

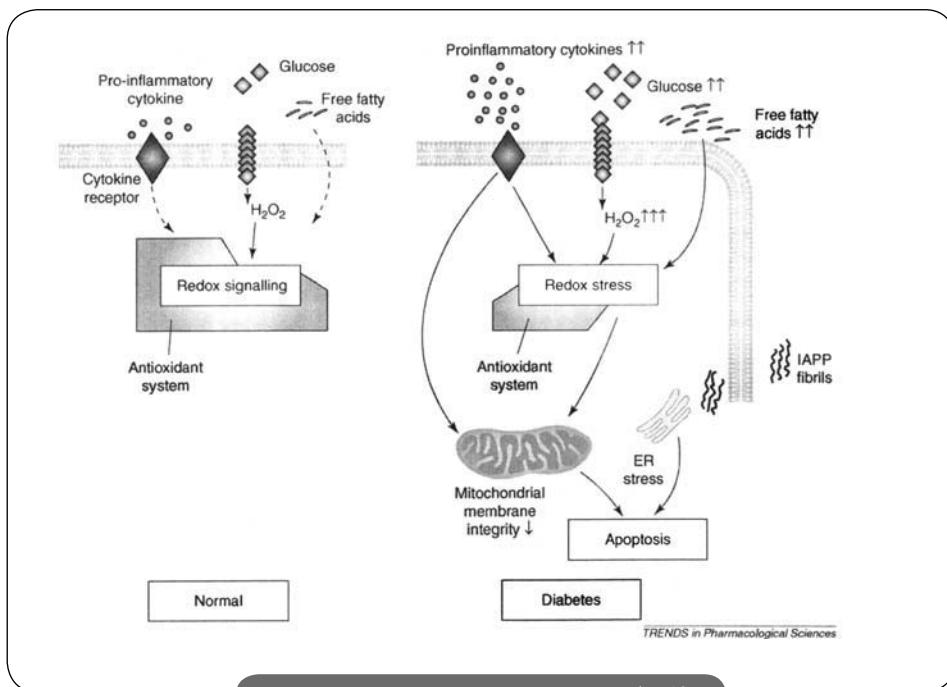
جایگاه جدید

درمان دیابت نوع ۲

ترجمه: دکتر کیوان امیر شاهرخی

نهایت نیاز به تزریق انسولین پیدا می‌کنند. بنابراین حفظ و بازیافت عملکرد سلولهای بتا رویکرد منطقی در دارو درمانی دیابت تیپ ۲ محسوب می‌شود. توده سلولهای بتا در جزایر لانگرهانس طی فرایندهای زیر تنظیم می‌گردد؛ تشکیل جزایر از سلولهای پیش‌ساز (neogenesis)، تکثیر سلولهای بتا (replication) و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولهای بتا (apoptosis). در بیماری دیابت، توده سلولهای بتا با فرآیند ایوبتوزیس به طور پیش‌روندهای کاهش می‌یابد. نشان داده شده است که اگر توده سلولهای بتا به ۵۰ درصد کاهش یابد پانکراس دیگر قادر به حفظ

■ **مقدمه**
دیابت تیپ ۲ شایع‌ترین نوع دیابت قندی است که شیوع آن رو به گسترش می‌باشد. علت این امر عدم تعادل ما بین میزان تعذیه و مصرف انرژی توسط فرد می‌باشد که آن هم منجر به چاقی و مقاومت به انسولین می‌گردد. علت عدم افزایش قندخون اختلال در عملکرد سلولهای β تولیدکننده انسولین در غده پانکراس می‌باشد. متداول‌ترین روش کنترل دیابت تیپ ۲ استفاده از داروهای خوارکی پایین آورنده قندخون است اما این روش درمان با پیشرفت اختلال در ترشح انسولین با شکست مواجه شده و بسیاری از این بیماران در



شکل ۱ - عوامل درگیر در مرگ سلول‌های بتای پانکراس

■ آنتاکوئیست‌های سایتوکین‌های پیش التهابی

دیابت تیپ ۲ یک نوع بیماری التهابی با درجه پایین در نظر گرفته می‌شود به طوری که مسیرهای نهایی اختلال عملکرد سلول‌های بتا در دیابت تیپ ۱ و ۲ از این نظر مشترک می‌باشد. نشان داده شده است که چندین داروی کنترل‌کننده قندخون از جمله metformin و rosiglitazone قادر به کاهش سایتوکین‌ها و شاخص‌های التهابی می‌باشند. سایتوکین‌های پیش التهابی مثل interleukin-1 (IL-1) می‌توانند باعث مرگ سلول‌های

قندخون در حد طبیعی نخواهد بود. همان‌طور که در شکل [۱] دیده می‌شود عواملی که می‌توانند باعث مرگ سلول‌های بتا و در نتیجه بیماری دیابت گردند عبارتند از؛ غلظت بالای گلوکز، افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی و اسیدهای چرب آزاد. با توجه به سمیت ناشی از گلوکز بر روی سلول‌ها داروهای پایین آورنده قندخون به فراوانی در بیماری دیابت تیپ ۲ به کار می‌روند با این وجود عوامل دارویی مختلف با مکانیسم‌های اثر متفاوت در این بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند که به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود.

هورمون‌های پپتیدی به سرعت توسط آنزیم DPP-4^۳ شکسته و غیرفعال می‌شوند. همان‌طور که در شکل ۲ دیده می‌شود فعال‌سازی رسپتور GLP-1 بر روی سلول‌های بتا پانکراس باعث تحریک ترشح انسولین و در نتیجه کاهش قندخون می‌شود. نیمه عمر کوتاه GLP-1 (۲ - ۱ دقیقه) استفاده بالینی این پپتید را محدود ساخته است. بنابراین آگونیست‌های رسپتور GLP-1 که دارای مدت اثر طولانی‌تری هستند ساخته شده‌اند. Exenatide و لیراگلütide دو آنالوگ GLP-1 می‌باشند که از راه زیر جلدی در بیماران دچار دیابت تیپ ۲ به کار رفته‌اند. این دو دارو توансه‌اند باعث بهبود عملکرد سلول‌های بتا و کنترل قندخون در این بیماران گردند. گرچه مکانیسم اثر کلیدی این داروها ترشح انسولین وابسته به گلوکز می‌باشد، آن‌ها دارای اثر سلول‌های بتا می‌شوند (شکل ۲).

■ مهارکنندگان آنزیم DPP-4

Vildagliptin و Sitagliptin GLP-4 هستند که با مهار غیرفعال شدن GLP-1 آندوزن باعث افزایش غلظت آن در بدن می‌شوند (شکل ۲). مهارکنندگان DPP-4 فراوانی در مراحل مختلف ساخت و توسعه قرار دارند. این داروها خوراکی بوده و به تنها یا همراه با سایر داروها مثل مت‌فورمین می‌توانند برای کنترل قندخون به کار روند. داروهای فوق همانند آگونیست‌های رسپتور GLP-1 به نظر می‌رسد، به ویژه در کاهش گلوکز پس از مصرف غذا، موثرتر باشند. مهارکنندگان آنزیم DPP-4 بالقوه دارای نقش

بنا شوند به‌طوری که استفاده از آنتاگونیست رسپتور IL-1 به نام anakinra در بیماران دیابتی توانسته است عملکرد سلول‌های بتا را بهبود بخشد. بنابراین می‌توان گفت که داروهای خنثی کننده اثرات سایتوکین‌های پیش‌التهابی احتمالاً در حفظ توده سلول‌های بتا در بیماری تیپ ۲ مفید می‌باشند.

■ مهارکنندگان سیستم رنین - آنژیوتانسین

فعال‌سازی سیستم رنین - آنژیوتانسین می‌تواند از مسیرهای مختلفی باعث القای اپوپتوزیس یا مرگ سلول‌های مختلف شود. جالب توجه است که جزایر پانکراس دارای این سیستم به‌طور موضعی است. به عبارت دیگر، بافت پانکراس قادر به بیان آنژیوتانسینوژن، رنین، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و گیرنده ۱ آنژیوتانسین (ACE) و نقش فیزیولوژیک این سیستم احتمالاً کنترل جریان خون جزایر پانکراس می‌باشد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که داروهای مهارکننده ACE و آنتاگونیست‌های گیرنده ۱ آنژیوتانسین دارای اثرات مفید در همواستاز گلوکز هستند که احتمالاً از طریق بهبود عملکرد جزایر این کار را النجام می‌دهند. از جمله این داروها می‌توان به telmisartan به عنوان آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین اشاره نمود.

□ آگونیست‌های رسپتور GLP-1^۱

در پاسخ به گلوکز خوراکی، از سلول‌های نورواندوکرین لوله گوارش هورمون‌هایی آزاد می‌شوند که باعث افزایش ترشح انسولین از پانکراس می‌گردند. دو هورمون اصلی در این خصوص عبارتند از GLP-1 و GIP.^۲ این

سلول‌های چربی، همواستاز گلوکز و چربی و نیز پاسخ‌های التهابی می‌باشد.

جزایر پانکراس نیز بیان کننده γ PPAR می‌باشد. گروه تیازولیدین دیون از طریق بوده و داروهای گروه ریپتین دیون از طریق این رسپتورها باعث بهبود عملکرد سلول‌های بتا و کنترل قندخون می‌شوند. این داروها مانند *rosiglitazone* و *pioglitazone* با محافظت سلول‌های بتا از فرایند اپوپتوزیس می‌توانند بقای این سلول‌ها را افزایش دهند (شکل ۲).

Troglitazone در مطالعه‌ای با عنوان اثر در پیش‌گیری از دیابت نشان داده شد که این دارو می‌تواند میزان بروز دیابت در زنان با سابقه دیابت ناشی از حاملگی را تا ۵۵ درصد کاهش

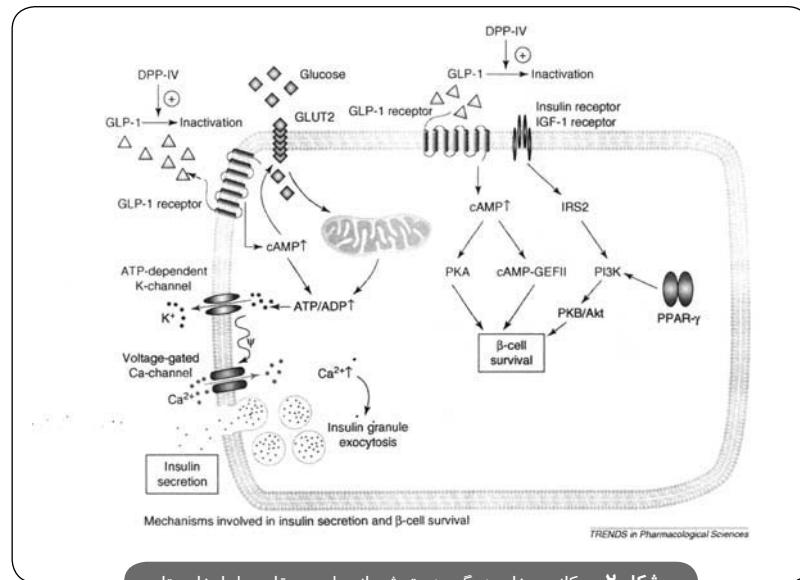
حفاظتی در برابر مرگ سلول‌های بتا نیز هستند.

□ متفورمین

متفورمین ترشح GLP-1 ناشی از غذا را در افراد طبیعی و بیماران دیابتی افزایش می‌دهد. این اثر می‌تواند توجیه منطقی توام درمانی متفورمین با یک مهارکننده DPP-4 باشد. این دارو در بیماری دیابت تیپ ۲ با کاهش رادیکال‌های اکسیژن و مرگ سلولی ناشی از آن می‌تواند باعث بهبود عملکرد و افزایش توده سلول‌های بتا گردد.

□ Thiazolidinediones

این داروهای سنتزیک لیگاند رسپتورهای γ PPAR بوده و به عنوان داروهای خد قندخون بالا به کار می‌روند. γ PPAR تنظیم کننده تمایز



شکل ۲ - مکانیسم‌های درگیر در ترشح انسولین و بقای سلول‌های بتا

TGF- α و Betacellulin تمايز و نمو سلول‌های بتا را افزایش می‌دهند. گاسترین نیز دارای اثر مشابه می‌باشد. در حال حاضر آنالوگی از EGF و نیز آنالوگی از گاسترین در بیماران دچار دیابت تیپ ۲ تحت بررسی می‌باشند.

در نهایت، اولویت‌های درمان دیابت تیپ ۲ همچنان تغییرات سبک زندگی و اقدامات فارماکولوژیک جهت به حداقل رساندن آسیب‌های عوامل التهابی و متابولیک به سلول‌های مولد انسولین می‌باشند. در صورتی که توده سلول‌های بتا کمتر از حد لازم برای کنترل طبیعی قندخون باشد، تنها راه پایین آوردن قندخون افزایش توده سلول‌های بتا خواهد بود.

زیرنویس‌ها

1. glucagon-like peptide
2. glucose-dependent insulinotropic polypeptide
3. dipeptidyl-peptidase-4
4. peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
5. Nuclear Factor-KB
6. Epidermal Growth Factor

منبع

Koning E J P. Bonner-Weir S. Rabelink T J. Preservation of B - cell Function by targeting B-cell mass. Trend Pharmacol Sci 2008;29(4): 218 - 227.

دهد. این پژوهش یکی از سنگ بناهای تحقیقات فارماکولوژیک برای بازیافت کارکرد سلول‌های بتا در انسان می‌باشد.

■ مهار کنندگان NF- κ B

فاکتور هسته‌ای NF- κ B یک تنظیم کننده داخل سلولی مهم التهاب و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌باشد. در بسیاری از انواع سلول‌ها این فاکتور اثر ضد اپوپتوزیس دارد اما در سلول‌های بتا باعث پیش‌برد این فرایند شده و منجر به مرگ این سلول‌ها با واسطه سایتوکین‌های التهابی می‌شود. نشان داده شده است که سدیم سالیسیلات به عنوان مهار کننده NF- κ B جزایر پانکراس را در برابر اپوپتوزیس حمایت می‌کند. این فاکتور همچنین نقش مهمی در پدیده مقاومت به انسولین و التهاب دارد. اخیراً در مطالعه دیگری گزارش شده است که دوز بالای Salsalate (دیمرسالیسیلیک اسید) در افراد چاق کنترل قندخون را بهبود می‌بخشد.

■ اهداف فارماکولوژیک آینده

افزایش یا توسعه توده سلول‌های بتا، حوزه جدید فارماکولوژیک درمان دیابت محسوب می‌شود. یکی از جالب‌ترین خصوصیات سیگنالینگ گیرنده GLP-1 گسترش توده سلول‌های بتا می‌باشد. در واقع این گیرنده با افزایش بیان فاکتورهای رونویسی در پانکراس باعث تکثیر و تمايز سلول‌های پیش‌ساز به سلول‌های بتا و در نتیجه افزایش توده این سلول‌ها می‌شود. یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های تنظیم کننده توده β -cell، تحریک رسپتور EGF است. EGF و سایر لیگاندهای رسپتور EGF از قبیل: