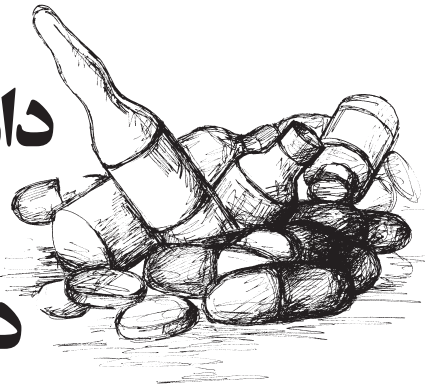




داروهای در راه برای درمان دیابت نوع ۲



دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

■ مقدمه

به علت افزایش شیوع دیابت نوع ۲، کنترل نه‌چندان رضایت‌بخش هیپرگلیسمی، عارضه‌زایی و مرگ‌ومیر و محدودیت‌های درمانی موجود برای دیابت نوع ۲، نیاز به استراتژی‌های درمانی جدید (Novel therapeutic strategies) مثل تنظیم باز جذب کلیوی گلوکز وجود دارد. داپاگلی فلوزین اولین دارو از این نوع است که می‌تواند گزینه خوش آتیه برای درمان دیابت نوع ۲ باشد.

میزان شیوع دیابت در آمریکا حدود ۲۵/۸ میلیون تخمین زده می‌شود که برابر ۸/۳ درصد جمعیت آمریکا می‌باشد. روش درمانی استاندارد برای کنترل دیابت نوع ۲ استفاده از داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی است. کارآیی سولفونیل

اوره‌ها مثل گلی‌بن‌کلامید مربوط به تحریک سلول‌های بتا در پانکراس است ولی مصرف این داروها می‌تواند همراه با هیپوگلیسمی و افزایش وزن باشد. تیازولیدین دیون‌ها مثل پیوگلی‌تازون و رزی‌گلی‌تازون می‌توانند منجر به احتباس مایع و تشدید نارسایی احتقانی قلب شده و مصرف روزی‌گلی‌تازون ممکن است همراه با افزایش خطر سکته قلبی باشد. داروهای جدیدتر مثل آنالوگ‌های پپتید شبه گلوکاگون مثل اگزه‌ناتاید و لیراگلو‌تاید که مسیر اینکرتین را هدف قرار می‌دهند باعث کاهش وزن می‌شوند. مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز مثل سیتاگلی‌پتین، ساکساگلی‌پتین و ویلداگلی‌پتین وزن را کاهش نداده ولی در بعضی از بیماران ایجاد تهوع و استفراغ می‌کنند. هنوز دارویی که کلیه را

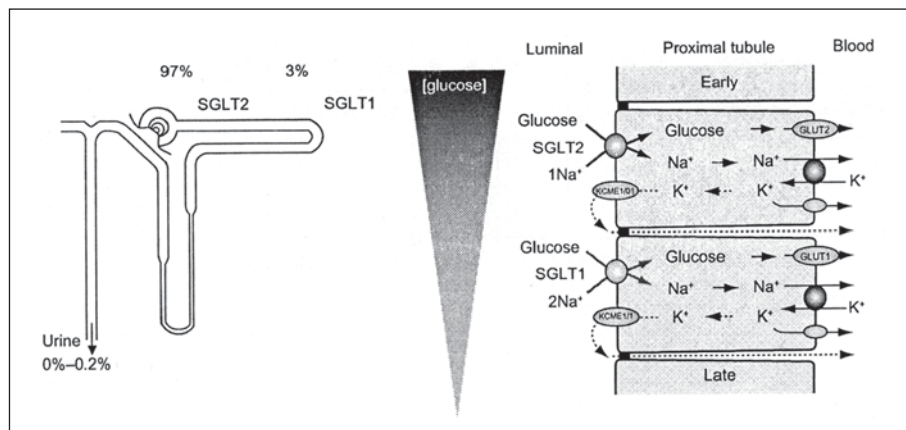
بهبتر کرده و به کنترل چاقی آنها کمک نمایند. امروزه نیاز به داروهای با مکانیسم مکمل احساس می‌شود که بتوانند در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را کمک کنند. در این مقاله به نقش فیزیولوژیک سدیم گلوکز کوترانسپورترها (SGLT_s) و داروهای مهارکننده سدیم گلوکز کوترانسپورتر ۲ (SGLT₂) پرداخته شده است.

■ نقش SGLT در هومئوستاز گلوکز

کلیه نقش مهمی در هومئوستاز گلوکز بازی می‌کند. نقش مهم کلیه در این رابطه مربوط به باز جذب کردن گلوکز فیلتر شده توسط حامل‌هایی (transporters) موسوم به SGLT_s می‌باشد. در یک شخص بزرگسال سالم روزانه حدود ۱۸۰ گرم گلوکز فیلتر شده و وارد لوله‌های کلیوی می‌شود که قسمت اعظم آن توسط SGLTs باز جذب مجدد پیدا می‌کند و کمتر از یک درصد آن از ادرار دفع

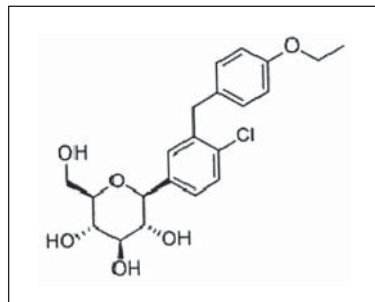
هدف قرار داده و با مهار کردن بازجذب گلوکز باعث کاهش گلوکز خون شود، رسماً برای درمان روتین دیابت نوع ۲ تایید نشده است. اولین دارویی که از این طریق عمل می‌کند، داپاگلی فلوزین است که در حال حاضر تحت بررسی در مرحله III بالینی است. از این گروه از داروها Canagliflozin (کاناگلی فلوزین) در مرحله I بالینی تحت بررسی است.

امروزه دیابت نوع ۲ با توجه به میزان نیاز به کاهش هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) خطر هیپوگلیسمی، اثرات جانبی داروها، وجود بیماری‌های هم‌زمان و تبعیت بیمار از رژیم درمانی، هر بیماری را متناسب او درمان می‌کنند. داروهای خوراکی یک بار در روز (once - daily) با مکانیسم اثر غیروابسته به انسولین، داروهایی که کمتر موجب هیپوگلیسمی شده و داروهایی که باعث کاهش وزن می‌شوند، می‌توانند درمان را آسان‌تر کرده و تبعیت بیماران از رژیم درمانی



شکل ۱ - بازجذب کلیوی گلوکز - SGLT₂، SGLT₁ هر دو گلوکز فیلتر شده را بازجذب می‌کنند ولی قسمت اعظم گلوکز توسط SGLT₂ بازجذب پیدا می‌کند.

بیولوژیک کمتری دارد. بعدها مهارکننده‌های انتخابی $SGLT_2$ تهیه شدند که مهم‌ترین آن‌ها شامل داپاگلیفلوزین (dapagliflozin) (شکل ۲) کاناگلیفلوزین (Canagliflozin)، امپاگلیفلوزین (empagliflozin) و ایپراگلیفلوزین (ipragliflozin) می‌باشند.



شکل ۲ - ساختار شیمیایی داپاگلیفلوزین

داپاگلیفلوزین یک مهارکننده انتخابی $SGLT_2$ است که از راه خوراکی با دوز ۲/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم یک بار در روز HbA_{1c} و FPG و PPG را کاهش می‌دهد. مصرف آن همراه مت‌فورمین و insulin sensitizers باعث بهتر شدن کنترل دیابت نوع ۲ می‌شود. نیمه عمر این دارو حدود ۱۷ ساعت است.

برعکس تعداد زیادی از داروهای ضد دیابت مهارکننده‌های $SGLT_2$ به‌طور مستقیم تأثیری در ترشح انسولین ندارند و با توجه به مکانیسم اثر جدید این داروها، خطر هیپوگلیسمی کمتر است. به‌طور خلاصه، افزایش دفع گلوکز از طریق ادرار یک استراتژی جدید برای درمان هیپرگلیسمی

می‌شود. $SGLT_3$ یک گروه از پروتئین‌های غشایی هستند که مسؤول انتقال گلوکز از عرض غشای برآش‌بورد در قسمت پروکسیمال لوله‌های کلیوی و اپی‌تلیوم روده‌ای هستند. دو نوع مهم از این گروه از پروتئین‌ها شامل $SGLT_1$ ، $SGLT_2$ هستند. در کلیه $SGLT_2$ در قسمت ابتدایی لوله پروکسیمال مسؤول بازجذب بیش از ۹۰ درصد گلوکز فیلتره شده است، در حالی که $SGLT_1$ در قسمت پایانی لوله پروکسیمال مستقر بوده و بقیه گلوکز فیلتره شده را باز جذب می‌کند (شکل ۱). جذب گلوکز از روده نیز توسط زیر گروه $SGLT_1$ انجام می‌گیرد که داروهایی مثل داپاگلیفلوزین اثر مهاری چندانی روی آن ندارند و از این رو، با مقادیر درمانی در جذب گلوکز مداخله نمی‌کنند. مهارکننده‌های $SGLT_2$ با مهار این حامل باز جذب گلوکز فیلتره شده را مانع شده و منجر به گلوکوزوری و کنترل گلیسمی شده و به‌خاطر caloric loss توانایی برای کاهش دادن وزن (weight loss) نیز دارند.

در یک بیماری نادر ژنتیکی فانکشن $SGLT_2$ به علت جهش در ژن مربوط طبیعی نبوده و روزانه باعث دفع حدود ۱۰۰ گرم گلوکز از طریق ادرار می‌شود.

کشف مهارکننده‌های $SGLT_2$ باعث مهار برداشت گلوکز توسط کلیه‌ها شده و به‌نظر می‌رسد که درمان جدید، انحصاری و روش‌غیروابسته به انسولین برای درمان دیابت نوع ۲ باشد. ترکیب اولیه که به‌عنوان مهارکننده $SGLT_2$ شناخته شده phlorizin (یک گلوکوزید جدا شده از پوست درخت سیب) بوده که به‌طور غیرانتخابی $SGLT_2$ و $SGLT_1$ را مهار می‌کند و در ضمن از راه خوراکی بهره‌دهی

جهش‌های ژنتیکی که منجر به گلوکوزوری کلیوی می‌شوند گویای این است که مهار SGLT₂ در انسان در درازمدت می‌تواند سالم باشد ولی کارآیی و سلامتی این داروها در طولانی‌مدت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در حال مطالعه است. عادی‌ترین اثرات جانبی گزارش شده از این داروها در بررسی‌های بالینی شامل عفونت‌های دستگاه ادراری تناسلی بوده که معمولاً خود به خود خوب شده و یا با درمان مناسب برطرف می‌شود.

در جولای ۲۰۱۱ و ژانویه ۲۰۱۲، FDA آمریکا رای بر عدم تایید داپاگلی‌فلوزین داده و خواستار اطلاعات بیشتر از مطالعات در حال انجام و تحقیقات بالینی جدید برای دستیابی به پروفایل risk-benefit بهتر، به ویژه در ارتباط به گزارش افزایش وقوع سرطان پستان و مثانه شده است. پیشنهاد شده که امکان دارد به علت ایجاد گلوکوزوری توسط این داروها و یا افزایش علائم عفونت دستگاه ادراری، بیماران آزمایش‌های ادراری بیشتری را انجام داده و این باعث تشخیص‌های زودرس سرطان مثانه شده است. همچنین پیشنهاد شده که علت افزایش وقوع breast masses ممکن است مربوط به کاهش وزن ایجاد شده در بیماران تحت درمان به داپاگلی‌فلوزین باشد که موجب تشخیص می‌شود. اخیراً European Medicines Agency توصیه به تایید داپاگلی‌فلوزین برای درمان دیابت نوع ۲ به همراه غذای مناسب و ورزش، همراه با سایر داروهای پایین‌آورنده گلوکز از جمله انسولین و به‌عنوان تک‌درمانی در بیماران از جمله metformin-intolerant نموده است. در حال حاضر، براساس اطلاعات موجود موضوع واقعیت

است. مهارکننده‌های SGLT₂ می‌توانند در درمان دیابت ملیتوس نوع ۲ و شاید دیابت ملیتوس نوع ۱ سودمند باشند. مهم‌ترین عوارض جانبی ایجاد شده با داپاگلی‌فلوزین شامل افزایش وقوع عفونت‌های ادراری - تناسلی می‌باشد. افزایش وقوع سرطان پستان در خانم‌ها و سرطان مثانه گزارش شده است.

■ توانایی بالینی مهارکننده‌های SGLT₂

مکانیسم مهار SGLT₂ مستقل از فانکشن سلول‌های بتا، تعداد این سلول‌ها و حساسیت به انسولین است و بنابراین، داروهای مهارکننده SGLT₂ می‌توانند در بیماران واجد شرایط، بدون توجه به مدت زمان ابتلا به دیابت و همراه سایر داروهای ضد دیابت خوراکی و انسولین مصرف شود. این داروها قابلیت تحمل خوبی داشته و HbA_{1c} را ۰/۵ تا ۱/۵ درصد کاهش می‌دهند. علاوه بر این، مصرف مهارکننده‌های SGLT₂ همراه با کم شدن قابل توجه وزن (۲/۵ تا ۳ کیلوگرم یا بیشتر) است که علت آن گلوکوزوری ایجاد شده توسط این داروها است که بیمار تقریباً ۲۰۰ تا ۳۰۰ کالری در روز را از دست می‌دهد. با توجه به اطلاعات به‌دست آمده، کاهش وزن همراه با کاهش توده چربی است و شباهت به کاهش وزن ایجاد شده توسط آنالوگ‌های پپتید شبه گلوکاگون - ۱ دارد. کاهش بافت چربی در احشا و زیرپوست در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که بیماری آن‌ها همراه با مقاومت به انسولین می‌باشد، یک مزیت به حساب می‌آید. به علاوه داپاگلی‌فلوزین می‌تواند در بیماران تحت درمان با سولفونیل‌اوره‌های خوراکی یا انسولین، به جلوگیری از افزایش وزن ناشی از این داروها کمک کند.

افزایش خطر وقوع سرطان پستان و مثانه توسط داپاگلی تازون نامعلوم و مشکوک است. مصرف داپاگلی تازون در بیماران مبتلا به آسیب کلیوی متوسط تا شدید توصیه نشده است.

در نهایت، نتیجه‌گیری شده که مهارکننده‌های SGLT₂ دارای اثر غیروابسته به انسولین بوده و داروهای سودمند با اثر کاهش وزن، وقوع کم هیپوگلیسمی، مکمل سایر داروهای ضددیابت بوده و می‌توانند بدون توجه به مدت ابتلا به دیابت مصرف شوند. با توجه به وجود چاقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، داروی با خاصیت کاهش‌دهندگی وزن یک مزیت می‌باشد ولی به علت بروز بعضی اثرات جانبی مثلاً عفونت‌های مکرر دستگاه ادراری - تناسلی، افزایش هماتوکریت و کاهش فشارخون به نظر می‌رسد که انتخاب بیمار مهم باشد. پزشکان موقع آغاز درمان با داپاگلی فلوزین در بیماران مسن بیماران با کلیه‌های آسیب‌دیده و بیماران در خطر بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان باید محتاط بوده و در صورت مصرف دارو در این موارد، برای جلوگیری از عوارض جانبی شدید نیاز به زیرنظر

داشتن دقیق بیمار می‌باشد. نتایج مطالعات بالینی در حال انجام با مهارکننده‌های SGLT₂ روی عوارض میکرووواسکولار و ماکرووواسکولار و سالم بودن آن‌ها روی قلب و عروق همچنان مورد نیاز است. همچنین بررسی‌های بالینی بیشتر مربوط به اثرات جانبی نسبت داده شده به مهارکننده‌های SGLT₂ به ویژه گلوکوزوری و افزایش وقوع سرطان پستان و مثانه مورد نیاز می‌باشد. با وجود همه این‌ها، این داروها، روش امیدوارکننده‌ای برای درمان دیابت ارایه می‌کنند.

منابع

1. Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann pharmacother* 2009; 43(7): 1283-1293.
2. Kin Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the management of type 2 diabetes, metabolic syndrome and obesity. *Targets Ther* 2012; 5: 313-327.
3. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol metab* 2010; 95(1): 34-42.