



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

تقييم مدى تأثير عقاري dapagliflozin و Empagliflozin على

التركيب النسجي للرتتين في الجرذ الأبيض *Mus norvegicus albinus*

بحث مقدم

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الدبلوم العالي في علوم الحياة

من قبل

مروان شهاب احمد العلواني

بكالوريوس علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة الانبار / 2005

بإشراف

الأستاذ الدكتور

أ.د. زكري عطا ابراهيم

## 1-1 المقدمة Introduction

يعد مرض السكري أحد الأمراض المزمنة المهمة التي تثير قلق الصحة العامة ويُصنف مرض السكري على أنه اضطراب أضيي مزمن، وذلك بسبب تأخر الكشف عنه في المراحل الأولى ويكون أكثر انتشاراً في وقتنا الحاضر ويدعى القاتل الصامت (Khan et al., 2020). يمكن تعريف مرض السكري بأنه حالة استقلابية تتزايد بسرعة، وأنه يتميز بفرط سكر الدم الناجم عن نقص الانسولين أو مقاومة الأنسولين أو كليهما، وأنه يزيد من معدلات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات، ويسبب أيضاً اعتلال الشبكية واعتلال الكلية واعتلال الأعصاب (Berbudi et al., 2020).

ويعد مرض السكري حالة طويلة الأمد تحدث عندما لا يتمكن الجسم من إنتاج ما يكفي من الأنسولين أو لا يستخدمه بشكل فعال أثناء عملية التمثيل الغذائي الطبيعية للجسم، إذ يقوم الجهاز الهضمي بتكسير الكربوهيدرات إلى كوكو، ويساعد هرمون الأنسولين، الذي ينتجه البنكرياس الكلوكوز على دخول الخلايا إذ يمكن استخدامه لإنتاج الطاقة (Abedi et al., 2020)، في مرض السكري لا يتم إنتاج الأنسولين، أو يتم إطلاق كمية غير كافية من الأنسولين، أو تميل الخلايا إلى عدم الاستجابة له أو عدم استخدامه بشكل فعال وبذلك يزداد ارتفاع مستويات السكر في الدم، مما يؤدي إلى تأثيرات قصيرة وطويلة المدى على الصحة يُعرف أيضاً باسم ارتفاع سكر الدم (جواد والفتلاوي, 2022).

يوجد لمرض السكري شكلان رئيسيان، وهما داء السكري من النوع الأول وداء السكري من النوع الثاني، في حين يتم التعرف على النوع الأول من خلال نقص الأنسولين في الجسم، ويعرف داء السكري من النوع الثاني بـ "مقاومة الأنسولين" (Rachdaoui, 2020). ويعد داء السكري من النوع الثاني T2DM هو أكثر أمراض التمثيل الغذائي انتشاراً في جميع أنحاء العالم والذي يتسم بفرط سكر الدم وفرط انسولين الدم (Lin et al., 2020).

ونتيجة لذلك، يضح البنكرياس المزيد من الأنسولين في محاولة لتحفيز خلايا الجسم، وبمرور الوقت، لم يعد البنكرياس قادراً على مواكبة ذلك، ويتراكم الكلوكوز في الجسم، ويعاني حوالي 422 مليون شخص من مرض السكري على مستوى العالم. (Mitrou, 2024).

وفي الوقت الحالي أصبح انتشار مرض السكري من النوع 2 (T2DM) مشكلة، وأن علاج المضاعفات الناجمة عن ارتفاع السكر المزمن في الدم مرهق للغاية من الناحية الاقتصادية إذ يسبب فرط سكر الدم تأثيراً ساماً مباشراً على أنواع مختلفة من الخلايا بما في ذلك على خلايا بطانة الأوعية الدموية وخصوصاً في حالة مقاومة الأنسولين التي تسبق ظهور اعراض T2DM ونتيجة لزيادة إفراز الأنسولين تصبح الخلايا منهكة وتموت، مما يؤدي الى خلل وظيفي في الأوعية الدموية الكبيرة والصغيرة والبدء في تطوير مضاعفات مرض السكري في اعضاء مختلفة (Kifle et al., 2022).

إن تعليم وتثقيف المرضى بداء السكري يعد مفتاحاً للعلاج من هذا المرض بشكله الأول والثاني ، ففي النوع الثاني يجب على كل مريض أن يدرك أهمية فقدان الوزن وممارسة التمارين الرياضية بانتظام وكذلك يجب أن تقدم النصائح من قبل الأطباء للمرضى للحد من هذا المرض وعمل تعديلات على الحمية الغذائية والابتعاد والاقلاع عن التدخين، أما بالنسبة للنوع الأول من مرض السكري يجب معرفة ماهو السكر للمريض وما هي أسبابه وطريقة التعايش معه ووجود الحلول بشكل يومي (برديسي , 2007). يجب أن يوصى باتباع حمية غنية بالألياف فهي ذات فائدة لصحة القناة الهضمية وتسهم في انقاص الوزن، ويمكن أن يساعد استهلاك الألياف في كل وجبة على منع حدوث ارتفاع في مستويات السكر في الدم والأنسولين (منى , 2021).

ظهرت في الآونة الأخيرة استخدام العديد من أدوية خفض سكر الدم عن طريق الفم لعلاج داء السكري من النوع الثاني T2DM ومن الأدوية الكيميائية التي تعمل على تثبيط سكر الدم وتقلل من

احتمال تطور الإصابة بهذا الداء هما عقاري Dapagliflozin و Empagliflozin هما مثبطان لـ SGLT2 يعملان عن طريق تثبيط إعادة امتصاص الكلوكوز المفلتر في الكلى، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات الكلوكوز في الدم. تستهدف آلية عمل هذين العقارين على مثبطات الناقل المشترك للصوديوم والكلوكوز 2 (SGLT2i) التي تتوسط في نقل الكلوكوز في الأنابيب الكلوية القريبة مما يؤدي إلى تثبيط الكلوكوز وتحفيز على البيلة السكرية وبالتالي تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم (Defronzo et al., 2021). إن Dapagliflozin و Empagliflozin هما أكثر مثبطات SGLT2 شهرة وإنَّ العقارين عبارة عن عوامل خفض جلوكوز عن طريق الفم ومصممة لتناولها مرة واحدة يوميًا في تركيبة أقراص، (Reifsnider et al., 2021).

كما أن مثبط SGLT2 مثل المركبات الأخرى من نفسها، يقلل من عوامل الخطر القلبية الوعائية مثل ضغط الدم وتصلب الشرايين فضلاً عن ذلك، وجد أنه يحافظ على وظائف الكلى لدى المرضى الذين يعانون من T2DM (Sharma et al., 2023)، ومع ذلك فإن هذه الأدوية تكون في بعض الحالات لا تخلو من الآثار الجانبية المحتملة كأحماض الكيتوني والتهابات الجهاز البولي التناسلي (Milder et al., 2020).

وتعد الرئتان من أكبر الأعضاء الداخلية في الجسم ونظراً للأهمية الوظيفية التي تتميز بها كعضو مهم يؤدي الوظائف الحيوية في الجسم وفضلاً عن كونها المسؤولة عن التبادل الغازي في الجسم وإنها العضو الوحيد الذي يكون على اتصال مباشر مع البيئة الخارجية وأنها من أكثر الأعضاء حيوية في الجسم وأكثرها عرضة للأمراض، فأمرض الرئة قد أصبحت مشكلة متزايدة في مجال الطب وهذه التغيرات في تركيب الرئتين تقلل من كفاءة التبادل الغازي بين الأسناخ والدم، إن الخيارات العلاجية لمنع

أو لتقليل تدهور الأنسجة وإعادة التنظيم قليلة جداً، لذلك لا بد من معرفة التركيب الكيميائي والجرع المناسبة للعقاقير والتأثيرات الجانبية الذي يحدثها العقار على بقية الأنسجة (Roberts , 2000).

هنالك العديد من العقاقير تسبب اعتلال الجهاز التنفسي لسبب غير معروف ( Flieder , 2004, Travis and )، ولتقليل الأمراض الناجمة عن الأمراض التنفسية التي تسببها العقاقير يجب أن نكون على معرفة بالتأثيرات الجانبية التي تسببها تلك الأدوية ولا سيما التغيرات النسجية في التركيب العام للرئتين لذلك لا بد من معرفة التركيب النسجي للرئتين. إن الرئتين هما عبارة عن تركيبين مزدوجين يقعان في التجويف الصدري، تتكون كل واحدة منها من القصبات داخل الرئة، والقصبيات Bronchioles التي تكون بشكل أنبوب مطور في نسيج ضام (Baker , 2020)، بينما القصبيات التنفسية Respiratory bronchioles تكون بطانتها مستمرة مع بطانة الأسناخ والتي تفتح في تجويفها وهذه القصبيات التنفسية تنتهي بقناة مخروطية تسمى القناة السنخية، والتي تفتح في جدارها عدد كبير من الأسناخ الهوائية المفردة أو الأكياس السنخية (Ibrahim and Elabrak 2019).

بالنظر إلى أهمية هذا النظام العلاجي في علاج مرضى السكري وطول فترة استخدامه، وبما أن والرئتان عضوان معقدان ومهمان لإدامة الحياة فقد صممت هذه الدراسة لتقييم مدى التأثير عقاري Dapagliflozin و Empagliflozin على التركيب النسجي للرئتين في الجرذ الأبيض، وكان هو هذا الدافع الأساسي لأجراء الدراسة الحالية والتي كان الهدف منها :

1- دراسة التغيرات النسجية للرئتين في الجرذ البالغ المستحث بمرض السكري والمعالج بعقاري

Dapagliflozin و Empagliflozin.

2- تقييم التغيرات السلوكية للجرذان المستحثة بمرض السكري والمعالجة بالعقارين.

3- دراسة التغيرات النسيجية في رئة الجرذ البالغ والمستحث بـ Dapagliflozin و Empagliflozin.

## 2- استعراض المراجع Literature review

### 2-1 مرض السكري Diabetes mellitus

يعد مرض السكري من الأمراض الأيضية المزمنة والخطيرة، وفي بعض الحالات، يهدد الحياة وينتج عنه ارتفاع نسبة السكر بالدم وقد يعود سبب هذا الارتفاع الى النقص أو عدم انتظام إفراز الأنسولين أو ضعف عمل الأنسولين أو كليهما (Almutawa et al., 2023).

ويتميز بزيادة تركيزات الكلوكوز في الدم وإفرازه في البول نتيجة ضعف التمثيل الغذائي للكلوكوز. سريريًا، يشير مصطلح "مرض السكري" إلى مجموعة متنوعة من الأمراض التي تنشأ عن عوامل أساسية مختلفة، مثل مقاومة الأنسولين أو تدمير خلايا بيتا بوساطة المناعة الذاتية، وفي الوقت الحاضر لوحظ عدد من الأشكال الأخرى التي تنشأ عن اضطرابات أحادية الجين أو حالات ناجمة عن الأدوية (Mukhtar et al., 2020).

فضلاً عن ذلك، قد تؤدي الاضطرابات الوراثية أو البيئية إلى حدوث خلل في استجابة مستقبلات الانسولين (Abusaib, 2020). يعني مرض السكر البول الحلو وهو مصطلح ذو أصل يوناني وسماه الإغريق أيضاً بنفس الإسم نسبةً إلى الكمية الزائدة التي تطرح عن طريق البول من مرضى السكر والذي يجذب الحشرات كالنحل والذباب (Pagidipati et al., 2020).

تنشأ مثل هذه المضاعفات نتيجة للاضطرابات في الانظمة التنظيمية بما في ذلك الهدم والتمثيل الغذائي من الكربوهيدرات والبروتينات (Piero, 2015). وغالبًا ما تمر الحالة من دون تشخيص، مما يؤدي إلى عدم شفاء المرض، وتسارع المضاعفات الناجمة عن ارتفاع السكر في الدم. تظهر أعراض المرحلة النهائية بعد 10-15 عامًا من ظهور المرض (Horton and Barrett, 2021).

## 2-2 الفسيولوجيا المرضية لمرض السكري

يتم تصنيع الأنسولين بوساطة خلايا بيتا البنكرياسية وتخزينه كمركب سداسي من الهرمون والزنك في حبيبات إفرازية في شكل غير نشط بيولوجياً، والتي يتم إفرازها لاحقاً استجابةً لزيادة تركيزات الكلوكوز في الدم فضلاً عن المحفزات الهرمونية والعصبية (Rohli et al., 2022).

يكون إفراز الأنسولين لدى الشخص السليم، بسعة أعلى وتكرار أقل بعد تناول الوجبات وسعة أقل وتكرار أكبر بين الوجبات وخلال الليل للحفاظ على حالة الصيام وبالتالي، يحدث تخليق الأنسولين وإطلاقه في مجرى الدم لدى الأشخاص الأصحاء بطريقة ثنائية الطور، مرحلة أولى سريعة أولية (أقل من 10 دقائق) تليها مرحلة ثانية مستدامة ومثبطة. تستجيب خلايا بيتا البنكرياسية بإيقاع إفرازي معزز للأنسولين لزيادة العناصر الغذائية مثل الكربوهيدرات أو البروتينات أو الدهون أو لوجبة مختلطة، لكنها أكثر مقاومة لبعض الأدوية التي تعزز إفراز الأنسولين، يتوقف إفراز الأنسولين استجابةً لانخفاض تركيز الكلوكوز، أو ركائز تكوين الكلوكوز، أو الركائز التي تمنع عملية التمثيل الغذائي للكلوكوز للحفاظ على الكلوكوز (Di et al.2023).

إن استقلاب الكلوكوز يمكن أن يحسن من مرض السكر إذ تقوم الكلى بتصفية حوالي 180 غراماً من الكلوكوز يومياً، ويجب إعادة 90% منها إلى الجسم عن طريق إعادة الامتصاص في الكلى . يمكن أيضاً إعادة امتصاص ما يصل إلى 20% من الكلوكوز بوساطة ناقلات (ii) SGLT-2 في الأنابيب القريبة، والتي تمثل أي هدف لعوامل مثببات نقل الكلوكوز والصوديوم (SGLT-2) ذات الأنشطة الخافضة للضغط. (Legouis et al., 2022).

يمكن أن تؤثر وظائف الكلى على مرض السكري وبعد أي علاج، قد يكون ذلك بسبب زيادة الضغط في الكبيبات. يمكن استخدام مثببات SGLT2 كعوامل خافضة للضغط نتيجة لتقليل عبء

الضغط على الكلى. يمكن أن تقدم النصائح التقليدية حول مرض السكري وصحة القلب لحماية الكلى (Chen et al., 2020)، كان مرض السكري سببا بوفاة ما يقارب الـ5 ملايين شخص وفقاً لإحصائيات عام 2017، أما في عام 2021 فقد كان عدد المصابين بهذا المرض 537 مليون شخص وفقاً لتقديرات الاتحاد الفيدرالي للسكري IDF، ويحتمل أن تتزايد معدلات انتشار السكري إلى مستويات قياسية لتصل إلى 643 مليون و 783 بحلول عام 2030 وعام 2045 على التوالي (Federation, 2021).

إن العادات الخاطئة في تناول الطعام وتراجع النشاط البدني يعتبران من العوامل المهمة لحدوث السمنة وزيادة وزن الجسم وعندها يكون معدل حدوث مرض السكري النوع الثاني T2DM أعلى بمرتين إلى أربع مرات في الأشخاص الأعلى نشاطاً بدنياً، على وفق ما أشارت إليه دراسة (Luisi et al., 2019).

هناك نوعان أساسيان من داء السكري، داء السكري من النوع الأول - وهو مرض متعدد الجينات يؤدي إلى تدمير خلايا بيتا بوساطة المناعة الذاتية - والنوع الثاني - وهو اضطراب أيضي ينشأ في المقام الأول من إفراز الأنسولين غير الطبيعي والمقاومة (Tommerdahl et al., 2022). يمثل النوع الثاني من مرض السكري والمعروف أيضاً بأسم السكري غير المعتمد على الأنسولين النوع الأكثر شيوعاً بنسبة عالية تتراوح بين 90-95%، وقد يكون ضرورياً إذا لم يتم التحكم في مستويات الكلوكرز في الدم بشكل صحيح (Wu et al., 2014). مما ساعد على زيادة أعداد المصابين بهذا النوع من السكري في الأعوام القليلة الماضية هو ارتفاع مستويات السمنة بين المراهقين والأطفال (ADA, 2019).

تُعرف منظمة الصحة العالمية (داء السكري DM) على أنه تركيز كلوكرز في البلازما أثناء الصيام يزيد عن أو يساوي 126مجم/ديسيلتر، وتركيز كلوكرز بعد الاكل لمدة ساعتين يزيد عن أو



يساوي 200 مجم/ديسيلتر إذ تشمل الأعراض العامة ومضاعفات مرض السكري كل من ارتفاع السكر في الدم ، عطش ، التبول ، زيادة التعرض للعدوى ، تشوش الرؤية ، فقدان الوزن ، غرغرينا القدم السكري والعديد من مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة الأخرى مثل اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية والاعتلال العصبي ومضاعفات الأوعية الدموية الكبيرة مثل احتشاء عضلة القلب(Vijan ,2010).

تتمثل الأهداف الرئيسية في معالجة مرض السكري أولاً في الحفاظ على المستويات الطبيعية لجلوكوز الدم، ومن ثم تخفيف الأعراض ومنع المضاعفات، تقليل معدلات الإصابة بالأمراض وزيادة مدة البقاء على قيد الحياة كما ويلعب نمط الحياة والنظام الغذائي الخالي من الدهون والحياة الخالية من الاجهاد والابتعاد عن التدخين والكحول دوراً رئيسياً في السيطرة على مرض السكري وفي إدارة مستويات السكر بالدم (De Fronzo ,2018). أما محلياً فإن ما يقرب من مليون ونصف المليون مواطن عراقي مصابين بداء السكري، 8.5% - 13% منهم مصابين بالنوع الثاني وفقاً لإحصاءات وزارة الصحة العراقية. وبهذه الأرقام يقف العراق بالمرتبة الثلاثين عالمياً والتاسعة عربياً (Bashkin , 2010).

## 1.1.2 تصنيفات داء السكري Diabetes Mellitus Classifications

يعتمد تصنيف داء السكري حسب مسبباته وأعراضه السريرية ( American Diabetes Association ,2019) وفيما يلي وصف للأنواع المختلفة من DM:

### 1.1.1.2 داء السكري من النوع الأول أو المعتمد على الأنسولين

يصنف هذا النوع على أنه مرض سكري الأطفال (Juvenile diabetes) وذلك لكونه يصيب الأطفال أو الشباب، ويطلق على هذا النوع من مرض السكري بالسكري المعتمد على الأنسولين Insulin Dependent Diabetes إذ يمكن ان يحدث نقص الأنسولين مما يتطلب في عملية العلاج استخدام الأنسولين الخارجي (Wu et al., 2014).

وهو ينتج عن تلف أو تدمير خلايا B في البنكرياس مما يؤدي إلى نقص كلي في الأنسولين، ويحدث ذلك قبل سن الأربعين ويمكن أن يحدث موت خلايا B بسبب عدوى فيروسية أو أمراض المناعة الذاتية أو أسباب أخرى مثل العوامل البيئية، ومن أهم أعراض هذه الحالة هي زيادة العطش، زيادة التبول، فقدان الوزن، تأخر التئام الجروح وجفاف الفم (ADA, 2015). تبلغ نسبة المصابين بداء السكري من النوع الأول (T1DM) تقريباً من 5-10% من إجمالي المصابين بالمرض .

### 2.1.1.2. داء السكري من النوع الثاني أو غير المعتمد على الأنسولين

#### Type 2 Diabetes Mellitus or Non Insulin dependent diabetes Mellitus(NIDDM)

يتسبب هذا النوع من السكري بإضطرابات واسعة في التمثيل الغذائي وتتميز بأنها مزمنة وقد توسع انتشاره في جميع انحاء العالم بشكل يدعو للقلق بين الشباب والبالغين ولاسيما في بلدان العالم الثالث التي تعاني من قلة الموارد المادية (Saeed, 2019 ; Kumar et al., 2020).

ينتج مرض السكري من النوع الثاني عن مجموعة من العوامل الوراثية بسبب ضعف إنتاج الأنسولين والعوامل البيئية والسلوكية، عادةً ما يكون هذا مرضاً متعدد العوامل يشمل جينات متعددة وعوامل بيئية بدرجات متباينة (Codario and Codario 2011; Chen et al., 2012). يتميز داء السكري من النوع الثاني والذي يصيب من 90-95% من الأشخاص المصابين بالمرض بمقاومة الأنسولين وإنتاج الأنسولين غير الطبيعي للحفاظ على استقرار مستويات الكلوكوز بالدم (Bajaj, 2018) ومن أهم الاضطرابات الأيضية التي تميز هذا النوع أمراض القلب والأوعية الدموية والسكتة الدماغية والعمى وفشل الكلى وبتر الأطراف.

إنَّ أغلب المصابين بهذا النوع من السكري يعانون من مقاومة الانسولين نتيجة السمنة المفرطة (محمد, 2020). وهناك دراسة يابانية وجدت أن الأشخاص الذين يعانون من الوزن الزائد هم أكثر من الأشخاص الأصحاء عرضة للإصابة بمرض السكري من النوع الثاني (Eyerich et al., 2017).

### 3.1.1.2. سكري الحمل Gestational Diabetes Mellitus

هو النوع الثالث الأكثر شيوعاً يصيب هذا النوع ما يقرب 4% من جميع النساء الحوامل ولاسيما النساء التي تكون لديهن تاريخ عائلي للإصابة بالسكري اثناء فترة الحمل وقد يتطور إلى النوع الثاني بعد الولادة أو يختفي، ويعد علاجه أمراً بالغ الأهمية، لأن تأخير العلاج يمكن أن يضر كل من الأم والجنين وسيولد الرضيع بعملاقة في هذه الحالة أي زيادة في الوزن عند الولادة (Kampmann, 2015).

يتم استخدام العديد من الأدوية في إدارة مرض السكري من النوع 2، وتشمل فئة واحدة من الأدوية مثبطات SGLT2 مثل Dapagliflozin و Empagliflozin يعمل هذان المثبطان من خلال يعزز إخراج الكلوكوز الزائد بشكل غير مباشر عبر البول عندما تكون مستويات الكلوكوز في الدم مرتفعة أو عندما تكون هناك زيادة في مستويات الكلوكاجون، تفرز الكلى الكلوكوز في المقام الأول من خلال تثبيط بروتينات نقل SGLT2 بشكل انتقائي، يعزز Dapagliflozin و Empagliflozin إفراز الكلوكوز في البول ويساعد على تطبيع مستويات الكلوكوز في الدم ، يوصى بهذه الأدوية كعامل مساعد للنظام الغذائي وممارسة الرياضة لتحسين التحكم في نسبة السكر في الدم لدى الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 2 يمكن استخدامها بمفردها أو بالاشتراك مع أدوية أخرى مضادة للسكري ، أظهرت الأبحاث أن مثبطات SGLT2 تبشر بالخير في علاج مرض السكري من النوع (Palmer and Clegg 2023)

فضلاً عن ذلك، فإن الأفراد المصابين بداء السكري أكثر عرضة للإصابة بالأمراض الرئوية مقارنة بالأفراد غير المصابين بداء السكري. وقد أظهرت الدراسات التي أجريت داخل الجسم الحي أن هذه الأدوية لها تأثيرات مضادة للتليف، بناءً على هذه النتائج، افترضت الدراسة الحالية أن مثبطات SGLT2 قد يكون لها تأثيرات وقائية على أنسجة الرئة لدى الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 2. (Piché et al., 2020).

يتميز مرض السكري، وهو اضطراب سائد، بعدم كفاية إنتاج الأنسولين من قبل البنكرياس أو انخفاض الاستجابة الخلوية للأنسولين، وبالتالي يؤدي هذا إلى ارتفاع مستويات الكلوكوز في الدم ووجود الكلوكوز في البول والآثار الأيضية السلبية. فضلاً عن ذلك يرتبط مرض السكري بمضاعفات كبيرة طويلة الأجل تؤثر على كل من الأوعية الدموية الدقيقة وأنظمة الأوعية الدموية الكبيرة مما يؤدي إلى اعتلال الشبكية والاعتلال العصبي واعتلال الكلى وأمراض القلب والأوعية الدموية (Burillo et al., 2021).

بالنظر إلى الطبيعة متعددة الأوجه لمرض السكري، تتطلب إدارة الحالة اتباع نهج شامل ومتعدد التخصصات، تدور الاستراتيجيات الحالية لعلاج مرض السكري من النوع 2 في المقام الأول حول تبني نمط حياة صحي، بما في ذلك التغذية السليمة والنشاط البدني المنظم وأحياناً استخدام الأدوية والأنسولين (Magkos et al., 2020) ، إضافة حديثة إلى ترسانة الأدوية المضادة للسكري هي فئة الأدوية المعروفة باسم مثبطات الناقل المشترك للصدويوم - الكلوكوز-2 (SGLT2Is) تستهدف هذه الأدوية على وجه التحديد بروتينات SGLT2 في الكلى، المسؤولة عن إعادة امتصاص الكلوكوز من الأنابيب في الجهاز الكلوي، من خلال تثبيط بروتينات SGLT2 ، تعزز هذه الأدوية إخراج الكلوكوز من خلال البول ، وبالتالي تخفض مستويات الكلوكوز في الدم (Vallon and Oe 2022) .

### 1.3.2. عقار Empagliflozin

الأمباكليفلوزين Empagliflozin هو دواء جديد مضاد لمرض السكري من النوع الثاني Type2 يعمل على تقليل الوزن وضغط الدم ويحسن وظائف القلب و تعزيز المسالك البولية في افراز الكلوكوز (Reifsnider et al., 2021). يؤخذ Empagliflozin عن طريق الفم وهو مثبط تنافسي للناقل المشترك لكلوكوز الصوديوم الثاني (SGLT2) Sodium- glucose co-transporter 2 وله تأثير خافض لنسبة السكر في الدم (Hailat et al., 2022) .

الامباكليفلوزين Empagliflozin هو ناقل انتقائي ايضاً للكلوكوز يعتمد على مثبطات (SGLT2) إذ يمارس انتقائية اعلى لا SGLT2 بحوالي 2500 اي ضعف الـ SGLT1 ( Frampton ) (Wanner et al., 2018 ؛ 2018).

يستخدم إمباغليفلوزين مع النظام الغذائي وممارسة الرياضة، وأحياناً مع أدوية أخرى لخفض مستويات الكلوكوز في الدم لدى البالغين والأطفال الذين تبلغ أعمارهم 10 سنوات وما فوق المصابين بداء السكري من النوع الثاني (وهي حالة تكون فيها مستويات الكلوكوز في الدم مرتفعة للغاية لأن الجسم لا ينتج أو يستخدم الأنسولين بشكل طبيعي، كما يُستخدم Empagliflozin لتقليل خطر الإصابة بالسكتة الدماغية والنوبات القلبية والوفاة لدى مرضى السكري من النوع الثاني المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية، كما يُستخدم Empagliflozin أيضاً لدى البالغين المصابين بقصور القلب لتقليل خطر دخول المستشفى والوفاة بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية، ويُستخدم أيضاً في البالغين المصابين بأمراض الكلى لتقليل خطر تفاقم أمراض الكلى والحاجة إلى دخول المستشفى وخطر الوفاة بسبب أمراض القلب.

Empagliflozin ينتمي إلى فئة من الأدوية تسمى مثبطات ناقل الكلوكوز الصوديوم2 (SGLT2)، ويقلل من مستويات الكلوكوز في الدم عن طريق التسبب في إخراج الكلى للمزيد من الكلوكوز في البول، لا يُستخدم Empagliflozin لعلاج داء السكري من النوع الأول أو الحماض

The present study aimed to identify the effect of Dapagliflozin and Empagliflozin on the histological structure of the lungs in the diabetic rat. Dapagliflozin and Empagliflozin are antidiabetic drugs.

The study included the use of 21 rats divided into three groups, each group contained 7 rats. The animals of each group were placed in a separate cage as follows: The first group included the control group and was treated with distilled water only for 30 days. The second group, the experimental group, included two subgroups (7 rats for each group). The animals of both groups were dosed with Dapagliflozin and Empagliflozin orally at a concentration of (2, 5) mg/kg of body weight, at a concentration of one for each group for 30 days. On the last day, the treated animals were sacrificed, their lungs were eliminated, and then their tissue sections were prepared.

The results of the study showed that the experimental groups induced with diabetes and treated with the drugs Dapagliflozin and Empagliflozin showed various behavioral changes, such as resorting to sleeping and seclusion in one side of the cage. Fatigue, lethargy in vital processes, and general lack of activity were also observed. An increase in their consumption of water and feed was also observed, and a state of emaciation and imbalance was also observed.

The results obtained from this study showed that all groups of animals induced with diabetes and treated with Dapagliflozin and Empagliflozin showed pathological tissue changes in the lungs, represented by the separation and degeneration of the epithelial cells lining the bronchi and bronchioles, pulmonary edema, congestion, hemorrhage, infiltration and accumulation of inflammatory cells in the affected areas. It was also observed that there was a change in the thickness of the alveolar septa, which led to a change in the average diameter of the alveoli in sections and expansion in other tissue

sections, as the average diameter of the alveoli in the experimental groups induced with diabetes and treated with Empagliflozin for 30 days reached (11.3) micrometers; While the average diameters were more affected in the experimental groups dosed with Dapagliflozin for 30 days and reached 15.6 micrometers, respectively, when compared to the control groups, in which the average diameter of the alveoli reached 13.5 micrometers.