فارماکوتراپی دیابت

دکتر مانیا رادفر، دکتر مریم موسوی، دکتر خیراله غلامی
گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ نقش داروساز در درمان بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲

■ الگوریتم‌های جدید درمانی برای کنترل هیپرگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲: نقش آنالوگ‌های انسولین و اینکرتین‌ها

دیابت تیپ ۲ به‌صورت یک اپیدمی در حال رشد درآمده است و از جمله بیماری‌هایی می‌باشد که در حال حاضر به خوبی کنترل نمی‌شود. بیش از ۲۱ میلیون نفر (نزدیک به ۱۰ درصد از جمعیت افراد بالغ ایالات متحده) مبتلا به دیابت می‌باشند. ۵۴ میلیون نفر دیگر نیز که پره دیابت دارند، در معرض خطر ابتلا به دیابت می‌باشند. مگر این که شیوه زندگی خود را به‌صورت قابل ملاحظه‌ای تغییر دهند.

دیابت پنجمین بیماری مرگ‌زا در ایالات متحده است. طبق برآوردهای اخیر هزینه کل افراد مبتلا به دیابت ۱۷۴ میلیارد دلار تخمین زده شده است که ۱۱۶ میلیارد دلار آن صرف مخارج درمانی مازاد می‌گردد. به‌طور متوسط هزینه‌های درمانی افراد مبتلا به دیابت ۲/۳ برابر افراد دیگر می‌باشد.

■ الگوریتم درمانی ADA / EASD

الگوریتم‌های کنترل هیپرگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، کمک به استاندارد نمودن درمان می‌نمایند. این الگوریتم‌ها مبتنی بر شواهد و

یا نظر صاحب‌نظران می‌باشد. این الگوریتم‌ها ارایه کننده بهترین روش درمانی می‌باشند که در نهایت با توجه به وضعیت بالینی بیمار، به‌صورت فردی تصمیم‌گیری درمانی صورت می‌پذیرد.

بیشتر پیشنهادات اخیر انجمن دیابت آمریکا / انجمن اروپایی مطالعات دیابت (ADA/EASD) و نیز کالج اندوکرینولوژی آمریکا و انجمن اندوکرینولوژیست‌های بالینی آمریکا (ACG/AAcE) بر پایه شعار «درمان تا رسیدن به موفقیت» و دستیابی به اهداف درمانی (عموما $A_1C<7\%$) طی ۲ تا ۳ ماه می‌باشد. در نتیجه، توصیه به کنترل دقیق‌تر قند خون در ابتدای درمان جهت بهبود سطح A_1C می‌شود و در این راستا درمان چند دارویی نیز به‌کار می‌رود.

مقادیر هدف تعیین شده توسط ADA و AACE/ACE برای A_1C (تعیین کننده میزان کنترل قند در سه ماه گذشته)، قند پلاسمایی در حالت ناشتا (نماینده میزان تولید قند در حالت پایه) و قند پس از غذا (قند ناشی از مصرف کربوهیدرات) در جدول (۱) آورده شده است.

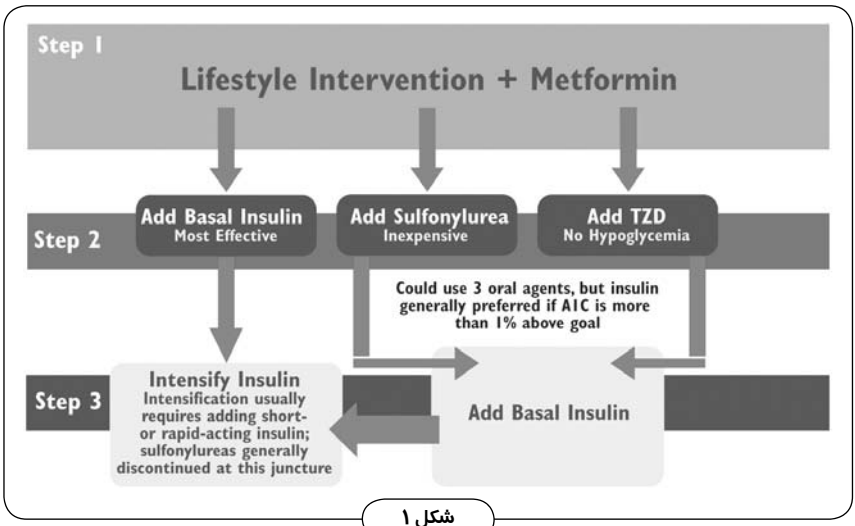
اگرچه رژیم غذایی و فعالیت بدنی از اجزای اصلی مراقبت از بیماران مبتلا به دیابت هستند، لیکن میزان بالای افزایش مجدد وزن، نقش تغییرات شیوه زندگی در کنترل موثر و طولانی مدت قند خون را محدود نموده است.

رضایت‌بخش‌ترین نتایج در مطالعات طولانی مدت کاهش وزن مربوط به بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ می‌باشد که تحت عمل جراحی bariatric قرار گرفته‌اند اما این انتخاب در دسترس بیشتر بیماران نمی‌باشد. به همین دلیل، ویژگی بارز الگوریتم درمانی که در شکل (۱) خلاصه شده است، شروع دارودرمانی از بدو تشخیص در کنار تغییرات شیوه زندگی می‌باشد.

بنابراین، گام اول درمان، اصلاح رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی به همراه مصرف مت‌فورمین می‌باشد. اثر اصلی مت‌فورمین کاهش تولید گلوکز

	ADA	AACE
A1C level	<7%*	≤6.5%
Fasting/preprandial glucose (mg/dL)	70–130	≤110
Postprandial glucose (mg/dL)	<180	≤140

جدول ۱



شکل ۱

از کبد و کاهش قند خون ناشتا می‌باشد. تک درمانی با مت‌فورمین به‌طور متوسط باعث کاهش سطح A_1C به میزان ۱/۵ درصد می‌شود. این دارو عموما به خوبی تحمل می‌شود و از شایع‌ترین عوارض آن مشکلات گوارشی می‌باشند.

اسیدوز لاکتیک از عوارض نادر (کمتر از یک مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ بیمار) اما تهدیدکننده حیات می‌باشد (عملکرد کلیوی بیمار باید مورد توجه قرار گیرد). مت‌فورمین می‌تواند باعث کاهش وزن گردد و به همین دلیل معمولاً به همراه انسولین جهت تقلیل میزان افزایش وزن ناشی از مصرف انسولین به‌کار می‌رود.

مت‌فورمین معمولاً با دوز کم، ۵۰۰mg یک یا دو بار در روز همراه صبحانه یا شام شروع می‌شود. در صورتی‌که بعد از ۵ تا ۷ روز عوارض گوارشی دارو بروز نکرد، دوز دارو را می‌توان به ۸۵۰ یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم قبل از صبحانه و شام افزایش داد. حداکثر دوز موثر دارو معمولاً ۸۵۰mg دو بار در روز می‌باشد ولی تا دوز ۳g در روز، اثربخشی بیشتر دیده شده است.

ممکن است با افزایش دوز دارو عوارض جانبی بروز نماید که در این صورت می‌توان دوز دارو را به مقدار مورد تحمل قبلی برگرداند.

معمولاً به علت هزینه کمتر، نوع ژنریک مت‌فورمین به‌عنوان انتخاب اول درمانی درنظر گرفته می‌شود. با این حال فرمولاسیون‌های طولانی اثر آن نیز که می‌توان به‌صورت یک بار در روز تجویز نمود، در دسترس قرار دارند.

در صورتی‌که با افزایش دوز مت‌فورمین به حداکثر دوز قابل تحمل، طی ۲ تا ۳ ماه به هدف درمانی مورد نظر نرسیم ($A_1C<7\%$)، توصیه به ترکیب درمانی می‌شود (جدول ۲).

یکی از مشکلات در درمان دیابت و سایر بیماری‌های مزمن (از جمله پرفشارخونی و

دیس‌لیپیدمی)، داشتن دانش کافی اما عدم به‌کارگیری آن می‌باشد که خود به عدم کنترل بیماری و بروز مشکلات ناشی از آن منجر می‌گردد.

صرف‌نظر از نوع درمان به‌کار رفته، در بیمارانی که به اهداف درمانی مورد نظر نرسیده‌ایم باید به تنظیم رژیم درمانی ادامه دهیم. بهتر است به جای استفاده از یک روش گام به گام و آهسته که احتمال شکست دارد، تا رسیدن به موفقیت، درمان را ادامه دهیم. این نکته بسیار حائز اهمیت است، زیرا دیابت ماهیت پیشرونده داشته و با افزایش مقاومت به انسولین و کاهش ترشح آن در زمان همراه است. بنابراین، همان‌گونه که بیماری پیشرفت می‌نماید درمان نیز باید پیشرفته‌تر شود.

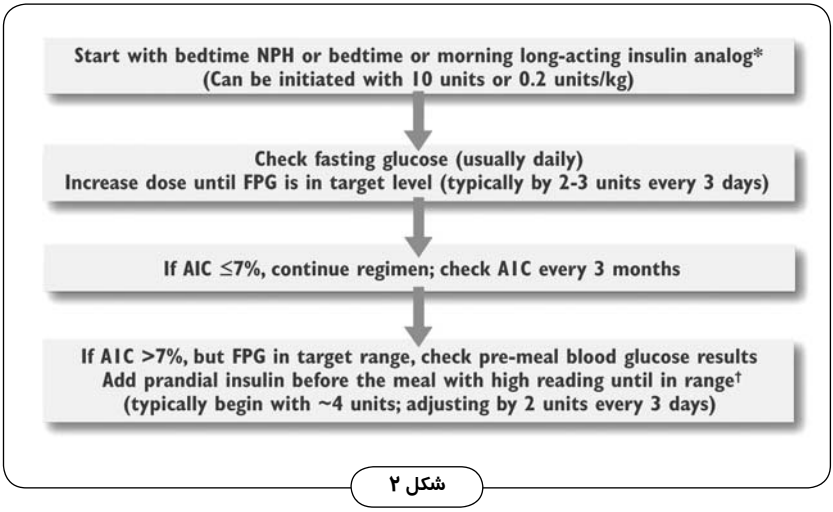
به همین دلیل توصیه به استفاده سریع‌تر از درمان‌های ترکیبی، با تجویز انسولین پایه یا اضافه کردن یک داروی خوراکی دیگر مانند سولفونیل اوره یا تیازولیدین دیون (TZD) می‌گردد. در صورتی‌که با مصرف دو داروی خوراکی به اهداف درمانی مورد نظر نرسیم، داروی خوراکی سوم اضافه خواهد شد. هرچند، در صورتی که A_1C بیمار بیش از ۱ درصد بالاتر از مقادیر هدف باشد، دستیابی به A_1C هدف با این روش محتمل نمی‌باشد.

داروهای خوراکی به‌صورت تیپیک A_1C را به میزان ۰/۵ یا ۱/۵ درصد کاهش می‌دهند. بنابراین در این حالت انسولین می‌تواند مناسب‌ترین انتخاب باشد.

انسولین به‌صورت گسترده‌ای در بالین به‌کار

Interventions	Expected Decrease in A1C Level (%)*	Comments
Insulin	1.5–2.5	No dose limit, inexpensive, most clinical experience (no real limit in lowering of A1C) Disadvantages: injections, monitoring, hypoglycemia, weight gain†
Sulfonylureas (SUs)	1.5	Weight gain, hypoglycemia‡
Thiazolidinediones (TZDs)	0.5–1.4	Fluid retention, weight gain Cannot be used in patients with NYHA Class III or IV congestive heart failure

جدول ۲



شکل ۲

رفته است. انسولین اختلال فیزیولوژیکی عمده‌ای را که در دیابت رخ می‌دهد، جبران می‌نماید و منع مصرفی نیز ندارد. در مواردی که سطح A_1C خیلی بالا باشد (>۱۰٪)، انسولین اولین انتخاب جهت غلبه بر مسمومیت با گلوکز است.

انسولین را می‌توان در هر زمانی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به کار برد و نباید آن را به‌عنوان آخرین خط درمان این بیماری در نظر گرفت.

دوز شروع مصرف و نحوه تنظیم دوز انسولین در شکل (۲) آورده شده است.

در شروع معمولاً از انسولین پایه با دوز حدود ۱۰ واحد و ترجیحاً از آنالوگ‌های انسولین استفاده می‌شود. آنالوگ‌های انسولین در مقایسه با NPH تطابق بیشتری با الگوی فیزیولوژیک بدن دارند.

دوز نهایی می‌تواند به‌صورت قابل توجهی بالاتر از این مقدار باشد چرا که بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ معمولاً دوز انسولین بالاتری در مقایسه با تیپ یک احتیاج دارند. به‌عنوان مثال در انتهای مطالعه Treat to Target، دوز نهایی انسولین در بیمارانی که انسولین گلارژین (همراه یا بدون داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون) دریافت می‌نمودند به ۴۷ واحد رسید. دوز انسولین را باید تا زمان رسیدن به FPG و A_1C هدف افزایش داد. سطح A_1C بیمار تا رسیدن به ثبات درمانی، باید هر سه ماه یک‌بار و پس از آن حداقل یک‌بار در سال ارزیابی گردد.

در صورتی‌که انسولین پایه و مت‌فورمین موثر نبودند، می‌توان انسولین درمانی را با اضافه نمودن انسولین سریع‌الاثر و یا تغییر با آنالوگ‌های از پیش مخلوط‌شده انسولین، تقویت نمود. بدین ترتیب در

هر دو استراتژی انسولین پایه و پس از غذا پوشش داده می‌شود.

در صورتی‌که سطح A_1C بالاتر از مقادیر هدف باشد ولی سطح FPG در محدوده مورد نظر (<۱۲۰mg/dl) باشد، باید سطح قند پس از غذا (PPG) بیمار ارزیابی گردد.

همان‌گونه که توسط Monnier نشان داده شده هرقدر A_1C بیمار به مقادیر هدف نزدیک‌تر باشد PPG نقش برجسته تری در تعیین سطح A_1C خواهد داشت. در سطوح بالای A_1C، FPG نقش مهم‌تری ایفا می‌نماید. این امر می‌تواند توجیه کننده توصیه به تنظیم قند خون ناشتا در افرادی که قند خون کنترل نشده دارند، در ابتدای درمان باشد. در انتهای مسیر تجویز انسولین به‌صورت پایه ـ بولوس همراه یا بدون مت‌فورمین و یک TZD می‌باشد.

در طی زمان به علت از کار افتادن سلول‌های بتا اثربخشی سولفونیل اوره‌ها از بین می‌رود.

از مزایای الگوریتم درمانی ADA/EASD سادگی نسبی آن می‌باشد. از معایب آن عدم تفکیک درمان بر اساس سطوح A_1C و عدم هدف‌گذاری برای PPG تا مراحل بعدی می‌باشد.

نکته قابل توجه در الگوریتم ۲۰۰۶ عدم استفاده از داروهای جدیدتر نظیر آنالوگ‌های (GLP-1) glucagon-like peptide-1، مهارکننده‌های

Initial A1C Level (%)	Target Inter-vention	Intervention (With Continuous Titration of Therapy for 2–3 months)	If A1C goal is not achieved
		Combination therapy with ≥1 of following:	Intensify lifestyle modification and:
7–8	PPG and FPG	Metformin, TZD, SU, DPP-4 inhibitor (i.e., sitagliptin), glinides, alpha-glucosidase inhibitors (alternatives include: prandial insulin, premixed insulin, basal insulin analogs)	Intensify or combine Rx, including incretin mimetic with SU, TZD, and/or metformin
8–9	FPG and PPG	Metformin, TZD, SU, DPP-4 inhibitor (i.e., sitagliptin), basal insulin analog, prandial insulin, premixed insulin, NPH insulin, other approved combinations	Intensify or combine Rx, including prandial insulin, incretin mimetic, or amylin analog (with prandial insulin)
9–10	FPG and PPG	Metformin, TZD , SU, basal insulin analog, glinides	Initiate or intensify insulin therapy or add incretin mimetic

جدول ۳

Initial A1C Level (%)	Current Therapy	Intervention (With Continuous Titration of Therapy for 2–3 Months)
6.5–8.5	Monotherapy	*Start Combination Therapy, e.g.:* Metformin + SU or glinide Metformin + TZD or AGI TZD + SU DPP-4 + metformin DPP-4 + TZD Incretin mimetic + metformin and/or SU Incretin mimetic + metformin and/or TZD Basal or premixed insulin preparations Amylin analog with prandial insulin Other approved combinations including approved oral agents with insulin
6.5–8.5	Combination therapy	*Maximize Combination Therapy;* *Maximize Insulin Therapy:* If elevated FPG, add or increase basal insulin If elevated PPG, add or increase prandial insulin If elevated FPG and PPG, add or intensify basal + prandial or premixed insulin therapy (Combine with approved oral agents) Amylin analog with prandial insulin Add incretin mimetic to patients on SU, TZD, and/or metformin
>8.5	Monotherapy or combination therapy	Basal + prandial insulin Premixed insulin preparations (Combine with approved oral agents)

جدول ٤

dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) و Pramlinitide می‌باشد. این داروها به دلیل اثربخشی کمتر در کاهش سطح گلوکز، محدود بودن داده‌های بالینی و یا هزینه نسبتاً بالای آن‌ها در نظر گرفته نشدند ولی این داروها در مسیر درمانی ACE/AACE نقش برجسته‌تری دارند.

■ روش درمانی ACE/AACE

ACE و AACE نقشه درمانی برای بیماران مبتلا به دیابت تهیه نموده اند تا در راهنمای رسیدن به A_1C هدف توصیه شده توسط آن‌ها (≤6.5%) باشد.

در این راستا سه مسیر مشخص شده است: اولی برای درمان بیمارانی است که تاکنون درمان دارویی دریافت نکرده‌اند. دومی برای درمان بیمارانی است که به A_1C هدف نرسیده‌اند و سومی بیشتر تاکید به پیشگیری از دیابت دارد. در این مقاله خلاصه‌ای از دو مسیر اول آورده شده است (جداول ۳ و ۴).

این مسیرهای درمانی بر اساس سطح A_1C بیمار (در افرادی که تاکنون درمان دارویی دریافت نکرده‌اند و یا بیمارانی که تحت درمان هستند) رژیم درمانی وی را مشخص می‌کنند. تاکید آن‌ها بر تقویت دارودرمانی در صورت عدم دستیابی

به A_1C هدف در فاصله زمانی سه ماه می‌باشد. علاوه بر این به اهمیت کنترل هیپرگلیسمی ناشی از مصرف غذا در محدوده‌های پایین‌تر A_1C نیز تاکید شده است.

مشابه گایدلاین ADA/EASD، این مسیرهای درمانی در بیمارانی که سطح A_1C آن‌ها بالاتر از ۷ درصد است، توصیه به تغییر در شیوه زندگی و ترکیب درمانی می‌کنند.

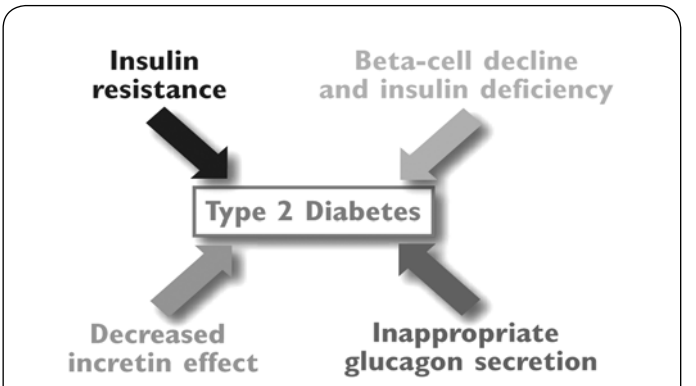
در حال حاضر ACE/AACE سطح A_1C هدف را کمتر یا برابر با ۵/۶ درصد تعیین نموده‌اند و در محدوده ۶ تا ۷ درصد، توصیه در درمان تک دارویی می‌شود و داروهای ارجح در این مرحله مت‌فورمین TZD، مهارکننده آلفا گلیکوزیداز و یا مهارکننده DDP-4 می‌باشد. در بیمارانی که با سطوح A_1C بالاتر از ۱۰ درصد مراجعه می‌کنند، انسولین حداقل در ابتدای درمان تجویز می‌گردد.

مسیر درمانی AACE در سطح مشخصی از A_1C انتخاب‌های درمانی مختلفی را پیشنهاد می‌دهد و در نتیجه فرصت برای درمان دیابت بر اساس شرایط بیمار و بیماری‌های همزمان فرد ایجاد می‌گردد.

■ داروهای جدید

پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ در شکل (۳) نشان داده شده است که شامل مقاومت به انسولین (معمولاً در ابتدای روند بیماری دیده می‌شود) و اختلال پیشرونده عمل‌کرد سلول‌های بتا (در نهایت منجر به مصرف انسولین اگزوژن می‌شود) می‌باشد. از اختلالات دیگر که تا این اواخر درمان دارویی اختصاصی آن وجود نداشت، کاهش اثر اینکرتین (کاهش پاسخ به گلوکز خوراکی) و ترشح نامناسب گلوکاگون می‌باشد.

داروهای جدید از جمله مقلدهای اینکرتین و مهارکننده‌های DPP-4 به عنوان انتخاب‌های جدید درمانی وارد عرصه بالین شده اند.



شکل ۳

GLP-1 از اینکرتین هورمون‌ها می‌باشد که از دستگاه گوارش ترشح شده و باعث تحریک ترشح انسولین و مهار ترشح گلوکاگون، افزایش زمان تخلیه معده و کاهش اشتها و میزان مصرف غذا می‌گردد.

عوامل دارویی جهت تقویت عملکرد اینکرتین شامل آگونیست‌های گیرنده GLP-1 که در مقابل تخریب مقاوم هستند (مقلدهای اینکرتین) و مهارکننده‌های فعالیت آنزیم DPP-4 می‌باشند.

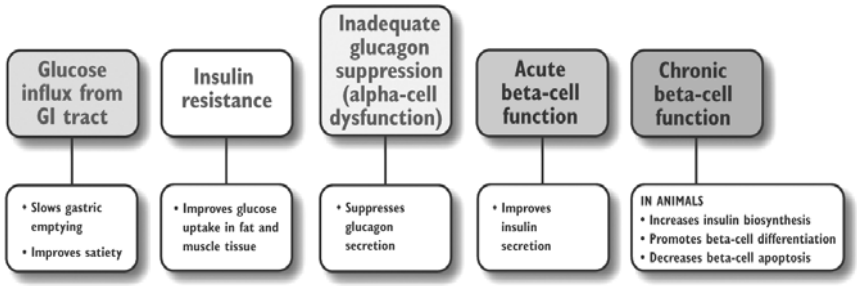
با ورود اگونیست‌های GLP-1 (از جمله exenatide و liraglutide) و مهارکننده‌های Dpp-4 (از جمله sitagliptin و vidagliptin) داروهایی با مکانیسم اثر متفاوت و اثر چندجانبه بر گلوکز پلاسمایی و تاثیر بارز بر PPG در دسترس قرار گرفتند.

اثرات گوناگون GLP-1 بر هیپرگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در شکل (۴) نشان داده شده است.

از اثرات بالقوه اینکرتین‌ها بهبود عملکرد سلول‌های بتا و یا مهار آپوپتوزیس آن‌ها می‌باشد. هرچند که اثرات بالینی قابل ملاحظه ناشی از آن هنوز در انسان مشخص نشده است.

اگونیست‌های GLP-1 اثر عمده خود را از طریق تعدیل در افزایش PPG و بهبود آن اعمال می‌نماید. این اثرات به واسطه تحریک ترشح انسولین به‌صورت وابسته به سطح گلوکز صورت می‌گیرد. همچنین افزایش سطح گلوکاگون که معمولاً در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دیده می‌شود، نیز مهار می‌گردد. کارآزمایی‌های بالینی با آنالوگ‌های GLP-1، exenatide و Liraglutide بهبود کنترل قند خون که در ارتباط با کاهش وزن بوده را نشان داده اند.

کاهش پایدار سطوح A_1C در کنار کاهش وزن پیشرونده و تعدیل عوامل خطر قلبی ـ عروقی



شکل ٤

(پروفایل چربی و فشار خون) مشاهده شده است.

هنگامی که این داروها به‌صورت ترکیب درمانی در کنار داروهای خوراکی ضددیابت استفاده شده‌اند با هدف قرار دادن PPG، بیماران بیشتری به مقادیر مورد نظر رسیده اند. به نظر می‌رسد که این عوامل باعث حفظ حساسیت سلول‌های آلفا و بتا شده و آزادسازی گلوکز اندوژن را کاهش می‌دهند. Ex-enatide تنها آنالوگ GLP-1 می‌باشد که در حال حاضر در دسترس بوده و به‌صورت تزریق زیرجلدی دوبار در روز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

Exenatide ترشح گلوکاگون را مهار نموده و سرعت تخلیه معده را کاهش می‌دهد ولی هیپوگلیسمی ایجاد نمی کند. فرآورده آهسته رهش آن (Long-acting release, LAR) که به‌صورت یک بار در هفته مصرف می‌شود، تحت مطالعات بالینی می‌باشد.

آنالوگ در دست تحقیق دیگر از GLP-1، داروی Liraglutide می‌باشد که به‌صورت یک بار در روز مصرف شده و باعث کاهش وزن می‌گردد. Lira-glutide در مرحله سوم کارآزمایی بالینی جهت درمان دیابت و مرحله دوم کارآزمایی بالینی جهت درمان چاقی می‌باشد.

شایع‌ترین عارضه جانبی اگونیست‌های گیرنده GLP-1 تهوع خفیف بوده که با ادامه مصرف دارو کاهش می‌یابد. عوارض گوارشی، علت کاهش وزن ناشی از مصرف این عوامل نمی باشد. عوارض جانبی را می‌توان با کاهش دوز دارو و مصرف آن قبل از غذا کاهش داد.

مهار DPP-4 مانع از غیرفعال شدن GLP-1 و افزایش سطح شکل فعال آن می‌گردد.

مهارکننده‌های DPP-4 باعث حفظ سطوح (GIP) glucose-dependent insulinotropic peptide نیز می‌گردند. این اثرات باعث افزایش ترشح انسولین و کاهش ترشح گلوکاگون و در نهایت، کاهش سطح گلوکز می‌گردد.

در حال حاضر داروهای متعدد مهارکننده DPP-4 در دست تحقیق می‌باشند. اکثر تجارب بالینی مربوط به داروی Sitagliptin می‌باشد که دارای تاییدیه FDA بوده و در بازار دارویی موجود می‌باشد.

پرونده دو داروی vildagliptin و alogliptin نیز تحت عنوان داروهای جدید، جهت بررسی به سازمان غذا و داروی آمریکا ارسال شده است.

این داروها به شکل خوراکی فعال بوده و مدت اثر آن‌ها طولانی می‌باشد و در نتیجه، امکان مصرف یک بار در روز آن‌ها فراهم شده است.

هنگامی که sitagliptin و vildagliptin به‌صورت تک‌درمانی و یا ترکیب درمانی با مت‌فورمین و TZDها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده می‌شوند، باعث بهبود کنترل متابولیکی بیماران می‌گردند. در مطالعاتی که از مهارکننده‌های DPP-4 تا مدت ۵۲ هفته استفاده شده است، کاهش حدود ۱ درصد در سطح A_1C دیده شده است.

مهارکننده‌های DPP-4 داروهایی ایمن بوده و به خوبی تحمل می‌شوند. خطر هیپوگلیسمی با این عوامل حداقل بوده و اثری بر روی وزن ندارند.

Pramlintide آنالوگ آمیلین می‌باشد و در بیمارانی که همراه وعده‌های غذایی خود انسولین مصرف نموده اما به کنترل مناسبی دست نیافته‌اند استفاده می‌گردد. این دارو باعث کاهش اشتها شده و سطح A_1C را کاهش می‌دهد. شایع‌ترین عارضه

آن گوارشی بوده که با ادامه مصرف دارو کاهش می‌یابد.

خلاصه‌ای از داروهای جدید در جدول (۵) آورده شده است که شامل دسته دارویی، مکانیسم اثر اثرات بالینی و موارد مصرف آن‌ها می‌باشد.

■ جمع‌بندی

دستورالعمل‌ها و الگوریتم‌های درمانی حاضر بر دستیابی و حفظ مقادیر قند خون هدف تاکید دارند. توصیه به شروع درمان با اصلاح شیوه زندگی و تجویز مت‌فورمین می‌گردد. در مواردی که به مقادیر قند خون هدف نرسیده‌ایم و یا حفظ نشده است اضافه نمودن سریع داروها و تغییر به رژیم‌های درمانی جدید توصیه می‌گردد.

همچنین اضافه نمودن سریع انسولین به رژیم درمانی بیمار در مواردی که به مقادیر قند خون هدف نرسیده‌ایم، توصیه می‌گردد.

اینکرتین درمانی، شامل مقلدهای اینکرتین و مهارکننده‌های متابولیسم GLP-1 از پیشرفت‌های اخیر در درمان بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد. تجربیات بیشتر با این داروها باعث مشخص شدن جایگاه این داروها در درمان می‌گردد. داروهای دیگری از این خانواده نیز در دست تحقیق می‌باشند.

Class	Example Agents	Mechanism of Action	Clinical Use
GLP-1 analogs	Exenatide Extended-Release Exenatide* Liraglutide*	Enhances glucose-dependent insulin secretion Suppresses inappropriate glucagon secretion Promotes satiety, leading to reduction of food intake Regulates the rate of gastric emptying, limiting PPG excursions	Used in combination with other drugs (e.g., metformin ± TZD; metformin ± SU) to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes who have not achieved adequate glycemic control Reduces PPG and FPG (A1C reductions of ~1%) Associated with weight loss Currently approved agent is injected twice daily, associated with nausea
DPP-4 inhibitors	Sitagliptin (also available in combination with metformin) Vildagliptin* Alogliptin*	Slows gastric emptying Stimulates the production of insulin in response to a meal	Can be used as monotherapy or with metformin or a TZD (has not been studied for use in combination with insulin) Reduces PPG and FPG (A1C reductions of 0.5%–0.8%) No weight gain
Amylin analogs	Pramlintide	Slows rate of intestinal glucose absorption Reduces glucose production by inhibiting glucagon Increases satiety	Used in combination with other drugs for patients with type 1 or insulin requiring type 2 diabetes who have uncontrolled blood glucose levels despite maximal therapy with other drugs

جدول ۵

منابع

1. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet. 2005. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet05.htm. Accessed February 26, 2008.

2. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care. 2008;31:1-20.

3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2006;29:1963-1972.

4. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Available at: http://www.aace.com/meetings/consensus/odimplementation/roadmap.pdf. Accessed February 14, 2008.

5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008. Diabetes Care. 2008;31:S12-S54.

6. AACE diabetes mellitus guidelines. Endocr Pract. 2007;13(suppl 1):3–68.

7. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26:3080-3086.

8. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1C. Diabetes Care. 2003;26:881-885.

9. Jellinger PS, Lebovitz HE, Davidson JA; ACE/AACE Outpatient Glycemic Control Implementation Task Force. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Nathan et al. Diabetes Care. 2007;30:e16-e17.

10. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003;26:2929-2940.

11. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;298:194-206.

12. Cohen A, Horton ES. Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control. Curr Med Res Opin. 2007;23:905-917.

13. Buse JB, Henry RR, Han J, et al, for the Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2628-2635.

14. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care. 2005;28:1083-1091.

15. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:1092-1100.

16. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2006;8:419-428.

17. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX; Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. Diabet Med. 2005;22:1016-1023.

18. Harder H, Nielsen L, Tu DT, et al. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1915-1921.

19. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients

منابع

with type 2 diabetes after oncedaily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. Diabetes Care. 2004;27:1335-1342.

20. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R; NN2211-1499 Study Group. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114:417-423.

21. Vilsboll T. Liraglutide: a once-daily GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Investig Drugs. 2007;16:231-237.

22. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1608-1610.

23. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alphaand beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2004;53:1187-1194.

24. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. Diabetes. 2003;52:1786-1791.

25. Mari A, Degn K, Brock B, et al. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on beta-cell function in normal living conditions. Diabetes Care. 2007;30:2032-2033.

26. Ahrén B. DPP-4 inhibitors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:517-533.

27. Boyle PJ, Freeman JS. Application of incretin mimetics and dipeptidyl peptidase IV inhibitors in managing type 2 diabetes mellitus. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(suppl):S10-S16.