# فارماکوکینتیک و مکانیسم اثر دسته‌های جدید داروئی کاهش‌دهنده گلوکز خون: مهارکننده‌های انتقال هم‌زمان سدیم–گلوکز ۲ (SGLT2is) و آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون–۱ (GLP-1)

کبری بهرامپور جویباری[1*]

۱- مرکز تحقیقات خونریزی‌های غیرطبیعی رحم دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

کبری بهرامپور جویباری: bahrampour82@gmail.com

## چکیده

هدف: مهارکننده‌های انتقال هم‌زمان سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2is) هم‌چون کاناگلیفلوزین، داپاگلیفلوزین، امپاگلیفلوزین و ارتوگلیفلوزین برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (DM) به‌منظور کاهش سطح قند خون بالا همراه با رعایت رژیم غذایی و ورزش توسط FDA پذیرفته شده‌اند. این داروها با جلوگیری از بازجذب کلیوی گلوکز در لوله پیچیده نزدیک که منجر به افزایش دفع ادراری می‌شود، سطح گلوکز پلاسما را بهبود می‌بخشد. SGLT2i به سهولت از دستگاه گوارش جذب می‌شوند و فارماکوکینتیک آن‌ها آن‌چنان تحت‌تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. پس از جذب، آن‌ها به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند و در این میان کاناگلیفلوزین دارای بالاترین اتصال به پروتئین پلاسما (PPB) در حدود ۹۹٪ می‌باشد. اختلالات کلیوی یا کبدی تغییرات قابل‌توجهی بر میزان اتصال پروتئینی این داروها ایجاد نمی‌کند. SGLT2is به‌طور اولیه در کبد توسط آنزیم کبدی با نام یوریدین دی‌فسفات گلوکورونوزیل ترانسفراز متابولیزه می‌شوند. آن‌ها پس از فیلتراسیون از گلومرول‌های کلیوی به غشای لومینال بخش‌های اولیه نفرون متصل می‌شوند. نیمه‌عمر حذف طولانی‌مدت این داروها سبب تجویز یک‌بار در روز آن‌ها شده است. آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1Ras) نیز دسته جدیدی از داروهای کاهنده قند خون هستند که شامل اگزناتید، لیکسیسناتید، لیراگلوتاید، آلبی‌گلوتاید، دولاگلوتاید و سماگلوتاید می‌باشند. داروهای این دسته به‌دلیل فراهمی زیستی خوراکی ضعیف به‌صورت زیرجلدی تجویز می‌شوند. با این‌حال، FDA فرمولاسیون خوراکی داروی سماگلوتاید را در سپتامبر ۲۰۱۹ تأیید کرد. این دسته از داروها تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازند و آزادسازی گلوکاگون را از سلول‌های آلفای پانکراس مهار می‌کنند که منجر به کاهش گلوکز پلاسما می‌شود. علاوه بر این GLP-1Ras سبب کاهش آپوپتوز سلول‌های بتا پانکراس و به دنبال آن افزایش تعداد آن‌ها می‌شوند. اولین دارو از این دسته، داروی اگزناتید می‌باشد و توسط FDA در آوریل ۲۰۰۵ برای درمان کمکی دیابت نوع ۲ تأیید شد. داروهای این گروه به دو دسته داروئی عوامل کوتاه اثر و طولانی اثر طبقه‌بندی می‌شوند. ترکیبات با طول اثر کوتاه همانند اگزناتید (دو بار در روز) و لیکسیسناتید باعث تحریک کوتاه‌مدت گیرنده GLP-1 می‌شوند. در حالی‌که داروهای با طول اثر بیشتر از جمله لیراگلوتاید، اگزناتید یک‌بار در هفته، دولاگلوتاید، سماگلوتید گیرنده‌های GLP-1 را به‌طور مداوم تحریک می‌کنند. این عملکرد ممکن است با اثرات قوی‌تر GLP-1Ras با طول اثر بیش‌تر بر قند خون پس از غذا و تخلیه معده در مقایسه با عوامل با اثر کوتاه‌تر مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: مهارکننده‌های انتقال هم‌زمان سدیم-گلوکز، دیابت نوع ۲

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-10 ]

# Pharmacokinetics and mechanism of action of new classes of glucose-lowering agents: SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists

Kobra Bahrampur Juibari[1*]
*1- Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran*

Kobra Bahrampur Juibari: bahrampour82@gmail.com

***Introduction:*** Sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) such as canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin are FDA-approved for the management of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) to lower enhanced blood sugar levels adjunct to diet and exercise. These medications improve plasma glucose levels by preventing renal reabsorption of glucose in the proximal convoluted tubule, which leads to increased urinary glucose excretion. SGLT2is are well absorbed from the gastrointestinal tract and their pharmacokinetics are not significantly affected by food. After the absorption, they bind to plasma proteins and canagliflozin has the highest protein plasma binding (PPB), approximately 99%. Their PPB is not significantly changed in patients with renal or hepatic dysfunction. The primary route of metabolism of SGLT2is is mediated by uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. SGLT2 inhibitors are filtered from plasma by glomeruli and bind to the luminal membrane of the early segments of the nephron. A long elimination half-life allows them to be administered once a day. Besides, glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1Ras) are also a new class of anti-hyperglycemic drugs and include exenatide, lixisenatide, liraglutide, albiglutide, dulaglutide, and semaglutide. Several formulations of GLP-1Ras are administered subcutaneously due to poor absorption. However, in September 2019, the FDA approved an oral formulation of semaglutide. This class of medications delays gastric emptying and suppresses glucagon release from pancreatic alpha cells, leading to glucose-dependent declines in plasma glucose. Moreover, GLP-1Ras are able to reduce the apoptosis of pancreatic beta-cells and improve their proliferation. The first GLP-1Ras was exenatide, which was approved by the FDA in April 2005 for the management of type 2 diabetes mellitus. They are classified into short and long-acting agents. Short-acting GLP-1Ras such as exenatide (twice daily) and lixisenatide cause short-term GLP-1 receptor stimulation, while long-acting medications including liraglutide, exenatide once weekly, dulaglutide, semaglutide stimulate the GLP-1 receptors constantly in their recommended dosage. This function may be related to more prominent effects of longer-acting GLP-1Ras on postprandial hyperglycemia and gastric emptying compared to the shorter-acting agents.

***Keywords:*** Sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-10 ]