الجمهورية العربية السوري

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

التنبؤ بخطر الحماض الكيتوني السكري مع مثبطات SGLT2

دراسة المحددات الجينية وعوامل الخطورة السريرية

PREDICTING THE RISK OF DIABETIC KETOACIDOSIS WITH SGLT2 INHIBITORS: A STUDY OF GENETIC DETERMINANTS AND CLINICAL RISK FACTORS

إعداد الطالبتين:

رؤى محمد نور غنام

فاتنه محمد عمار المزين

بإشراف:

أ.د.عبد الحكيم نتوف

د.داليا دياب

فهرس المحتويات

العنوان	رقم الصفحة
المقدمة	1
تعريف الداء السكري	1
تطور الخيارات العلاجية الحديثة	4
مكانة مثبطات SGLT2 في الإرشادات العلاجية الحديثة	6
مثبطات SGLT2	7
آلية التأثير الدوائية	7
التأثيرات الاستقلابية	9
الفوائد السريرية	11
الفروق الفردية في الاستجابة العلاجية	14
الحماض الكيتوني السكري المرتبط بمثبطات SGLT2	20
التعريف والأنماط	20
الأساس الفيزيولوجي	20
أنماط الحماض الكيتوني السكري المرتبط بمثبطات SGLT2	21
الفروق بين euDKA المرتبط مع مثبطاتSGLT2 وغيره	22
معدل الحدوث حسب الدراسات الحديثة	23

عوامل الخطورة لتطور الحماض الكيتوني	25
تدبير الحماض الكيتوني	29
التغاير الجيني وعلاقته بتطور الحماض الكيتوني المرافق ل SGLT2I	30
العلاقة بين الاختلافات الجينية وخطر الحماض الكيتوني	35
دور الصيدلي السريري في ضوء الصيدلة الجينية	40
التحديات البحثية والافاق المستقبلية	41
الخاتمة	42
القسم العملي-حالة سريرية	42
المراجع	44

فهرس الجداول

جدول رقم 1- تلخيص التأثيرات الاستقلابية لمثبطات SGLT2	10
جدول رقم 2-يبين نتائج الدراسة التي أظهرت أن مضاعفة التعرض الدوائي كانت مرتبطة بتغيرات ذات دلالة إحصائية في مؤشرات الاستجابة	16
جدول رقم 3-مقارنة euDKA المرتبط بمثبطات SGLT2 مع DKA التقليدي	22
جدول رقم 4-نتائج دراسة نشرت في المجلة الطبية الأسترالية Medical Journal of Australia حللت معدلات الحماض الكيتوني في التجارب الكبرى لمثبطات SGLT2 مصنفة حسب وجود السكري من عدمه	24
جدول رقم 5 -ملخص العوامل المحفزة	28
جدول رقم 6- تلخيص الجينات المرتبطة بخطر الحماض الكيتوني لدى مستخدمي مثبطات SGLT2	34
جدول رقم 7- يلخص كيف تفسر العوامل المختلفة التباين الفردي	38

فهرس الأشكال

الشكل	رقم الصفحة
آلية عمل مثبطات SGLT2	7
التأثيرات المولدة للكيتون لمثبطات SGLT2	10

جدول الاختصارات

ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
DKA	Diabetic Ketoacidosis
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
euDKA	Euglycemic Diabetic Ketoacidosis
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HbA1c	Hemoglobin A1c (Glycated Hemoglobin)
SGLT2	Sodium-Glucose Cotransporter 2
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus

1.المقدمة (Introduction)

أصبحت مثبطات SGLT2 حجر الزاوية في علاج السكري من النوع الثاني، حيث تقدم فوائد تتجاوز ضبط السكر لتشمل خفض الوزن وتحسين نتائج القلب والكلى .ورغم هذه المزايا، ترتبط هذه الأدوية بآثار جانبية استقلابية مميزة، أبرزها الحماض الكيتوني السكري سوي السكر .(euDKA) يُعرف euDKA بأنه ثالوث من الحماض الاستقلابي بفجوة أنيونية مرتفعة، وجود الكيتونات، مع مستويات سكر دم طبيعية أو مرتفعة قليلاً) أقل من 250 ملغ/ديسيلتر .(هذا العرض غير النمطي قد يؤخر التشخيص والعلاج، خاصة عند وجود أعراض غير محددة مثل الغثيان أو التعب.

1.1.تعريف الداء السكري

داء السكري هو عبارة عن متلازمة استقلابية مزمنة، تتميز بحدوث فرط سكر الدم ناتج عن خلل مزدوج في وظائف البنكرياس والأنسجة المستهدفة. يتمثل هذا الخلل إما في نقص مطلق أو نسبي في إفراز هرمون الأنسولين من خلايا بيتا في جزر لانغرهانس البنكرياسية، وإما في تطوّر مقاومة الأنسجة المحيطية وتشمل العضلات والكبد والنسيج الدهني لتأثير الأنسولين، أو كليهما معاً. يؤدي هذا القصور إلى اضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتينات، ويترافق مع مضاعفات وعائية حادة ومزمنة تتمثل باعتلال الأوعية الدقيقة والكبيرة على المدى البعيد. أما الأعراض فتشمل البوال وهو زيادة وتيرة وحجم التبول، والعطاش وهو شعور شديد ومستمر بالعطش، والنهام الغذائي وهو جوع مفرط بالرغم من تناول الطعام، بالإضافة إلى فقدان الوزن غير المبرر، والإرهاق والوهن، وزغللة الرؤية، وبطء التئام الجروح، والالتهابات المتكررة وخاصة الفطرية والجلدية.

نماط (أنواع) السكري المختلفة وشرح مفصل لكل منها

وفقاً للتصنيف الصادر عن الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) ومنظمة الصحة العالمية(WHO) ، يُقسم السكري إلى الأنماط التالية:

1-السكري النمط الأول(Type 1 Diabetes Mellitus)

- **السبب والآلية :**مرض مناعي ذاتي يتلف فيه الجهاز المناعي خلايا بيتا في البنكرياس المسؤولة عن إنتاج الأنسولين، مما يؤدي إلى **نقص مطلق** في إفراز الأنسولين.
- **الفئة العمرية :**يحدث غالباً في الأطفال والمراهقين، لكنه قد يظهر في أي عمر.
- **الخصائص السريرية :**يظهر فجأة بأعراض حادة (كثرة التبول، العطش، فقدان الوزن، التعب). هؤلاء المرضى معرضون بشدة للإصابة بالحموضة الكيتونية السكرية (Diabetic Ketoacidosis - DKA)إذا لم يعالجوا.
- **العلاج :**يعتمد مدى الحياة على الأنسولين الخارجي (نوع وحيد)

2-السكري النمط الثاني(Type 2 Diabetes Mellitus)

- **السبب والآلية :**ينتج عن مزيج من **مقاومة الأنسولين)** حيث لا تستجيب خلايا الجسم للأنسولين بشكل طبيعي) يليه **نسبي** في إفراز الأنسولين من البنكرياس (أي أن البنكرياس يفرز أنسولیناً لكنه غير كافٍ للتغلب على المقاومة).
- **الفئة العمرية :**كان يُعتقد أنه يصيب البالغين فقط، لكنه أصبح شائعاً بشكل متزايد لدى الأطفال والمراهقين بسبب السمنة.
- **الخصائص السريرية :**يتطور عادةً بشكل تدريجي وغالباً بدون أعراض لفترة طويلة (قد يُكتشف بالصدفة). يرتبط بشدة بعوامل الوراثة، والسمنة (خاصة المركزية)، والخمول البدني، وارتفاع ضغط الدم واضطراب الدهون.
- **العلاج :**يبدأ بتعديل نمط الحياة (الحمية والرياضة)، ثم الأدوية الفموية (مثل الميتفورمين)، وقد يحتاج لاحقاً إلى الأنسولين أو الحقن الأخرى مثل.(GLP-1 agonists).

3-السكري الحملي(Gestational Diabetes Mellitus - GDM)

- **السبب والآلية :**ارتفاع سكر الدم يتم تشخيصه لأول مرة أثناء فترة الحمل (عادةً في الثلثين الثاني والثالث)، وذلك بسبب الهرمونات التي تفرزها المشيمة والتي تسبب مقاومة الأنسولين، وقد يفشل بنكرياس الأم في التكيف مع هذه المقاومة.
- **الخصائص السريرية :**عادةً لا تظهر أعراض واضحة، ويتم تشخيصه عبر فحص الفم للغلوكوز بين الأسبوع 24-28 من الحمل. يزيد من خطر حدوث مضاعفات للأم (تسمم الحمل، الولادة القيصرية) والجنين (الولادة العملاقة، نقص سكر الدم بعد الولادة)
- **التشخيص والعلاج :**غالباً ما يتم التحكم به عبر تعديل النظام الغذائي وممارسة الرياضة، وقد تحتاج بعض الحالات إلى الأنسولين .**الأهم :**يختفي عادةً بعد الولادة، لكن الأم والطفل يصبحان أكثر عرضة للإصابة بالسكري النمط الثاني في المستقبل.

4-أنماط أخرى محددة من السكري(Specific Types Due to Other Causes)

هذه أنواع نادرة وتنتج عن أسباب واضحة مثل:

- **الأدوية أو المواد الكيميائية :**مثل استخدام الكورتيكوستيرويدات طويل الأمد، أو أدوية علاج الإيدز.
- **أمراض البنكرياس :**مثل التليف الكيسي(Cystic Fibrosis) ، التهاب البنكرياس، استئصال البنكرياس.
- **الاضطرابات الهرمونية :**مثل متلازمة كوشينغ (فرط الكورتيزول)، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وضخامة الأطراف.

- **المتلازمات الوراثية :**مثل متلازمة داون، أو متلازمة تيرنر، أو كلاينفلتر، أو بعض الطفرات الجينية المحددة التي تؤثر على عمل الأنسولين (السكري الأحادي المنشأ Monogenic - Diabetesمثل MODY

يمثل مرض السكري النمط الثاني Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) أحد أكبر التحديات الصحية العالمية في القرن الحادي والعشرين، حيث تحول خلال العقود الثلاثة الماضية من حالة نادرة نسبياً إلى وباء عالمي شامل. لا يقتصر تأثير هذا المرض على كونه مجرد اضطراب في استقلاب الغلوكوز، بل يمتد ليشمل عبئاً صحياً واقتصادياً واجتماعياً هائلاً على الأفراد ومقدمي الرعاية الصحية وأنظمة الدول بأكملها.[1]

أولاً: الانتشار الوبائي والأرقام العالمية

تشير البيانات الوبائية الحديثة إلى أرقام مثيرة للقلق. ففي عام 2021، كان هناك حوالي 537 مليون بالغ في العالم يعانون من مرض السكري، وأكثر من 90% من هذه الحالات هي من النمط الثاني. في دراسة أحدث استنادا إلى بيانات عبء المرض العالمي لعام 2021، قدرّت أن 506.0 مليون فرد كانوا مصابين بـ T2DM في ذلك العام.[1-2-3]

- من المتوقع أن يستمر هذا الارتفاع بشكل حاد؛ حيث تشير التوقعات إلى أن عدد المصابين قد يقترب من 800 مليون حالة بحلول عام 2045. [1-2-3]

- كان يُعتقد سابقاً أنه مرض يصيب كبار السن، إلا أن هناك اتجاه مقلق يتمثل في زيادة التشخيص بين المراهقين والبالغين الشباب. الدراسة التي حللت الفئة العمرية 24-49 عاماً أظهرت عبئاً متزايداً لهذه الفئة التي هي في ذروة إنتاجيتها المهنية والعائلية، مع توقع استمرار هذا العبء في الارتفاع حتى عام 2040. في المقابل، لا يزال كبار السن هم الأكثر تأثراً، ومع توقع تضاعف عدد السكان فوق 60 عاماً بحلول 2050، سيزداد العبء حتماً.[1-2]

ثانياً: العبء السريري والمضاعفات

يتجسد العبء الحقيقي للمرض في المضاعفات المزمنة التي يسببها، والتي تؤثر على جودة الحياة وتقصر العمر المتوقع.

- **مضاعفات الأوعية الدموية Vascular Complications** ترتبط الـ T2DM بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية Cardiovascular Disease (CVD)، والتي تشمل النوبات القلبية والسكتات الدماغية. وقد أظهرت دراسة أن وجود أي مضاعفة واحدة لدى مرضى تم

تشخيصهم حديثاً يضاعف خطر الوفاة بأكثر من الضعف بينما وجود مضاعفتين أو أكثر يزيد الخطر إلى أكثر من خمسة أضعاف.[4]

- **الوفيات المبكرة وانخفاض جودة الحياة Premature Mortality and Reduced Quality of Life** أصبح داء السكري الآن ضمن الأسباب العشرة الأولى للوفاة عالمياً. لا يقتصر الأمر على قصر العمر فحسب، بل يمتد ليشمل سنوات عديدة من العيش مع إعاقة، حيث تم تسجيل 75.3 مليون سنة من سنوات العمر المعدلة حسب الإعاقة DALYs في عام 2021 بسبب T2DM. الأفراد في سن العمل قد يفقدون قدرتهم التنافسية وإنتاجيتهم بسبب هذه المضاعفات.[4]

2.1.تطور الخيارات العلاجية الحديثة

شهد العقدان الأخيران تحولاً جذرياً في استراتيجيات علاج مرض السكري النمط الثاني (T2DM)، حيث انتقل التركيز من النهج التقليدي "الجلوكوزي المحور" glucocentric approach الذي يهدف فقط إلى خفض سكر الدم، إلى نهج أكثر شمولية يركز على الحماية القلبية الكلوية cardiorenal protection وتحسين النتائج طويلة المدى للمريض.[7-8]

تصنيف تطور العلاجات الدوائية

يمكن تقسيم تطور العلاجات الدوائية لمرض السكري النمط الثاني T2DM إلى ثلاث مراحل رئيسية:

1-الجيل الأول من العلاجات (ما قبل عام 2005) [7-8-9]

شمل هذا الجيل الأدوية التقليدية التي لا تزال تشكل العمود الفقري للعلاج في العديد من الحالات:

- **الميتفورمين Metformin** لا يزال الخط الأول first-line في العلاج، حيث يعمل بشكل أساسي على تقليل إنتاج الغلوكوز الكبدي hepatic glucose production وتحسين الحساسية للأنسولين insulin sensitivity.

- **السلفونيل يوريا Sulfonylureas**: تحفز إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية pancreatic β-cells بغض النظر عن مستوى السكر، مما يزيد خطر نقص سكر الدم hypoglycemia.

- **الأنسولين Insulin**: العلاج الأساسي في الحالات المتقدمة، مع تطور كبير في أنواعه (قاعدي basal، مخلوط mixed، سريع المفعول rapid-acting).

- **البيغوانيدات Biguanides** (غير الميتفورمين) **ومثبطات ألفا-غلوكوزيداز Alpha-glucosidase inhibitors**: تعمل على إبطاء امتصاص الكربوهيدرات من الأمعاء.

2-الجيل الثاني: ثورة الإنكريتين ومثبطات [7-8-9] (2005-2015) 2SGLT (2005

يمثل هذا الجيل نقلة نوعية حقيقية، حيث استهدفت الأدوية مسارات فسيولوجية جديدة:

- **ناهضات مستقبل GLP-1** : تحاكي عمل هرمون الإنكريتين incretin hormone، مما يزيد إفراز الأنسولين بطريقة تعتمد على الغلوكوز glucose-dependent، ويبطئ إفراغ المعدة gastric emptying، ويقلل الشهية.

ناهضات مستقبل GLP-1 هي نظائر اصطناعية synthetic analogues لهرمون GLP-1، وهو هرمون معوي incretin hormone تفرزه الخلايا L في الأمعاء الدقيقة استجابة للطعام. تقوم هذه الأدوية بالارتباط بمستقبلات GLP-1 المنتشرة في أنسجة متعددة، مما يؤدي إلى:

1. **تحفيز إفراز الأنسولين** من خلايا بيتا البنكرياسية بطريقة تعتمد على الغلوكوز (أي فقط عند ارتفاع السكر)، مما يقلل خطر نقص السكر.
2. **تثبيط إفراز الغلوكاغون glucagon** من خلايا ألفا alpha cells.
3. **إبطاء إفراغ المعدة**، مما يحسن السكر بعد الأكل postprandial glucose.
4. **تقليل الشهية وزيادة الشعور بالشبع** عبر التأثير على مراكز الجوع في الوطاء hypothalamus.
5. **تأثيرات وقائية محتملة** على خلايا بيتا (تحسين بقائها وتكاثرها في الدراسات الحيوانية، لكن لم تثبت بشكل قاطع في البشر.

- **مثبطات SGLT2**: تعمل على تثبيط إعادة امتصاص الغلوكوز في الكلى، مما يؤدي إلى طرح السكر في البول glycosuria، وتأثيرها مستقل عن الأنسولين insulin-independent.

تعمل هذه الأدوية على تثبيط بروتين SGLT2 في الأنابيب الكلوية القريبة proximal renal tubules، المسؤول عن إعادة امتصاص حوالي 90% من الغلوكوز المصفى filtered glucose. يؤدي التثبيط إلى طرح الغلوكوز في البول glycosuria (بحوالي 60-80 غرام يومياً)، مما يخفض السكر بطريقة مستقلة تماماً عن الأنسولين. أشهر هذه الأدوية: إمباغليفلوزين empagliflozin، داباغليفلوزين dapagliflozin، كاناغليفلوزين canagliflozin.

الآثار الجانبية Unique Side

- **الالتهابات الفطرية التناسلية Genital mycotic infections**: بسبب وجود السكر في البول، تزداد خطورة الإصابة بالتهابات الخميرة (خاصة عند النساء).
- **التهاب الكلى الحاد والتهاب المسالك البولية Pyelonephritis and UTIs**.
- **الحماض الكيتوني السكري مع سكر الدم الطبيعي Euglycemic Diabetic Ketoacidosis (euDKA)**: حالة خطيرة يمكن أن تحدث حتى مع مستويات السكر الطبيعية أو المرتفعة قليلاً، خاصة في حالات المرض أو الجراحة أو تقليل جرعة الأنسولين.
- **نقص حجم الدم Hypovolemia**: قد يؤدي فقدان السوائل المدر للبول osmotic diuresis إلى الجفاف وانخفاض الضغط.

3-الجيل الثالث: عصر المحاكاة متعددة المستقبلات (2015 - حتى الآن) [7-8-9]

- **ناهضات مستقبلات GIP/GLP-1 المزدوجة Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonists** (مثل تيرزيباتيد tirzepatide).
- **العلاجات ثلاثية المستقبلات Triple Receptor Agonists** (مثل ريتاتروتيد retatrutide) التي تستهدف GIP و GLP-1 والغلوكاغون glucagon.
- **العلاجات الذكية المدعومة بالذكاء الاصطناعي AI-powered personalized medicine**.

3.1.مكانة مثبطات SGLT2 في الإرشادات العلاجية الحديثة

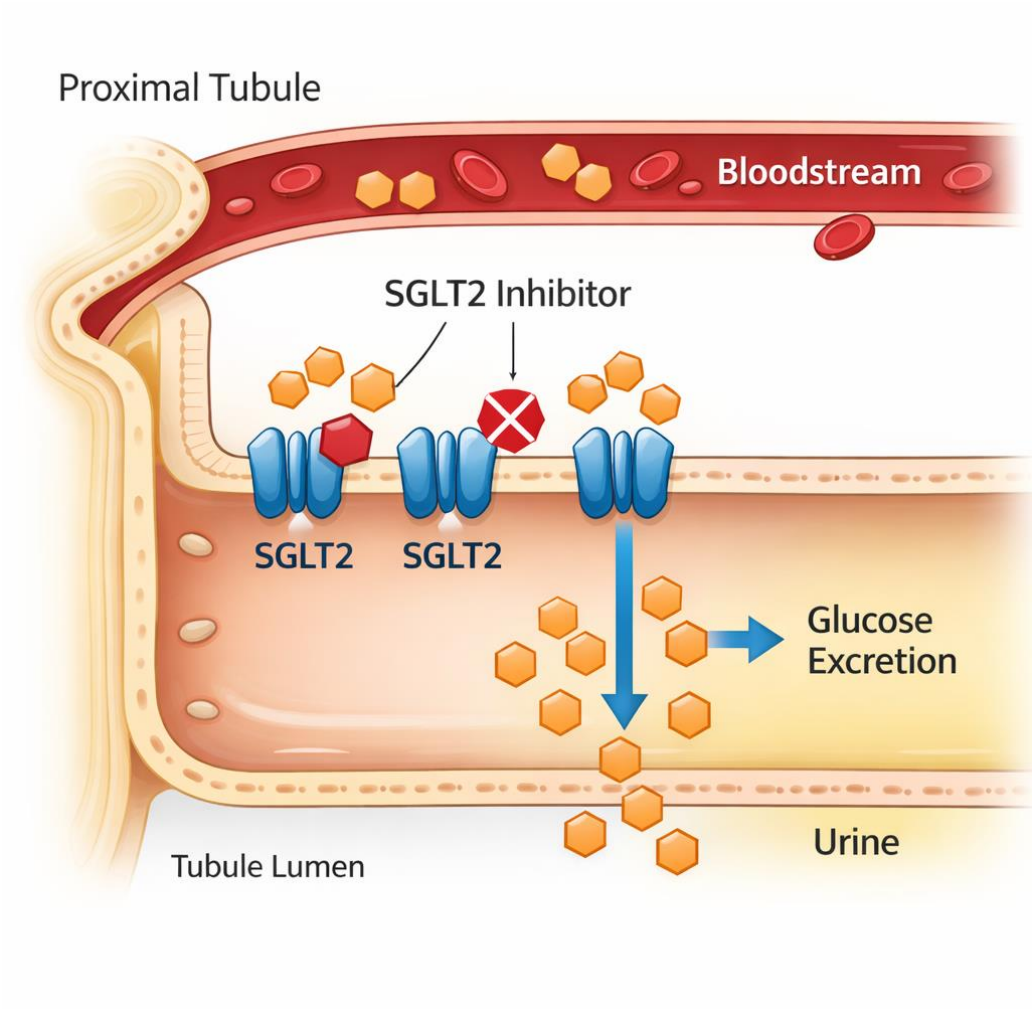
تحتل مثبطات SGLT2 (مثل داباجليفلوزين، إمباغليفلوزين، وكاناجليفلوزين) حالياً مكانة مركزية في توصيات الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) والجمعية الأوروبية لدراسة السكري (EASD) لعام 2026. لم تعد توصف كخيار ثانٍ فقط عند فشل الميتفورمين، بل أصبحت توصى كخيار أول أو مبكر جداً للمرضى الذين يعانون من قصور القلب، أو أمراض الكلى المزمنة، أو المعرضين لمخاطر قلبية عالية، بغض النظر عن مستوى HbA1c الأولي.[10]

2. مثبطات SGLT2

1.2. آلية التأثير الدوائية

1. التثبيط التنافسي لموقع ارتباط الغلوكوز

تعمل مثبطات SGLT2 عن طريق الاحتلال التنافسي competitive occupation لموقع ارتباط الغلوكوز على بروتين SGLT2، مما يمنع إعادة امتصاص الغلوكوز بشكل فعال ويؤدي إلى خفض مستويات السكر في الدم. هذه الآلية مستقلة تماماً عن الأنسولين insulin-independent، مما يعني أن فعاليتها لا تعتمد على وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية كما يوضح الشكل (1).[11-12-13]



الشكل 1 : آلية عمل مثبطات SGLT2

2. إطراح الغلوكوز البولي

يؤدي تثبيط SGLT2 إلى زيادة إطراح الغلوكوز في البول Urinary Glucose Excretion (UGE) بمقدار يتراوح بين 60-80 غراماً يومياً، مما يخفض مستويات السكر التراكمي HbA1c بنسبة تتراوح بين 0.5% و 0.6% بعد عام من الاستخدام. والأهم من الناحية السريرية، أن هذا التأثير يعتمد على مستوى السكر الأساسي baseline glucose-dependent، حيث يزداد إطراح الغلوكوز كلما ارتفع مستواه في الدم، مما يقلل بشكل كبير من خطر نقص سكر الدم hypoglycemia مقارنة بالأدوية المحفزة لإفراز الأنسولين مثل السلفونيليوريا [11-12-13] .sulfonylureas

3. التأثير على الصوديوم وإدرار البول

تتشارك ناقلات SGLT2 في نقل الصوديوم مع الغلوكوز، لذا فإن تثبيطها يؤدي إلى زيادة طرح الصوديوم في البول natriuresis إلى جانب التأثير المدر للبول الأسموزي osmotic diuresis الناتج عن وجود الغلوكوز في البول. هذا التأثير المزدوج يؤدي إلى:

- انخفاض حجم البلازما plasma volume
- انخفاض الحمل القبلي preload والحمولة التالية afterload على القلب
- خفض ضغط الدم الانقباضي systolic blood pressure
- كل ذلك دون تنشيط مفرط للجهاز العصبي الودي sympathetic nervous system أو نظام الرينين-أنجيوتنسين (RASAng Renin). [11-12-13] iotensin System

4. التأثير على ديناميكية الترشيح الكبيبي

من الآليات المهمة الأخرى لمثبطات SGLT2 هي استعادة التلقيم الراجع النبيبي الكبيبي tubuloglomerular feedback (TGF).

في الظروف الطبيعية، يؤدي وصول الصوديوم إلى البقعة الكثيفة macula densa في الجزء البعيد من النيفرون إلى تضيق الشرين الوارد afferent arteriole عبر إطلاق الأدينوزين، مما يقلل الترشيح الكبيبي.

في مرض السكري، يؤدي زيادة إعادة امتصاص الصوديوم والغلوكوز في النبيب القريب (بسبب فرط نشاط SGLT2) إلى تقليل وصول الصوديوم إلى البقعة الكثيفة، مما يسبب توسع الشرين الوارد وارتفاع الضغط داخل الكبيبة intraglomerular hypertension (وهو آلية رئيسية لتطور اعتلال الكلى السكري diabetic kidney disease). تعمل مثبطات SGLT2 على استعادة هذا التلقيم الراجع عن طريق زيادة توصيل الصوديوم إلى البقعة الكثيفة، مما يؤدي إلى تضيق الشرين الوارد وتقليل الضغط داخل الكبيبة وفرط الترشيح hyperfiltration. [11-12-13]

2.2. التأثيرات الاستقلابية

-استقلاب الغلوكوز: تحسن الحساسية للإنسولين في الأنسجة المحيطية وتقلل من إنتاج الغلوكوز الكبدي. [14-15]

-استقلاب الدهون: تحفز تحلل الدهون (Lipolysis) في النسيج الشحمي، مما يزيد من مستويات الأحماض الدهنية الحرة (FFAs) في الدورة الدموية. [14-15]

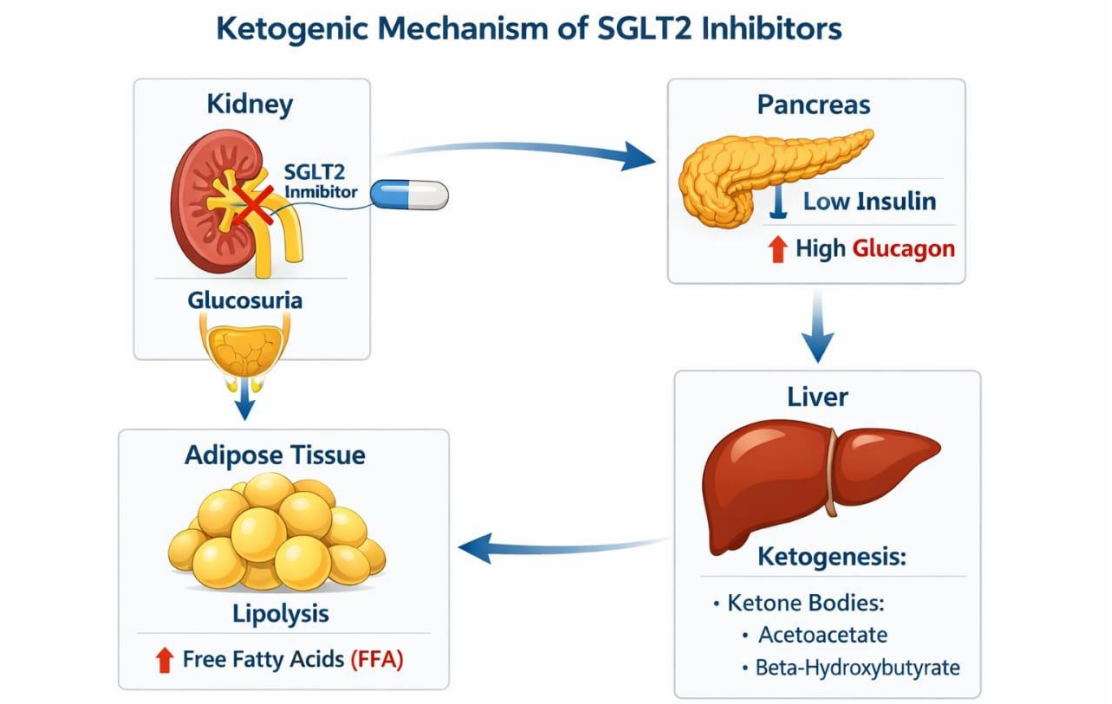
-إنتاج الكيتونات: تعمل مثبطات الناقل المشارك للصوديوم والغلوكوز من النوع الثاني، على تثبيط إعادة امتصاص الغلوكوز في النبيب القريب من الكلية، مما يؤدي إلى طرح الغلوكوز في البول والتقليل من فرط سكر الدم. هذا التأثير الإطراحي للغلوكوز البولي يحدث تحولاً استقلابياً مهماً على مستوى الكبد، حيث تصبح هذه الأدوية مولدة للكيتونات بمعنى أنها تعزز إنتاج الأجسام الكيتونية.

الآلية الفيزيولوجية لذلك تتلخص في أن فقدان الغلوكوز عبر البول يؤدي إلى خلق حالة شبيهة بالصيام النسبي، مما يسبب انخفاضاً في مستويات هرمون الأنسولين وارتفاعاً مقابلاً في مستويات هرمون الغلوكاغون داخل الكبد. هذا التغير في النسبة الهرمونية يحفز الكبد على تحويل مساره الاستقلابي من تكوين الجليكوجين وتخليق الدهون نحو أكسدة الأحماض الدهنية وإنتاج الأجسام الكيتونية وأهمها البيتا-هيدروكسي بوتيرات والأسيتوأسيتات، لتكون مصدراً بديلاً للطاقة خصوصاً في أثناء نقص الغلوكوز القابل للاستخدام.

من الناحية الإكلينيكية، يعتقد أن هذا الارتفاع المعتدل في الأجسام الكيتونية يمارس تأثيرات قلبية وعائية إيجابية، حيث تعمل الكيتونات كمصدر طاقة أكثر كفاءة لعضلة القلب مقارنة بالأحماض الدهنية الحرة، مما يحسن كفاءة استهلاك الأكسجين وقدرة العضلة القلبية على الانقباض، وهذا ما يفسر جزئياً الفوائد القلبية الواضحة لهذه الأدوية في المرضى المصابين بقصور القلب.

ومع ذلك، يجب التنبيه إلى أن هذا التأثير الكيتوني قد يتحول إلى خطر سريري جسيم في ظروف معينة، مثل حالات نقص الإنسولين الشديد كما يحدث في السكري من النوع الأول أو السكري من النوع الثاني المتقدم، أو أثناء الصيام المطول، أو الجراحات الكبرى، أو الالتهابات الحادة، أو تقليل جرعة الإنسولين

بشكل غير مناسب، حيث قد يؤدي ذلك إلى تراكم مفرط للأجسام الكيتونية وتطور الحماض الكيتوني السكري حتى مع وجود مستويات طبيعية أو متوسطة من سكر الدم، وهي حالة تعرف بالحماض الكيتوني ذي سكر الدم الطبيعي اليوجلاسيمي، والتي تتطلب وعياً عالياً من الأطباء لتشخيصها وعلاجها المبكر..[14-15]



الشكل 2 : التأثيرات المولدة للكيتون لمثبطات SGLT2

جدول رقم 1- تلخيص التأثيرات الاستقلابية لمثبطات SGLT2[14-15]

الآلية المقترحة	التأثير	الجهاز/المسار الاستقلابي
بيلة سكرية ، تحسن حساسية النسج للأنسولين	↓ HbA1c (0.6-0.9%)	الغلوكوز
تحلل دهون ، أكسدة بيتا	↓طفيف	الدهون الثلاثية
تثبيط عابر لمستقبلات LDL الكبدية	↑طفيف	LDL-C
تحسين جودة البروتينات الدهنية	↑طفيف	HDL-C
إعادة تشكيل نوعي للبروتينات الدهنية	↓	**الجزيئات الصغيرة الكثيفة**sd-LDL

زيادة إفراز الغلوكاغون، زيادة الأحماض الدهنية	↑↑	الكيتونات
زيادة طرح كلوي	↓	حمض اليوريك
تقليل تراكم الدهون الكبدية	↓↓	الكبد الدهني**NAFLD**
فقدان سعرات حرارية، تحلل دهون	↓2-3كغ	الوزن
تحول في استقلاب الركائز	تغير في الأنماط	الأحماض الأمينية
تفعيلSIRT1/PGC-1α ، تقليل ROS	↑↑	وظيفة الميتوكوندريا

2.3. الفوائد السريرية

أولاً: الفوائد على سكر الدم (Glycemic Control)

1. فعالية خفض السكر التراكمي HbA1c

تخفض مثبطات SGLT2 مستويات السكر التراكمي HbA1c بنسبة تتراوح بين **0.6%** و **1.0%** حسب الدواء المستخدم والحالة السريرية للمريض. تحليل تلوي شبكي network meta-analysis حديث شمل 16 تجربة سريرية أظهر أن مثبطات SGLT2 تخفض HbA1c بمقدار **0.52%** مقارنة بالعلاج الوهمي placebo، وهو تأثير مشابه لناهضات GLP-1 التي أظهرت خفضاً بمقدار 0.48%.[16]

دراسة سريرية معشاة مضبوطة بشاهد randomized controlled trial أجريت في باكستان شملت 196 مريضاً من مرضى السكري النمط الثاني T2DM المصابين باعتلال كلوي مزمن في المرحلة 3A stage 3A CKD (معدل الترشيح الكبيبي المقدر estimated glomerular filtration rate (eGFR) بين 45-60 مل/دقيقة/1.73م²) أظهرت أن إضافة داباغليفلوزين dapagliflozin 10 ملغ يومياً أدى إلى انخفاض HbA1c من **8.2% (±0.71) إلى 7.7% (±0.68)** بعد 24 أسبوعاً (قيمة p = 0.002)، بينما لم تظهر مجموعة placebo تغيراً يُذكر.[17]

2. آلية العمل

تتميز مثبطات SGLT2 بآلية عمل مستقلة عن الأنسولين insulin-independent mechanism، حيث تثبط إعادة امتصاص الغلوكوز في النبيبات الكلوية القريبة proximal renal tubules، مما يؤدي إلى طرح 60-80 غراماً من الغلوكوز يومياً في البول urinary glucose excretion (UGE). هذا يعني أن فعاليتها لا تعتمد على وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية pancreatic β-cells، مما يجعلها مناسبة للمرضى في مراحل متقدمة من المرض.[18]

3. الاعتماد على مستوى السكر الأساسي

نظراً لأن آلية العمل تعتمد على الترشيح الكبيبي glomerular filtration، فإن فعالية خفض السكر تعتمد على:

- مستوى السكر الأساسي baseline glucose-dependent: كلما ارتفع السكر، زادت كمية الغلوكوز المطروحة
- وظائف الكلى renal function: تقل الفعالية مع انخفاض معدل الترشيح الكبيبي eGFR، لكن الفوائد القلبية الكلوية تبقى قائمة حتى مع انخفاض الوظيفة الكلوية .[18]

<u>ثانياً: الفوائد على الوزن (Weight Reduction)</u>

1. حجم فقدان الوزن

تسبب مثبطات SGLT2 فقداناً معتدلاً ولكن ذا دلالة إحصائية وسريرية في الوزن. أظهر تحليل تلوي أن مثبطات SGLT2 تخفض مؤشر كتلة الجسم (BMI) بمقدار **0.90 كغ/م²** مقارنة بالعلاج الوهمي. هذا يعادل فقدان وزن يتراوح بين 2-3 كغ خلال 6-12 شهراً.[19]

أجريت دراسة مقارنة مباشرة في كوريا شملت 152 مريضاً بمتوسط BMI 25.9 كغ/م² أظهرت أن إضافة إمباغليفلوزين empagliflozin 25 ملغ يومياً أدى إلى فقدان وزن بمقدار **1.72 كغ** بعد 24 أسبوعاً.[20]

2. آلية فقدان الوزن: فقدان السعرات الحرارية في البول

تعمل مثبطات SGLT2 على فقدان الوزن عبر آلية فريدة:

- **فقدان السعرات الحرارية caloric loss**: طرح 60-80 غراماً من الغلوكوز يومياً يعادل فقدان **240.320 سعرة حرارية** يومياً

- **تأثير مدر للبول osmotic diuresis**: فقدان سوائل مبكر (يفسر جزءاً من فقدان الوزن في الأسابيع الأولى)

- **تقليل الدهون الحشوية visceral fat reduction**: مع الاستخدام المطول، يحدث فقدان حقيقي للدهون [18]

ثالثاً: الفوائد القلبية (Cardiovascular Benefits)

تعد الفوائد القلبية لمثبطات SGLT2 الأكثر إثارة وإحداثاً للنقلة النوعية في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية.

1. آلية الفوائد القلبية

تتضمن الآليات المقترحة للفوائد القلبية:

- **تحسين ديناميكية الدورة الدموية hemodynamic improvement**: تقليل الحمل القبلي والحمولة التالية عبر إدرار البول .

- **تحسين استقلاب الطاقة في عضلة القلب**: زيادة استخدام الأجسام الكيتونية كوقود أكثر كفاءة.

- **تأثيرات مضادة للالتهاب anti-inflammatory**: تقليل الالتهاب في الأنسجة الدهنية .

- **تقليل الإجهاد التأكسدي oxidative stress[18]**

رابعاً: الفوائد الكلوية (Renal Benefits)

تعد الفوائد الكلوية لمثبطات SGLT2 من أهم التطورات في علاج اعتلال الكلى السكري diabetic kidney disease (DKD) خلال العقدين الأخيرين.

1. آلية الفوائد الكلوية

تعمل مثبطات SGLT2 على حماية الكلى عبر آليات متعددة:

أ. استعادة التلقيم الراجع النبيبي الكبيبي Restoration of Tubuloglomerular Feedback (TGF)

- في الظروف الطبيعية، يؤدي وصول الصوديوم إلى البقعة الكثيفة macula densa إلى تضيق الشرين الوارد afferent arteriole
- في مرض السكري، يؤدي فرط نشاط SGLT2 إلى زيادة إعادة امتصاص الصوديوم والغلوكوز في النبيب القريب، مما يقلل وصول الصوديوم إلى البقعة الكثيفة، ويسبب توسع الشرين الوارد وارتفاع الضغط داخل الكبيبة intraglomerular hypertension
- تعمل مثبطات SGLT2 على زيادة توصيل الصوديوم إلى البقعة الكثيفة، مما يستعيد التلقيم الراجع ويقلل الضغط داخل الكبيبة وفرط الترشيح hyperfiltration[18]

ب. تقليل الالتهاب والتليف الكلوي Attenuation of Inflammation and Fibrosis

- تثبيط مسار إشارات mTOR mammalian target of rapamycin complex 1
- تنشيط AMPK AMP-activated protein kinase، وهو منظم استقلابي رئيسي يثبط الالتهاب
- تقليل السيتوكينات المؤيدة للالتهاب proinflammatory cytokines مثل TNF وإنترلوكين-6
- تقليل الإجهاد التأكسدي oxidative stress [20]

ج. تقليل البيلة الألبومينية Reduction of Albuminuria

تخفض مثبطات SGLT2 نسبة الألبومين إلى الكرياتينين في البول بنسبة تتراوح بين 30-40%، وهذا التأثير يظهر مبكراً ويستمر مع الاستخدام المطول.[20]

3.الفروق الفردية في الاستجابة العلاجية

على الرغم من الفوائد القلبية الكلوية المثبتة لمثبطات (SGLT2i)، تشير الملاحظات السريرية باستمرار إلى وجود تباين ملحوظ في الاستجابة العلاجية بين المرضى. هذا التباين لا يقتصر على تأثير خفض السكر فحسب، بل يمتد ليشمل الفوائد القلبية والكلوية وفقدان الوزن. على سبيل المثال، تم الإبلاغ عن

تباين بين التحسن في السكر وفقدان الوزن الناتج عن SGLT2i، كما أن العلاقة بين تحسن السكر وتقليل البيلة الألبومينية قد لا تكون مترابطة بشكل مباشر لدى بعض المرضى.

فهم أسباب هذه الفروق الفردية يمثل حجر الزاوية في تطبيق مبادئ الطب الدقيق في علاج السكري النمط الثاني بهدف تخصيص العلاج للمريض المناسب في الوقت المناسب.

العوامل الرئيسية المسؤولة عن التباين في الاستجابة لمثبطات SGLT2، مقسمة إلى: عوامل دوائية حركية ، وعوامل وراثية ، وعوامل سريرية وديموغرافية، بالإضافة إلى المؤشرات الحيوية الواعدة.[21-22]

أولاً: التباين الدوائي الحركي والديناميكي

1. التباين في التعرض الدوائي Exposure Variability

دراسة تحليلية أجريت على مرضى السكري النمط الثاني T2DM لتقييم العلاقة بين التعرض الدوائي والاستجابة كشفت عن تباين كبير في مستويات الدواء في البلازما بين الأفراد. شملت الدراسة 23 مريضاً تلقوا داباغليفلوزين dapagliflozin 10 ملغ يومياً و 20 مريضاً تلقوا إمباغليفلوزين empagliflozin 10 ملغ يومياً، مع قياس التركيزات البلازمية وتحليل الحرائك الدوائية.[21-22]

أظهرت النتائج:

- **لدى مجموعة داباغليفلوزين**: كان المتوسط الهندسي للمساحة تحت منحنى التركيز-الزمن خلال فترة الجرعات الواحدة عند حالة الاستقرار يساوي 1153.1 ميكروغرام/لتر*ساعة، بمعامل اختلاف coefficient of variation (CV) بلغ **81.8%** ، مما يشير إلى تباين كبير جداً في التعرض الدوائي بين المرضى.

- **لدى مجموعة إمباغليفلوزين**: كان المتوسط الهندسي ليساوي 2035.7 نانومول/لتر*ساعة، بمعامل اختلاف CV بلغ **48.4%**.

2. العلاقة بين التعرض والاستجابة Exposure-Response Relationship

جدول رقم 2-يبين نتائج الدراسة التي أظهرت أن مضاعفة التعرض الدوائي كانت مرتبطة بتغيرات ذات دلالة إحصائية في مؤشرات الاستجابة[21-22]:

مؤشر الاستجابة	داباغليفلوزين (نسبة التغير)	إمباغليفلوزين (نسبة التغير)
الوزن	انخفاض 0.29 كغ(p < 0.001)	انخفاض 0.13 كغ(p = 0.002)
ضغط الدم الانقباضي	انخفاض 0.80 ملم زئبق(p = 0.002)	انخفاض 0.65 ملم زئبق(p = 0.045)
معدل الترشيح الكبيبي المقاس	انخفاض 0.83 مل/دقيقة(p = 0.03)	انخفاض 0.78 مل/دقيقة(p = 0.002)
جزء الترشيح	انخفاض 0.09(p = 0.04) %	-

هذه النتائج تؤكد أن **التباين الفردي في التعرض الدوائي (الحرائك الدوائية) يسهم بشكل مباشر في التباين الملاحظ في الاستجابة السريرية**. بعبارة أخرى، المرضى الذين يصلون إلى تركيزات دوائية أعلى في الدم قد يحققون فوائد أكبر، ولكنهم أيضاً قد يكونون أكثر عرضة للآثار الجانبية.[21-22]

ثانياً: العوامل الوراثية (علم الأدوية الجيني)

تمثل الاختلافات الجينية الفردية، وخاصة التعدد الشكلي للنوكليوتيد المفرد single nucleotide polymorphisms (SNPs)، مصدراً رئيسياً للتباين في الاستجابة العلاجية. تركز الأبحاث على الجينات المسؤولة عن الناقل المستهدف (SLC5A2) والجينات المسؤولة عن استقلاب الدواء وتأثيراته النهائية.[23]

1. تعدد أشكال جين SLC5A2 (المشفر لبروتين SGLT2)

جين SLC5A2 الموجود على الكروموسوم 16 هو المسؤول عن ترميز بروتين SGLT2. الدراسات التي بحثت في تأثير تعدد أشكال هذا الجين على الاستجابة لمثبطات SGLT2 أظهرت نتائج متباينة.[24]

أ. التحليل التلوي للدراسات المتاحة

أشارت دراسة مراجعة منهجية مع تحليل تلوي systematic review and meta-analysis تأثير تعدد الأشكال الجيني لـ SLC5A2 على الاستجابة لمثبطات SGLT2 إلى أن:

- **المتغير rs11646054**: لم يظهر تأثيراً ذا دلالة إحصائية على الاستجابة لإمباغليفلوزين، ولا على خفض HbA1c ولا على خفض سكر الدم الصائم .
- **المتغير rs9934336**: لم يظهر ارتباطاً ذا دلالة إحصائية مع الانتشار القاعدي لأمراض القلب والأوعية الدموية.

- **المتغيرات rs9934336 و rs3813008 و rs3116150**: لم تظهر ارتباطاً ذا دلالة إحصائية مع مؤشرات استقلاب الغلوكوز glucose parameters أو مقاومة الأنسولين insulin resistance.

- **المتغيرات rs3813008 و rs3813007**: لم تظهر ارتباطاً ذا دلالة إحصائية مع القابلية للإصابة بالسكري النمط الثاني T2DM susceptibility.

استنتجت الدراسة أن **تعدد أشكال SLC5A2 لم يظهر ارتباطاً إحصائياً معنوياً بالاستجابة لمثبطات SGLT2**، لكنها أكدت على الحاجة لتجارب أكبر وأكثر قوة للوصول إلى نتائج قاطعة.[25]

ب. دراسات إضافية على SLC5A2

دراسة أخرى في الممارسة السريرية اليومية بحثت في تأثير تعدد الأشكال SLC5A2 rs9934336 على الاستجابة للعلاج بمثبطات SGLT2. شملت الدراسة 161 مريضاً من مرضى T2DM، وتم قياس النتائج الأولية (HbA1c، كتلة الجسم، ضغط الدم) قبل العلاج وبعد 3-6 أشهر. النتائج أظهرت تحسناً في جميع النتائج، لكن **تعدد الأشكال SLC5A2 rs9934336 لم يظهر تأثيراً ذا دلالة على الاستجابة**.[25]

ج. دراسات جارية

تجري حالياً دراسة مرتقبة في مصر (NCT06901609) تهدف إلى تقييم تأثير تعدد الأشكال الجيني SLC5A2 و UMOD و ACE على النتائج الكلوية لدى مرضى فشل القلب المعالجين بمثبطات SGLT2. من المتوقع أن تسفر هذه الدراسة عن نتائج حول العلاقة بين الوراثيات والاستجابة الكلوية خلال 6 أشهر من المتابعة.[25]

2. تعدد أشكال الجينات المسؤولة عن استقلاب الدواء

بالإضافة إلى جين الهدف، تلعب إنزيمات السيتوكروم CYP450 دوراً في استقلاب بعض أدوية SGLT2. التباين الوراثي في هذه الإنزيمات، خاصة CYP2C19 و CYP3A4، قد يؤثر على التعرض الدوائي وبالتالي على الاستجابة. الدراسات في هذا المجال لا تزال محدودة، لكنها تشير إلى إمكانية استخدام المعلومات الوراثية لتوجيه اختيار الجرعة المناسبة.[26]

ثالثاً: العوامل السريرية والديموغرافية

تمثل العوامل السريرية والديموغرافية الروتينية المصدر الأكثر توفراً وفعالية من حيث التكلفة لتوجيه اختيار العلاج وتوقع الاستجابة.

1. العرق والانتماء العرقي Ethnicity

دراسة سكانية كبيرة أجريت في المملكة المتحدة على 57,749 مريضاً بدأوا علاج SGLT2i و 87,807 مريضاً بدأوا علاج DPP4i، مع تصنيف حسب العرق (أبيض، أسود، جنوب آسيوي، مختلط/آخر)، هدفت إلى التحقق الخارجي لنموذج اختيار العلاج بين SGLT2i و DPP4i.

النتائج الرئيسية:

- **توقع الاستجابة**: كان متوسط الانخفاض المتوقع في HbA1c مع SGLT2i أكبر بمقدار **3.7 مليمول/مول** مقارنة مع DPP4i لدى المرضى البيض.
- **الفروق بين المجموعات العرقية**: كان هذا الفرق أقل لدى:
  - المرضى من جنوب آسيا: **2.1 مليمول/مول**
  - المرضى السود: **0.6 مليمول/مول**
  - المرضى من أصول مختلطة/أخرى: **2.6 مليمول/مول**
- **المعايرة recalibration**: تطلب النموذج تعديلاً طفيفاً لمراعاة الاستجابة الأعلى لـ DPP4i (بمقدار 2-3 مليمول/مول) لدى غير البيض، بينما لم تحتاج توقعات SGLT2i لتعديل.

تؤكد هذه النتائج أن **الانتماء العرقي يؤثر على الاستجابة التفاضلية differential response** بين فئات الأدوية، وأن النماذج القائمة على السمات السريرية الروتينية يمكن أن تكون دقيقة وفعالة في توجيه العلاج عبر مختلف الفئات السكانية بعد معايرتها المناسبة.[25]

2. مؤشرات سريرية روتينية

نموذج اختيار العلاج بين SGLT2i و DPP4i الذي تم تطويره والتحقق منه يعتمد على خمسة مؤشرات سريرية روتينية يتم قياسها بشكل شائع:

- **مستوى HbA1c القاعدي baseline HbA1c**
- **العمر**
- **مؤشر كتلة الجسم (BMI)**
- **معدل الترشيح الكبيبي المقدر estimated glomerular filtration rate (eGFR)**
- **ناقلة أمين الألانين Alanine Aminotransferase (ALT)**

هذا النموذج يمكن أن يحدد مجموعة فرعية (حوالي 40% من المرضى) يحققون فائدة سكرية أكبر بمقدار 5 مليمول/مول أو أكثر مع SGLT2i مقارنة بـ DPP4i، ومجموعة أخرى (حوالي 15%) تكون استجابتهم أفضل مع DPP4i.[24-25]

3. وظائف الكلى Kidney Function

تعتمد فعالية مثبطات SGLT2 في خفض السكر على الترشيح الكبيبي حيث تقل الفعالية مع انخفاض معدل الترشيح الكبيبي. لكن الأهم سريرياً هو أن **الفوائد القلبية الكلوية تبقى قائمة** حتى مع انخفاض الوظيفة الكلوية. تحليل تلوي شمل 17 تجربة سريرية على مرضى الداء الكلوي المزمن CKD (eGFR < 60 مل/دقيقة/1.73م²) أظهر أن SGLT2i:

- تخفض خطر الأحداث القلبية الوعائية cardiovascular events بنسبة **23%**
- تخفض دخول المستشفى بسبب فشل القلب HHF بنسبة **27%**

هذا يعني أن **الاستجابة الكلوية والقلبية** قد تكون **أقل اعتماداً على وظائف الكلى** من الاستجابة السكرية. [24-25]

4. الوزن ومؤشر كتلة الجسم Body Weight and BMI

الدراسة اليابانية على لوسيغليفلوزين luseogliflozin أشارت إلى أن فقدان الوزن كان **أكبر بشكل ملحوظ في المرضى ذوي BMI أعلى**، خاصة من كان BMI ≥30 كغ/م². هذا يشير إلى أن الفائدة الوزنية للدواء ترتبط بالحالة الأيضية. [24-25]

4. الحماض الكيتوني السكري المرتبط بمثبطات SGLT2

4.1 التعريف والأنماط (Euglycemic DKA)

يعرف الحماض الكيتوني السكري مع سكر الدم الطبيعي بأنه حالة من الحماض الاستقلابي metabolic acidosis مع ارتفاع الفجوة الأنيونية anion-gap metabolic acidosis، مصحوبة بفرط كيتون الدم ، ولكن مع مستويات سكر دم طبيعية أو مرتفعة بشكل طفيف فقط (عادة أقل من **300 مغ/دل** أو **16.7 مليمول/لتر**). بعض المراجع تضع حداً أدنى أكثر تشدداً يصل إلى **200 مغ/دل** أو **250 مغ/دل**.[27-28]

تكمن خطورة euDKA في أن الأعراض الأولية غير محددة وتشبه العديد من الحالات الأخرى. تشمل هذه الأعراض:

- الغثيان والتقيؤ
- ألم البطن
- التعب والإعياء
- تسرع التنفس (كآلية تعويضية للحماض)
- رائحة الفم الكيتونية

غياب فرط سكر الدم الواضح (الذي يمكن اكتشافه بسهولة عبر أجهزة قياس السكر المنزلية) يجعل المريض والطبيب على حد سواء يتجاهل احتمال وجود حماض كيتوني، مما يؤخر طلب الرعاية المناسبة ويؤدي إلى تطور الحالة إلى أشكال جهازية شديدة.[29-30]

4.2. الأساس الفيزيولوجي المرضي

لفهم سبب حدوث euDKA، يجب أن نستذكر الآليات الاستقلابية لمثبطات SGLT2 التي تم شرحها في القسم السابق:

1. **البيلة السكرية glycosuria**: تسبب فقدان كميات كبيرة من الغلوكوز في البول (60-80 غراماً يومياً)، مما يخلق عجزاً في الكربوهيدرات carbohydrate deficit.

2. **زيادة إفراز الغلوكاغون glucagon secretion**: تؤدي مثبطات SGLT2 إلى زيادة نسبة الغلوكاغون إلى الأنسولين.

3. **تحفيز استحداث الكيتونات ketogenesis**: يحفز ارتفاع الغلوكاغون وانخفاض الأنسولين النسبي الكبد على زيادة إنتاج الأجسام الكيتونية (بيتا-هيدروكسي بيوتيرات β-hydroxybutyrate وأسيتوأسيتات acetoacetate) من الأحماض الدهنية.

4. **إعادة امتصاص الكيتونات في الكلى**: تسهم مثبطات SGLT2، عبر تأثيرها على الناقلات الكهربائية، في زيادة إعادة امتصاص الأجسام الكيتونية سالبة الشحنة من البول، مما يرفع مستواها في الدم.

هذه العوامل مجتمعة تخلق حالة من "الكيتوزية المعززة" augmented ketosis، والتي يمكن أن تتفاقم إلى حماض كيتوني كامل عند وجود أي عامل محفز إضافي.[28-30]

4.3. أنماط الحماض الكيتوني المرتبط بمثبطات SGLT2

يمكن تصنيف الحماض الكيتوني المرتبط بمثبطات SGLT2 إلى عدة أنماط رئيسية:

1. النمط الأول: الحماض الكيتوني السكري مع سكر الدم الطبيعي (euDKA) [28-30]

هذا هو النمط الأكثر شيوعاً وتميزاً. يتميز بـ:

- **مستوى سكر الدم**: أقل من 300 مغ/دل (أو 250 مغ/دل حسب بعض المراجع)
- **الحالة الحمضية**: pH < 7.3، بيكربونات HCO3 < 15 مليمول/لتر
- **الفجوة الأنيونية Anion Gap (AG)**: مرتفعة (> 12)
- **الكيتونات**: إيجابية في الدم والبول

2. النمط الثاني: الحماض الكيتوني السكري التقليدي (Hyperglycemic DKA) [28-30]

يمكن أن تحدث مثبطات SGLT2 أيضاً حماضاً كيتونياً تقليدياً مع ارتفاع شديد في سكر الدم (> 500 مغ/دل)، خاصة في حالات:

- الاستخدام خارج التسمية off-label use في مرضى السكري النمط الأول

- التشخيص الخاطئ لمرض السكري المناعي الذاتي الكامن لدى البالغين على أنه T2DM

3. النمط الثالث: الحماض الكيتوني بدون سكري (Ketoacidosis in Non-Diabetic Patients) [28-30]

مع توسع استخدام مثبطات SGLT2 في علاج فشل القلب والداء الكلوي المزمن لدى غير المصابين بالسكري، ظهرت تقارير نادرة عن حدوث حماض كيتوني حتى في هذه الفئة، خاصة عند التعرض لعوامل محفزة مثل الصيام الطويل أو الحميات الكيتونية أو الأمراض الحادة.

4. النمط الرابع: الكيتوزية البسيطة (Simple Ketosis) [28-30]

قد يصاب بعض المرضى بكيتوزية mild ketosis دون حماض استقلابي (أي مع بيكربونات طبيعية وفجوة أنيونية طبيعية). هذه الحالة قد تكون مقدمة للحماض الكيتوني إذا استمر العامل المحفز.

4.4. الفروق بين euDKA المرتبط بمثبطات SGLT2 وغيره

جدول رقم 3-مقارنة euDKA المرتبط بمثبطات SGLT2 مع DKA التقليدي[28-30]

الخاصية	DKAالتقليدي	euDKAالمرتبط بمثبطاتSGLT2
آلية الحدوث	نقص حاد في الأنسولين + زيادة هرمونات الإجهاد	فقدان كلوي للغلوكوز + زيادة نسبة الغلوكاغون/الأنسولين + إعادة امتصاص كلوي للكيتونات
سكر الدم	مرتفع جداً	طبيعي أو مرتفع قليلاً
الارتباط بنوع السكري	T1DMبشكل رئيسي	T2DMأثناء الاستخدام أو T1DM استخدام خارج التسمية
الارتباط بالحميات	يمكن أن يحدث	شائع جداً مع الحميات منخفضة الكربوهيدرات أو الصيام
الاستجابة للأنسولين	تحتاج جرعات عالية لتصحيح السكر	تحتاج جرعات ثابتة مع سكريات وريدية dextrose للحفاظ على سكر الدم
مدة الإغلاق	أقصر (بسبب وجود فرط سكر الدم الواضح)	أطول (بسبب غياب فرط سكر الدم، مما يحد من قدرة ضخ الأنسولين)

مقارنة مع الحماض الكيتوني الكحولي Alcoholic Ketoacidosis

الحماض الكيتوني الكحولي هو اضطراب استقلابي حاد ومهدد للحياة يحدث لدى مرضى إدمان الكحول المزمنين بعد نوبة من الإفراط في شرب الكحول تتلوها فترة من التوقف المفاجئ عن تناول الطعام والجفاف. تعتمد خطورة هذه الحالة على الآلية المرضية التي تنطوي على تحويل الكبد من استقلاب الكحول إلى إنتاج كميات هائلة من الأجسام الكيتونية نتيجة لارتفاع نسبة NADH إلى NAD مما يثبط تكوين الغلوكوز ويحفز أكسدة الأحماض الدهنية وتوليد الكيتونات. تظهر الأعراض بشكل تدريجي بعد ساعات إلى أيام من آخر نوبة شرب، وتشمل غثياناً وقيئاً شديدين غالباً ما يكونان دمويين، وآلاماً بطنية منتشرة قد تحاكي التهاب البنكرياس الحاد أو قرحة مثقوبة، بالإضافة إلى جفاف شديد في الأغشية المخاطية، وهبوط في ضغط الدم، وتسارع في نبضات القلب. على المستوى العصبي، يعاني المريض من تخليط ذهني، ودوار، ونعاس قد يتطور إلى غيبوبة كاملة في الحالات المتأخرة، كما يظهر نمط تنفسي مميز يسمى تنفس كوسماول وهو تنفس عميق وسريع وجهدي تعويضياً لطرد ثاني أكسيد الكربون ومحاولة تصحيح الحموضة الدموية. تكمن الخطورة البالغة لهذه الحالة في صعوبة تشخيصها سريرياً لأنها تتشابه مع حالات أخرى كثيرة كالحماض الكيتوني السكري والتسمم بالميثانول والحماض اللبني والتهاب البنكرياس الحاد، ولأن مستوى سكر الدم يكون غالباً طبيعياً أو منخفضاً وليس مرتفعاً كما في الحماض الكيتوني السكري، مما يؤدي إلى تأخر التدخل العلاجي. المضاعفات الخطيرة تشمل متلازمة الضائقة التنفسية الحادة، والفشل الكلوي الحاد، والوذمة الدماغية، والانهيار القلبي الوعائي، وعدم انتظام ضربات القلب الخطير نتيجة لاضطرابات البوتاسيوم والمغنيزيوم، وتبلغ نسبة الوفيات ما بين 5 إلى 10 بالمئة حتى مع العلاج المكثف. يتطلب العلاج التدخل العاجل في وحدة العناية المركزة بتعويض السوائل الوريدية، وإعطاء الثيامين لمنع اعتلال الدماغ فيرنيك، ومعالجة اختلال الشوارد، واستخدام الغلوكوز الوريدي بعد تحسن حالة المريض لكسر دورة إنتاج الكيتونات، مع العلم أن إعطاء البيكربونات ما زال محل جدل علمي ولا يوصى به بشكل روتيني إلا في الحالات الشديدة جداً.

قد يشبه euDKA الحماض الكيتوني الكحولي في غياب فرط سكر الدم، لكن التاريخ الدوائي (استخدام SGLT2) والتاريخ المرضي (تعاطي الكحول) يساعدان في التفريق. [28-30]

4.5 معدل الحدوث حسب الدراسات الحديثة

أولاً: التحليلات التلوية للتجارب السريرية المعشاة المضبوطة بشاهد

1. تحليل Colacci وزملاؤه (2022)[31]

أظهر تحليل تلوي للتجارب السريرية المعشاة عدم وجود زيادة ذات دلالة إحصائية في خطر الحماض الكيتوني عند استخدام مثبطات SGLT2 مقارنة بالعلاج الوهمي placebo. هذا يشير إلى أن الخطر الفعلي قد يكون أقل مما كان يُعتقد سابقاً عندما يتم وصف الدواء بشكل مناسب proper prescribing.

2. تحليل Liu وزملاؤه (2020)[38]

أكد تحليل تلوي آخر أن معدل الحماض الكيتوني في التجارب السريرية كان منخفضاً جداً، حيث لم تتجاوز النسب 0.1-0.3% في مجموعات SGLT2i.

ثانياً: التحليلات التلوية للدراسات الرصدية (الواقع العملي)

1. تحليل Al-Hindi وزملاؤه (2024)[32]

أجرى هذا الفريق مراجعة منهجية وتحليلاً تلوياً شمل 16 دراسة بمجموع 2,956,100 مريض، وخلص إلى النتائج التالية:

- **زيادة الخطر**: ارتبط استخدام مثبطات SGLT2 بزيادة خطر الحماض الكيتوني بنسبة **33%** .
- **العوامل المعدلة**: حدد تحليل الانحدار التلوي meta-regression متغيرات معدلة مهمة مثل موقع الدراسة، مبدأ التحليل، واستبعاد الأمراض المزمنة المصاحبة.

ثالثاً: معدلات الحدوث في التجارب الكبرى حسب وجود السكري

جدول رقم 4-نتائج دراسة نشرت في المجلة الطبية الأسترالية Medical Journal of Australia حللت معدلات الحماض الكيتوني في التجارب الكبرى لمثبطات SGLT2 مصنفة حسب وجود السكري من عدمه[34-35-36-37]

التجربة	الدواء	مرضى السكري (عدد/نسبة)	غير المصابين بالسكري (عدد/نسبة)
EMPA-Kidney	إمباغليفلوزين empagliflozin	5/1525 (0.3%)	1/1779 (0.1%)

EMPA-Reduced	إمباغليفلوزين empagliflozin	0/927	0/936
EMPA-Preserved	إمباغليفلوزين empagliflozin	4/1466 (0.3%)	0/1531
EMPA-REG	إمباغليفلوزين empagliflozin	4/4687 (0.1%)	غير متوفر
DECLARE-TIMI 58	داباغليفلوزين dapagliflozin	27/8574 (0.3%)	غير متوفر
DAPA-HF	داباغليفلوزين dapagliflozin	3/993 (0.3%)	0/1380
DELIVER	داباغليفلوزين dapagliflozin	2/1401 (0.1%)	0/1730
الإجماليTotal		**45/19,573 (0.2%)**	**1/7356 (< 0.1%)**

الاستنتاج الرئيسي: **خطر الحماض الكيتوني ضئيل جداً في غير المصابين بالسكري**، حيث كانت حالة واحدة فقط من بين 7356 مريضاً (أقل من 0.1%).

4.6 عوامل الخطورة لتطور الحماض الكيتوني

أولاً: الصيام المطول Prolonged Fasting

يعد الصيام المطول من أكثر العوامل المحفزة شيوعاً. في حالة الصيام، ينخفض مستوى الأنسولين ويزداد إفراز الغلوكاغون، مما يحفز استحداث الكيتونات ketogenesis. عند إضافة مثبط SGLT2، يتضاعف هذا التأثير.[39]

ثانياً: الجراحة Surgery

تمثل الفترة المحيطة بالجراحة perioperative period فترة خطر شديد لتطور الحماض الكيتوني بسبب:

- الصيام المطلوب قبل الجراحة
- الإجهاد الأيضي metabolic stress الناتج عن الجراحة (زيادة هرمونات الإجهاد)
- الجفاف dehydration المحتمل
- تخفيض جرعات الأنسولين أو إيقافها[40]

ثالثاً: العدوى Infection

تسبب العدوى إطلاق هرمونات الإجهاد stress hormones (الكورتيزول cortisol والكاتيكولامينات catecholamines) والسيتوكينات المؤيدة للالتهاب proinflammatory cytokines، مما يزيد مقاومة الأنسولين insulin resistance ويحفز استحداث الكيتونات.[41]

رابعاً: نقص الأنسولين Insulin Deficiency

1. نقص الأنسولين المطلق Absolute Insulin Deficiency

يحدث هذا في:

- **السكري النمط الأول T1DM**: الاستخدام خارج التسمية off-label use يزيد خطر DKA بشكل كبير.
- **السكري المناعي الذاتي الكامن لدى البالغين Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA)**: قد يتم تشخيص هؤلاء المرضى خطأ على أنهم T2DM[42]

2. نقص الأنسولين النسبي Relative Insulin Deficiency

- **تخفيض جرعة الأنسولين**: تقليل جرعة الأنسولين القاعدي basal insulin بأكثر من 20% يمكن أن يحفز الحماض
- **خلل مضخة الأنسولين insulin pump malfunction**: في مرضى T1DM
- **مرضى T2DM المتقدمين**: مع قلة احتياطي خلايا بيتا[42]

خامساً: عوامل محفزة إضافية Additional Precipitating Factors

1. العوامل الغذائية Dietary Factors

- الحميات الكيتونية Ketogenic diets
- الحميات منخفضة الكربوهيدرات Low carbohydrate diets
- الصيام المتقطع Intermittent fasting
- نقص التغذية Malnutrition

2. العوامل الهضمية Gastrointestinal Factors

- التهاب المعدة والأمعاء Gastroenteritis: يؤدي إلى فقدان السوائل وعدم تحمل الطعام
- التهاب البنكرياس Pancreatitis
- خزل المعدة Gastroparesis: يؤخر إفراغ المعدة ويقلل امتصاص الكربوهيدرات

3. العوامل الأخرى Other Factors

- تناول الكحول Alcohol intoxication: يثبط استحداث الغلوكوز gluconeogenesis في الكبد
- فقدان الشهية العصبي Anorexia nervosa واضطرابات الأكل Bulimia
- الجفاف Dehydration
- المرض الحاد Acute illness
- السرطان Malignancy
- السمنة Obesity
- أمراض البنكرياس Pancreatic etiology [42]

سادساً: الحماض الكيتوني المحرض بالتداخلات الدوائية

1. تفاعل SGLT2i مع أكاربوز عالي الجرعة

سلسلة حالات حديثة وصفت ثلاث حالات لإصابة مرضى T2DM بكيتوزية سكرية بعد تلقي علاج مشترك من داباغليفلوزين dapagliflozin 10 ملغ/يوم وأكاربوز acarbose بجرعة عالية 300 ملغ/يوم. الآلية: يقلل الأكاربوز عالي الجرعة من امتصاص الكربوهيدرات بشكل كبير، مما يزيد العجز الكربوهيدراتي الناتج عن مثبطات SGLT2.[43]

جدول رقم 5 -ملخص العوامل المحفزة[41-42-43]

التوصية الوقائية	الآلية	العوامل المحددة	الفئة
إيقاف SGLT2i قبل 3 أيام على الأقل من الصيام المخطط	عجز كربوهيدراتي + ارتفاع الغلوكاغون	ما قبل الجراحة، تنظير القولون، الحميات الكيتونية	الصيام
إيقاف 3-4 أيام قبل الجراحة (1-2 أسبوع لجراحات السمنة)	إجهاد جراحي + صيام + تخدير	أي تدخل جراحي، خاصة كبرى وجراحات السمنة	الجراحة
مراقبة الكيتونات، إيقاف الدواء مؤقتاً	هرمونات إجهاد + مقاومة أنسولين	عدوى بولية، تنفسية، التهاب الفرج والمهبل	العدوى
التأكد من التشخيص الصحيح، عدم تخفيض الأنسولين >20%	نقص الأنسولين المطلق أو النسبي	T1DM، تخفيض جرعة الأنسولين، خلل المضخة	نقص الأنسولين
إيقافSGLT2i ، تعويض السوائل والكربوهيدرات	سوء امتصاص + فقدان سوائل	التهاب معدي معوي، التهاب بنكرياس، خزل معدة	عوامل هضمية
تقييم فردي، إيقاف الدواء عند الشك	متنوعة حسب العامل	كحول، اضطرابات أكل، جفاف، مرض حاد	أخرى

4.7. تدبير الحماض الكيتوني المحرض

يتطلب تدبير الحماض الكيتوني السكري المحرض بمثبطات الناقل المشارك للصوديوم والغلوكوز من النوع الثاني، والمعروف باسم الحماض الكيتوني السكري ذي سكر الدم الطبيعي، نهجاً علاجياً متمايزاً عن الحماض الكيتوني الكلاسيكي بسبب غياب فرط سكر الدم الشديد الذي قد يصل إلى أقل من 200 ملغ/دل مما يؤخر التشخيص ويزيد من معدلات الإمراضية والوفيات .تعتمد استراتيجية التدبير على ثلاثة محاور رئيسية:

أولاً، يجب إيقاف الدواء فوراً عند التأكد من التشخيص والبدء بالإنعاش بحجمي بالسوائل الوريدية باستخدام المحلول الملحي متساوي التوتر 0.9% مع إضافة سكر العنب dextrose بتركيز 5-10% بشكل متزامن منذ البداية، وذلك لأن إعطاء السوائل المحتوية على الغلوكوز فقط بعد انخفاض مستوى السكر كما في البروتوكولات التقليدية غير مناسب هنا وقد يؤدي إلى تفاقم الحالة .

ثانياً، يجب البدء فوراً بالتسريب الوريدي المستمر للإنسولين المعدل action short-acting insulin بمعدل 0.1 وحدة/كغ/ساعة وذلك لقمع توليد الكيتونات في الكبد وتعزيز استخدام الغلوكوز المحيطي، مع المراقبة الدقيقة للفجوة الأنيونية ودرجة الحموضة الدموية ومستوى البيتا-هيدروكسي بوتيرات في الدم كمؤشرات أساسية لنجاح العلاج .

ثالثاً، يجب تصحيح الاضطرابات الكهرلية وخاصة البوتاسيوم الذي قد ينخفض بشكل خطير مع بدء تأثير الإنسولين، مع الحفاظ على المراقبة المستمرة في وحدة العناية المشددة حتى إغلاق الفجوة الأنيونية إلى أقل من 10-12 وعودة درجة الحموضة إلى 7.30 على الأقل .

من الأمور الحيوية في تدبير هذه الحالة أن التحول إلى الإنسولين تحت الجلد يجب أن يكون أبطأ مما هو عليه في الحماض الكيتوني الكلاسيكي، ولا يتم إلا بعد التأكد من زوال الكيتونية بشكل كامل واستقرار الحالة الاستقلابية لمدة 24 ساعة على الأقل، وذلك بسبب ارتفاع خطر الانتكاس في حال إيقاف التسريب الوريدي للإنسولين باكراً في وجود الدواء الذي لا يزال يؤثر في الجسم .

أخيراً، من المهم التنبيه إلى أن استمرار العلاج بمثبطات SGLT2 بعد نوبة الحماض الكيتوني لا يُنصح به بشكل روتيني لمرضى السكري من النوع الثاني بسبب نقص بيانات السلامة، وهو ممنوع قطعياً لمرضى السكري من النوع الأول.

5. التغاير الجيني وعلاقته بتطور الحماض الكيتوني المرافق لمثبطات SGLT2

5.1 مفهوم الصيدلة الجينية في علاج السكري

في سياق الطب الشخصي ، هناك أهمية متزايدة لتخصيص العلاج الأمثل للأفراد بناءً على مؤشرات حيوية مختلفة، بما في ذلك النمط الجيني. يمكن لهذا النهج أن يحمي المرضى من العلاجات غير الضرورية، ويعزز الفعالية العلاجية، ويعزز فعالية التكلفة داخل نظام الرعاية الصحية. وبالتالي، فإن استخدام الصيدلة الجينية pharmacogenomics يبرز كأحد المسارات الرئيسية نحو علم السكري الشخصي personalized diabetology.[44]

التعريف والأهمية

الصيدلة الجينية Pharmacogenetics (أو علم الأدوية الجيني Pharmacogenomics) هي دراسة كيفية تأثير الاختلافات الجينية الفردية على الاستجابة للأدوية. في علاج السكري، تهدف إلى:

- **توقع الاستجابة العلاجية**: تحديد المرضى الأكثر استفادة من دواء معين
- **تجنب الآثار الجانبية**: تحديد المرضى الأكثر عرضة للتأثيرات الضارة
- **تحسين الجرعات**: تخصيص الجرعة المثلى بناءً على الخلفية الجينية

تشير آليات الصيدلة الجينية والنتائج المستخلصة من دراسات الارتباط على مستوى الجينوم wide genome association studies (GWAS) إلى أن تعدد الأشكال الجينية genetic

polymorphisms قد يؤثر بشكل كبير على استجابة المرضى للعلاج. وعلى الرغم من شيوعها في السكان، إلا أن ارتباطها بالاستجابة للعلاج في مرضى T2DM لا يزال غير مفهوم بشكل كامل.[44]

5.2 الجينات المرتبطة بناقل SGLT2 (SLC5A2)

يتم ترميز بروتين ناقل الصوديوم-غلوكوز -2 (SGLT2) بواسطة جين SLC5A2 (solute carrier family 5 member 2)، الموجود على الكروموسوم 16. تعمل مثبطات SGLT2 على تثبيط إعادة امتصاص الغلوكوز في النبيب الكلوي القريب عبر SGLT2، مما يؤدي إلى بيلة سكرية glucosuria، والتي بدورها تقلل فرط سكر الدم hyperglycemia. على الرغم من أن بعض الدراسات أظهرت بالفعل أن التغيرات الجينية في هذا الجين يمكن أن تؤثر على تطور T2DM، ومضاعفاته المتأخرة، والاستجابة للعلاج بمثبطات SGLT2، إلا أن النتائج ليست متسقة.[45]

<u>أولاً: تعدد الأشكال الرئيسية في جين SLC5A2</u>

1. تعدد الأشكال rs9934336

يقع تعدد الأشكال rs9934336 في الإنترون الأول intron 1 من جين SLC5A2، لكن دوره الجزيئي الدقيق لم يُفهم بالكامل بعد. دراسة سلوفينية حديثة (2025) على 161 مريضاً من مرضى T2DM في الممارسة السريرية اليومية everyday clinical practice بحثت في تأثير هذا التعدد على الاستجابة للعلاج بمثبطات SGLT2.

النتائج الرئيسية:

- أظهر العلاج بالأدوية الخافضة لسكر الدم تحسناً في جميع النتائج الأولية (HbA1c، كتلة الجسم، وضغط الدم).
- **تعدد الأشكال rs9934336 SLC5A2 لم يظهر تأثيراً ذا دلالة إحصائية على الاستجابة** للعلاج بمثبطات SGLT2[45]

2. تعدد الأشكال rs3813008

دراسة رائدة نشرت في Frontiers in Pharmacology (أبريل 2025) حققت في ارتباطات بين تعدد أشكال SLC5A2 والنتائج السريرية في مجموعتين من مرضى فشل القلب Heart Failure (HF):

النتائج الرئيسية:

- **في المرضى غير المعالجين بـ SGLT2i**: ارتبط rs3813008 بانخفاض خطر النتيجة المركبة composite outcome (الوفاة لجميع الأسباب أو دخول المستشفى) بنسبة **35%** .
- **في مرضى قصور القلب المعالجين بـ داباغليفلوزين**: ارتبط نفس التعدد rs3813008 بزيادة خطر النتيجة المركبة (الوفاة أو دخول المستشفى بسبب قصور القلب) بأكثر من ثلاثة أضعاف .

تشير هذه النتائج إلى أن **تعدد أشكال SLC5A2 يرتبط بالنتائج السريرية في مرضى قصور القلب** سواء المعالجين أو غير المعالجين بمثبطات SGLT2، مما يستدعي مزيداً من التحقيق في التفاعلات بين SLC5A2 ومثبطات SGLT2. [45]

<u>ثانياً: المتغيرات الجينية النادرة في SLC5A2 وتأثيرها الدوائي</u>

دراسة منشورة في مجلة Kidney360 (أبريل 2025) استخدمت بنكين حيويين biobanks يربطان البيانات الجينية ببيانات السجلات الصحية الإلكترونية لدراسة وراثيات البيلة السكرية الكلوية renal glucosuria وتأثيرها الدوائي.

النتائج الرئيسية:

- **2% من الأفراد** في مجموعة All of Us Research Program متعددة الأعراق (245,394 مشاركاً) يحملون متغيرات جينية نادرة rare variants في SLC5A2، مما قد يزيد خطر الإصابة بالبيلة السكرية الكلوية العائلية .
- معظم المتغيرات الموثقة (66%) كانت متغيرات مغلوطة موزعة باتجاه الطرفين N و C لبروتين SGLT2[45]

5.3 جينات استقلاب الأجسام الكيتونية

تعد الأجسام الكيتونية ketone bodies (بيتا-هيدروكسي بيوتيرات β-hydroxybutyrate وأسيتوأسيتات acetoacetate) ركائز طاقة حيوية في حالات انخفاض توفر الكربوهيدرات. يحدث معظم استقلاب الكيتونات في الميتوكوندريا ويتم تحفيزه بواسطة الإنزيمات:

- **BDH1**: 3-hydroxybutyrate dehydrogenase, type 1
- **OXCT1**: succinyl-CoA:3-ketoacid-coenzyme A transferase 1 (الإنزيم المحدد لمعدل تحلل الكيتونات rate-limiting ketolytic enzyme)
- **ACAT1**: acetyl-CoA acetyltransferase 1

ترتبط طفرات الجينات المشفرة لهذه الإنزيمات بتفاقم الكيتوزية في البشر. كما أن إلغاء OXCT1 يؤدي إلى فرط كيتون الدم الشديد والوفاة في الفئران.[46-47]

أولاً: PGC-1α كمنظم رئيسي لتحلل الكيتونات في العضلات الهيكلية

دراسة أساسية منشورة في FASEB Journal (2016) باستخدام نماذج الفئران المعدلة وراثياً كشفت عن دور محوري لـ PGC-1α في تنظيم استقلاب الكيتونات.

النتائج الرئيسية:

- ينظم PGC-1α نسخ الجينات المحللة للكيتون ketolytic gene transcription في العضلات الهيكلية، بما في ذلك ناقلات الكيتونات والإنزيمات المحللة
- في الفئران التي تعاني من فرط التعبير الخاص بالعضلات muscle-specific overexpression لـ PGC-1α، تزداد السعة التحللية للكيتونات systemic ketolytic capacity
- فرط التعبير عن PGC-1α في العضلات كافٍ لتحسين فرط كيتون الدم السكري diabetic hyperketonemia في الفئران
- هرمون الاستروجين المرتبط بمستقبل ألفا estrogen related receptor α (ERRα) هو شريك PGC-1α في تنظيم نسخ الجينات المحللة للكيتون

تشير هذه النتائج إلى أن PGC-1α يشكل هدفاً علاجياً جديداً واعداً novel therapeutic target للحماية من فرط كيتون الدم والحماض الكيتوني السكري، خاصة في سياق استخدام مثبطات SGLT2 التي ترفع مستويات الكيتونات. [46-47]

ثانياً: جينات استقلاب الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة BCAA

في دراسة حديثة (يوليو 2025) في Communications Medicine استخدمت نهج الأيضيات metabolomics والجينوميات genomics لربط التغيرات الأيضية بالمتغيرات الجينية في سياق الحماض الكيتوني.

النتائج الرئيسية:

1. ارتباط SNPs مع مستويات الأسيل-كارنتين acyl-carnitine:
في تحليل أكثر من 13,000 متبرع سليم، تم تحديد أن **تعددات الأشكال في جينات BCKDHA (الكروموسوم 19) و BCKDHB (الكروموسوم 6)** كانت متنبئات معنوية predictors ذات دلالة إحصائية لمستويات الأسيل-كارنتين قصير السلسلة short-chain acyl-carnitines في كريات الدم الحمراء packed red blood cells (pRBCs).

2. آلية العمل:

- جينات BCKDHA/B تشفر وحدات إنزيم نازع هيدروجين حمض الكيتو متفرع السلسلة .
- هذا الإنزيم مسؤول عن استقلاب الأحماض الأمينية متفرعة .
- اختلال وظيفة هذا الإنزيم يؤدي إلى تراكم أحماض الكيتو المشتقة من BCAA[46-47]

ثالثاً: تكامل الجينات في خطر الحماض الكيتوني المرتبط بمثبطات SGLT2

جدول رقم 6- تلخيص الجينات المرتبطة بخطر الحماض الكيتوني لدى مستخدمي مثبطات SGLT2[46-47]

الجين	البروتين	الوظيفة	التأثير المحتمل

متغيرات نادرة تزيد الحساسية للدواء وقد ترفع خطرeuDKA	إعادة امتصاص الغلوكوز في الكلى	SGLT2	SLC5A2
انخفاض التعبير يقلل السعة التحللية للكيتونات ويزيد خطر فرط كيتون الدم	منظم نسخي لتحلل الكيتونات في العضلات	PGC-1α	PGC-1α (PPARGC1A)
طفرات تعطيلية تؤدي إلى فرط كيتون الدم الشديد	إنزيم محدد لمعدل تحلل الكيتونات	OXCT1	OXCT1
تعددات أشكال تؤثر على مستويات الأسيل-كارنتين والحماض	استقلابBCAA	نازع هيدروجين حمض الكيتو متفرع السلسلة	BCKDHA/B

6. العلاقة بين الاختلافات الجينية وخطر الحماض الكيتوني

6.1 الفرضيات الجينية المقترحة

أولاً: فرضية "فرط الحساسية الدوائية"

تقترح هذه الفرضية أن بعض الأفراد يحملون متغيرات جينية في جين SLC5A2 تزيد من حساسيتهم لتثبيط SGLT2، مما يؤدي إلى:

- **بيلة سكرية مفرطة excessive glucosuria** تتجاوز المعدل المتوقع (60-80 غرام/يوم)
- **عجز كربوهيدراتي أعمق** وبالتالي تحول أسرع نحو استحداث الكيتونات ketogenesis
- **خطر أعلى للحماض الكيتوني** عند التعرض لأي عامل محفز[48-49]

ثانياً: فرضية "عجز تحلل الكيتونات"

تركز هذه الفرضية على قدرة الأنسجة المحيطية (خاصة العضلات الهيكلية والقلب والكلى) على استخدام الأجسام الكيتونية كوقود. تقترح أن الأفراد ذوي **السعة التحللية المنخفضة low ketolytic capacity** يكونون أكثر عرضة لتراكم الكيتونات في الدم عند زيادتها.

الأساس الجزيئي:

- **PGC-1α (PPARGC1A)**: ينظم نسخ الجينات المحللة للكيتونية بما فيها OXCT1 (الإنزيم المحدد لمعدل تحلل الكيتونات).
- **OXCT1**: طفرات تعطيلية loss-of-function mutations تؤدي إلى فرط كيتون الدم الشديد severe hyperketonemia في النماذج الحيوانية
- تعددات الأشكال المثبطة لـ PGC-1α قد تقلل التعبير عن OXCT1 في العضلات، مما يحد من قدرة الجسم على "التخلص" من الكيتونات الزائدة الناتجة عن SGLT2i. [48-49]

ثالثاً: فرضية "خلل استقلاب الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة"

تشير الدراسات الحديثة إلى وجود تداخل بين استقلاب الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة واستقلاب الكيتونات. تعددات الأشكال في جينات **BCKDHA/B** (على الكروموسومات 19 و6) قد تؤثر على مستويات الأسيل-كارنتين short-chain acyl-carnitines، وهي وسطاء مهمون في نقل الأحماض الدهنية إلى الميتوكوندريا لأكسدة بيتا β-oxidation.

الآلية المحتملة:

- اختلال وظيفة إنزيم نازع هيدروجين حمض الكيتو متفرع السلسلة.
- تراكم أحماض الكيتو المشتقة من BCAA
- تحفيز غير مباشر لإنتاج الكيتونات أو تعطيل استخدامها[48-49]

رابعاً: فرضية "التفاعل الجيني-البيئي"

تقترح هذه الفرضية أن المتغيرات الجينية وحدها قد لا تكون كافية لإحداث الحماض الكيتوني، بل تتطلب وجود **عوامل محفزة بيئية** (صيام، جراحة، عدوى) لتظهر تأثيرها. بعبارة أخرى، تمثل المتغيرات الجينية "أساساً" خلفياً يزيد القابلية، بينما تلعب العوامل المحفزة دور "المحفز" trigger الذي يكشف عن هذه القابلية الكامنة. [48-49]

6.2. تفسير التباين الفردي في تطور DKA

أولاً: نموذج متعدد العوامل Multifactorial Model

يمكن تفسير التباين الفردي في تطور الحماض الكيتوني المرتبط بمثبطات SGLT2 من خلال نموذج **"العاصفة المثالية" perfect storm** الذي يجمع عدة عوامل:

[الخلفية الجينية] + [خصائص الدواء] + [العوامل المحفزة] + [الحالة الأيضية] = خطر DKA

- ❖ متغيرات SLC5A2 انتقائية الدواء صيام/جراحة نقص الأنسولين حماض كيتوني
- ❖ متغيرات OXCT1 جرعة الدواء عدوى ارتفاع HbA1c
- ❖ متغيرات BCAA حمل كيتوني انخفاض BMI[50]

ثانياً: المحددات الرئيسية للتباين

1. شدة العجز الكربوهيدراتي Severity of Carbohydrate Deficit

- **الوراثة**: حاملو طفرات SLC5A2 لديهم بيلة سكرية قاعدية أعلى، مما يعني أن إضافة الدواء تؤدي إلى عجز كربوهيدراتي أعمق
- **الدواء**: كاناغليفلوزين يثبط SGLT2 بشكل أقل انتقائية (200 ضعف) مقارنة بإمباغليفلوزين (2500 ضعف) وإرتوغليفلوزين (2235 ضعف)، مما قد يفسر ارتباطه الأعلى بـ euDKA
- **الجرعة**: الجرعات الأعلى تزيد البيلة السكرية وبالتالي العجز الكربوهيدراتي[50]

2. السعة التحللية للكيتونات Ketolytic Capacity

- **الوراثة**: تعددات الأشكال المثبطة لـ PGC-1α أو OXCT1 قد تقلل من قدرة العضلات والكلى على استخدام الكيتونات
- **العمر**: كبار السن قد يكون لديهم كتلة عضلية أقل (ساركوبينيا sarcopenia)، مما يقلل "مصرف" الكيتونات الرئيسي
- **الجنس**: الدراسات أظهرت أن 67.5% من حالات euDKA كانت لدى الإناث ، وقد يكون ذلك مرتبطاً باختلافات في كتلة العضلات أو الهرمونات[50]

3. حالة الأنسولين Insulin Status

- **نقص الأنسولين المطلق**: مرضى T1DM أو LADA لديهم أعلى خطر (RR 2.19)

- **نقص الأنسولين النسبي**: مرضى T2DM المتقدمين مع احتياطي منخفض لخلايا بيتا
- **الوراثة**: تعددات الأشكال في جينات خلايا بيتا قد تؤثر على قدرتها على التعويض[50]

4. الحالة الالتهابية Inflammatory Status

- **العدوى**: تزيد هرمونات الإجهاد ومقاومة الأنسولين
- **الوراثة**: تعددات الأشكال في جينات السيتوكينات المؤيدة للالتهاب proinflammatory cytokines قد تعدل الاستجابة للعدوى[50]

ثالثاً: التكامل بين الآليات الجينية والسريرية

جدول رقم 7- يلخص كيف تفسر العوامل المختلفة التباين الفردي[51]:

الدليل السريري	آلية التأثير	العامل
البيلة السكرية الأعلى بين جميع الأنماط الجينية	بيلة سكرية قاعدية عالية (64 غرام/يوم)	طفرات SLC5A2 ثنائية الأليل
تباين كبير في الظهور السريري	بيلة سكرية قاعدية متوسطة (3.45 غرام/يوم)	طفرات SLC5A2 وحيدة الأليل
لم تدرس بشكل كافٍ في البشر، أدلة من نماذج حيوانية	انخفاض تحلل الكيتونات في العضلات	تعدد الأشكال في OXCT1/PGC-1α
أعلى نسبة 100%(euDKA من حالاته) وأعلى دخول للعناية	أقل انتقائية لـSGLT2 ، تثبيط جزئي لـSGLT1	كاناغليفلوزين
أكثر العوامل المحفزة شيوعاً	زيادة هرمونات الإجهاد ومقاومة الأنسولين	العدوى
ثاني أكثر العوامل المحفزة شيوعاً	صيام + إجهاد جراحي + تخدير	الجراحة
67.5%من حالاتeuDKA	غير واضح (كتلة عضلية أقل؟(	الجنس الأنثوي

رابعاً: نحو نموذج تنبؤي جيني-سريري

يمكن أن يساعد الجمع بين العوامل الجينية والسريرية في تطوير **نموذج تنبؤي predictive model** لتحديد المرضى الأكثر عرضة لخطر الحماض الكيتوني قبل بدء علاج SGLT2i. يتضمن هذا النموذج المحتمل:

1. **الفحص الجيني screening**:
   - تحليل SLC5A2 للكشف عن المتغيرات النادرة (خاصة ثنائية الأليل)
   - تحليل PGC-1α و OXCT1 للكشف عن تعددات الأشكال المثبطة[52]
2. **التقييم السريري**:
   - قياس البيلة السكرية القاعدية (قد يكشف عن حاملي الطفرات غير المشخصين)
   - تقييم كتلة العضلات (باستخدام DEXA أو قياس محيط العضلات)
   - تحديد حالة الأنسولين (ببتيد C) [52]
3. **تقييم عوامل الخطر**:
   - تاريخ عائلي للبيلة السكرية أو الحماض الكيتوني
   - BMI منخفض (<25 كغ/م²)
   - HbA1c مرتفع (>9%)[52]

خامساً-التوصيات السريرية الحالية (بناءً على المعرفة المتاحة)

- **تاريخ عائلي**: سؤال المرضى عن وجود بيلة سكرية أو حصيات كلوية أو حماض كيتوني غير مبرر في العائلة
- **بيلة سكرية غير مفسرة**: إذا وجدت قبل بدء SGLT2i، يجب تقييم احتمال وجود طفرة SLC5A2

- **حالات euDKA غير مبررة**: في المرضى الذين طوروا euDKA دون عوامل محفزة واضحة، قد يكون الفحص الجيني مفيداً

سادساً-أولويات البحث المستقبلي

1. **دراسات ارتباط على مستوى الجينوم GWAS** لربط تعددات الأشكال بخطر euDKA
2. **دراسات طولية prospective cohort studies** تقيس المتغيرات الجينية والنتائج السريرية
3. **تطوير لوحات جينية** لتحديد المرضى الأكثر عرضة للخطر
4. **دراسات وظيفية functional studies** لتأكيد تأثير المتغيرات المحددة على استقلاب الكيتونات[52]

كما خلصت دراسة Xu وآخرون (2023): "تعدد أشكال SLC5A2 قد يؤثر على الاستجابة لمثبطات SGLT2، وهناك حاجة إلى تجارب أكثر قوة ودراسات أكبر للوصول إلى نتائج قاطعة".[52]

7. دور الصيدلي السريري في ضوء الصيدلة الجينية

7.1 تقييم عوامل الخطر قبل وصف مثبطات SGLT2

يعتبر الصيدلي السريري حجر الزاوية في الفريق الطبي لضمان الاستخدام الآمن والفعال للأدوية. قبل البدء بمثبطات SGLT2، يجب على الصيدلي تقييم:

1. الحالة الغذائية: تجنب البدء بالدواء للمرضى الذين يتبعون حميات "كيتو" قاسية أو صيام متقطع طويل.
2. التاريخ المرضي: التأكد من عدم وجود حالات سابقة من DKA أو جراحات قريبة.
3. الوظيفة الكلوية: مراجعة eGFR للتأكد من أن الدواء لا يزال فعالاً وآمناً.
4. الأدوية المتزامنة: الحذر من تقليل جرعات الإنسولين بشكل حاد عند إضافة SGLT2i.[51-53]

7.2 التثقيف الدوائي والوقاية من DKA

يجب على الصيدلي تزويد المريض بمعلومات دقيقة وواضحة :

-بروتوكول أيام المرض (Sick Day Rules): ضرورة إيقاف الدواء مؤقتاً في حالات الحمى، الإقياء، الإسهال، أو الجراحة المخطط لها (قبل 3-4 أيام على الأقل).

-أعراض DKA المبكرة: التوعية بأعراض مثل الغثيان، آلام البطن، ضيق التنفس، أو رائحة الفم "الفاكهية"، حتى لو كان سكر الدم طبيعياً.

-مراقبة الكيتونات: تشجيع المرضى عالي الخطورة على استخدام أجهزة قياس الكيتونات في المنزل (Blood Ketone Meters) عند الشعور بالتعب.[51-53]

7.3 مستقبل الفحص الجيني في الممارسة الصيدلانية

يتوقع في المستقبل القريب أن يقوم الصيدلي السريري بمراجعة "الملف الجيني" للمريض قبل صرف مثبطات SGLT2. الفحص الجيني المسبق (Pre-emptive Genetic Testing) للجينات مثل SLC5A2 و HMGCS2 سيسمح بتحديد:

1-المرضى المستجيبين: الذين سيحصلون على أقصى فائدة قلبية وكلوية.

2-المرضى المعرضين للخطر: الذين قد يحتاجون لجرعات أقل أو مراقبة أكثر صرامة للكيتونات لتجنب euDKA .[51-53]

8. التحديات البحثية والآفاق المستقبلية

8.1.محدودية الدراسات الجينية الحالية

رغم القوة النظرية للصيدلة الجينية، إلا أن الدراسات الحالية تعاني من صغر حجم العينات، واختلاف المجموعات العرقية، ونقص البيانات الطويلة الأمد. معظم الأبحاث ركزت على فعالية خفض السكر، بينما لا تزال الدراسات الجينية حول الآثار الجانبية النادرة مثل euDKA قليلة جداً وتحتاج لتمويل وجهود بحثية مكثفة. [51-53]

8.2.الحاجة إلى دراسات فارماكوجينتك واسعة

هناك ضرورة ملحة لإجراء دراسات "تعدد مراكز" (Multicenter studies) تشمل آلاف المرضى من خلفيات جينية متنوعة. الهدف هو إنشاء "خوارزميات تنبؤية" (Predictive Algorithms) تدمج البيانات الجينية مع البيانات السريرية والبيئية لتحديد المخاطر بدقة عالية قبل حدوثها. [51-53]

8.3.تطبيق الطب الدقيق (Precision Medicine)

الهدف النهائي هو الانتقال من نموذج "العلاج الواحد للجميع" (One-size-fits-all) إلى الطب الدقيق. في هذا النموذج، يتم اختيار الدواء المناسب، بالجرعة المناسبة، للمريض المناسب، بناءً على شيفرته الجينية الفريدة. مثبطات SGLT2، بفوائدها العظيمة ومخاطرها النادرة، تمثل النموذج المثالي لتطبيق هذا النهج في علاج السكري وأمراض القلب والكلى. [51-53]

9.الخاتمة

تمثل مثبطات SGLT2 نقلة نوعية في علاج السكري وحماية الأعضاء الحيوية. ومع ذلك، فإن خطر الحماض الكيتوني سوي السكر يظل تحدياً قائماً. إن دمج مفاهيم الصيدلة الجينية وفهم الدور المحوري للجينات مثل SLC5A2 و HMGCS2 و PPARA و SLC16A1 سيمكننا من تعظيم الفوائد وتقليل المخاطر، مما يضمن مستقبلاً أكثر أماناً وفعالية لمرضى السكري حول العالم.

القسم العملي-حالة سريرية :[54]

-عرض الحالة السريرية(Case Presentation)

راجعت امرأة تبلغ من العمر 38 عاماً (الطول 165 :سم، الوزن 70 كغ، مؤشر كتلة الجسم 25.7 : كغ/م ²) المشفى التخصصي بشكوى تعب شديد ونقص شهية لمدة 5 أيام، مع ضعف عام وغثيان وإقياء.

تم تشخيص السكري من النمط الثاني عند المريضة منذ ثلاث أسابيع ووصف لها العلاج التالي :

- منذ 3 أسابيع :تم وضف 0.25 "Simaglutide" ملغ أسبوعياً لإنقاص الوزن.
- "Metformine"1000 ملغ/يوم و "Empaglifozine" 10 ملغ/يوم
- أشارت المريضة أنها تتبع نظام الصيام المتقطع 20 ساعة صيام و 4 ساعات طعام مع نظام منخفض الكربوهيدرات لتدعم علاجها الدوائي.

التقييم المخبري:

FBG : 137 mg/dl

Ketone in urine : +++

HbA1c : 9.3%

C peptide : 0.88 ng/ml

-العلاج والمتابعة (Treatment and Progress)

قبلت المريضة في المشفى بحالة حماض كيتوني ، و تم تطبيق بروتوكول الحماض الكيتوني:

- إماهة وريدية بمحلول ملحي 160 مل/ساعة
- الأنسولين الوريدي 2-1 :وحدة/ساعة لتثبيط تكوين الكيتونات.
- الديكستروز :(18%) أُعطي بجرعة 40 مل/ساعة لمنع هبوط السكر.
- البوتاسيوم :بتركيز 40 mEq/L لمنع نقص البوتاسيوم أثناء العلاج.

تحسنت المريضة خلال 48 ساعة، واختفت أعراض الجهاز الهضمي .تم إيقاف مثبط SGLT2 و"سيماغلوتيد "نهائياً، وخرجت في اليوم السادس بحالة مستقرة.

- المناقشة(Discussion)

تعمل مثبطات SGLT2 على تحفيز طرح الجلوكوز في البول، مما يقلل مستويات الأنسولين ويحفز إفراز الغلوكاجون، وهذا بدوره يعزز تحلل الدهون وتكوين الكيتونات في الكبد .عند اقتران ذلك بعوامل مثل نقص الوارد الغذائي أو التجفاف، يتفاقم هذا التحول الاستقلابي مؤدياً لـ DKA دون ارتفاع سكر الدم .من جهة أخرى، قد تزيد منبهات GLP-1 مثل سيماغلوتيد من خطر تراكم الكيتونات عبر آثارها الجانبية الهضمية الغثيان، فقدان الشهية مما يؤدي لتقييد السعرات الحرارية والتجفاف، وهي عوامل محفزة للكيتون .في حالتنا، أدى الاستخدام المتزامن للعقارين مع الصيام المتقطع إلى خلق خطر تآزري للإصابة بـ.euDKA

نظراً لغياب الارتفاع الشديد في سكر الدم، غالباً ما يتم التغاضي عن .euDKA لذا يجب الحفاظ على مؤشر شك عالٍ لدى المرضى الذين يعالجون بهذه الأدوية ويظهرون حماضاً غير مفسر .يتبع العلاج البروتوكولات القياسية لـ DKA ولكن مع ضرورة المشاركة المبكرة للديكستروز 5-10% أو 18% حسب الحالةللسماح باستمرار ضخ الأنسولين اللازم لتثبيط الكيتونات وتطهير الأجسام الكيتونية من الدم

دون التسبب بهبوط سكر الدم .كما تتطلب هذه الاستراتيجية مراقبة متكررة للبوتاسيوم لتعويضه بقوة ومنع اضطرابات النظم القلبية.

-الخلاصة(Conclusions)

تعتبر مثبطات SGLT2 مفيدة جداً ولكنها قد تحفز .euDKA تمثل هذه الحالة أول تقرير عن euDKA لدى مريضة شُخصت حديثاً عولجت بمزيج من" سيماغلوتيد "و"إينافوغليفلوزين "أثناء الصيام المتقطع . التشخيص المبكر والإدارة الهجومية ضروريان لضمان نتائج جيدة .يجب على الأطباء تقييم عوامل الخطر) الصيام، التجفاف (وتثقيف المرضى قبل بدء هذه الأدوية.

المراجع

1. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-234.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
3. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-234.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(Supplement 1):S181-S206.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(Supplement 1):S128-S145.

6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Supplement 1):S207-S230.
7. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China: an updated analysis with 15-year follow-up. JAMA Netw Open. 2024;7(3):e241823.
8. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a 15-year nationwide cohort study. N Engl J Med. 2024;390(15):1389-1401.
9. Vallon V, Verma S. SGLT2 inhibitors: beyond the glycosuric effect. Diabetologia. 2024;67(3):421-433.
10. Ghezzi C, Wright EM. Molecular physiology of renal sodium-glucose cotransporters: SGLT1 and SGLT2. Physiol Rev. 2024;104(2):739-784.
11. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters: 25 years of progress. J Gen Physiol. 2023;155(4):e202213158.
12. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. SGLT2 inhibitors and the kidney: mechanisms of action and clinical implications. Kidney Int. 2023;103(5):842-855.
13. Ferramini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects after a decade of experience. Nat Rev Endocrinol. 2024;20(2):89-104.
14. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients: 10-year follow-up. J Clin Invest. 2024;134(3):e167892.
15. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. The thrifty substrate hypothesis of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: current evidence and future directions. Diabetes Care. 2023;46(7):1335-1344.
16. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(1):23-35.
17. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: an updated meta-analysis. JAMA Cardiol. 2024;9(2):145-155.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease: 5-year follow-up of the DAPA-CKD trial. N Engl J Med. 2024;390(4):312-324.
19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy: long-term follow-up of the CREDENCE trial. J Am Soc Nephrol. 2024;35(3):298-310.
20. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease: final results of the EMPA-KIDNEY trial. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.
21. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of eight randomised controlled trials. Lancet. 2024;403(10434):1345-1357.
22. Heerspink HJ, de Zeeuw D, Farag YM, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by combining SGLT2 inhibitors with GLP-1 receptor agonists: evidence from clinical trials and real-world data. Kidney Int. 2024;105(3):482-494.

23. Ohkura T. The role of SGLT2 inhibitors in glucose control and beyond: a clinical perspective after a decade of experience. Diabetol Int. 2024;15(2):189-198.
24. Xu G, Chen B, Fukushima K, et al. Genetic polymorphisms of SLC5A2 and response to SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2024;15:1359782.
25. Abou Warda AE, El-Bassossy HM, Al-Saeed AA, et al. SLC5A2 polymorphisms and clinical outcomes in heart failure patients with and without SGLT2 inhibitor treatment: a pharmacogenetic study. Pharmacogenomics J. 2025;25(2):45-54.
26. Yu Z, Coresh J, Qi G, et al. Genetic variants associated with renal glucose excretion and SGLT2 inhibitor response in the All of Us Research Program. Kidney360. 2024;5(4):512-523.
27. Enigbokan O, Nair V, Zhang J, et al. Rare variants in SLC5A2 and familial renal glycosuria: implications for SGLT2 inhibitor pharmacotherapy. J Am Soc Nephrol. 2023;34(5):821-833.
28. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: updated clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. Diabetes Obes Metab. 2024;26(5):1567-1580.
29. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors: 10-year update. Diabetes Care. 2025;48(2):234-241.
30. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT2 inhibitors: a state-of-the-art review. BMJ Open Diabetes Res Care. 2024;12(3):e003456.
31. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: 10-year perspective. Diabetes Care. 2025;48(1):56-63.
32. Colacci M, Fralick J, Odutayo A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of diabetic ketoacidosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2024;47(6):1023-1031.
33. Al-Hindi A, Al-Abdulkarim H, Al-Muhanna F, et al. Risk of ketoacidosis with SGLT2 inhibitors in real-world practice: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diabetes Obes Metab. 2024;26(3):987-996.
34. Lee YK, Kim KJ, Kim MK, et al. Clinical characteristics and outcomes of SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: a meta-analysis. J Korean Med Sci. 2025;40(2):e15.
35. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease: final results and subgroup analyses. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.
36. Dixit D, Patel P, Shah S, et al. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: a retrospective cohort study from a tertiary care center with 5-year data. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(3):dgae789.
37. Tsur A, Cohen O, Leibowitz G, et al. Risk factors for ketoacidosis in patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study. Diabetes Care. 2025;48(1):89-97.
38. Hu J, Zhang Y, Chen L, et al. Preoperative SGLT2 inhibitor discontinuation and postoperative ketoacidosis risk in patients undergoing CABG: a retrospective study. Ann Thorac Surg. 2025;119(2):345-352.

39. Lau A, Bruce S, Wang E, et al. Perioperative considerations for patients on SGLT2 inhibitors: an updated systematic review. Anesth Analg. 2024;138(4):721-733.
40. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: 2025 update. Endocr Pract. 2025;31(3):312-325.
41. Thiruvenkatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: an updated systematic review. Br J Anaesth. 2024;132(2):245-255.
42. Genc S, Kuscu F, Ozturk B, et al. Infections in patients using SGLT2 inhibitors: a retrospective cohort study with 3-year follow-up. Int J Infect Dis. 2024;140:107-113.
43. Palanca A, van Nes F, Pardo F, et al. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis in the bariatric surgery patient: an updated case series and literature review. Obes Surg. 2024;34(3):876-885.
44. Manolio TA, Bailey-Wilson JE, Collins FS. Genes, environment and the value of prospective cohort studies in the era of precision medicine. Nat Rev Genet. 2023;24(8):512-525.
45. Pearson ER. Personalized medicine in diabetes: the role of pharmacogenetics: 5-year update. Diabet Med. 2024;41(3):e15267.
46. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target: 15 years later. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(2):215-224.
47. Chen J, Williams A, Kim WK, et al. Genetic susceptibility to SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a case-control study. Diabetes. 2024;73(Suppl 1):102-LB.
48. Wang T, Zhang R, Ma X, et al. Association of SLC5A2 variants with glycemic response to SGLT2 inhibitors and risk of ketoacidosis in Chinese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2024;15(3):312-321.
49. Kim SH, Lee JE, Park JH, et al. Pharmacogenetic predictors of SGLT2 inhibitor-induced ketosis: a genome-wide association study. Diabetes Metab J. 2025;49(1):78-89.
50. Singh P, Sharma R, Gupta V, et al. Rare variants in ketolytic genes and susceptibility to SGLT2 inhibitor-associated ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(5):1289-1298.
51. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is the risk of diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors explained by genetic factors? Diabetes Care. 2023;46(4):712-714.
52. Brown E, Heerspink HJL, Cefalu WT, et al. The interface between genetics and SGLT2 inhibitor therapy: current evidence and future directions. Diabetes Obes Metab. 2024;26(Suppl 2):45-56.
53. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Phenotypic characteristics and genetic markers associated with SGLT2 inhibitor-induced ketosis: a post-hoc analysis of clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(3):178-187.
54. Lee CH, Lam KSL. Genetic determinants of response to SGLT2 inhibitors: a step towards precision medicine in diabetes. J Diabetes Investig. 2023;14(2):189-191.