خودآموزی

مقاومت به انسولین در درمان و کنترل دیابت نوع II

ترجمه: دکتر فریدون دریایی
دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

اهداف بازآموزی
بعد از مطالعه این مقاله باید بتوانید:
۱ـ سندرم مقاومت به انسولین را تعریف کنید
۲ ـ عوامل تاثیرگذار بر سندرم مقاومت به انسولین را فهرست نمایید
۳ ـ تغییرات انواع چربی‌های چرم (دیس لیپیدمی) را شرح دهید
۴ـ مکانیسم اثر داروهای تیازولیدین دیونی را و عوارض عمده آن‌ها را توضیح دهید
۵ ـ موارد منع مصرف و نیز مصرف آن‌ها در شرایط خاص را شرح دهید

دیابت نوع II به طور فزاینده ای در حال گسترش است، به طوری که ۱۶ میلیون نفر در آمریکا و تقریباً ۱۵۰ میلیون نفر در کل دنیا درگیر آن می‌باشند. بر خلاف دیابت نوع I که عامل آن تخریب سلول های β پانکراس در اثر اختلالات خودایمن می‌باشد، دیابت نوع II در اثر عوامل متعدد و پیشرفت کننده از جمله صدمه به قسمت ترشح کننده انسولین و یا در اثر مقاومت به انسولین بروز می‌نماید.

■ مقاومت به انسولین و نقص ترشح انسولین

به طور کلی این مساله پذیرفته شده است که همه انواع دیابت در اثر کمبود انسولین بروز می‌نماید. اساس و پایه ژنتیک برای این نظریه توسط Cerasi و Luft ارایه گردید. آن‌ها در سال ۱۹۶۷ گزارش دادند که ترشح انسولین

پی‌در پی ۱۷۴/ ۴۴۲

خودآموزی

خویشاوندان درجه اول افراد دیابتی نوع II که میزان گلوکز خون آن‌ها طبیعی بود و علایم دیابت را بروز نمی‌دادند، کاهش یافته بود. شواهد بیشتر توسط Vaag و همکارانش در سال ۱۹۹۵ ذکر شد، آن‌ها نشان دادند که ترشح انسولین در دوقلوهای غیردیابتی که احتمال بروز دیابت نوع II در آن‌ها وجود داشت، دچار نقصان گردید. Weyer و همکارانش اهمیت کاهش انسولین را در پاتوژنز دیابت نوع II و در ارزیابی بر وی Pima Indians توضیح داده‌اند.

این نژاد خاص بیشترین گزارش‌ها را از بروز دیابت در جهان به خود اختصاص داده‌اند. مطالعه در طول ۵ سال انجام گردید، در حالی‌که در تعدادی آزمون تحمل گلوکز طبیعی بود، سایرین از حالت طبیعی به سمت نشانه‌های عدم تحمل گلوکز و در نهایت دیابت پیشرفت نمودند.

عملکرد انسولین با روش Euglycemic clamp و میزان ترشح انسولین با آزمون تحمل گلوکز وریدی اندازه‌گیری شوند. به‌طور خاص و مشخص افراد دیابتی با افرادی که به‌طور طبیعی گلوکز را تحمل می‌کردند، در طول مدت زمانی مقایسه شدند. هر دو گروه به نحو فزاینده و متوسطی افزایش در میزان مقاومت به انسولین را از خود نشان دادند اما تنها گروهی که دیابت پیشرفته داشتند، کاهش قابل ملاحظه‌ای در ترشح انسولین از خود نشان دادند. علیرغم مدارک ارایه گردیده، به‌همین تعداد مدارک پذیرفته شده‌ای وجود دارند که مقاومت به انسولین را عامل اولیه پیشرفت و گسترش دیابت نوع II می‌دانند. این نظریه اولین بار در اوایل ۱۹۴۰ توسط Kerr و Himsworth ارایه گردید، هنگامی‌که آن‌ها گوناگونی پاسخ را در بیماران دیابتی نسبت به تجویز انسولین مشاهده کردند. آن‌ها تصور نمودند که ترجیحاً مقاومت به انسولین نسبت به کاهش انسولین عامل اولیه بروز دیابت نوع II در بسیاری از بیماران دیابتی می‌باشد. نظریه آن‌ها تا اوایل ۱۹۶۰ نادیده گرفته شد تا این‌که روش رادیوایمونواسی در دسترس قرار گرفت و اندازه‌گیری سطح انسولین درون‌زا با این روش امکان‌پذیر گردید. Berson و Yalow با استفاده از این روش برای اولین بار سطح بالاتر بودن سطح انسولین نسبت به افراد معمولی را در بیماران دیابتی نوع II گزارش نمودند. شواهد بعدی افزایش انسولین خون و نقصان در ورود گلوکز به سلول در اثر تحریک انسولین را در بیماران دیابتی نشان داد. همین شکل در بیماران با عدم تحمل گلوکز نیز دیده شد. این اطلاعات وجود یک منشا ژنتیک در مقاومت به انسولین و همچنین اهمیت آن را به‌عنوان یک اختلال پاتوفیزیولوژیک اولیه در پاتوژنز دیابت نوع II نشان می‌دهد. به‌طور گسترده‌تر، مکانیسم ملکولی مقاومت به انسولین نیز مشخص شده‌اند. در مطالعات in vivo توسط Cline و همکارانش، نقصان در تحریک ورود

خودآموزی

گلوکز به داخل سلول توسط انسولین نشان داده شده است. در مطالعات in vitro مدارک و شواهدی در مورد نقصان نشانه پردازی انسولین شامل موارد زیر جمع‌آوری گردیده است: کاهش در تیروزین کیناز گیرنده انسولین، فسفریلاسیون پروتئین سوبسترای گیرنده انسولین (IRS) و فعالیت آنزیم phosphatidyl inositol 3–kinase.

برداشت کلی از اطلاعات مذکور این است که نقصان در عملکرد انسولین و در میزان ترشح آن می‌توانند عوامل اساسی در گسترش و پیشرفت اکثر نمونه‌های دیابت نوع II باشند و هر دو عامل باید به طور یکسان مورد توجه قرار گیرند تا درمان دارویی مناسبی برای آن‌ها در نظر گرفته شود. شدت کمبود انسولین در افراد می‌تواند بر حسب مدت زمان وجود دیابت متفاوت باشد. مدت بیماری می‌تواند تعداد سلول β و ظرفیت ترشح انسولین آن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. وسعت نقصان انسولین موضوعی است متاثر از عوامل خارجی نظیر چاقی، تجمع چربی شکمی، رژیم غذایی پرچرب، سیگار کشیدن، بی‌تحرکی. همه این عوامل می‌توانند افزایش مقاومت به انسولین را موجب شوند.

نقص متابولیک دوگانه (کاهش ترشح انسولین و کاهش حساسیت به انسولین) عوامل اصلی بروز در نظر گرفته شده است. در نتیجه، می‌توان درمان توسط تلفیقی از داروهای افزاینده‌های ترشح انسولین و افزاینده‌های حساسیت به انسولین را در نظر گرفت، با ذکر این نکته که درمان توأم با این دو گروه دارو بهتر از درمان به صورت منفرد می‌تواند نتیجه‌بخش باشد.

■ مقاومت به انسولین و خطر بروز بیماری قلبی ـ عروقی

علاوه بر نقش مهم مقاومت به انسولین در پاتوژنز دیابت نوع II، این مقاومت می‌تواند مستقل از هیپرگلیسمی خطر بروز بیماری عروقی را افزایش دهد. در حداقل ۴ مطالعه آینده‌نگر افزایش انسولین خون به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده در مورد بروز بیماری عروق کرونر قلب نشان داده شده است. این مطالعات غلظت انسولین در حالت ناشتا را به‌عنوان شاخص حساسیت به انسولین مورد استفاده قرار دادند. علاوه بر این تحقیقات، **IRAS** (Resistance Atherosclerosis Study Insulin) در سال ۱۹۹۶ ارتباط بین مقاومت به انسولین (که توسط آزمون تحمل گلوکز داخل وریدی اندازه‌گیری شده است) و آترواسکلروز (که توسط روش اولتراسوند B–mode از طریق اندازه‌گیری ضخامت ناحیه داخلی کاروتید، اندازه‌گیری گردیده است.) را در ۱۶۰۰ نفر از افراد مورد مطالعه، گزارش کرده است. اطلاعات اولیه که مقاومت به انسولین را به‌صورت یک سندرم معرفی نمود، توسط

Reavon ارایه گردید که این نقصان (سندرم مقاومت به انسولین) را به نام Syndrom X نامگذاری نمود. Reavon در مورد مکانیسم ارتباط بین مقاومت به انسولین و آترواسکلروز دلایل و شواهد متعددی ارایه نموده است. مقاومت به انسولین با یک الگوی خاصی از اختلال در چربی خون ارتباط داده شده که در این الگو میزان تری‌گلیسرید بالا، LDL طبیعی (از نوع کوچک و متراکم آن) و HDL پایین می‌باشد. در ابتدا می‌توان علت بروز این الگوی اختلال را به علت ناتوانی سلول‌های چربی مقاوم به انسولین در ذخیره سازی تری‌گلیسرید دانست که در نتیجه، غلظت اسیدهای چرب افزایش می‌یابد که این غلظت بالای اسید چرب به کبد رفته و توسط آن بسته‌بندی گردیده و به صورت VLDL ترشح می‌شوند. افزایش تری‌گلیسرید خون همچنین منجر به کاهش سطح LDL و در حد طبیعی باقی ماندن نوع کوچک و متراکم LDL به علت اثر آن بر روی عملکرد پروتئین ناقل استرکلسترول (CETP) بروز می‌نماید. LDL کوچک و فشرده به عنوان یک مولکول ایجاد کننده اختلالات عروقی قابل استناد است، زیرا به راحتی قابل اکسید شدن و چسبیدن به اندوتلیوم عروق می‌باشد.

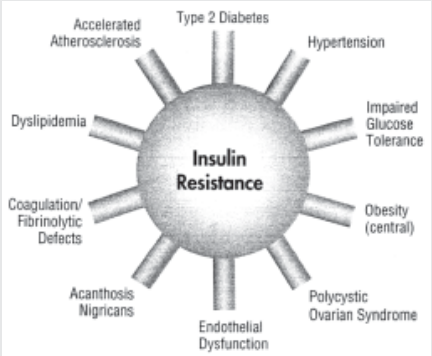
مقاومت به انسولین با عوامل دیگر بروز بیماری قلبی ـ عروقی شامل فشار خون نیز در ارتباط می‌باشد. مکانیسم این عارضه، به علت نقصان و ناکارآمدی سلول‌های اندوتلیوم در ترشح نیتریک اکساید (NO) پاسخ به تحریک مناسب برمی‌گردد که در نتیجه، جریان خون دچار مشکل شده و مقاومت عروقی افزایش می‌یابد. مطالعه HOPE (Evaluation Heart Outcomes Prevention) نشان داده است که درمان با یک مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، Ramipril، میزان مرگ و میر در بیماران دیابتی و عوامل خطر دیگر عروق کرونر را کاهش داده و همچنین ایجاد دیابت در فرد را کاهش می‌دهد. مکانیسم دخیل در این یافته‌ها می‌تواند مرتبط با آثار مهار کننده‌های ACE منجمله دیماپریل در بهبود مقاومت به انسولین باشد اگر چه مطالعات در این زمینه نتایج متضادی را به دست داده‌اند. در نهایت، شواهدی وجود دارند که اختلال در میزان و عملکرد عوامل انعقادی در افراد مقاوم به انسولین افزایش می‌یابد. میزان فیبرینوژن ممکن است به طور غیر طبیعی توسط چاقی تحت تاثیر قرار گیرد و فعالیت فاکتور VIII انعقادی در اثر چربی خون متعاقب لیپمی بعد از غذا افزایش یابد. غلظت مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن یک (PAI-1) که در افراد جوان نجات یافته از انفارکتوس میوکارد به طور غیر معمولی افزایش می‌یابد، به طور مشخصی در رابطه با افزایش انسولین خون، افزایش تری‌گلیسرید خون و فشار خون می‌باشد. این مساله در مطالعه بر روی ۵۰۰ بیمار آنژینی

خودآموزی

مشخص گردیده است. عوامل مذکور به صورت شماتیک در شمای (۱) ارایه شده است.

■ کنترل گلوکز خون و در نهایت بهبودی کلی و بهتر شدن بیمار

مطالعات گسترده و آینده نگر نشان می دهند که کنترل دیابت نوع II حدوث و گسترش مشکلات متعاقب دیابت را کاهش می دهد. نتایج بزرگ ترین مطالعه در ۱۹۹۵ گزارش شد. در این مطالعه، تقریباً ۴۰۰۰ بیمار دیابتی در طول ۱۰ سال مورد ارزیابی قرار گرفتند و در این افراد بهبودی در عملکرد عروق کوچک با کنترل ویژه دیابت در مقایسه با کنترل سستی نشان داد. درمان در این مطالعه شامل استفاده از انسولین، سولفونیل اوره یا مت فرمین به صورت تنها یا درمان توأم مت فرمین و سولفونیل اوره بوده است. بهبودی عملکرد قلبی ـ عروقی به طور مشخص و ارضا کننده



شکل ۱ ـ شرایط همراه با مقاومت به انسولین

تنها در زیرگروه درمان تنها با مت فرمین مشاهده گردید که این مساله نشان می دهد عاملی که بتواند حساسیت به انسولین را افزایش دهد، می تواند عامل سودمندی در بهبود عملکرد قلبی ـ عروقی باشد. تیازولیدین دیون ها که حساسیت به انسولین را با وسعت بیشتری نسبت به مت فرمین افزایش می دهند، در زمان مطالعه در دسترس نبودند و در نتیجه، به عنوان یک عامل انتخابی در درمان، در این مطالعه ذکر نگردیدند. نتیجه مهم دیگر که از این مطالعه حاصل گردید این بود که تمام گروه های درمانی مستقل از نوع درمان پس از گذشت مدت زمانی یک نقصان مشابه و معمول در درمان را از خود نشان دادند. این نقصان در کنترل قند خون توسط یک مدل کامپیوتری تداخل انسولین ـ گلوکز HOMA (Model Assessment Homeostasis) به علت کاهش در سلول های β مترشحه انسولین تشخیص داده شد. این معضل می تواند اهمیت مصرف تیازولیدین دیون ها را نشان دهد چرا که تنها عوامل کنترل کننده دیابت هستند که سطح عملکرد سلول های β را در حد طبیعی ثابت نگه می دارند. در نتیجه، ممکن است یک توانایی بالقوه در تاخیر گسترش دیابت نوع II داشته باشند. بر اساس اطلاعات بالا و اطلاعات دیگر، انجمن دیابت آمریکا (ADA) به طور سالانه توصیه های استاندارد و پذیرفته شده برای درمان قند خون بالا و اختلالات لیپیدی در بیماران دیابتی را بازبینی

می نماید. به طور خلاصه، توصیه ها برای کنترل قند خون در رساندن آن به حد طبیعی بدون ایجاد هیپوگلیسمی های مکرر و رسیدن به چربی خون در حد طبیعی به همان صورت که در بیماران قلبی ـ عروقی مورد توجه قرار می گیرد، متمرکز شده اند. جدیدترین توصیه ها در جداول [۱] و [۲] خلاصه شده اند.

■ بهبود عملکرد تیازولیدین دیون ها

تیازولیدین دیون ها ابتدا در تلاش برای یافتن آنالوگ های ساختمانی کلوفیبرات که خود یک پایین آورنده چربی خون است، به دست آمد و ملاحظه گردید که اثر کمی به عنوان پایین آورنده قند خون دارند.

Ciglitazone اولین تیازولیدین دیونی بود که به طور گسترده ای مورد مطالعه قرار گرفت و کاهش در گلوکز پلاسما، انسولین پلاسما، اسید چرب آزاد پلاسما و سطح تری گلیسرید پلاسمایی در چندین الگوی دیابتی نوع II مشاهده گردید اما در حیوانات فاقد انسولین (در این حیوانات با مواد شیمیایی خاصی سلول های β حیوان تخریب شده بود) این دارو بی اثر بود. عوامل دیگر با قدرت اثر بالاتر به طور پشت سر هم سنتز گردیدند، مانند:

جدول ۱ ـ استانداردهای توصیه شده ADA جهت کنترل میزان گلوکز خون*

	طبیعی	محدوده مناسب	بررسی بیشتر توصیه می شود**
■ نمونه در خون تام			
میزان گلوکز قبل از صرف غذا	<۱۰۰ (mg/dl)	۸۰ ـ ۱۲۰	<۸۰/ >۱۴۰
میزان گلوکز هنگام خواب شب	<۱۱۰ (mg/dl)	۱۰۰ ـ ۱۴۰	<۱۰۰/ >۱۶۰
■ نمونه در پلاسما			
میزان گلوکز قبل از صرف غذا	<۱۱۰ (mg/dl)	۹۰ ـ ۱۳۰	<۹۰/ >۱۵۰
میزان گلوکز هنگام خواب شب	<۱۲۰ (mg/dl)	۱۱۰ ـ ۱۵۰	<۱۰۰/ >۱۸۰
HbAIC (٪)	<۶	<۷	>۸

* مطابق استانداردهای درمانی مناسب برای بیماران دیابتی به روز شده است.

** مقادیر درج شده در جداول فوق برای جمعیت بیماران دیابتی به طور کلی ارایه گردیده است. برای بیماران با بیماری های دیگر همراه با دیابت، افراد خیلی جوان و یا خیلی پیر و سایر افراد با مشکلات و حالت های غیر معمول ممکن است محدوده و هدف درمانی متفاوتی در نظر گرفته شود. "عملکرد مضاعف توصیه شده" بستگی به حالت و مشکل فردی بیمار دارد و ممکن است شامل بالا بردن فرهنگ درمانی فرد دیابتی، کنترل و انجام درمان همراه با یک تیم دیابت، فرستادن و ارجاع بیمار به یک متخصص غدد، تغییر در درمان دارویی، شروع یا افزایش تعدد کنترل گلوکز خون توسط خود بیمار و یا تماس های مکرر و متعدد با بیمار باشد.

Rosiglitazone ،(Rezclin) Troglitazone (Avandia) و Pioglitazone (Actos). این ترکیبات از نظر زنجیره جانبی و اتصالات به هسته مرکزی با هم متفاوت بودند، به‌عنوان مثال Troglitazone دارای زنجیره‌ای جانبی مشابه با ویتامین E می‌باشد که به آن خاصیت آنتی‌اکسیدان یهم می‌دهد.

□ مکانیسم عمل

مکانیسم فعالیت تیازولیدین دیون‌ها هنوز تحت بررسی و تحقیق می‌باشد اما تعدای از فعالیت‌هایشان می‌توانند از طریق باند شدن و فعال کردن PPARγ (Activated Receptor γ – Peroximose Proliferator) توجیه گردد. PPARγ یک رسپتور داخل هسته‌ای است که نقش تنظیم کننده در روند تفکیک و تمایز سلولی به‌خصوص تمایز و تفکیک سلول چربی دارد. اگر چه غلظت PPARγ بالاترین میزان را در سلول‌های چربی دارد، این گیرنده در سایر بافت‌ها شامل عضلات اسکلتی و سلول‌های β پانکراس وجود دارد. قدرت اثر تیازولیدین دیون‌ها به‌عنوان عوامل پایین آورنده قند خون نیز با میزان تمایل آن‌ها به گیرنده و عملکرد آن‌ها به‌عنوان آگونیست در PPARγ مرتبط می‌باشد. جالب توجه این که، تعدادی از عوامل این دسته به‌طور خاص بر روی گیرنده PPARγ اثر آگونیستی اعمال می‌کنند اما سایر عوامل و به‌طور خاص Pioglitazone دارای آثار آگونیستی نسبی می‌باشند. این خاصیت به‌عنوان یک مکانیسم برای توضیح اثرات مختلف این عوامل بر روی فراسنج‌های متعدد چربی خون می‌تواند در نظر گرفته شود. اطلاعات در دسترس نشان می‌دهند که اثرات عمده این عوامل در in vitro به افزایش مصرف گلوکز محیطی مربوط می‌شوند (به‌طور خاص به‌وسیله افزایش ورود گلوکز به داخل سلول عضلات اسکلتی). مطالعات متعددی نیز اثر این عوامل بر روی تولید گلوکز داخل سلولی را نشان داده‌اند. در نهایت، این مشکل حل نشده باقی می‌ماند که آیا اثرات پایین گلوکز این ترکیبات به‌صورت مستقیم از طریق فعال کردن گیرنده PPARγ در عضلات اسکلتی اعمل می‌گردد یا به‌صورت غیرمستقیم از طریق اثر بر روی گیرنده PPARγ در بافت چربی و کاهش موثر میزان اسید چرب آزاد در خون به‌دست می‌آید؟ کاهش غلظت اسید چرب آزاد موجب افزایش حساسیت به انسولین می‌گردد و همه اثرات درمانی تیازولیدین دیون‌ها از این طریق به‌دست می‌آید.

■ افزاینده‌های حساسیت به انسولین در درمان

دو عامل تیازولیدین دیونی که در درمان دیابت نوع II پذیرفته شده‌اند، Rosiglitazone و Pioglitazone می‌باشند. این عوامل از ۱۹۹۹ در دسترس عموم قرار گرفتند و به‌صورت تک درمانی و یا درمان توام با سولفونیل اوره یا

جدول ۲ ـ استانداردهای توصیه شده ADA برای کنترل چربی خون* (mg/dl)

تری گلیسرید	HDL		LDL	میزان خطر
	زنان	مردان		
≥۴۰۰	<۴۵	<۳۵	≥۱۳۰	بالا
۲۰۰ ـ ۳۹۹	۴۵ ـ ۵۵	۳۵ ـ ۴۵	۱۰۰ ـ ۱۲۹	حد واسط
<۲۰۰	> ۵۵	> ۴۵	<۱۰۰	پایین

* مطابق استانداردهای درمانی مناسب برای بیماران دیابتی به روز شده است.

مت فرمین برای درمان دیابت نوع II موثر تشخیص داده شده‌اند. Pioglitazone همچنین می‌تواند همراه با انسولین مورد استفاده قرار گیرد. Troglitazone که به‌عنوان اولین عضور این دسته دارویی عرضه گردید، در سال ۱۹۹۷ مورد استفاده قرار گرفت اما به علت گزارش‌هایی مبنی بر ایجاد عوارض و صدمات کبدی شدید در اوایل سال ۲۰۰۰ از بازار دارویی خارج گردید. در مطالعات قبل از عرضه به بازار (Premarketing) دو داروی Rosiglitazone و Pioglitazone میزان حدوث عملکرد غیرطبیعی کبدی مشابه دارونما بوده و به طور مشخص این میزان در مقایسه با Troglitazone بسیار کمتر بود. بر این اساس، عوامل جدید اثرات بالقوه کمتری برای ایجاد عوارض کبدی نسبت به Troglitazone از خود نشان می‌دهند. به‌هر حال، دو گزارش از بروز صدمات کبدی در بیماران دریافت کننده Rosiglitazone وجود دارد، اگر چه این دو گزارش نمی‌تواند دلیل تایید کننده‌ای برای ارتباط بین بروز عارضه و اثر دارو باشد. در هر حال و برای اطمینان بیشتر، کنترل عملکرد کبدی قبل از مصرف و در حین مصرف سال اول هر دو داروی Rosiglitazone و Pioglitazone توصیه می‌گردد.

□ مقدار مصرف

Rosiglitazone به‌صورت قرص‌های ۲، ۴ و ۸ میلی‌گرمی در دسترس می‌باشد. دوز معمول آن ۸mg ـ ۴ در روز است، حداکثر غلظت درمانی یک ساعت پس از تجویز دارو به‌دست می‌آید و نیمه عمر آن نیز ۴ ـ ۳ ساعت می‌باشد. دارو درمانی هنگامی که دارو به‌صورت دو بار در روز تجویز می‌گردد، موثرتر می‌باشد و این معضل ممکن است در نتیجه نیمه عمر کوتاه دارو باشد. فراهمی زیستی دارو تحت تاثیر غذا قرار نمی‌گیرد. Rosiglitazone به طور گسترده‌ای توسط سیستم CYP450 2C8 و میزان کمی هم از طریق سیستم 2C9 به‌عنوان مسیر دیگر (مسیر فرعی) متابولیزه می‌شود. همه متابولیت‌های دارو به‌طور قابل ملاحظه‌ای قدرت اثر کمتری نسبت به داروی اولیه دارند. کاهش دوز در بیماران با نارسایی کلیوی و یا

خودآموزی

حتی آن‌هایی که احتیاج به دیالیز دارند، لازم نیست.

Pioglitazone به‌صورت قرص‌های ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرمی در دسترس می‌باشد. دوز معمول دارو ۳۰ ـ ۱۵ میلی‌گرم یک‌بار در روز است. حداکثر غلظت پلاسمایی، ۲ ـ ۱ ساعت پس از تجویز دارو حاصل می‌گردد. دارو توسط کبد به ۳ متابولیت با فعالیت ضعیف از طریق سیستم‌های 3A4 و 2C8 متابولیزه می‌شود. متوسط نیمه عمر داروی اصلی ۷ ـ ۳ ساعت و برای خود دارو و متابولیت‌های فعال آن در مجموع ۲۴ ـ ۱۶ ساعت می‌باشد. کاهش دوز در بیماران با نارسایی کلیوی لازم نیست. هر دو دارو در موارد حضور بیماری فعال کبدی و هنگامی که سطح ALT سرم بیشتر از ۲/۵ برابر حد طبیعی باشد، منع مصرف دارند. به علت بروز بیماری‌های کبدی با منشا ناشناخته همراه با مصرف Troglitazone، FDA طی سال اول مصرف هر کدام از این عوامل، کنترل هر ۲ ماه یک‌بار عملکرد کبدی را توصیه می‌کند و پس از آن هم کنترل منظم عملکرد کبدی برای اطمینان از عدم بروز عارضه کبدی ضروری است. از آنجایی‌که این عوامل موجب افزایش نگهداری مایعات در بدن می‌گردند، مصرف این داروها در موارد شدید نارسایی احتقانی قلب توصیه نمی‌شود مگر این‌که سودمندی مصرف آن‌ها بر عوارض و خطرات حاصل از مصرف آن‌ها افزون باشد.

■ سقف اثر پایین آورنده قند خون تیازولیدین دیون‌ها

تا به امروز مطالعات مقایسه‌ای مستقیمی برای این عوامل توسط یک گروه خاص انجام نشده است و این مساله را هم باید در نظر داشت که مقایسه اطلاعات به‌دست آمده توسط گروه‌های مختلف نیز به علت احتمال وجود پیش داوری در مورد یک گروه دارویی و یا عوامل خاص درمانی ممکن است زیاد قابل استناد نباشند.

□ درمان تک دارویی

در دو مطالعه شامل گروه دارونما و گروه دریافت کننده داروی Rosiglitazone این نتیجه را به‌دست داد: در طول درمان ۱۶ هفته‌ای با حداکثر دوز دارو (۲ و ۴ میلی‌گرم، دو بار در روز) در مقابل گروه دارونما میزان HbA_{1C}، ۱/۵ درصد کمتر بود. در ۳ مطالعه کنترل شده با دارونما، درمان با Pioglitazone در طول ۲۶ هفته نیز کاهش ۱/۶ درصد گروه دارو گیرنده نسبت به گروه دارونما برای HbA_{1C} مشاهده گردید. مصرف تنهای Pioglitazone و یا Rosiglitazone در دیابت نوع II اثر یکسانی را در کاهش گلوکز خون از خود نشان می‌دهند. میزان شکست درمانی اولیه تیازولیدین دیون‌ها تقریباً ۳۰ ـ ۲۵ درصد می‌باشد که به علت کاهش ترشح انسولین آندوژن و پایین آمدن سطح C–Peptide به کمتر از ۱/۵ngml در بیمارانی است که به دارو درمانی جواب نمی‌دهند. سقف

پی‌در پی ۱۷۴ / ۴۵۰

اثر تیازولیدن دیون ها هنگامی که به تنهایی مصرف می شوند، در کاهش گلوکز خون شاید قابل مقایسه با مصرف توام سولفونیل اوره - مت فرمین باشد، هر چند شروع اثر کاهنده قند خون تیازولیدین دیون ها کمی دیر حادث می شود (حدود ۲ هفته برای شروع اثر و ۳ ماه برای اعمال اثر کامل آن ها زمان لازم است.) اما مهم ترین حسن مصرف این دسته دارویی به تنهایی در آینده می تواند این مساله باشد که تیازولیدین دیون ها در طول مصرف خود به ندرت هیپوگلیسمی ایجاد می کنند بدین دلیل است که موجب افزایش سطح انسولین آندوژن نمی شوند.

□ ترکیب درمانی

اطلاعاتی در زمینه ترکیب درمانی سولفونیل اوره، مت فرمین و همراه با انسولین درمانی وجود دارند.

□ سولفونیل اوره ها

در یک مطالعه چند مرکزی کنترل شده با دارونما، در افرادی که درمان تک دارویی با سولفونیل اوره در آن ها با شکست مواجه شده بود، اضافه کردن Pioglitazone به صورت ۳۰mg برای ۱۶ هفته، میزان HbA_{1c} را ۱/۲ درصد نسبت به حالت پایه کاهش داد ($p<۰/۰۵$). در مطالعه ای مشابه اضافه کردن Rosiglitazone، ۴mg در روز برای ۲۴ هفته به درمان تک دارویی با سولفونیل اوره، HbA_{1c} به ۰/۹ درصد نسبت به حالت پایه کاهش داده شد ($p<۰/۰۰۱$).

□ مت فرمین

اثرات تیازولیدین دیون ها در ترکیب با مت فرمین مشابه حالت قبل می باشند. اضافه کردن Pioglitazone به میزان ۳۰mg در روز به درمان با مت فرمین کاهش ۰/۶ درصدی HbA_{1c} را نسبت به حالت پایه موجب شد ($p<۰/۰۵$). به طور مشابه، هنگامی که Rosiglitazone، ۴ یا ۸ میلی گرمی در روز برای ۲۶ هفته به رژیم درمانی مت فرمین اضافه گردید (۲۵۰۰mg در روز از مت فرمین)، HbA_{1c} به ترتیب، به ۰/۵۶ درصد و ۰/۷۸ درصد نسبت به حالت پایه کاهش یافت ($p<۰/۰۰۱$). هر چند میزان کاهش HbA_{1c} با این ترکیب درمانی نسبت به ترکیب درمانی با سولفونیل اوره کمتر می باشد، به علت فقدان هیپوگلیسمی بالقوه و اثر بالقوه در کاهش خطر بروز بیماری قلبی - عروقی و افزایش فعال سازی سلول های β پانکراس این ترکیب درمانی به طور خاص ترکیب درمانی جذاب و مناسبی می باشد.

□ انسولین

هنگامی که دوز ۱۵ یا ۳۰ میلی گرمی از Pioglitazone به بیماران دیابتی نوع II که به درمان تنها با انسولین (۶۰/۵ واحد در روز) جواب نداده بودند. برای ۱۶ هفته اضافه شد، HbA_{1c}، ۱ درصد و ۱/۲۶ درصد نسبت به حالت پایه کاهش یافت ($p<۰/۰۵$). به علاوه، ۱۶ درصد از بیماران مورد مطالعه که دوز ۳۰mg در روز Pioglitazone را دریافت کرده بودند، میزان دوز

خودآموزی

انسولین معرفی آن‌ها به بیشتر از ۲۵ درصد در پایان مطالعه، کاهش یافت. هنگامی که Rosiglitazone به‌صورت ۴mg دو بار در روز برای مدت ۲۶ هفته به درمان تنها با انسولین اضافه شد، HbA_{1C} به‌طور مشابه با Pioglitazone در حدود ۱/۲ درصد نسبت به حالت پایه کاهش یافت ($p<0/001$) و میزان دوز مصرفی انسولین روزانه در حدود ۹ واحد کاهش داده شد. به‌هر حال، از فوریه ۲۰۰۱ بر اساس اطلاعات داخل بسته‌بندی داروی Rosiglitazone مصرف هم‌زمان این دارو با انسولین به‌علت افزایش حدوث نارسایی احتقانی قلب منع شده است.

■ اثرات غیرقندی تیازولیدین دیون‌ها

Pioglitazone و Rosiglitazone موجب افزایش سطح HDL می‌شوند و Pioglitazone در میزان تری‌گلیسرید کاهش نشان داده است. شواهد نشان می‌دهند که Pioglitazone سطح HDL را تا ۱۹ درصد افزایش و سطح تری‌گلیسرید را بیش از ۱۵ درصد نسبت به حالت اولیه کاهش می‌دهد. شواهد در یک بررسی ۵۲ هفته‌ای بر روی Rosiglitazone یک افزایش متوسط ۱۹ درصدی برای HDL نسبت به حالت اولیه و تغییرات غیرمشخص و متغیر در میزان تری‌گلیسرید را نشان می‌دهند. افزایش در میزان HDL به خوبی در هر دو دارو دیده می‌شود. Pioglitazone یک افزایش نامحسوس در LDL ایجاد می‌کند (قابل تشخیص از دارونما)، در حالی که هر کدام از مطالعات انجام شده بر روی Rosiglitazone در این مقاله افزایش مشخص ۲۵ ـ ۱۰ درصدی در متوسط میزان LDL نسبت به حالت پایه را نشان داده‌اند. اخیراً یک مطالعه، سقف اثر کاهنده چربی خون هر دو دارو را با هم مقایسه کرده است. این مطالعه گزارش کرده است که هم Pioglitazone و هم Rosiglitazone سطح HDL را افزایش دادند اما Pioglitazone افزایش بیشتری را در کل موجب می‌گردد. Pioglitazone میزان تری‌گلیسرید را کاهش و LDL را به میزان کمتری نسبت به Rosiglitazone افزایش می‌دهد. این نتایج با شواهد به‌دست آمده قبلی همخوانی دارد. تا به امروز، این شواهد ارایه شده تنها گزارش‌هایی هستند که بر اساس مطالعات مقایسه‌ای بین این دو عامل ارایه گردیده‌اند، اگر چه امروز ارزیابی‌های طولانی مدت تصادفی در حال انجام می‌باشند.

□ عوارض جانبی

دو عامل تیازولیدین دیونی در دسترس که به‌طور کلی خوب تحمل می‌شوند و سلامت مصرف خوبی دارند، می‌توانند چندین عارضه جانبی، متوسط تا ضعیف با تعداد بروز مشابه با سایر عوامل مصرفی ایجاد نمایند. احتمال بروز ادم همراه با مصرف Rosiglitazone و Pioglitazone بیشتر از حالتی است که دارونما مصرف می‌گردد. مکانیسم بروز این عارضه

نامشخص است اما می‌تواند در نتیجه کاهش هیپرگلیسمی و از دست رفتن اثر اسموتیک حاصل از آن و به علت افزایش حساسیت توبول‌های کلیوی به انسولین و در نتیجه کاهش دیورز، بروز نماید.

آنمی خفیف تا متوسط با مصرف هر دو دارو بروز می‌نماید، در نتیجه کاهش غیرمشخص تقریباً ۴ـ۲ درصدی در میزان هموگلوبولین در ۱۲ـ۴ هفته اول درمان اتفاق می‌افتد و بعد از آن ثابت باقی می‌ماند. مکانیسم بروز این عارضه را به افزایش حجم پلاسما نسبت داده‌اند.

افزایش وزن در یک محدوده متوسطی با مصرف هر دو دارو گزارش شده است، با مصرف Rosiglitazone تنها ۳/۵ـ۱/۲ کیلوگرم در طول ۲۶ هفته، ۲/۸ـ۰/۵ کیلوگرم با مصرف فقط Pioglitazone، افزایش وزن هنگامی‌که Pioglitazone همراه با سولفونیل اوره مصرف می‌گردد و وقتی‌که همراه با انسولین در درمان استفاده می‌شود بیشتر می‌شود. مکانیسم‌های دخیل در افزایش وزن شامل پیشرفت کنترل گلوکز خون و کاهش از دست رفتن کالری از طریق ادرار، ابقای مایعات و اثر بالقوه تحریک تمایز و تفکیک سلول‌های چربی از طریق اثر بر روی PPARγ می‌باشند. اطلاعات گزارش شده در رابطه با این عارضه با مصرف Troglitazone ارایه گردیده است، جایی‌که از معیارهای ویژه‌ای برای اندازه‌گیری میزان چربی کل بدن استفاده شد و MRI برای بررسی میزان توزیع چربی در بدن در ۲۱ بیمار قبل و بعد از مصرف ۱۲ هفته‌ای Troglitazone مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه وزن بدن تغییر محسوسی نکرد اما توزیع چربی در بدن الگوی مناسبی پیدا شد، به طوری‌که کاهش محسوسی در میزان چربی ناحیه شکمی به‌وجود آمد.

□ فشار خون

Troglitazone موجب کاهش فشار خون دیاستولی و سیستولی تا حد متوسطی اما با وسعت محسوسی در چندین مطالعه بالینی گردیده است. از آن‌جایی‌که ارتباط بین فشار خون و مقاومت به انسولین قبلاً آشکار گردیده است این خاصیت کاهنده فشار خون می‌تواند مربوط به اثرات اصلاحی این دارو بر روی مقاومت به انسولین باشد. Rosiglitazone و Pioglitazone نیز بهبودی فشار خون در نمونه حیوانی را از خود نشان داده‌اند.

□ واکنش عروقی

علاوه بر تمایل به بروز فشار خون، بیماران مقاوم به انسولین تغییر محسوسی در میزان واکنش عروقی از خود نشان می‌دهند که این معضل می‌تواند مربوط به نقصان تولید و یا فعال‌سازی نیتریک اکساید به‌وسیله سلول‌های اندوتلیوم عروقی باشد. در تعدادی از مطالعات بالینی با Troglitazoneدیواره داخلی عروق با مصرف دارو به حد طبیعی رسیدند و پاسخ به استیل کولین در عروق کرونر در بیماران دریافت کننده Troglitazone پیشرفت نمود، در

خودآموزی

حالی که با رژیم غذایی یا مصرف سولفونیل اوره بروز نکرد.

□ آترواسکلروز

اطلاعات مربوط به مطالعات in vitro نشان می‌دهند که تیازولیدین دیون‌های مختلف بر روی دوباره‌سازی و گسترش عضلات صاف عروقی تاثیر گذارند. Pioglitazone مهار اثرات انسولین، فاکتور رشد اپی‌درمال و رشد القا شده بر روی سلول‌های عضلات صاف عروقی از طریق سرم (Serum–induced growth) را از خود نشان داده است و Troglitazone موجب مهار سنتز DNA می‌گردد که توسط فاکتورهای رشد مختلف درگیر در پروسه آترواسکلروز القا می‌گردد، را موجب می‌شود. اطلاعات in vivo که با مطالعه‌ای ۶ ماهه بر روی ۱۳۵ نفر بیمار ژاپنی با نوع II دیابت انجام گردید، این یافته‌ها را تایید کرده‌اند، یعنی Troglitazone اثر کاهنده بر روی لایه داخلی کاروتید و ضخامت درونی آن از خود نشان داده است. مطالعه مشابهی نیز در افراد دیابتی نوع II انجام شد که آترواسکلروز در اول مطالعه و ۶ ماه پس از آن متعاقب درمان با Troglitazone (۴۰۰mg در روز)، با هم مقایسه گردیدند. ناحیه لومینال افزایش یافت و ناحیه intimal به‌طور محسوسی در افراد تحت درمان با Troglitazone نسبت به حالت کنترل کاهش یافت. Troglitazone پرولیفراسیون لایه جدید Intimal را پس از شنت‌گذاری کاهش داده و خطر بروز تنگ شدن مجدد عروق را به‌طور بالقوه می‌تواند کاهش دهد.

■ نکاتی که باید توسط داروساز جهت آگاهی بیمار به او گوشزد شود

بیماران باید رژیم غذایی مناسب و ورزش مستمر را همراه با مصرف Pioglitazone یا Rosiglitazone ادامه دهند. افزایش وزن رایج‌ترین عارضه جانبی این عوامل است.

عوارض جانبی رایج با مصرف این داروها ادم و افزایش وزن می‌باشند. این عوارض خفیف تا متوسط بوده و در طول زمان مصرف کاهش می‌یابند. بیماران با پیش‌آگهی ادم باید با دوز پایین گلی‌تازون‌ها درمان را شروع کنند و باید نسبت به علایم و نشانه‌های گسترش تجمع مایعات در بدن شامل ورم پاها و کوتاه شدن زمان تنفس یا نفس نفس زدن آگاه شوند.

بیماران باید هر نشانه‌ای از سمیت کبدی شامل استفراغ یا تهوع بدون دلیل، درد شکمی یا ادرار تیره را گزارش دهند. به بیماران باید همچنین گفته شود که در یک‌سال اول درمان هر ۲ ماه یک‌بار آزمایش خونی انجام دهند تا عملکرد کبدی آن‌ها برای بررسی هر گونه اختلال کنترل گردد.

Pioglitazone و Rosiglitazone می‌توانند بدون توجه به زمان مصرف غذا مصرف شوند.

اگر این داروها همراه با انسولین یا داروهای پایین آورنده قند خون خوراکی مصرف شوند،

بیماران شاید دچار هیپوگلیسمی بالاخص در چند هفته اول درمان شوند. بیماران باید در مورد علایم و نشانه های هیپوگلیسمی آگاه شود. این علایم شامل: ضعف، اغتشاش ذهنی، تعریق، لرز، افزایش ضربان قلب و تاری دید است. بر اهمیت نگهداری منبع قندی سریع الاثر مثل آب میوه یا قرص گلوکز باید تاکید شود تا هنگامی که فرد احساس کاهش قند خون نمود از آن استفاده کند.

بیماران خانم باید آگاه گردند که این عوامل می توانند موجبات اوولاسیون دوباره را فراهم سازند (اگر آن ها اخیراً دچار عدم تخمک گذاری شده باشند). در نتیجه، باید داروی ضد بارداری مناسب را در صورتی که نمی خواهند باردار شوند، مصرف کنند.

■ نتیجه

اطلاعات ارایه شده نشان می دهند که علیرغم طبیعت چندگانه و گسترده دیابت نوع II افزاینده حساسیت انسولین، درمان مناسبی برای همه مراحل دیابت نوع II می باشند. روش های درمانی ممکن برای این عوامل شامل: تک درمانی توام با سولفونیل اوره ها و مت فرمین یا همراه با انسولین (تنها Pioglitazone توسط FDA در این ترکیب درمانی مجاز شناخته شده است.) خواص منحصر به فرد این ترکیبات شامل عدم ایجاد هیپوگلیسمی به صورت تک درمانی، سلامت مصرف در موارد نارسایی کلیوی و تاثیر مثبت آن ها بر روی فراسنج های چربی (البته بیشتر در مورد Pioglitazone) اثر بالقوه برای کاهش صدمات قلبی ـ عروقی و اثر باالقوه افزاینده عملکرد سلول های β پانکراس می باشند.

منبع

Dostou JM. Hinshaw KA Insulin resistance in the management of type 2 diabetes. US Pharmacist. 2001(Aug); 63-71.