

Comparison of the efficacy and safety of Empagliflozin and Dapagliflozin in uncontrolled type 2 diabetic patients

Dr. Areej Bobo*

Dr. Mayar Mustafa Arqawy**

(Received 1 / 9 / 2024. Accepted 29 / 9 / 2024)

□ ABSTRACT □

The group (SGLT2)inh is the latest for the treatment of type 2 diabetes. It works by increasing the excretion of blood glucose in the urine and has a positive effect on the heart and kidneys. It reduces the pre- and post-load, improves glomerular filtration, affects blood volume, and reduces weight. The study included 150 patients with type 2 diabetes who were treated with one or more oral hypoglycemic agents and were not controlled. The patients were divided into two groups, the first was treated by a single dose of 25 mg of empagliflozin and the second by a single dose of 10 mg of dapagliflozin. They were followed up for 6 months. The aim of the study was to compare the control of HbA1c, PP2, FPG, weight reduction, and body mass index, and to study the effect of blood lipids and side effects between the two groups. The study demonstrated the effectiveness of the two drugs in reducing fasting and post-meal blood sugar and glycated hemoglobin with statistically significant values, with greater effectiveness for empagliflozin (p-value=0.002/p-value=0.0001/p-value=0.0001). Both reduced weight and body mass index, with greater effectiveness for empagliflozin (p-value=0.3/p-value=0.09). Both drugs were effective in reducing triglycerides and total cholesterol, with greater effectiveness for empagliflozin (p-value=0.4/p-value=0.8). Both increased HDL, with greater effectiveness for dapagliflozin (p-value=0.7), and contributed to reducing LDL, with greater effectiveness for empagliflozin (p-value=0.07). No serious side effects appeared except for urinary tract infections, with a greater rate for dapagliflozin

Keywords: Type 2 Diabetes, Empagliflozin, Dapagliflozin.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Assistant Professor - Faculty of Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria

**Postgraduate Student - Faculty of Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria

المقارنة بين فعالية وسلامة الإيمباغليفلوزين والداباغليفلوزين عند مرضى الداء السكري النمط 2 غير المضبوطين.

د. أريج بوبو*

ميّار مصطفى عرقاوي**

(تاريخ الإيداع 1 / 9 / 2024. قبل للنشر في 29 / 9 / 2024)

□ ملخص □

تعتبر زمرة SGLT2 inh الأحدث لعلاج السكري نمط 2 وتعمل عن طريق زيادة إفراز غلوكوز الدم في البول ولها أثر إيجابي على القلب والكلية فهي تخفف الحمل القلبي والبعدي وتحسن الرشح الكبي وتؤثر على شحوم الدم وتخفف الوزن.

شمل البحث 150 مريضاً مصاباً بالسكري نمط 2 معالجين بخافض فموي وأكثر وغير مضبوطين. قسّم المرضى لمجموعتين وضعت الأولى على إيمباغليفلوزين بجرعة وحيدة 10مغ وتم المتابعة 6 أشهر. هدف البحث لمقارنة ضبط قيم FPG, PP2, HbA1c, خفض الوزن ومشعر كتلة الجسم ودراسة التأثير على شحوم الدم والآثار الجانبية بين المجموعتين. أثبتت الدراسة فعالية العقارين بخفض السكر الصيامي وبعد الوجبات والخضاب الغلوكوزي بقيم هامة إحصائياً مع فعالية أكبر للإيمباغليفلوزين

(p-value=0.002/p-value=0.0001/p-value=0.0001)

كلاهما خفض الوزن ومشعر كتلة الجسم مع فعالية أكبر للإيمباغليفلوزين

(p-value=0.3/p-value=0.09)

ولكلا العقارين فعالية بخفض الشحوم الثلاثية والكوليسترول الكلي مع فعالية أكبر للإيمباغليفلوزين

(p-value=0.4/p-value=0.8)

كلاهما رفع HDL مع فعالية أكبر للداباغليفلوزين p-value=0.7

وساهما بخفض LDL مع فعالية أكبر للإيمباغليفلوزين p-value=0.07

لم تظهر آثاراً جانبية خطيرة عدا الإصابة بانتانات بولية بنسبة أكبر للداباغليفلوزين

الكلمات المفتاحية: الداء السكري نمط 2، إيمباغليفلوزين، داباغليفلوزين

مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



حقوق النشر

* مدرسة - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

** طالبة ماجستير - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

مقدمة:

الداء السكري هو المصطلح الذي يشير لاضطرابات استقلابية عديدة وشائعة والتي تتمثل أهم نتائجها في ارتفاع سكر الدم المزمن والسبب هو نقص (مطلق أو نسبي) في إفراز الأنسولين و/أو وجود مقاومة للأنسولين. يتسبب الخلل الاستقلابي المرتبط بالداء السكري في تغيرات مرضية ثانوية في أعضاء عديدة تفرض عبئاً هائلاً على الفرد المصاب بالداء السكري وعلى نظام الرعاية الصحية أفادت الطبعة العاشرة من أطلس مرض السكري التابع للاتحاد الدولي للسكري، الذي نُشر في كانون الأول 2021، أن 1 من كل 10 بالغين مصاب بالسكري في جميع أنحاء العالم [1].

وتوقعت البيانات أنه ستكون هناك زيادة عالمية في عدد البالغين المصابين بالسكري من 537 مليوناً في عام 2021 إلى 786 مليوناً بحلول عام 2045 ، ومن المتوقع أن تشهد إفريقيا والشرق الأوسط وجنوب شرق آسيا التوسع الأكبر. ويعد مرض السكري سبباً مساهماً في الوفاة في كثير من الحالات وبشكل عام يبلغ معدل الوفيات بين مرضى السكري حوالي ضعف الأشخاص من نفس العمر ولكن غير مصابين بالسكري [2].

وتكمن خطورته بالاختلالات التي تتضمن اعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة خاصة في شبكية العين ، والكبيبات الكلوية ، والأعصاب المحيطية ومجموعة متنوعة من الاعتلالات العصبية اللاإرادية. [3].

ويعد النوع 2 من السكري هو الشكل السائد والأشيع، ويمثل 90% من الحالات على مستوى العالم. ويكثر انتشاره في كل من البلدان المتقدمة والنامية، وكذلك أصبح أحد أهم مشاكل الصحة العامة في العالم.

تعمل مثبطات الناقل المشترك للصوديوم والغلوكوز (SGLT 2) على تقليل نسبة الغلوكوز في الدم عن طريق زيادة إفرازه في البول (آلية مميزة عن باقي خافضات سكر الدم الفموية). [4].

تم التعبير عن 2SGLT (بروتين نقل مشترك للغلوكوز والصوديوم عالي السعة وقليل الألفة ويكون أكثر وفرة في القشرة الكلوية) في النيبب القريب في الكلية ويتوسط إعادة امتصاص الصوديوم و الغلوكوز (يعيد امتصاص ما يقارب 90 - 95 % من الغلوكوز الراشح و النسبة الباقية من الغلوكوز يعاد امتصاصه بفضل الناقل المشترك للصوديوم والغلوكوز 1 SGLT). [5].

بينما تعمل مثبطات هذا الناقل بشكل انتقائي له وتؤدي لإيقاف عودة الامتصاص وتقليل العبء الكلوية للغلوكوز وبالتالي زيادة إفراز الغلوكوز البولي وخفض مستويات السكر المرتفعة في الدم في مرضى السكري من النوع 2 أي أن تأثير خفض الغلوكوز مستقل عن الأنسولين ولا يرتبط بالتغيرات في حساسية الأنسولين أو إفرازه.

كما أنها تقلل من إعادة امتصاص الصوديوم والراشح وبالتالي تزداد نسبة وصوله للأنبوب البعيد مما يؤثر على العديد من الوظائف الفيزيولوجية مثل تخفيض الحمل القبلي والبعدي على القلب. أظهرت الدراسات أنّ لهذه الزمرة فوائد عديدة كتحسين قيم سكر الدم والخضاب الغلوكوزي وتقليل نسبة الوفيات الإجمالية لدى مرضى السكري والأمراض القلبية الوعائية. كما أنها لا تسبب نوب نقص سكر الدم بغياب خافضات سكر الدم الأخرى المسببة لذلك. وتساعد على فقدان الوزن وخاصةً بمرور الوقت عن طريق تحويل استخدام الشحوم بديلاً عن الكربوهيدرات للحصول على الطاقة .

و كذلك تسبب هذه الزمرة انخفاض مستوى الكوليسترول الكلي (TC) والشحوم الثلاثية (TG) ، وترفع من نسبة HDL البروتين الشحمي عالي الكثافة و LDL البروتين الشحمي منخفض الكثافة ، حيث تؤثر مثبطات 2SGLT على استقلاب الشحوم في عدة مستويات مختلفة ، فهي تقلل من تراكم الدهون الحشوية والدهون تحت الجلد، وتنظم

مستويات البروتينات الشحمية في الدم ، وتقلل من أكسدة الدهون ، وتستخدم الحموض الدسمة الحرة لتكوين الأجسام الكيتونية بواسطة الكبد للحصول على الطاقة، والتي تكون أكثر كفاءة في عمليات الاستقلاب لعضلة القلب . هذه التغييرات الإيجابية في استقلاب الشحوم قد تتعارض مع الزيادة في مستوى LDL ويمكن أن يكون السبب هو زيادة نشاط أنزيم الليباز (LPL) وبسبب تأخر دوران LDL في الدورة الدموية[6]. .

أظهرت جميع مثبطات 2SGLT تأثيراً مفيداً في خفض الحمل القلبي والبعدي.[4]. و كان لهم تأثير إيجابي في الحد من تطور القصور الكلوي الناتج عن الداء السكري (إن الآلية الكامنة وراء الحد من تفاقم اعتلال الكلية بسبب مثبطات 2SGLT متعددة العوامل ولكن يُعتقد أنها مرتبطة إلى حد كبير بالتأثير المباشر لأنواع الدموية الدقيقة فقد تبين أنها تقلل من الضغط داخل الكلية بسبب تثبيط عودة الامتصاص، وتقلص الرشح الكبي للعوامل السامة الأنبوبية مثل الألبومين و تقلل الحاجة إلى الأكسجين اللازم لإعادة الامتصاص الأنبوبي و للتفاعل مع العوامل السامة الأنبوبية حيث أن الحفاظ على الأوكسجين في قشر الكلية أمر بالغ الأهمية وبذلك يتم المحافظة على الوظيفة الأنبوبية ومعدل الرشح الكبي لمدى طويل). [5].

تحفز هذه الزمرة استخدام الأجسام الكيتونية للحصول على الطاقة فتحاكي بذلك نقص الأكسجة الجهازية وتحفز تكون الكريات الحمر، مما يحسن توصيل الأكسجين للأعضاء ولها تأثير مماثل إيجابي في المرضى الذين يعانون من التصلب العصيدي وعوامل الخطورة المتعددة للأمراض القلبية الوعائية. (شكل 1) [7]. [8].

الدراسة الإحصائية:

شملت عينة البحث 150 مريضاً من مرضى الداء السكري النمط الثاني الموضوعين على خافض فموي واحد أو أكثر غير المضبوطين، المراجعين لعيادة الغدد الصم والمقبولين في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2023-2024 والمحققين معايير الاشتمال في البحث و تم استبعاد المرضى الذين يملكون حساسية لزمرة SGLT2 inh و مرضى القصور الكلوي {eGFR < 45 مل / دقيقة / 1.73 م (داباغليفلوزين) أو < 30 مل / دقيقة / 1.73 م (داباغليفلوزين) } والقصور الكلبي والقلبي الشديدين. الانتانات البولية والتناسلية المتكررة والنشيط، سوابق إصابة بحماض كيتوني سكري، مرضى الداء السكري نمط 2 المعالجين بالأنسولين.

هدف البحث إلى مقارنة قدرة ضبط قيم سكر الدم الصباحية و التالية للوجبات والخضاب الغلوكوزي وخفض الوزن والتأثير على شحوم الدم ودراسة انتشار الآثار الجانبية عند مرضى الداء السكري النوع 2الذين سيتم علاجهم إما بالابماغليفلوزين أو الداباغليفلوزين والموضوعين سابقا على خافض فموي واحد (غالباً الميتفورمين) أو أكثر وغير مضبوطين حسب معايير ADA 2024 لضبط سكر الدم للبالغين المصابين بالداء السكري من غير الحوامل:

1. _ الخضاب الغلوكوزي % $A1c < 7$
2. _ قيم سكر الدم الصباحية قبل الطعام (FPG) 80 – 130 مغ / دل
3. _ قيم سكر الدم بعد الوجبات > 180 مغ / دل (من ساعة إلى ساعتين بعد بداية الوجبة).

تم أخذ الموافقة و القصة السريرية للمرضى وتحديد عدم الضبط وفق معايير ADA 2024 المذكورة سابقاً. تم إجراء التحاليل المخبرية التالية:

Cbc , FPG , postprandia Glu , crea , urea , Alt , T.C , Tg , HDL , LDL , HbA1c

فحص بول وراسب و غازات الدم الشرياني (ABG) عند اللزوم).

تم قياس الوزن ومشعر كتلة الجسم BMI

تم تقسيم المرضى الذين يحققون معايير الاشتمال عشوائياً إلى مجموعتين
مجموعة أولى توضع على الإيمباغليفلوزين بجرعة وحيدة قصوى صباحية 25 مغ باليوم.
مجموعة ثانية توضع على الداباغليفلوزين بجرعة وحيدة قصوى صباحية 10 مغ باليوم.
تم متابعة المرضى وإعادة التحاليل ومراقبة الوزن بعد 6 أشهر ودراسة التغيرات.
تم تحليل البيانات وفق التالي :

تصميم الدراسة : Analytical Comparative Study (Prospective)

1- إحصاء وصفي Description Statistical

متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت .
متغيرات نوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية .

2- إحصاء استدلاي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

اختبار Independent T student للمقارنة بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.

اختبار Parried T student للمقارنة بين متوسطي مجموعتين مرتبطتين.

اختبار Chi-square لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية.

اعتماد البرنامج (V 25IBM SPSS statistics) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

النتائج:

كان عدد المرضى المشاركين بالدراسة 150 مريضاً تم تقسيمهم بشكل متساوي بين المجموعتين و لكن تم استبعاد 5 حالات لإصابتها بإنتانات بولية خلال أسبوعين من بداية الدراسة: حالتان بنسبة 2.7% من مجموعة الإيمباغليفلوزين و ثلاث حالات بنسبة 4% من مجموعة الداباغليفلوزين .

تراوحت أعمار مرضى عينة البحث المدروسة بين 40 إلى 75 سنة بمتوسط 9.2 ± 58.57 سنة , ولم يوجد فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للعمر مع (p-value=0.1 جدول 1)

48.7% من عينة البحث المدروسة كانت من الذكور و 51.3% إناث , مع عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالجنس مع p-value=0.6 (جدول 2)

54% من عينة البحث تستخدم خافض فموي واحد لسكر الدم و 46% تستخدم أكثر من خافض فموي , مع عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالخافضات الفموية المستخدمة مع p-value=0.1 (جدول 3)

بعد 6 أشهر من العلاج تم ملاحظة حدوث انخفاض في قيم سكر الدم الصيامي في كلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وكان الانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 73.87 mg/dl مقابل 40.20 mg/dl في مجموعة الداباغليفلوزين مع p-value=0.0001 (جدول 4)

و كذلك انخفضت قيم سكر الدم بعد الوجبة بساعتين في كلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وكان الانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 87.66 mg/dl مقابل 54.67 mg/dl في مجموعة الداباغليفلوزين مع p-value=0.0001 (جدول 5)

ايضاً هناك انخفاض في قيم الخضاب الغلوكوزي في كلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وكان الانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 1.37% مقابل 0.72% في مجموعة الداباغليفلوزين مع $p\text{-value}=0.002$ (جدول 6)

كما حدث انخفاض في الأوزان بكلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وكان الانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 7.37kg مقابل 5.78kg في مجموعة الداباغليفلوزين مع $p\text{-value}=0.09$ (جدول 7)

وحدث انخفاض في BMI في كلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات دالة إحصائية وكان الانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 2kg\m5.56 مقابل 2kg\m4.47 في مجموعة الداباغليفلوزين مع $p\text{-value}=0.3$ (جدول 8)

أما التأثير على شحوم الدم فقد انخفضت قيم TG في كلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وكان الانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 86.35mg\dl مقابل 79.11mg\dl في مجموعة الداباغليفلوزين مع $p\text{-value}=0.8$ وهو فرق غير هام إحصائياً بين المجموعتين . (جدول 9)

وكذلك حدوث انخفاض في قيم T.CHOLESTEROL في كلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وكان الانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 22.59mg\dl مقابل 18.62mg\dl في مجموعة الداباغليفلوزين مع $p\text{-value}=0.4$ وهو فرق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. (جدول 10)

وقد تم ملاحظة حدوث زيادة في قيم HDL في كلا مجموعتي العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وكان الارتفاع الأعلى في مجموعة الداباغليفلوزين حيث بلغت الزيادة 6.32mg\dl مقابل 5.12mg\dl في مجموعة الإيمباغليفلوزين مع $p\text{-value}=0.7$ وهو فرق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. (جدول 11)

وقد انخفضت قيم LDL في كلا مجموعتي العلاج ودون فروقات ذات دلالة إحصائية والانخفاض الأعلى في مجموعة الإيمباغليفلوزين حيث بلغ الانخفاض 2.39mg\dl مقابل 1.99mg\dl في مجموعة الداباغليفلوزين مع $p\text{-value}=0.07$ وهو فرق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. (جدول 12)

و بدراسة الآثار الجانبية لكلا العقارين فلم تظهر آثار جانبية خطيرة ولكن تم استبعاد 5 حالات لإصابتها بإنتانات بولية خلال أسبوعين من بداية الدراسة: حالتان بنسبة 2.7% من مجموعة الإيمباغليفلوزين و ثلاث حالات بنسبة 4% من مجموعة الداباغليفلوزين .

تم تقييم الإصابة بإنتانات بولية لباقي المرضى في كلا المجموعتين بنهاية فترة الدراسة عن طريق إعادة فحص البول و الراسب و لم تكن هناك أي إصابة .

لم يصب أي مريض من كلا المجموعتين بحماض كيتوني خلال فترة الدراسة و تمّ تقييم ذلك من خلال مراقبة الأعراض و العلامات السريرية و لم يكن هناك حاجة لإجراء غازات الدم الشرياني ABG لأي مريض.

جدول 1

العمر	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين	P-value
Mean ± SD	59.78±10.3	57.36±7.8	0.1
Min – Max	40 – 75	44 – 70	

جدول 2

الجنس	عينة البحث		P-value
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين	
الذكور	35(46.7%)	38(50.7%)	0.6
الإناث	40(53.3%)	37(49.3%)	

جدول 3

الخافضات الفموية	عينة البحث		P-value
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين	
خافض فموي واحد لسكر الدم (غالباً ميتفورمين)	36(48%)	45(60%)	0.1
أكثر من خافض فموي لسكر الدم	39(52%)	30(40%)	

جدول 4

الأزمنة	Mean ± SD (FGLU)	
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين
قبل البدء بالعلاج	212.80±50.3	187.86±30.3
بعد 6 أشهر	138.93±38.8	147.66±22.1
مقدار الانخفاض	73.87	40.20
P- value	0.0001	0.0001

جدول 5

الأزمة	Mean ± SD (PGLU)	
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين
قبل البدء بالعلاج	278.46±50.1	244.13±35.4
بعد 6 أشهر	190.80±42.6	189.46±23.3
مقدار الانخفاض	87.66	54.67
P- value	0.0001	0.0001

جدول 6

الأزمة	Mean ± SD (HbA1C)	
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين
قبل البدء بالعلاج	8.80±1.1	8.22±0.9
بعد 6 أشهر	7.43±0.9	7.50±0.8
مقدار الانخفاض	1.37	0.72
P- value	0.0001	0.002

جدول 7

الأزمة	Mean ± SD (Weight)	
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين
قبل البدء بالعلاج	85.60±12.3	77.08±14.8
بعد 6 أشهر	78.23±11.2	71.30±12.2
مقدار الانخفاض	7.37	5.78
P- value	0.01	0.03

جدول 8

الأزمنة	Mean ± SD (BMI)	
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين
قبل البدء بالعلاج	32.99±2.5	30.51±3.2
بعد 6 أشهر	27.43±2.1	26.04±1.9
مقدار الانخفاض	5.56	4.47
P- value	0.0001	0.004

جدول 9

الأزمنة	Mean ± SD (TG)	
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين
قبل البدء بالعلاج	262.21±83.4	239.44±63.1
بعد 6 أشهر	175.86±45.7	160.33±52.1
مقدار الانخفاض	86.35	79.11
P- value	0.0001	0.002

جدول 10

الأزمنة	Mean ± SD (T.CHOLESTEROL)	
	الإيمباغليفلوزين	الداباغليفلوزين
قبل البدء بالعلاج	209.33±28.9	195.24±27.9
بعد 6 أشهر	186.74±18.4	176.62±19.2
مقدار الانخفاض	22.59	18.62
P- value	0.0001	0.003

المناقشة:

بسبب انتشار الداء السكري واختلاطاته العديدة التي تشكل تحدياً للأطباء وتحمل خطورة على صحة الأفراد، كان ضبط قيم سكر الدم لهؤلاء باكراً قدر الإمكان الهدف الأساسي، وبسبب انتشار زمرة SGLT2 inh وما تحمله من آثار جانبية على أعضاء عديدة (تم مناقشتها سابقاً) كانت هذه الدراسة التي نهدف من خلالها لمقارنة الفوائد المرجوة والآثار الجانبية لاستخدام كل من الإيمباغليفلوزين أو الداباغليفلوزين لمرضى النمط الثاني من الداء السكري غير المضبوطين على خافض فموي واحد لسكر الدم أو أكثر.

وقد هدف البحث بشكل أساسي لمقارنة قدرة ضبط سكر الدم (قيم السكر الصباحية و التالية للوجبات) والخضاب الغلوكوزي وخفض الوزن والتأثير على شحوم الدم والكوليستيرول ودراسة انتشار الانتانات البولية التناسلية و الحمض الكيتوني لمرضى الداء السكري النوع 2 الذين سيتم علاجهم إما بالإيمباغليفلوزين أو الداباغليفلوزين والموضوعين سابقاً على خافض فموي واحد لسكر الدم أو أكثر وغير مضبوطين، أما الأهداف الثانوية فقد كانت تقييم فعالية وسلامة المركبات الدوائية المتوفرة في سوقنا المحلي من زمرة مثبطات SGLT2 .

و بمقارنة دراستنا هذه مع الدراسة الإماراتية التي جرت في مشفى الشيخ زايد عام 2021 حيث تم متابعة 410 مريض داء سكري نمط ثاني معالجين بخافضات سكر دم فموية مختلفة مع HbA1c يتراوح بين 7-11 % وتم تقسيم المرضى لمجموعتين عشوائياً وضعت المجموعة A على إيمباغليفلوزين والمجموعة B على داباغليفلوزين وتم مراقبة المرضى لمدة 12 أسبوع وتوصلوا للنتائج التالية: [9].

انخفضت قيم سكر الدم الصباحي و الخضاب الغلوكوزي في نهاية مدة الدراسة بكلا المجموعتين بفارق هام إحصائياً ولصالح الإيمباغليفلوزين (وهذا يتوافق مع دراستنا).

انخفض وزن الجسم ومشعر كتلة الجسم في نهاية مدة الدراسة بكلا المجموعتين بفارق هام إحصائياً (يتوافق مع دراستنا) و لصالح الإيمباغليفلوزين (لا يتوافق مع دراستنا التي أثبتت عدم وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين). لم تظهر آثار جانبية خطيرة و هامة لاستخدام كلا العقارين عدا الإصابة بانتانات بولية و تناسلية (وهذا يتوافق مع دراستنا).

أما بالمقارنة مع دراسة كورية [10]. حدثت في مستشفى تشانغ بوك الوطنية مدتها 52 أسبوع (حوالي السنة) ونشرت عام 2019 أجريت على مرضى الداء السكري نمط ثاني الذين يعانون من ارتفاع قيم HbA1c 7-12% و المعالجين بالميتفورمين مع الجليمبيريد، ومثبطات DPP 4 . تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين وضعت الأولى على إيمباغليفلوزين والثانية على داباغليفلوزين، تضمنت الدراسة تقييم التغييرات في قيم الخضاب الغلوكوزي وسكر الدم الصيامي، و شحوم الدم و الكوليستيرول وخمائر الكبد و قيم ضغط الدم الانقباضي و الانبساطي و معدل الرشح الكبي و ملامح السلامة و أظهرت النتائج التالية :

انخفضت قيم سكر الدم الصباحي و الخضاب الغلوكوزي في نهاية مدة الدراسة بكلا المجموعتين بفارق هام إحصائياً و لصالح الإيمباغليفلوزين (وهذا يتوافق مع دراستنا).

انخفض وزن الجسم ومشعر كتلة الجسم في نهاية مدة الدراسة بكلا المجموعتين بفارق هام إحصائياً (يتوافق مع دراستنا) و لصالح الإيمباغليفلوزين (لا يتوافق مع دراستنا التي أثبتت عدم وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين).

ارتفاع هام إحصائياً بقيم HDL Cholestsrol في مجموعة الإيمباغليفلوزين دون ملاحظة فرق بمجموعة الداباغليفلوزين (لا يتوافق مع دراستنا التي اثبتت ارتفاع هام احصائياً بكلا المجموعتين لصالح الداباغليفلوزين و دون فرق هام بينهما).

لا فرق هام إحصائياً بانخفاض كلٍ من الكولسترول الكلي و الشحوم الثلاثية في نهاية مدة الدراسة بكلا المجموعتين (لا يتوافق مع دراستنا التي أثبتت انخفاض هام بهما لصالح الإيمباغليفلوزين و لكن دون فروق هامة بين المجموعتين). لا فرق هام إحصائياً بانخفاض LDL cholesterol في نهاية مدة الدراسة بكلا المجموعتين (يتوافق مع دراستنا). لم تظهر آثار جانبية خطيرة و هامة لاستخدام كلا العقارين بنهاية مدة الدراسة .

و بالمقارنة مع الدراسة الكورية الأحدث [11]. التي حدثت في مشفى تشانغ بوك الوطنية من سنة 2015 حتى 2020 وتم نشرها 2021 للتحقق من الفعالية طويلة المدى وأمان الإيمباغليفلوزين و الداباغليفلوزين لمرضى الداء السكري النمط 2 غير الخاضع للسيطرة بالرغم من العلاج المشترك بالميتفورمين ، جليمبيريد ومثبطات 4DPP. شارك فيها 362 مريض وكانت هذه الدراسة تعتمد الملاحظة المستقبلية لمدة 3 سنوات, تم تقييم الخضاب الغلوكوزي ووزن الجسم وسكر الدم الصيامي ومتغيرات القلب والأوعية الدموية.

كان الانخفاض في قيم الخضاب الغلوكوزي أوضح في مجموعة الإيمباغليفلوزين مع فرق هام إحصائياً (يتوافق مع دراستنا).

بالرغم من أن انخفاض قيم سكر الدم الصباحي كان أوضح في مجموعة الإيمباغليفلوزين خلال الأشهر الأولى للدراسة لكن بعد 3 سنوات أظهرت النتائج عدم وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين .

يوجد فرق هام احصائياً بانخفاض وزن الجسم بعد استخدام كلا العقارين مع فرق هام بينهما لصالح الإيمباغليفلوزين (يتوافق مع دراستنا) .

لا فرق هام إحصائياً بانخفاض قيم الكولسترول الكلي و الشحوم الثلاثية بعد استخدام كلا العقارين (لا يتوافق مع دراستنا).

يوجد ارتفاع هام إحصائياً بقيم HDL cholesterol و انخفاض هام بقيم LDL cholesterol بعد استخدام الإيمباغليفلوزين دون ملاحظة تغيرات هامة احصائياً بمجموعة الداباغليفلوزين (لا يتوافق مع دراستنا). لا يوجد آثار جانبية خطيرة لاستخدام كلا العقارين و لكن أظهرت الدراسة وجود بيلة جرثومية غير عرضية بنسبة هامة إحصائياً في مجموعة الإيمباغليفلوزين.

و قد أظهرت الدراسة الأميركية [12]. التي تم نشرها عام 2020 وهي تقارن بين فعالية الكاناغليفلوزين مع الإيمباغليفلوزين أو داباغليفلوزين حيث تم تحديد المرضى الذين بدؤوا بالكاناغليفلوزين 300 مغ/ يوم مقابل إيمباغليفلوزين 25 مغ/يوم أو داباغليفلوزين 10 مغ / يوم .

Canagliflozin 300 mg versus Empagliflozin 25 mg Comparison Cohorts:

تم مقارنة 1099 مريضاً استخدم الكاناغليفلوزين مع 1099 مريضاً استخدم الإيمباغليفلوزين ولم يكن هناك فرق هام إحصائياً بمتوسط قيم الخضاب الغلوكوزي في بداية الدراسة بكلا المجموعتين خلال مدة متابعة وصلت لـ 6 أشهر, أظهرت النتائج أن احتمال انخفاض قيم الخضاب الغلوكوزي والوصول لضبط جيد كان متشابهاً في المجموعتين .

Canagliflozin 300 mg versus Dapagliflozin 10 mg Comparison Cohorts:

تم مقارنة 662 مريضاً استخدم الكاناغليفلوزين مع 662 مريضاً استخدم الداباغليفلوزين ولم يكن هناك فرق هام إحصائياً بمتوسط قيم الخضاب الغلوكوزي في بداية الدراسة بكلا المجموعتين خلال مدة متابعة وصلت لـ 6 أشهر، أظهرت النتائج أن احتمال انخفاض قيم الخضاب الغلوكوزي والوصول لضبط جيد كان أكبر في مجموعة الكاناغليفلوزين بفرق هام إحصائياً.

إن استخدام كاناغليفلوزين وإيمباغليفلوزين حقق نتائج أفضل في ضبط الخضاب الغلوكوزي مقارنةً بالداباغليفلوزين وهذا يتوافق مع دراستنا.

الاستنتاجات والتوصيات

اثبتت الدراسة فعالية كلٍّ من الإيمباغليفلوزين و الداباغليفلوزين في خفض قيم السكر الصباحي و السكر بعد الوجبات و الخضاب الغلوكوزي بقيم هامة إحصائياً مع فعالية أكبر باستخدام الإيمباغليفلوزين بفرق هام إحصائياً. كذلك كان كلا العقارين فعالين بخفض الوزن و مشعر كتلة الجسم مع فعالية أكبر باستخدام الإيمباغليفلوزين و لكن دون فرق هام إحصائياً.

و كان لكلا العقارين فعالية بخفض شحوم الدم الثلاثية و الكولسترول الكلي مع فعالية أكبر للإيمباغليفلوزين ولكن دون فرق هام إحصائياً

كان كلا العقارين فعال بارتفاع قيم HDL مع فعالية أكبر للداباغليفلوزين ولكن دون فرق هام إحصائياً.

كان كلا العقارين فعال بخفض قيم LDL لكن دون فرق هام إحصائياً

أثبتت الدراسة أن العقارين ليس لهما آثار جانبية خطيرة عدا الإصابة بانتانات بولية بنسبة أكبر باستخدام الداباغليفلوزين .

نوصي باستخدام هذه المجموعة خاصة عند مرضى القلب وارتفاع الضغط والبدانة لتأثيراتها الملاحظة في هذه الدراسة

نوصي بإجراء دراسة طويلة المدى للتأثيرات الجانبية واستمرار التأثيرات الايجابية لكلا العقارين

Reference

1. Harrison's Endocrinology, 4th Edition 2017 / p 280 – 282 - 306
2. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10th Edition 2018 / p 640
3. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2024
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403420/> the star in the treatment of type 2 diabetes? *Diseases*. 2020;
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197224/> Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912792/> The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741440/> Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors.-2019
8. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204629s0

9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33954073/> Comparison of Efficacy and Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors as Add-On Therapy in Patients With Type 2 Diabetes
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954510/> Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study
11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34740742/> Long-term effectiveness and safety of quadruple combination therapy with empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: 3-year prospective observational study
12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180317/> Real-World Comparative Effectiveness of Canagliflozin Versus Empagliflozin and Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States