزين على أعلى نسبة 99٪ PPB. لا يتغير ارتباط بروتين البلازما بشكل ملحوظ في المرضى الذين يعانون من داء كلوي أو كبدي. يشير حجم توزع كاناغليفلوزين (83.5 لتر)، داباجليفلوزين (118 لتر)، إرتوجليفلوزين (85.5 لتر)، وإمباجليفلوزين (74 لتر) إلى الانتشار في الأنسجة على نطاق واسع.

الاستقلاب:

تخضع مثبطات SGLT2 للتحول الحيوي بواسطة UGT (يوريدين 5'-ثنائي فوسفات-غلوكورونوسيل ترانسفيراز) بوساطة الغلوكورونيدات. و للسيتوكروم P450 دور بسيط في استقلاب لمثبطات SGLT2. يلعب UGT1A9 دورًا أساسيًا في استقلاب مثبطات SGLT2. يتم استقلاب كانغليفلوزين بشكل أساسي بواسطة UGT1A9 و UGT2B4؛ إرتوغليفلوزين بواسطة UGT1A9 و UGT2B؛ يتم استقلاب داباغليفلوزين بواسطة UGT1A9 وإمباغليفلوزين على نطاق واسع بواسطة UGT2B7 و UGT1A3 و UGT1A8 و UGT1A9.

الاطراح:

يتم طرح 50-54% من مثبطات SGLT2 في البول و حوالي 40-41.2% في البراز. تتمتع هذه الزمرة بعمر نصفي طويل نسبياً يبلغ 15 ساعة, مما يجعل جرعة وحيدة في اليوم كافية.

الاستطبابات[46]:

تحسين ضبط السكر في الداء السكري النمط الثاني, بالإضافة الى الحمية والتمرين
التخفيض من نسبة الحوادث الوعائية القلبية عند مرضى السكري النمط الثاني الذين لديهم إصابة قلبية.
تحسين الإنذار عند مرضى قصور القلب سوي الكسر القذفي.
الانقاص من معدل الاستشفاء و الوفيات عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي.
الحد من تدهور معدل الرشح الكبي و الاستشفاء عند مرضى القصور الكلوي المزمن ذوي الخطورة العالية لتقدم المرض.
تشحم الكبد غير الكحولي.
علاج البدانة بالمشاركة مع مشابهات GLP-1

الجرعات[47]:

تعطى مثبطات SGLT-2 جميعها عن طريق الفم, و يجب تقييم الوظيفة الكلوية قبل البدء بالدواء, كما يوصى بإيقاف الدواء قبل العمليات الجراحية, في المرض الشديد, و الصيام الطويل.

باستثناء كاباغليفلوزين, جميع أدوية هذه الزمرة ممكن إعطاؤها قبل أو بعد الطعام.

يتوافر كاباغليفلوزين بجرعة 100مغ و 300 مع, يعطى على الريق قبل الوجبة الأولى.
يتوافر داباغليفلوزين بجرعة 5 و 10 مغ.
يتوافر ايمباغليفلوزين بجرعة 10 و 25 مغ, يعطى مرة واحدة صباحاً.
يتوافر اتروغليفلوزين بجرعة 5 و 15 مع, يعطى مرة واحدة صباحاً.

الداء السكري النمط الثاني: نبدأ بالجرعة الأقل و نرفعها لاحقاً , يجب الانتباه عند رفع الجرعة عند المرضى المعالجين بالأنسولين أو مركبات السلفونيل يوريا.

مضادات الاستطباب[48]:

- ✓ السكري النمط الأول.
- ✓ سوابق حماض خلوني سكري.
- ✓ معدل رشح كبي<45مل/د/1,73م^2 بالنسبة لارتوغليفلوزين, و أقل من 30مل/د/1,73م^2 بالنسبة لايمباغليفلوزين.
- ✓ حدوث أي أعراض فرط حساسية تجاه أي دواء من الزمرة.

اعتبارات خاصة[49]

القصور الكبدي:

لا حاجة لتعديل الجرعة عند مرضى قصور الكبد الخفيف الى متوسط, لم يتم بعد دراسة تأثير كاناغليفلوزين و اتروغليفلوزين في قصور الكبد الشديد, لكن غير موصى بهم. يمكن تطبيق دواء ايمباغليفلوزين حتى في القصور الكبدي الشديد.

يجب التنويه أن هذه الزمرة قد تسبب نقص حجم, مما يؤدي الى أذية كلوية حادة عند مرضى التشمع, لذلك يجب الموازنة بين الفائدة و المخاطر المحتملة.

القصور الكلوي:

حسب الجمعية الأميركية للداء السكري, يمكن البدء بمثبطات SGLT-2 عند مرضى قصور الكلية و السكري نمطII و وقصور القلب شرط أن يكون GFR>20ml/min/1.73m^2 , لكن كما هو الحال في القصور الكبدي, يجب الحذر من حدوث نقص حجم لتجنب حدوث أذية كلوية حادة.

الحمل:

الحمل من مضادات الاستطباب المطلقة لمثبطات SGLT-2 بسبب الدراسات التي أثبتت سميته على الجنين عند الحيوانات, حيث تزداد سميته خصوصاً في الثلث الثاني و الثالث من الحمل. فإن الأنسولين هو العلاج المفضل عند الحوامل.

الإرضاع:

كما تحدثنا سابقاً, ترتبط مثبطات SGLT-2 بنسبة عالية ببروتينات البلازما فإن اطراحها في حليب الأم قليل, لكن رغم ذلك يوصى بتجنبها أثناء الإرضاع لتجنب الآثار المحتملة على كلية الرضيع.

المسنين:

أظهرت آخر الدراسات أنه يمكن استخدام مثبطاتSGLT-2 بأمان عند المرضى المسنين مع الحذر من حدوث نقص حجم أو هبوط ضغط.

الآثار الجانبية[50]:

انتانات السبيل البولي السفلية و العلوية:

تزداد احتمالية حدوث انتانات السبيل البولي السفلية و الانتانات التناسلية الفطرية خصوصاً عند النساء بسبب زيادة طرح الغلكوز في البول , معظم الانتانات خفيفة الشدة و لا تتطلب بالضرورة إيقاف الدواء. يمكن تجنب هذا الاختلاط بالضبط الجيد للسكر و العناية بالنظافة الشخصية.

قد تسبب هذه الأدوية أيضاً التهاب حويضة و كلية نتيجة لطرح السكر في البول , و ارتبط الداباغليفلوزين باحداث انتانات بولية علوية معتمدة على الجرعة, لذلك يجب توخي الحذر عند المرضى الذين لديهم انسداد في المجاري البولية فهم على خطورة عالية لحدوث انتان بولي علوي بسبب هذه الزمرة, فلا يصرف الدواء الا بعد الموازنة الحكيمة بين المنافع و الأضرار المحتملة.

حماض خلوني سوي السكر:

يعرف الحماض الخلوني سوي السكر بوجود حماض عالي الفجوة مع سكر دم<250غ/دل, تسبب مثبطات SGLT2 حماض خلوني سوي السكر ربما سبب آليتها في خفض سكر الدم غير المعتمدة على الأنسولين, إضافة الى نقص الحجم . و قد ارتبط حدوث هذا الاختلاط خصوصاً باتروغليفلوزين و كاناغليفلوزين, بالرغم من أن باقي أدوية هذه الزمرة قد تسبب حماض خلوني سوي السكر أيضاً.

أذية كلوية حادة:

تحدث بسبب نقص الحجم الناتج عن التأثير المدر للدواء, يمكن تجنب هذا الاختلاط بالتقييم الدقيق للحالة الحجمية خصوصاً عند المرضى الذين يتناولون المدرات, و إن المرضى بأعمار>65 عام هم على خطورة أعلى لحدوث أذية كلوية حادة.

هبوط السكر:

إن التأثير الخافض للسكر لهذه الأدوية ليس كبيراً, و بالتالي لا تسبب نقص سكر الا اذا ترافق اعطاؤها مع السلفونيل يوريا, تزيد احتمالية حدوث هبوط سكر عند المسنين.

فرط الحساسية:

ذُكرت حالات لظهور طفح حمامي, حكة, و وذمة وعائية, هنا يوقف الدواء ويتم المراقبة حتى زوال الأعراض.

سرطان المثانة:

أظهرت الدراسات ارتباط حدوث سرطان المثانة بالدباغليفلوزين, و ليس مع بقية أدوية هذه الزمرة, لذلك لا ينصح بوصف الدواء عند المرضى الذين لديهم بيلة دموية أو سوابق سرطان مثانة.

فرط بوتاسيوم:

يزيد كاناغليفلوزين احتمالية حدوث فرط بوتاسيوم, خصوصاً اذا تم اعطاؤه مع مثبطات الأنجوتنسين.

اضطراب شحوم الدم:

قد تسبب ارتفاعاً طفيفاً في LDL و HDL, يوصى بمراقبة البروفايل الشحمي.

خراج فورنييه:

يعرف بالتهاب اللفافة النخري في العجان و الأنسجة حول العجان يحتاج تداخل اسعافي, لحسن الحظ هو اختلاط نادر الحدوث.

التداخلات الدوائية[51]:

يمكن أن تسبب هذه الزمرة هبوط سكر عندما يتم مشاركتها مع الأدوية التي تزيد افراز الأنسولين مثل السلفونيل يوريا أو مع الأنسولين, لذلك يوصى بتخفيض جرعة السلفونيل يوريا أو الأنسولين عند البدء بالدواء.

تنقص مثبطاتSGLT2 من عود امتصاص الصوديوم و الغلكوز في الأنابيب القريبة, كما تنقص عود امتصاص الليثيوم مما يؤدي الى انخفاض التراكيز البلازمية ل الليثيوم.

يزيد الكاناغليفلوزين من التراكيز البلازمية الأعظمية للديجوكسين, فبسبب المجال العلاجي الضيق للديجوكسين, يجب مراقبة تراكيزه لتجنب السمية بالديجوكسين.

تزيد الأدوية المحفزة لإنزيم UGT، مثل ريفامبين، وفينيتوين، وريتونافير، وفينوباربيتال، من استقلاب كاناجليفلوزين مما قد يقلل من فعاليته. لذلك يجب الأخذ بعين الاعتبار زيادة جرعة كاناجليفلوزين عند استخدامها مع محفزات إنزيم UGT.

السمية[52]:

لا يوجد لحد الآن ترياق للتسمم بمثبطات SGLT2, كما انه لا يمكن التخلص من السمية بالتحال, العلاج عرضي بشكل أساسي بتسريب غلوكوز وريدي و مراقبة سكر الدم حتى العودة للسواء.

المتابعة و المراقبة[53]:

يجب تقييم الحالة الحجمية و الوظيفة الكلوية وسكر الدم و الخضاب السكري و الأدوية الحالية مع الأخذ بعين الاعتبار التداخلات الدوائية التي تحدثنا عنها مسبقاً عند البدء بالعلاج, كما يجب أيضاً مراقبة وظيفة الكلية, تعداد دم و صيغة, الضغط الشرياني,بروفايل الشحوم, شوارد المصل و البيكربونات بشكل روتيني بعد البدء بالدواء.

يجب أن يتم فحص المرضى دورياً و تحري أعراض أو علامات خراج فورنييه.

قبل البدء ب كاناغليفلوزين و ارتوغليفلوزين يستطب السؤال عن أعراض اعتلال الأعصاب السكري و تحري وجود قرحات القدم السكرية و انتاناتها, حيث يجب المراقبة و توخي الحذر حين أن هذين الدوائين قد يزيدان من خطر بتر الطرف.

دور مثبطات SGLT2 المتوقع في تحسين الداء الكلوي السكري[54]:

على الرغم من أن الآليات الدقيقة التي تحمي بها مثبطات SGLT-2 الكلى ليست مفهومة بدقة، الا أنّ الأبحاث الحديثة أظهرت أن هذه الأدوية لها العديد من التأثيرات المحتملة على الكلى بالإضافة إلى تأثيراتها التقليدية في

خفض السكر في الدم. تشمل هذه التأثيرات تقليل فرط الترشيح الكبيبي والحمل الحجمي، وتثبيط الالتهاب والتليف، وتحسين الإجهاد التأكسدي، و بالعودة الى الفيزيولوجيا المرضية للداء الكلوي السكري نجد أن مثبطاتSGLT-2 تعاكس الآليات التي تسبب اعتلال الكلية السكري.

إضافة الى ذلك تعزز هذه الأدوية إنتاج الإريثروبويتين (EPO)، و إمدادات الميتوكوندريا بالطاقة، وتثبيط الجهاز العصبي الودي، وتساهم في حماية الخلايا البطانية الوعائية، وتخفض من مستويات حمض البول في الدم، و هنالك أيضاً آليات أخرى لم تدرس جيداً بعد. يوضح المخطط في الأسفل آلية عمل مثبطات SGLT-2 في حماية الكلية.

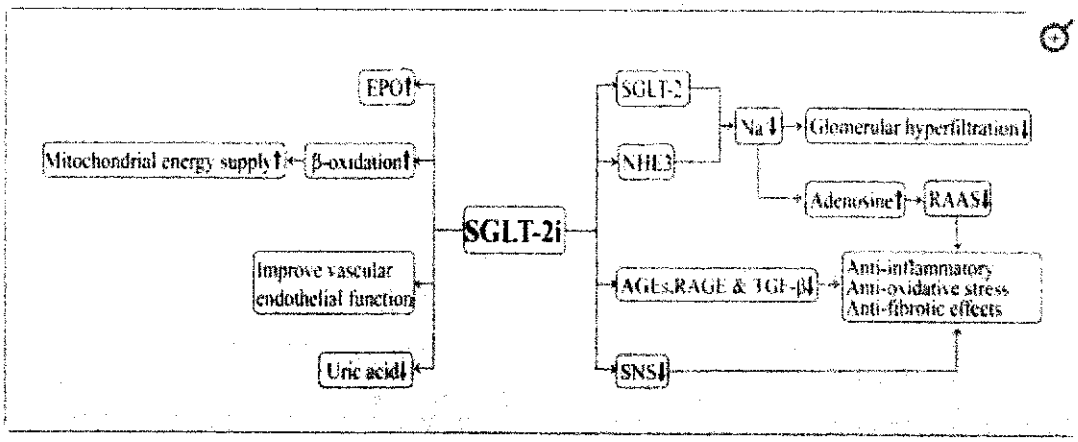


Figure 2

The diagram shows the renal protection mechanism of SGLT-2 inhibitors

الباب الثاني:
القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

المقدمة:

تعد مثبطات قنوات النقل المشارك صوديوم/غلوكوز2Sodium-glucose Cotransporter-2(SGLT-2) Inhibitors من أهم أدوية السكري الحديثة التي أثبتت فعاليتها في تخفيض أرقام سكر الدم و الخضاب السكري, فضلا عن دورها الإيجابي لدى مرضى قصور القلب, و بذلك تم اقتراحها ضمن أدوية الخط الأول لدى مرضى السكري نمط2 المترافق مع إصابة قلبية.[55]

تعمل هذه الأدوية بشكل أساسي على الأنبوب المعوج القريب في الكلية (حيث يتم إعادة امتصاص 90% من السكر و 60-70% من الصوديوم) فهي تحجب عود امتصاص السكر مما يؤدي الى اطراحه في البول و انخفاض تركيزه في الدم بشكل خفيف الى متوسط, فلا تسبب بذلك نوب نقص سكر, كما تسبب اطراح الصوديوم والماء في البول بالتزامن مع حجب عود امتصاص السكر, مسببةً بذلك انخفاض بحجم البلازما و انخفاض بالضغط الشرياني الانقباضي بحوالي3-6ممز و1-1,5ممز للضغط الانبساطي[56], و مؤثرةً بذلك على التلقيم الراجع النبيبي الكبي و الذي يؤدي بدوره الى انخفاض الضغط داخل الكبي وتعد هذه الآلية الحجر الأساس للتأثيرات الإيجابية لهذه الزمرة بحماية الوظيفة الكلوية, حيث أن انخفاض الضغط داخل الكبي سيخفض حاجة الأنابيب للطاقة و الأوكسجين و ينقص الترشيح المفرط.[57]

قد يظهر في البداية انخفاض طفيف و عكوس في معدل الرشح الكبيGFR يتراجع بإيقاف الدواء, لكن من جهة أخرى أظهرت الدراسات أن الاستمرار بالدواء على المدى الطويل لم يتسبب بتراجع معدل الرشح الكبي لدى المرضى بل و كانت قيم ال GFR لديهم أفضل من أولئك الذين تناولوا الدواء الغفل[58] . و إن التحسن في البيلة الألبومينية ينتج عن اجتماع عدة عوامل : انخفاض الضغط داخل كبي و فرط الترشيح, و التقبض الوعائي في الشريّن الوارد, بالإضافة الى تحسن قيم الضغط الشرياني[59].

أظهرت أيضاً بعض الدراسات احتمالية وجود دوراً لها في انقاص الواسمات الالتهابية مثل IL-6, TNF, IFNγ, NF-κβ, TLR-4, and TGF-β مما ينعكس إيجابياً على المتقدرات بانقاص الجهد التأكسدي في الخلايا بشكل عام و بالأخص النسيج الكلوي.[60]

أظهرت بعض الدراسات في السنوات الأخيرة دوراً إيجابياً لهذه الزمرة في تأخير الإصابة الكلوية المحدثة بالسكري, و تخفيض البيلة البروتينية و مازال الموضوع قيد الدراسة و الذي سأتناوله في بحثي هذا.

سيعتمد البحث بشكل أساسي على القيم المخبرية لكرياتينين المصل و حساب معدل الرشح الكبي GFR بالإضافة الى نسبة ألبومين الى كرياتينين في البول ACR.

هدف البحث:

تقييم الوظيفة الكلوية و البيلة الألبومينية عند مرضى السكري نمط 2 الذين يتناولون مثبطات SGLT-2 لمدة لا تقل عن ستة أشهر ودراسة وجود علاقة بين تطبيق هذا الدواء و وجود البيلة الألبومينية أو تحسن في بيلة موجودة مسبقا و تقييم معدل الرشح الكبي عند هؤلاء المرضى بالمقارنة مع مرضى سكري لم يتناولوا الدواء.

أهمية البحث:

بما أنه لم تُجر دراسة مماثلة في بلدنا لهذا البحث بالإضافة إلى أهمية وجود أدوية جديدة تفيد في حماية الوظيفة الكلوية لدى السكريين ومعرفة مدى تأثير هذه الزمرة على تحسن معدل الرشح الكبي و البيلة الألبومينية عند هؤلاء المرضى بالمقارنة مع مرضى لا يتناولون مثبطات SGLT-2 .

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة حالة-شاهد(case control study) لمرضى السكري نمطII الذين تم إضافة ايمباغليفلوزين 25 مغ الى أدويتهم و إعادة تقييم معدل الرشح الكبي و البيلة الألبومينية بعد ستة أشهر.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى من خلال القصة السريرية المتضمنة (العمر, الطول, الوزن, السوابق المرضية, الأدوية الحالية)، كما تم اجراء تحاليل مخبرية تضمنت كرياتينين المصل و تم حساب معدل الرشح الكبي بواسطة معادلة Cockroft-Gault بالإضافة لتحليل بول و راسب و نسبة ألبومين الى كرياتينين في عينة بول صباحية أو عشوائية مع الأخذ بعين الاعتبار اعادة التحليل بعد 3 أشهر في حال عدم وجود رقم قاعدي عند البدء بالدواء,و تم الشرح بالتفصيل عن مثبطاتSGLT-2 و كافة آثارها الجانبية المحتملة و الفائدة المرجوة منها, وتمت إعادة تقييم معدل الرشح الكبي و نسة ألبومين الى كرياتينين في البول بعد ستة أشهر على الأقل من بدء الدواء, كما تمت المقارنة بين الجمهرة التي تناولت الدواء و الجمهرة التي لم تتناول الدواء.

تم جمع البيانات وإدخالها باستخدام برنامج Microsoft Office Excel 2013، وإجراء الدراسة الإحصائية بالاختبار الملائم للبيانات المدروسة واعتبار الفارق هام احصائياً عند قيمة P أصغر من 0.05.

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير الاشتمال:

المرضى المصابين بالسكري النمط الثاني وموضوعين على مثبطات SGLT-2 على الأقل عام سابق شريطة وجود رقم كرياتنينين + نسبة ألبومين الى كرياتينين في البول قاعدية.
مرضى السكري النمط الثاني يدخل ضمن أدويتهم ACEi أو ARBs سابقا لمدة عام على الأقل.
مرضى سكري النمط الثاني الذين لا يتناولون مثبطات SGLT-2
مرضى سكري نمط2 يتناولون مثبطات SGLT-2 حديثا
العمر بين55 ل70 عام.
معدل الرشح الكبي >70.

وجود بيلة ألبومينية زهيدة على الأقل.

معايير الاستبعاد:

مرضى السكري نمط1

مرضى القصور الكلوي الانتهائي

معدل الرشح الكبي<70

عدم الموافقة على الدخول بالدراسة

عدم وجود ACEi أو ARBs ضمن اللزوم الدوائي

الفصل الثالث: استبيان البحث

البيانات الشخصية		
الاسم: (اختياري)	العمر:	الجنس:
العمل:	السكن:	التحصيل العلمي:
الوزن:	الطول:	
السوابق المرضية		
ارتفاع التوتر الشرياني	نعم	لا
داء قلبي اقفاري	نعم	لا
قصور قلب	نعم	لا
الأدوية الحالية		
ACEi	نعم	لا
ARBs	نعم	لا
التحاليل المخبرية القاعدية		
يوريا المصل	كرياتينين المصل	بول و راسب
نسبة ألبومين الى كرياتينين في البولACR	حساب معدل الرشح الكبيGFR	
إعادة التقييم بعد 6 أشهر على الأقل		
معدل الرشح الكبيGFR	نسبة ألبومين الى كرياتينين في البولACR	

الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد مرضى الدراسة 100 مريضاً من المرضى السكري النمط الثاني و الذين يتناولون أصولاً مثبطات عمل الأنجوتنسين سواءACEi أو ARBs.

الإحصاء الوصفي:

تم تقسيم العينة إلى مجموعتين:

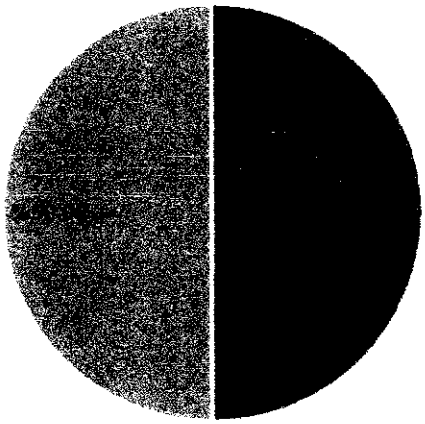
المجموعة الأولى: مجموعة العلاج 50 مريض بنسبة 50% تم إضافة دواء EMPA25 إليهم

والمجموعة الثانية: مجموعة الشواهد 50 مريض بنسبة 50% لم يتم إضافة دواء EMPA25 إليهم

وذلك لدراسة تأثير إضافة هذا الدواء على تحسن الإصابة الكلوية

المجموعة	EMPA25	العدد	النسبة
مجموعة العلاج	لا	50	50%
مجموعة الشواهد	نعم	50	50%
المجموع		100	100%

توزع العينة حسب تناول دواء EMPA25



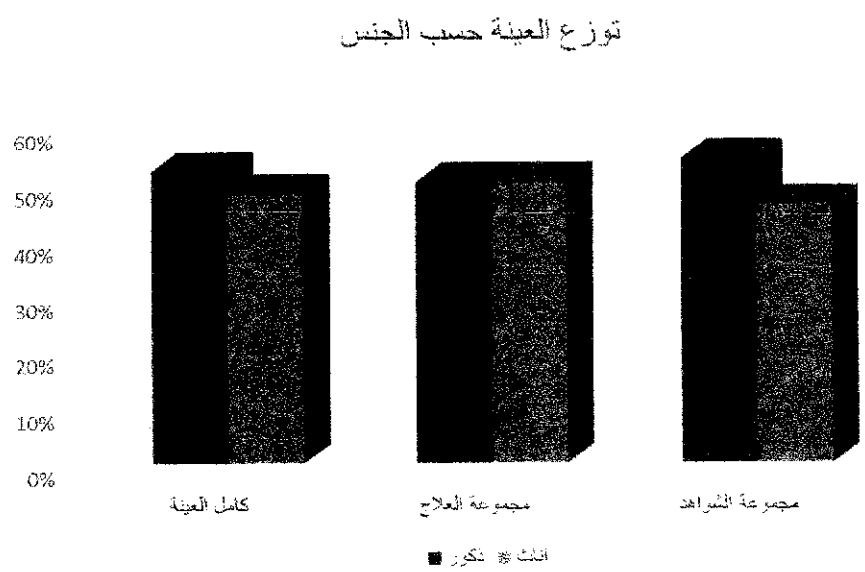
توزع العينة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور في العينة 52 بنسبة 52% وعدد الإناث 48 بنسبة 48%

وفي مجموعة العلاج بلغ عدد الذكور 25 بنسبة 50% وعدد الإناث 25 بنسبة 50%

وفي مجموعة الشواهد بلغ عدد الذكور 27 بنسبة 54% وعدد الإناث 23 بنسبة 46%

الجنس	كامل العينة		مجموعة العلاج		مجموعة الشواهد	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
ذكور	52	52%	25	50%	27	54%
إناث	48	48%	25	50%	23	46%
المجموع	100	100%	50	100%	50	100%



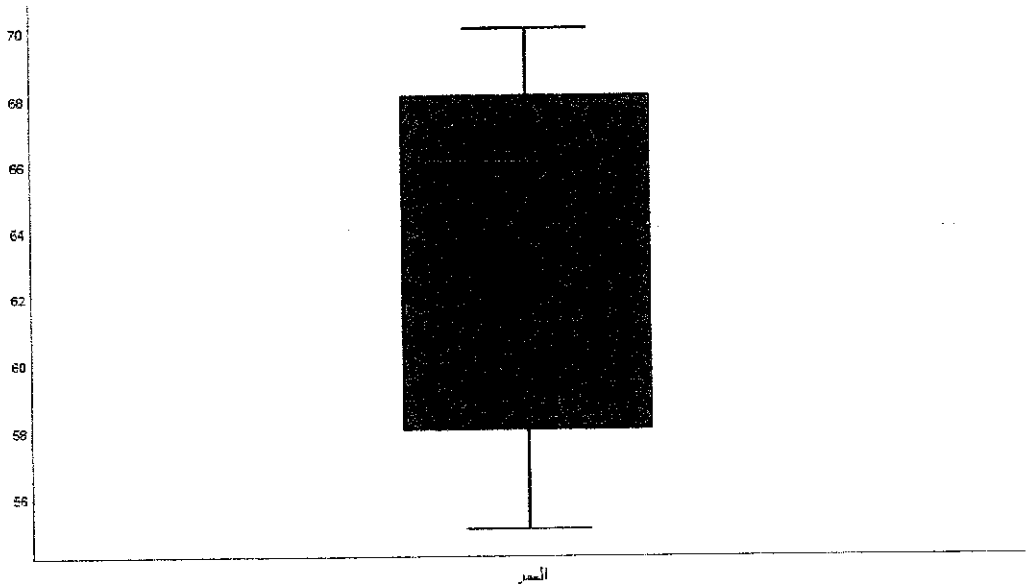
توزع العينة حسب العمر:

بلغ متوسط عمر كامل العينة 5.16 ±62.95 سنة، وتراوحت الأعمار بين 55 و 70 سنة

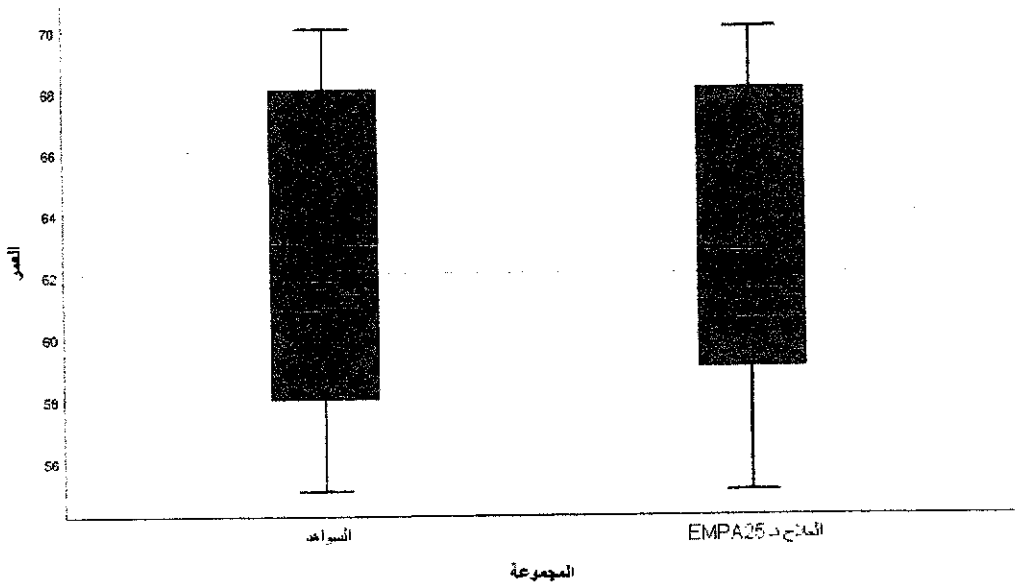
وبلغ متوسط عمر مجموعة العلاج 5.12 ±62.84 سنة، وتراوحت الأعمار بين 55 و 70 سنة

وبلغ متوسط عمر مجموعة الشواهد 5.24 ±63.06 سنة، وتراوحت الأعمار بين 55 و 70 سنة

العمر	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
كامل العينة	62.95	5.16	55	70
مجموعة العلاج	62.84	5.12	55	70
مجموعة الشواهد	63.06	5.24	55	70



توزع كامل العينة حسب العمر

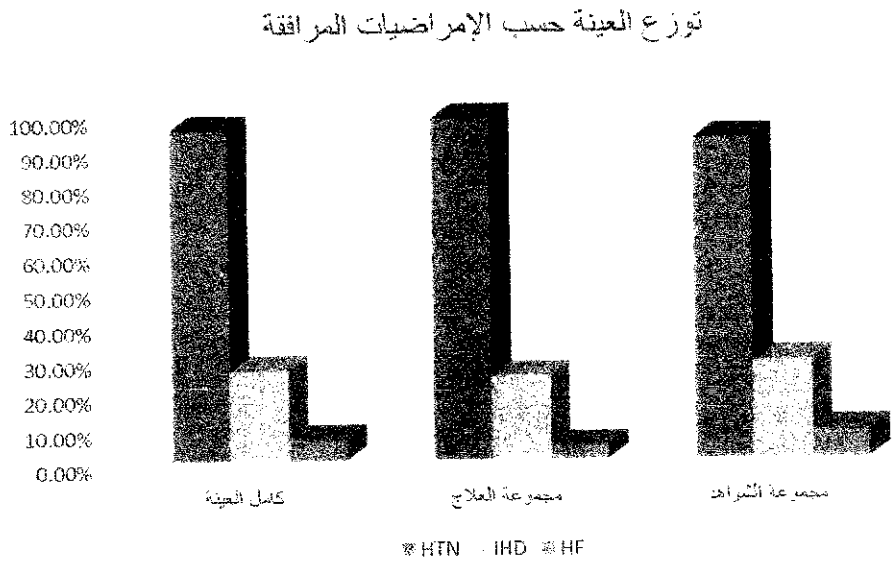


توزع مجموعتي العلاج والشواهد حسب العمر

توزع العينة حسب الإمراضيات المرافقة:

كانت النسبة الأعلى لارتفاع الضغط يليها IHD ثم HF

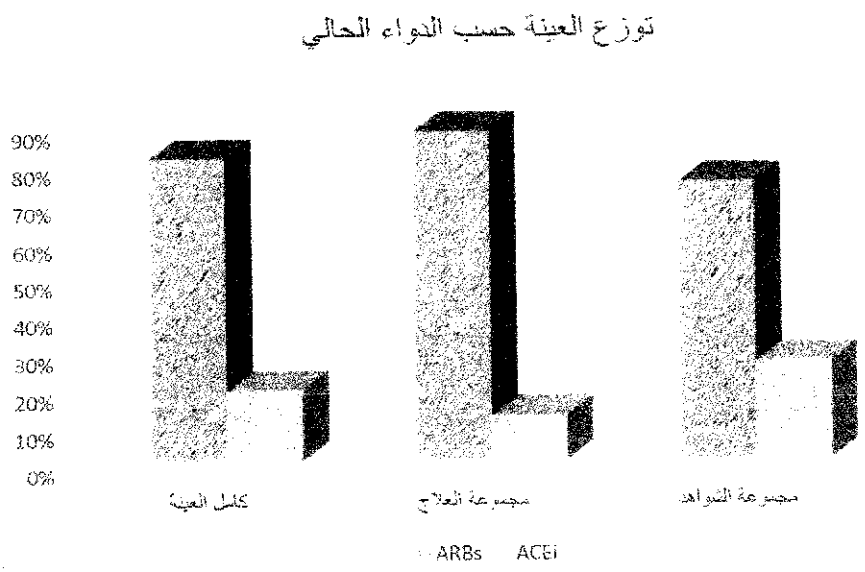
الإمراضيات المرافقة	كامل العينة		مجموعة العلاج		مجموعة الشواهد	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
HTN	95	95%	49	98%	46	92%
IHD	26	26%	12	24%	14	28%
HF	6	6%	2	4%	4	8%



توزع العينة حسب الدواء الحالي:

81 مريض بنسبة 81% يتناولون ARBs والباقي 19 مريض بنسبة 19% يتناولون ACEi

الدواء الحالي	كامل العينة		مجموعة العلاج		مجموعة الشواهد	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
ARBs	81	81%	44	88%	37	74%
ACEi	19	19%	6	12%	13	26%
المجموع	100	100%	50	100%	50	100%

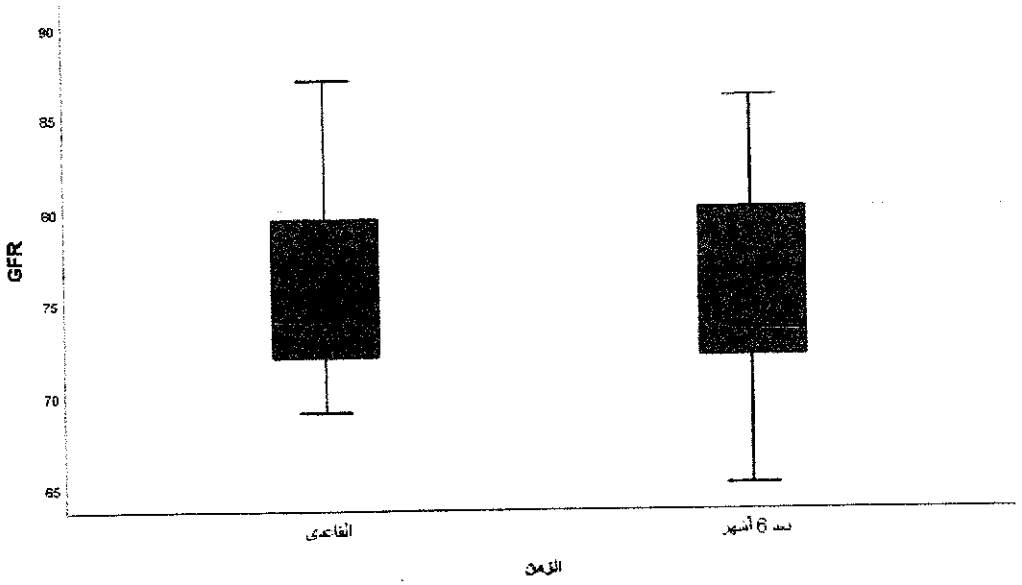


توزع كامل العينة حسب GFR:

بلغ متوسط GFR القاعدي عند كامل العينة 4.49 ±75.90 ، وتراوحت القيم بين 69 و 87

وبلغ متوسط GFR بعد 6 أشهر عند كامل العينة 5.16 ±76.31 ، وتراوحت القيم بين 65 و86

GFR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
القاعدي	100	75.90	4.49	69	87
بعد 6 أشهر	100	76.31	5.16	65	86



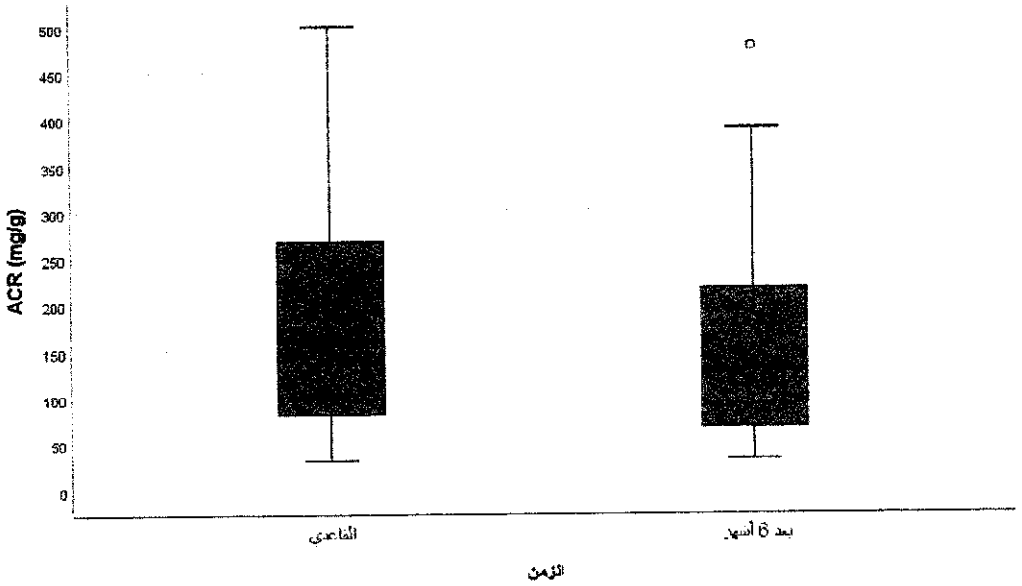
توزع العينة حسب GFR

توزع كامل العينة حسب ACR:

بلغ متوسط ACR القاعدي عند كامل العينة 181.33± 113.28 mg/g ، وتراوحت القيم بين 31 و 500 mg/g

وبلغ متوسط ACR بعد 6 أشهر عند كامل العينة 150.72± 101.69 mg/g ، وتراوحت القيم بين 31 و 476 mg/g

ACR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
القاعدي	100	181.33	113.28	31	500
بعد 6 أشهر	83	150.72	101.69	31	476



توزع العينة حسب ACR

توزع مجموعة العلاج بـ EMPA25 حسب GFR:

بلغ متوسط GFR القاعدي عند مجموعة العلاج 3.77 ±77.28 ، وتراوحت القيم بين 70 و 86

وبلغ متوسط GFR بعد 6 أشهر عند مجموعة العلاج 4.12 ±78.82 ، وتراوحت القيم بين 68 و 86

ومنه نلاحظ أن متوسط GFR بعد 6 أشهر من العلاج بـEMPA25 (78.82) كان أكبر منه قبل العلاج (77.28)

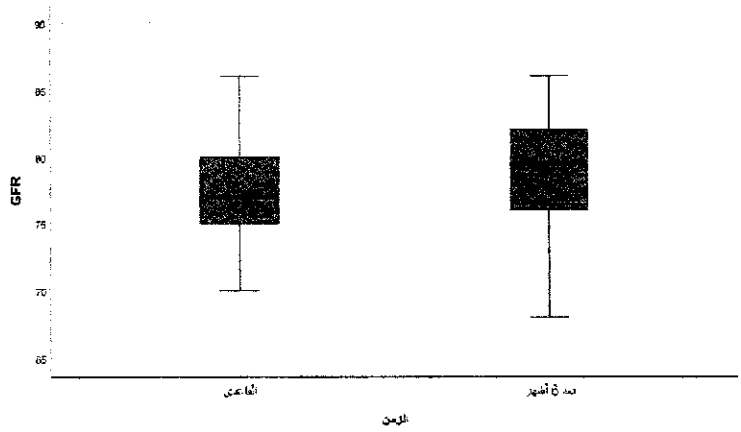
GFR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
القاعدي	50	77.28	3.77	70	86
بعد 6 أشهر	50	78.82	4.12	68	86

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Paired Samples T-test:

فكان وسطي الفرق 1.54+ وبقيمة هامة إحصائياً

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين GFR القاعدي وGFR بعد 6 أشهر من العلاج بـ EMPA25، أي يوجد تأثير هام للعلاج بـ EMPA25 في تحسن GFR



توزع مجموعة العلاج حسب GFR

توزع مجموعة الشواهد حسبGFR:

بلغ متوسط GFR القاعدي عند مجموعة الشواهد 4.75 ±74.52 ، وتراوحت القيم بين 69 و 87

وبلغ متوسط GFR بعد 6 أشهر عند مجموعة الشواهد 4.90 ±73.80 ، وتراوحت القيم بين 65 و 86

ومنه نلاحظ أن متوسط GFR بعد 6 أشهر عند مجموعة الشواهد (73.80) كان أصغر منه قبل 6 أشهر (74.52)

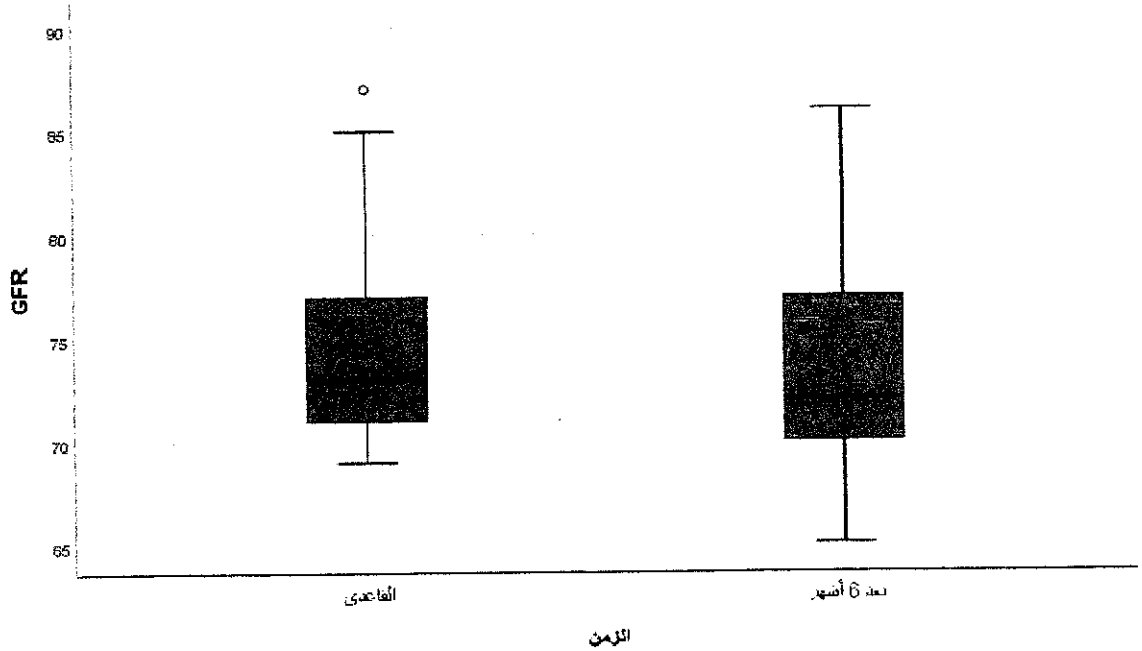
GFR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
القاعدي	50	74.52	4.75	69	87
بعد 6 أشهر	50	73.80	4.90	65	86

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Paired Samples T-test:

فكان وسطي الفرق 0.72- وبقيمة هامة إحصائياً

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين GFR القاعدي وGFR بعد 6 أشهر عند عدم العلاج بـ EMPA25، أي عند عدم العلاج بـ EMPA25 تتراجع قيم GFR



توزع مجموعة الشواهد حسب GFR

توزع مجموعة العلاج حسب ACR:

بلغ متوسط ACR القاعدي عند مجموعة العلاج 101.68 mg/g ±165.10 ، وتراوحت القيم بين 31 و 387 mg/g

وبلغ متوسط ACR بعد 6 أشهر عند مجموعة العلاج 91.30 mg/g ±140.10 ، وتراوحت القيم بين 31 و 344 mg/g

ومنه نلاحظ أن متوسط ACR بعد 6 أشهر من العلاج بـEMPA25 (140.10) كان أصغر منه قبل العلاج (165.10)

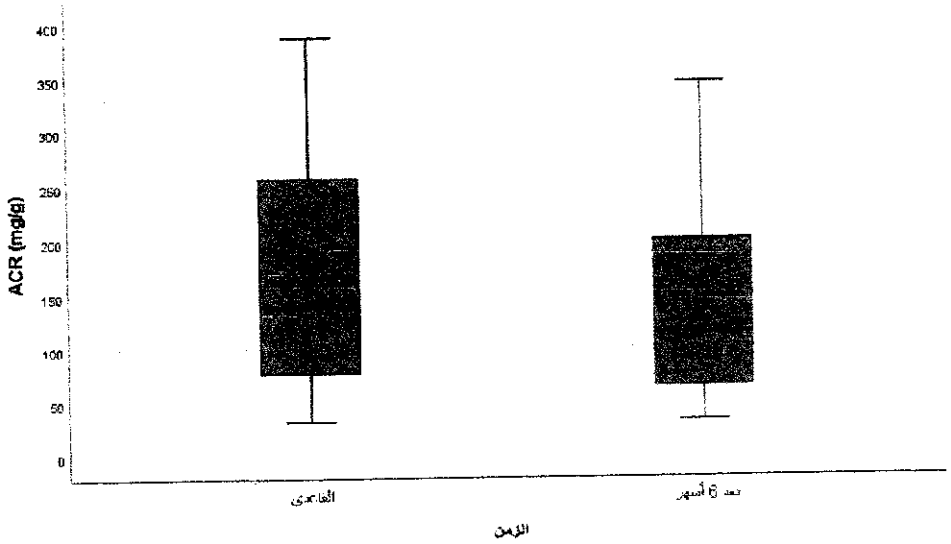
ACR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
القاعدي	50	165.10	101.68	31	387
بعد 6 أشهر	50	140.10	91.30	31	344

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Paired Samples T-test:

فكان وسطي الفرق 25.00- وبقيمة هامة إحصائياً

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين ACR القاعدي وبعد 6 أشهر من العلاج بـ EMPA25، أي يوجد تأثير هام للعلاج بـ EMPA25 في تحسن ACR



توزع مجموعة العلاج حسب ACR

توزع مجموعة الشواهد حسب ACR:

بلغ متوسط ACR القاعدي عند مجموعة الشواهد 122.69 mg/g ±197.56 ، وتراوحت القيم بين 33 و 500 mg/g

وبلغ متوسط ACR بعد 6 أشهر عند مجموعة الشواهد 115.29 mg/g ±188.06 ، وتراوحت القيم بين 32 و 476 mg/g

ومنه نلاحظ أن متوسط ACR بعد 6 أشهر (166.82) كان أصغر منه قبل 6 أشهر (197.56)

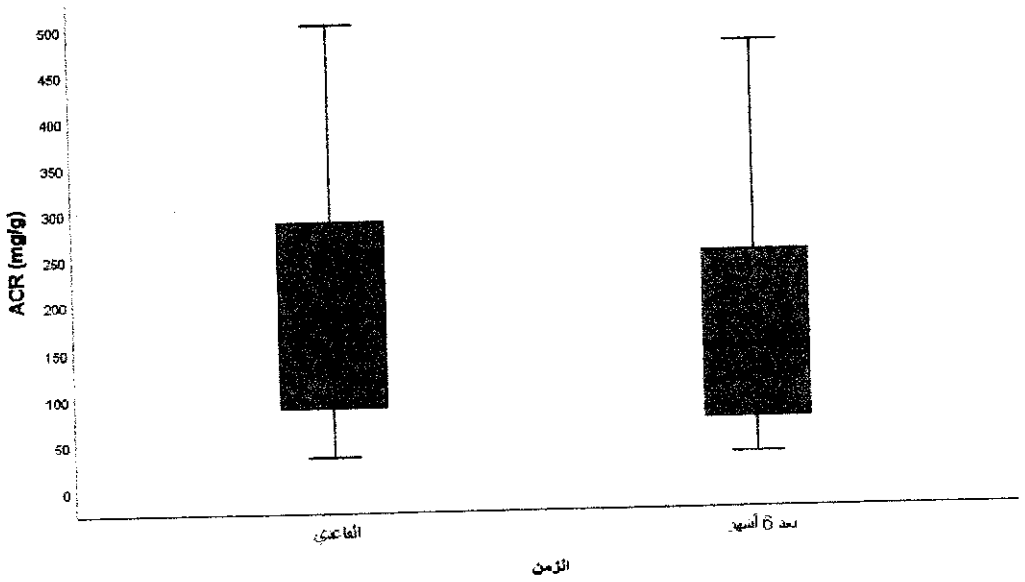
ACR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
القاعدي	50	197.56	122.69	33	500
بعد 6 أشهر	50	188.06	115.29	32	476

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Paired Samples T-test:

فكان وسطي الفرق 9.5- وبقيمة هامة إحصائياً

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين ACR القاعدي وبعد 6 أشهر عند عدم العلاج بـ EMPA25، أي عند عدم العلاج تتحسن قيم ACR أيضاً



توزع مجموعة الشواهد حسب ACR

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج والشواهد في تغير GFR:

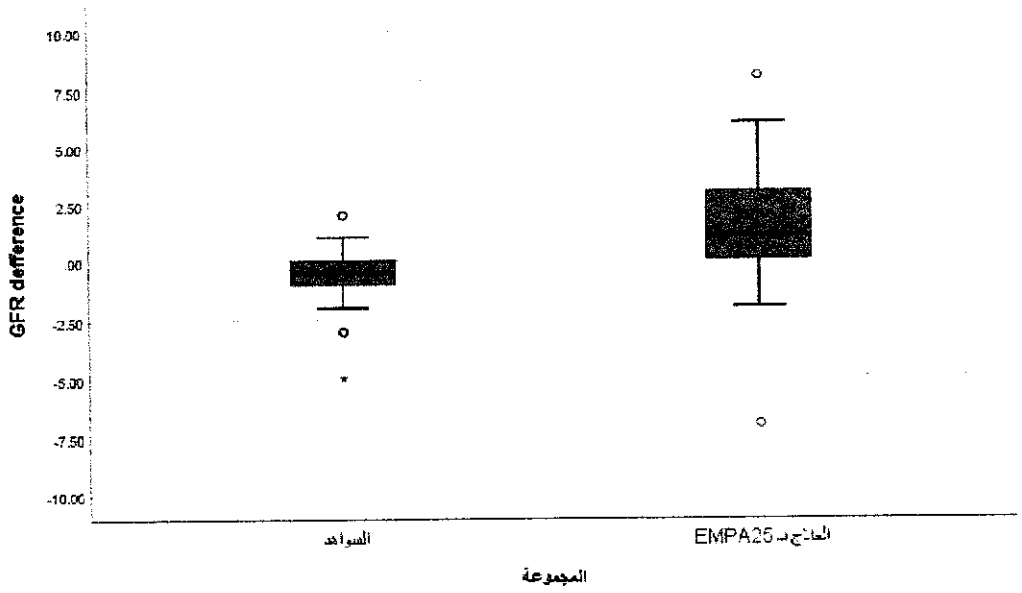
كان متوسط تغير GFR عند مجموعة العلاج (1.54) بينما كان عند مجموعة الشواهد (-0.72)

تغير GFR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة العلاج	50	1.54	2.60
مجموعة الشواهد	50	-0.72	1.29

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في تغير GFR بين مجموعتي العلاج والشواهد، حيث يتحسن GFR عند العلاج بـ EMPA25 بينما يتراجع قليلاً عند عدم العلاج



الفرق بين مجموعتي العلاج والشواهد في تغير GFR

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج والشواهد في تغير ACR:

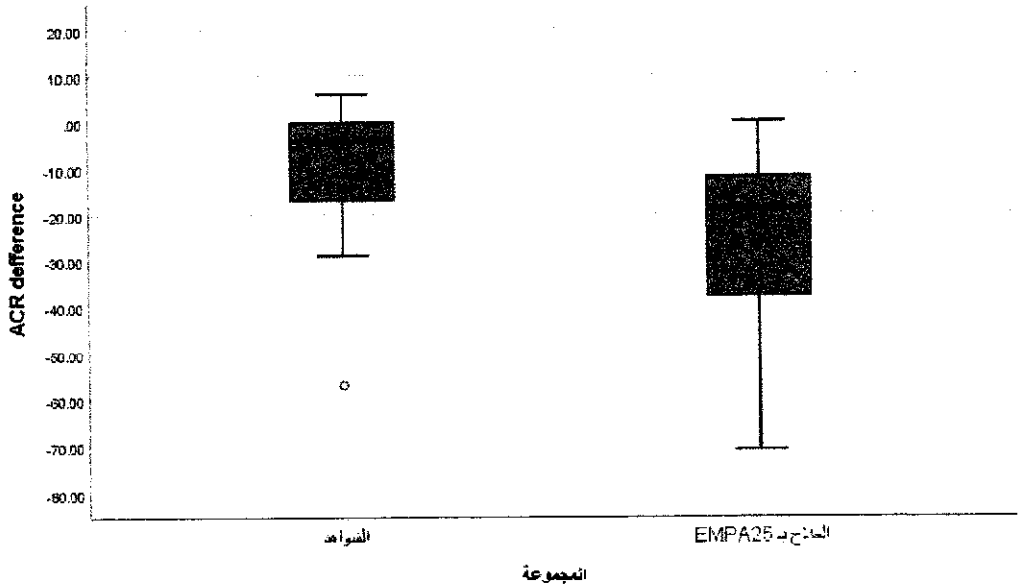
كان متوسط تغير ACR عند مجموعة العلاج (25-) أكبر منه عند مجموعة الشواهد (9.5-)

تغير ACR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة العلاج	50	-25	19.03
مجموعة الشواهد	33	-9.5	13.18

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في تغير ACR بين مجموعتي العلاج والشواهد، حيث يكون تحسن ACR عند العلاج بـ EMPA25 أفضل منه مقارنة بعدم العلاج.



الفرق بين مجموعتي العلاج والشواهد في تغير ACR

دراسة تأثير الإصابة بـارتفاع التوتر الشرياني HTN على تغير GFR عند مجموعة العلاج:

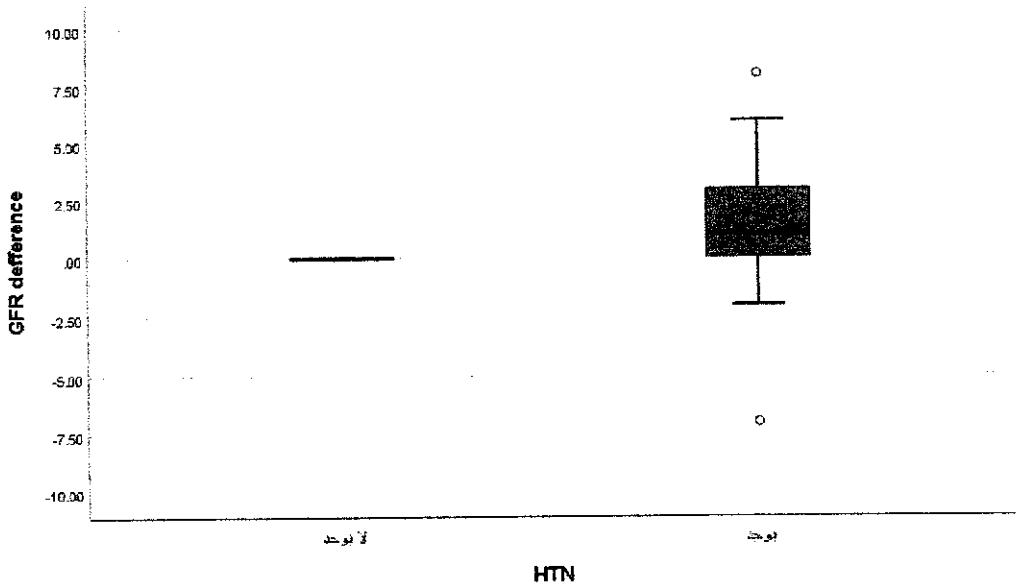
كان متوسط تغير GFR عند مرضى HTN (1.57) أكبر منه عند غير المصابين بـ HTN (0.00)

تغير GFR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
يوجد HTN	49	1.57	2.62
لا يوجد HTN	1	0.00	-

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test:

p-value=0.556>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في تغير GFR حسب وجود إصابة بـ HTN، أي لا يوجد تأثير لـHTN على تغير GFR



تغير GFR حسب وجود HTN عند مجموعة العلاج بـ EMPA25

دراسة تأثير الإصابة بـالداء القلبي الاقفاري IHD على تغير GFR عند مجموعة العلاج:

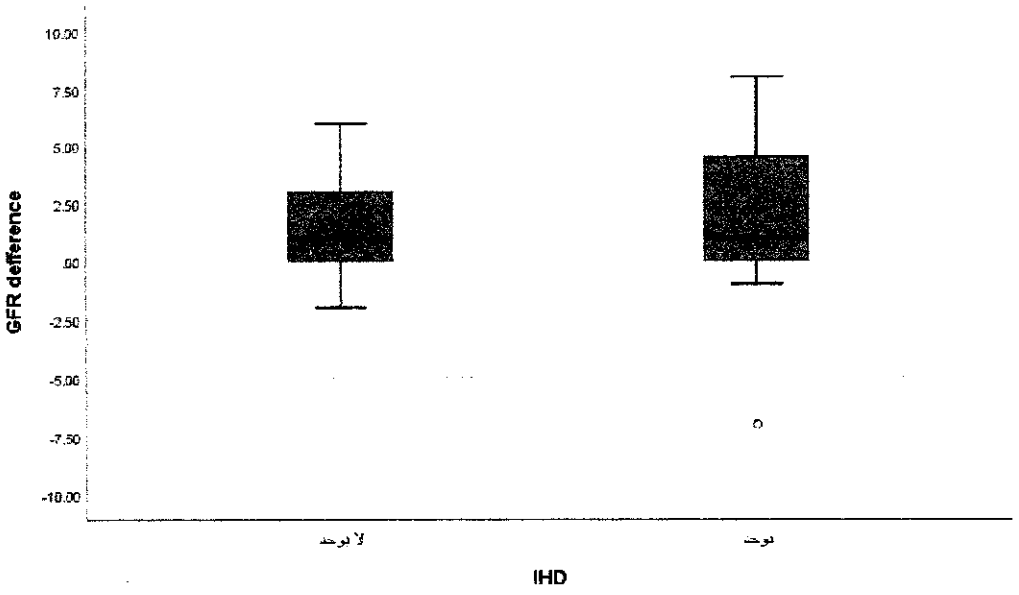
كان متوسط تغير GFR عند مرضى IHD (1.67) أكبر منه عند غير المصابين بـ IHD (1.50)

تغير GFR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
يوجد IHD	12	1.67	3.96
لا يوجد IHD	38	1.50	2.08

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test:

p-value=0.891>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في تغير GFR حسب الإصابة بـ IHD، أي لا يوجد تأثير لـIHD على تغير GFR



تغير GFR حسب وجود IHD عند مجموعة العلاج بـ EMPA25

دراسة تأثير الإصابة بـ HF على تغير GFR عند مجموعة العلاج:

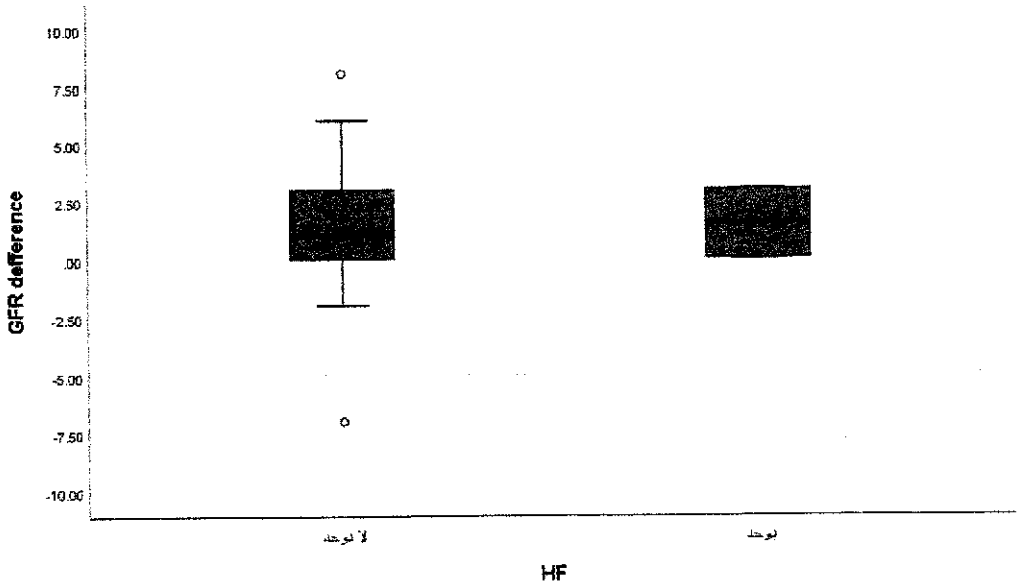
كان متوسط تغير GFR عند مرضى HF (1.50) أصغر منه عند غير المصابين بـ HF (1.54)

تغير GFR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
يوجد HF	2	1.50	2.12
لا يوجد HF	48	1.54	2.64

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test:

p-value=0.983>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في تغير GFR حسب وجود إصابة بـHF، أي لا يوجد تأثير للإصابة بـ HF على تغير GFR



تغير GFR حسب وجود HF عند مجموعة العلاج بـ EMPA25

دراسة تأثير الإصابة بـ IHD على تغير ACR عند مجموعة العلاج:

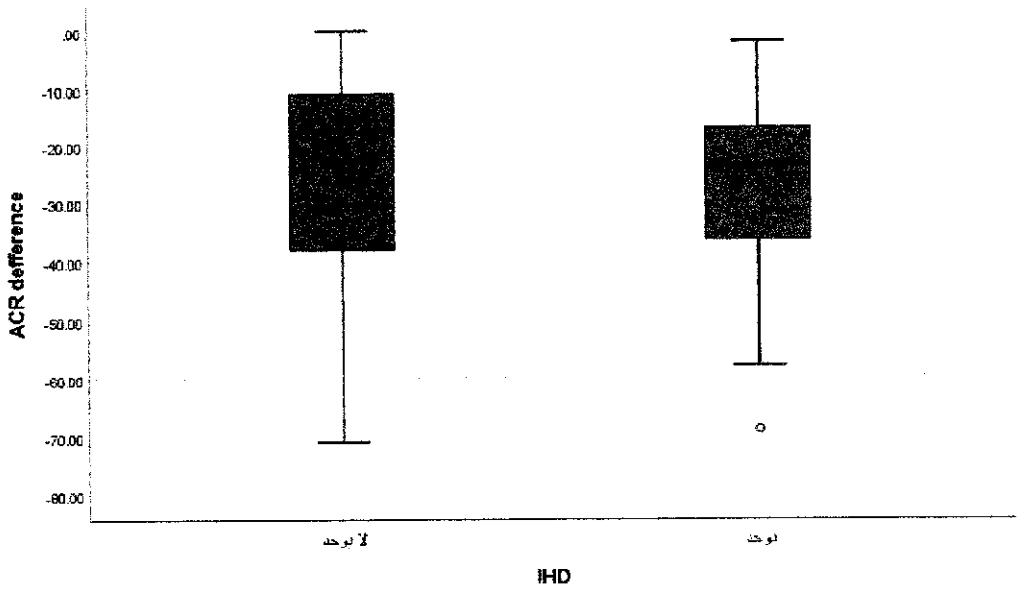
كان متوسط تغير ACR عند مرضى IHD (-23.97) أقل منه عند غير المصابين بـ IHD (-28.25)

تغير ACR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
يوجد IHD	12	-23.97	18.90
لا يوجد IHD	38	-28.25	19.91

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test:

p-value=0.503>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في تغير ACR حسب الإصابة بـ IHD، أي لا يوجد تأثير لـIHD على تغير ACR



تغير ACR حسب وجود IHD عند مجموعة العلاج بـ EMPA25

دراسة تأثير الإصابة بـ HF على تغير ACR عند مجموعة العلاج:

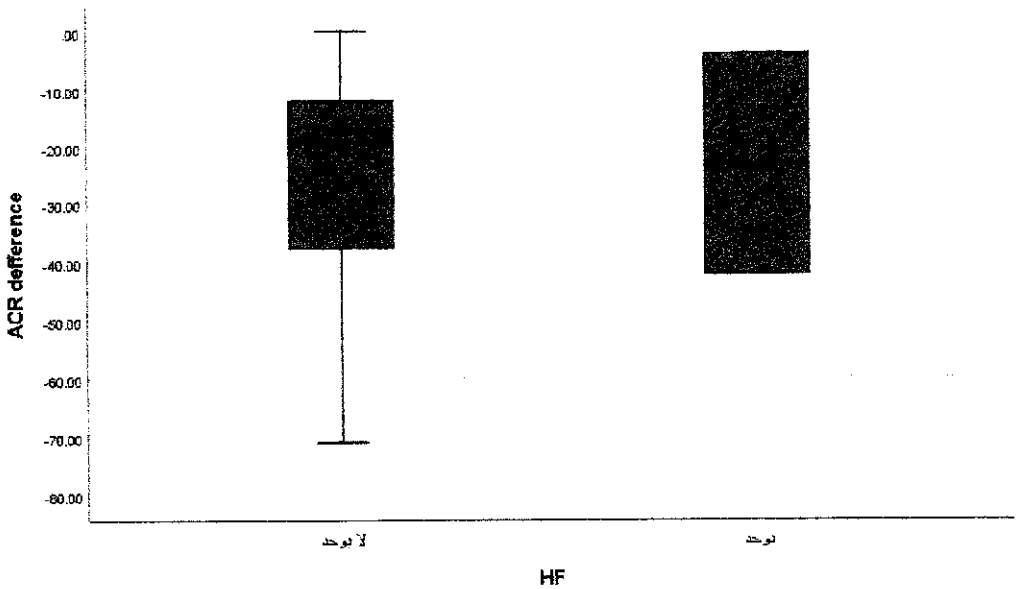
كان متوسط تغير ACR عند مرضى HF (23.00-) أصغر منه عند غير المصابين بـ HF (25.08-)

تغير ACR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
يوجد HF	2	-23.00	26.87
لا يوجد HF	48	-25.08	19.02

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test:

p-value=0.881>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في تغير ACR حسب وجود إصابة بـHF، أي لا يوجد تأثير للإصابة بـ HF على تغير ACR



تغير ACR حسب وجود HF عند مجموعة العلاج بـ EMPA25

المناقشة و تحليل النتائج

- ✓ بلغ عدد مرضى الدراسة الكلي 100 مريض,50 مريض في مجموعة العلاج بالايمباغليفلوزين 25 مغ , و 50 مريض في مجموعة الشواهد, و ذلك لدراسة تأثير الايمباغليفلوزين على تحسن الوظيفة الكلوية.
- ✓ بلغ عدد الذكور في العينة الكلية 52 و عدد الاناث 48, و في مجموعة العلاج بلغ عدد الذكور 25 بنسبة 50% و عدد الإناث 25 بنسبة 50%. أما بالنسبة لمجموعة الشواهد بلغ عدد الذكور 27 بنسبة 54% و عدد الاناث 23 بنسبة 46%.
- ✓ بلغ متوسط عمر كامل العينة 5.16 ±62.95 سنة، وتراوحت الأعمار بين 55 و 70 سنة.
- ✓ كان ارتفاع التوتر الشرياني HTN أكثر السوابق المرضية تواتراً عند المرضى حيث بلغت نسبته95% من كامل العينة, تلاه الداء القلبي الاقفاري IHD حيث بلغت نسبته 26% من كامل العينة, و24% من مجموعة العلاج و 28% من مجموعة الشواهد, تلاه قصور القلب HF حيث بلغت نسبته 6% من كامل العينة,4% من مجموعة العلاج, و 8% من مجموعة الشواهد.
- ✓ كانت نسبة المرضى الذين يتناولون ARBs 81% من اجمالي العينة, و الذين يتناولون ACEi 19% من اجمالي العينة.
- ✓ بلغ متوسط GFR القاعدي عند كامل العينة 75.90± 4.49 ، وتراوحت القيم بين 69 و 87 وبلغ متوسط GFR بعد 6 أشهر عند كامل العينة 76.31± 5.16 ، وتراوحت القيم بين 65 و86
- ✓ بلغ متوسط ACR القاعدي عند كامل العينة 181.33± 113.28 mg/g ، وتراوحت القيم بين 31 و 500 mg/g وبلغ متوسط ACR بعد 6 أشهر عند كامل العينة 150.72± 101.69 mg/g ، وتراوحت القيم بين 31 و 476 mg/g
- ✓ بلغ متوسط GFR القاعدي عند مجموعة العلاج 77.28± 3.77 ، وتراوحت القيم بين 70 و 86 وبلغ متوسط GFR بعد 6 أشهر عند مجموعة العلاج 78.82± 4.12 ، وتراوحت القيم بين 68 و 86 و بالتالي ازدادت قيمة GFR بعد العلاج بمعدل +1.75مل/د/1.73م^2
- ✓ بلغ متوسط ACR القاعدي عند مجموعة العلاج 165.10± 101.68 mg/g ، وتراوحت القيم بين 31 و 387 mg/g, وبلغ متوسط ACR بعد 6 أشهر عند مجموعة العلاج 140.10± 91.30 mg/g ، وتراوحت القيم بين 31 و 344 mg/g, و بالتالي انخفضت قيمةACR بمقدار -25مغ/غ

✓ لا يوجد فرق هام إحصائياً في تغير GFRو ACR حسب الإصابة بـHTN و IHD، أي لا يوجد تأثير لـHTN,IHD على تغير ACR,GFR

المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة نتائج الدراسة مع ثلاث دراسات عالمية:

1- الدراسة الأولى[61]: أجريت في الصين في قسم الكلية من مشفى الهيبي, قام بها Baisong Yu , بدأت في نيسان 2020 و تم نشرها 26/02/2021 اونلاين في Pubmed و أجريت 9 دراسات تكونت عينة الدراسة من 8826 مريض سكري نمط2 لديهم داء كلوي مزمن مرحلة أولى GRF<90 و تم تقسيم العينة الى قسمين: القسم الأول عولجوا لمثبطات SGLT-2 تم استخدام الزمر الآتية بشكل أساسي (Empagliflozin- Dapaglflozin-canagliflozin) بجرعات مختلفة و القسم الثاني تم اعطاءهم الدواء الغفل, استمرت الدراسة لمدة سنتين و كانت النتيجة أن هذه الزمرة لم تساهم في تحسين الGFR لدى المرضى لكن ساهمت بشكل واضح بخفض ACR. كان عنوانها:

Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease:
2021 Feb 26; 100(8): e24655. Published online 2021 Feb 26. doi:
10.1097/MD.0000000000024655
PMCID: PMC7909223PMID: 33663074

2- الدراسة الثانية[62]: قام بها مجموعة من الباحثون في كلية الطب في تركيا و كندا لدراسة تأثير مثبطات2-SGLT على البيلة البروتينية النفروزية حيث أجريت 9 دراسات, تكونت عينة الدراسة من 592 مريض لديهم بيلة بروتينية (Nephrotic range proteinuria) و قسمت العينة كالتالي: ثلث المرضى كانت الأذية الكلوية مفسرة بالسكري نمط2, والثلث الآخر كان سبب التبدلات اعتلال كبب قطعي بؤري غير مفسر بالسكري, و الثلث الأخير كانت مسببات المتلازمة النفروزية متنوعة, و كان معدل الرشح الكبي لدى المرضى بين (30-100). تم وضع المرضى على مثبطات SGLT-2 بجرعات مختلفة لمدة سنتين و كانت النتيجة كالآتي: كل الدراسات أظهرت تخفيض ملحوظ بالبيلة البروتينية: أظهر تطبيق tofogliflozin لدى مرضى العينة الأولى(السكري نمط2) انخفاض بالبيلة البروتينية بنسبة 76% بعد أربع أسابيع من بداية تطبيق الدواء , و انخفضت البيلة البروتينية بنسبة 50% بعد تطبيق ال Empagliflozinلمدة أربعة أسابيع, أما عن معدل الرشح الكبي عند المرضى السكريين

فأظهرت هذه الزمرة تحسن GRF بنسبة 30-50% بعد 15 أسبوع من بداية تطبيق الدواء بدأت في شباط 2020 و تم نشرها في آب 2022 في المجلة الأكادمية للكلية و كان عنوانها:

SGLT-2 inhibitors in nephrotic-range proteinuria: emerging clinical evidence : Zeynepgul Kalay, Ozgun E Sahin, Sidar Copur, Senem Danacı, Alberto Ortiz, Kevin Yau, David Z I Cherney, Mehmet Kanbay

PMID: 36726436 PMCID: PMC9871839 DOI: 10.1093/ckj/sfac189

Clinical Kidney Journal, sfac189, https://doi.org/10.1093/ckj/sfac189

Published: 24 August 2022

3-الدراسة الثالثة[63]: أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية و تم نشرها في أيلول 2020 في مجلة الجمعية الأمريكية لأمراض القلب, تكونت عينة البحث من 6820 مريض سكري نمط2 ليس لديهم آفات قلبية وعائية و تم تطبيق Empagliflozinلمدة 12 أسبوع حيث قارنت الدراسة بين ACR القاعدي و بعد 12 أسبوع من تطبيق الدواء وتبين انخفاض ACR بنسبة 30-18% مقارنة بالدواء الغفل و كان عنوانها:

The Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trials: S Simke W. Waijer, Di Xie, Silvio E. Inzucchi, Bernard Zinman, Audrey Koitka-Weber, Michaela Mattheus, Maximillian von Eynatten, Lesley A. Inker, Christoph Wanner and Hiddo J. L. Heerspink

Originallypublished6 Sep 2020https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016976Journal of the American Heart Association. 2020;9:e016976.

	دراستنا	الدراسة الأولى	الدراسة الثانية	الدراسة الثالثة
عدد العينة	100	8826	592	6820
العمر	55-70 عام	59-69 عام	10-75 عام	العمر الوسطي 63 عام

الداء السكري نمط2	100% من المرضى	100% من المرضى	30% من المرضى و 70% اعتلالات كلية لأسباب أخرى	100% من المرضى
وجود مثبطات الانجوتنسين أصولاً	نعم	لا	ليس بالضرورة	نعم
مدة الدراسة	سنة	10 أشهر	سنتين	12 أسبوع
مثبطات SGLT-2 المستخدمة	ايمبا غليفلوزين 25 مغ	ايمبا غليفلوزين10مغ كانا غليفلوزين100مغ و 300 مغ	ايمبا غليفلوزين 10-25مغ أو دابافليفلوين 10 مغ	ايمبا غليفلوزين 10مغ أو 25مغ
GFR قاعدي	69-86مل/د/1,73م^2	39-78مل/د/1,73م^2	30-100مل/د/1,73م^2	أكثر من 30مل/د/1,73م^2
GFR بعد إضافة الدواء	1.54+	1.75-	تحسن بنسبة 30-50%	لم يُدرس
ACR قاعدي	بين 31-500مغ/غ	25-1047مغ/غ	من 900مغ/غ-7غ	17-141مغ/غ
ACR بعد إضافة الدواء	انخفض وسطياً بمقدار -25مغ/غ	انخفض وسطياً بمقدار -24.2 مغ/غ	انخفض وسطياً بمقدار 70% بعد أربعة أشهر من العلاج	انخفض وسطياً بمقدار 18-30% بعد 12 أسبوع من العلاج

الاستنتاج:

- ✓ تساهم مثبطات SGLT-2 بشكل واضح في تخفيض نسبة ألبومين الى كرياتينين في البول ACR عند مرضى السكري نمطII, و بالتالي لها دور هام في تحسين الداء الكلوي السكري, حيث تبين في هذه الدراسة انخفاض ACR بعد تطبيق الدواء بستة أشهر بمقدار -25مغ/غ و بنسبة مئوية تقدر ب 30-40%.
- ✓ تساهم مثبطات SGLT-2 أيضاً بتحسين معدل الرشح الكبي GFR و لكن بمعدل قليل, حيث ارتفع معدل الرشح الكبي بعد الدواء بمقدار 1.54+

- ✓ بالمقارنة مع الدراسات العالمية, هناك تناسب طردي بين الرقم القاعدي لACR و نسبة التحسن, حيث كلما كان الرقم القاعدي أعلى كانت نسبة الانخفاض بعد الدواء أيضاً أعلى.
- ✓ إن الاستفادة من هذه الأدوية في تحسن الإصابة الكلوية كان أقل عند مرضى قصور القلب, لكن يصعب حساب النسبة بسبب قلة عددهم في العينة.
- ✓ لم نجد تأثير مهم للداء القلبي الاقفاري على تغير قيم ACR,GFR.
- ✓ بالنظر الى عينة الشواهد الذين يتناولون أحد مثبطات الأنجوتنسين, انخفض لديهم قليلاً معدل الرشح الكبي GFR بمقدار -0.75, هنا قد يكمن دور مثبطات SGLT-2 في تحسين أرقام GFR بشكل طفيف أو منع تراجعها على الأقل عند مشاركتها مع مثبطات الأنجوتنسين .

التوصيات:

- ✓ يجب تحري وجود أذية كلوية لدى جميع مرضى السكرس النمط الثاني فور التشخيص, و ذلك بتحليل ACR GFR ,, كما يجب مراقبتها دورياً.
- ✓ في حال وجود داء كلوي سكري, نضيف أحد مثبطاتSGLT-2 الى اللزوم الدوائي و حتى بوجود مثبطات الأنجوتنسين, حيث أن لمثبطاتSGLT-2 تأثير خافض للسكر إضافة الى دورها في حماية الكلية عند مرضى السكري النمط الثاني.
- ✓ يجب وضع مثبطاتSGLT-2 كخط أول في علاج الداء السكري النمط الثاني المترافق مع إصابة كلوية أو قلبية أو كلاهما.

Abstract

Aim:

To study the role of Empagliflozin 25mg in reducing ACR and improving GFR in typeII diabetic patients who already take ACEi or ARBs, comparing with the patients who has not take empagliflozin.

Importance:

The importance of the research comes from the absence of similar studies, in addition to the importance of knowing the relationship between SGLT-2 inhibitors and improving diabetic kidney disease.

Patients and methods:

Patients' data was collected through medical history and clinical examination, in addition to conducting the necessary laboratory investigations primarily ACR in spot urine and serum creatinine to calculate GFR, ACR and GFR will be reevaluated after at least 6 months from starting Empagliflozin 25mg.

Results:

- ✓ A mild improvement with GFR values happened after beginning with Empa 25, in comparison with the patients who hasen't take the medication.
- ✓ Empa 25 lead to remarkable reduction in ACR in comparison with the patients who hasen't take the medication.
- ✓ Heart failure patients had less improvement in GFR and ACR comparing to the others.

Conclusion:

In general, SGLT-2 inhibitors have a mild role in improving the glomerular filtration rate and an important role in reducing the albumin-to-creatinine ratio in DM II patients.and thus this group will become one of the most promising drugs in treating diabetic kidney disease.

Key words: DM II, SGLT-2 inhibitors, ACEi, ARBs, ACR, GFR

REFERENCES

المراجع

1. Marx, N.; Grant, P.J.; Cosentino, F. Compelling Evidence for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists as First-Line Therapy in Patients with Diabetes at Very High/High Cardiovascular Risk. Eur. Heart J. 2020, 41, 329–330. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

2. Lambers Heerspink H, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Original Article : Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* (2013) 15:853–62. 10.1111/dom.12127 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

3. Škrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, et al.. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. Diabetologia. (2014) 57:2599–602. 10.1007/s00125-014-3396-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

4. efronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al.. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* (2013) 36:3169–76. 10.2337/dc13-0387 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al.. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* (2016) 375:323–34. 10.1056/NEJMoa1515920 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

6. Pirklbauer M, Sallaberger S, Staudinger P, Corazza U, Leierer J, Mayer G, et al.. Empagliflozin inhibits il-1β-mediated inflammatory response in human proximal tubular cells. Int J Mol Sci. (2021) 22:1–12. 10.3390/ijms22105089 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

7. https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus?search=sglt2%20inhibitors&source=search_result&selectedTitle=2~116&usage_type=default&fbclid=IwAR2N-ZkTct8uVcrmJR803ZH_I3d-ypzk6VPet-B20GwdepGQ_D3Kzu59J4c#H2124493672

8. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. *J Renal Inj Prev* 2013;2:73–80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

9. Di Vincenzo A, Bettini S, Russo L, et al. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions. J Nephrol 2020; 33:901.

10. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1982; 1:1430.

11. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia 1996; 39:1569.

12. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003; 63:225.

13. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. 'Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria?: contra'. Kidney Int 2014; 86:50

14. Parving HH, Oxenbøll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinol (Copenh) 1982; 100:550.

15. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. Compr Physiol 2011; 1:1175.

16. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. Diabetes Care 2012; 35:2061..

17. Hill JV, Findon G, Appelhoff RJ, Endre ZH. Renal autoregulation and passive pressure-flow relationships in diabetes and hypertension. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 299:F837.

18. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, et al. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991; 324:1626.

19. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. Semin Nephrol 1997; 17:431.

20. Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2020; 16:206.

21. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Hojs N. Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients. Nephron 2016; 133:159.

22. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 2000; 11:25.

23. Nakagawa T, Sato W, Kosugi T, Johnson RJ. Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy. J Diabetes Res 2013; 2013:184539.

24. United States Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, editor, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2017.

25. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, editor, Brussels, Belgium 2017.

26. Li H, Lu W, Wang A, et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: Estimates from Global Burden of Disease 2017. J Diabetes Investig 2021; 12:346.

27. Wyld MLR, Morton RL, Aouad L, et al. The impact of comorbid chronic kidney disease and diabetes on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. Nephrol Dial Transplant 2021; 36:1048.

28. Duru OK, Middleton T, Tewari MK, Norris K. The Landscape of Diabetic Kidney Disease in the United States. Curr Diab Rep 2018; 18:14.

29. Bryson CL, Ross HJ, Boyko EJ, Young BA. Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey

(NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD. Am J Kidney Dis 2006; 48:720.

30. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System - United States 2018 [June 19, 2019]. Available from: http://www.cdc.gov/ckd.

31. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. Diabetologia 2009; 52:691.

32. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. Diabetes Care 2012; 35:2061.

33. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care 2010; 33:1536.

34. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. Adv Chronic Kidney Dis 2016; 23:19.

35. United States Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, editor,

National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2018. https://www.usrds.org/2014/view/.

36. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003; 348:2285.

37. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21:556.

38. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Am J Kidney Dis 2014; 64:510.

39. Davidson 2012, Kidney Diseases, Chapter6. pg101

40.https://sso.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease?search=diabetic%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2

41. Loo DDF, Wright EM: Sugar Transport Across Epithelia. In: *Studies of Epithelial Transporters and Ion Channels: Ion Channels and Transporters of Epithelia in Health and Disease*, edited by Hamilton KL, Devor DC, Vol. 3, Cham, Springer International

Publishing, 2020, pp 211–254 10.1007/978-3-030-55454-5_6 [CrossRef] [Google Scholar]

42. Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, Burger C, Breljak D, Kraus O, Radović N, Jadrijević S, Aleksic I, Walles T, Sauvant C, Sabolić I, Koepsell H: Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. Pflugers Arch 467: 1881–1898, 2015. 10.1007/s00424-014-1619-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43 Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA: The human kidney low affinity Na+/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 93: 397–404, 1994. 10.1172/JCI116972 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM: Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol 300: C14–C21, 2011. 10.1152/ajpcell.00388.2010 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Gyimesi G, Pujol-Giménez J, Kanai Y, Hediger MA: Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: From molecular discovery to clinical application. Pflugers Arch 472: 1177–1206, 2020. 10.1007/s00424-020-02433-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. DeSantis A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Accessed December 8, 2020.

47. Expert opinion. Senior Renal Editorial Team: Bruce Mueller, PharmD, FCCP, FASN, FNKF; Jason A. Roberts, PhD, BPharm (Hons), B App Sc, FSHP, FISAC; Michael Heung, MD, MS.

48. FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Food and Drug Administration. Published August 26, 2020. Updated September 2, 2020. Accessed October 11, 2021. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin

49.https://sso.uptodate.com/contents/canagliflozin-drug-information?search=sglt2%20inhibitors&selectedTitle=1%7E134&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result#references

50. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate

medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023;71(7):2052-2081. doi:10.1111/jgs.18372 [PubMed 37139824]

51. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, et al.. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells-renoprotection in diabetic nephropathy? PLoS ONE. (2013) 8:2–9. 10.1371/journal.pone.0054442 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson B V, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al.. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. (2021) 100:215–24. 10.1016/j.kint.2021.03.033 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 01;45(Suppl 1):S125-S143. [PubMed]

54. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020 Mar;29(2):190-198. [PMC free article] [PubMed]

55. Marx, N.; Grant, P.J.; Cosentino, F. Compelling Evidence for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists as First-Line Therapy in Patients with Diabetes at Very High/High Cardiovascular Risk. Eur. Heart J. 2020, 41, 329–330. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

56. Pirklbauer M, Sallaberger S, Staudinger P, Corazza U, Leierer J, Mayer G, et al.. Empagliflozin inhibits il-1β-mediated inflammatory response in human proximal tubular cells. Int J Mol Sci. (2021) 22:1–12. 10.3390/ijms22105089 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

57. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al.. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. (2016) 375:323–34. 10.1056/NEJMoa1515920 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

58. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. J Renal Inj Prev 2013;2:73–80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

59. efronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al.. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. (2013) 36:3169–76. 10.2337/dc13-0387 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

60. https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-

mellitus?search=sglt2%20inhibitors&source=search_result&selectedTitle=2~116&usage_type=default&fbclid=IwAR2N-ZkTct8uVcrmJR803ZH_I3d-ypzk6VPet-B20GwdepGQ_D3Kzu59J4c#H2124493672

61. https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/02260/effects_of_sodium_glucose_co_transporter_2__sglt2_.37.aspx

62. https://academic.oup.com/ckj/article/16/1/52/6674780?login=false#393473719

63.https://pdfs.semanticscholar.org/898b/f2ca62d3fc3858a77a1c2ebd5b542b977ee3.pdf?_gl=1*u0fh3f*_ga*MTIxMzgwNDEzNS4xNzE3OTc3NTg2*_ga_H7P4ZT52H5*MTcxNzk3NzU4Ni4xLjEuMTcxNzk3ODQ3Ni4zNC4wLjA.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Internal Medicine

A Study of SGLT-2 inhibitors role in improving renal injury in DM II patients

Thesis for Master Degree in Internal Medicine

Submitted by:

Dr. Lin Bucher Abdulrahman Mouchli

Supervisor:

Dr. Qusai Hassan
Instructor in Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University

2024