

استانداردهای مراقبت‌های بهداشتی در دیابت

دکتر مجتبی سرکندی

روی می‌دهد، در حالی که هزینه‌های عمده شامل خدمات مراقبت‌های بیمارستان و سرپایی می‌باشند. ثبات در مراقبت‌های پزشکی می‌تواند کلیه مراجعه‌های اورژانسی، بستری شدن و سایر وقایع ناشی از داروهای نامناسب و هزینه‌های پزشکی را کاهش دهد.

این مقاله خلاصه‌ای از پروتکل مراقبت‌های بهداشتی انجمن دیابت آمریکا (ADA) در سال ۲۰۱۷ و مقاله‌هایی در زمینه‌های دارودرمانی می‌باشد که برای پزشکان و داروسازان مورد نیاز است.

انجمن دیابت آمریکا از سیستم درجه‌بندی

به‌طور کلی، دیابت می‌تواند منجر به عوارض گوناگونی شود و خطر کلی مرگ را افزایش دهد. عوارض احتمالی شامل حمله قلبی، سکته مغزی، نارسایی کلیه، قطع پا، نابینایی و آسیب عصبی می‌باشند. دیابت کنترل نشده در دوران بارداری خطر ابتلا به مرگ جنین و سایر عوارض را نیز افزایش می‌دهد.

دیابت و عوارض آن باعث زیان اقتصادی در افراد مبتلا به دیابت و خانواده‌های آن‌ها و همچنین به سیستم‌های بهداشتی و اقتصاد ملی می‌شود که این امر از طریق هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم پزشکی، از دست دادن کار و دستمزد

می‌شود.)
 ۲- دیابت نوع ۲ (به دلیل از دست رفتن پیشرونده ترشح انسولین سلول β اغلب در پس زمینه مقاومت به انسولین)
 ۳- دیابت حاملگی دیابت (GDM) (دیابت تشخیص داده در سه ماهه دوم یا سوم بارداری که به وضوح دیابت آشکار قبل از بارداری نیست).
 ۴- سایر انواع خاص، از جمله اشکال تک‌ژنی دیابت

■ آزمون‌های تشخیصی برای دیابت

دیابت ممکن است بر اساس معیارهای قندخون یا قندخون ناشتا (FPG) و یا میزان قندخون ۲ ساعته پس از آزمون تحمل ۷۵ گرم گلوکز خوراکی (OGTT) یا A1C (جدول ۱) تشخیص داده شود. از همین آزمون‌ها برای غربالگری و تشخیص

A، B، C و E برای نشان دادن سطح شواهد حمایت‌کننده توصیه‌ها استفاده می‌کند.
 A شواهد روشن از کارآزمایی‌های بالینی خوب هدایت شده، تصادفی و کنترل شده قابل تعمیم که از قدرت کافی برخوردار هستند.
 B شواهد حمایت‌کننده از مطالعه‌های کوهورت خوب هدایت شده
 C شواهد حمایت‌کننده از مطالعه‌های کنترل شده ضعیف یا کنترل نشده
 E اجماع کارشناسی یا تجربه بالینی

■ طبقه‌بندی و تشخیص دیابت

دیابت را می‌توان به دسته‌های کلی زیر طبقه‌بندی کرد:
 ۱- دیابت نوع ۱ (به‌علت تخریب خود ایمنی سلول β ، معمولاً منجر به کمبود مطلق انسولین

جدول ۱ معیارهای تشخیص دیابت	
توضیحات	معیار
ناشتا به‌عنوان عدم مصرف کالری برای حداقل ۸ ساعت تعریف می‌شود.	FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
این آزمایش باید همان‌گونه که توسط سازمان بهداشت جهانی بیان شده و با استفاده یک بار قند حاوی ۷۵ گرم گلوکز بی‌آب حل شده در آب انجام گیرد.	2-h plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT
این آزمایش باید در آزمایشگاهی با استفاده از روشی که NGSP برای کنترل دیابت و روش کار آزمایشی عوارض گواهی و استاندارد کرده، صورت پذیرد.	A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol)
در یک بیمار با علائم کلاسیک هیپرگلیسمی و بحران قندخون بالا	a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
* در صورت عدم وجود هیپرگلیسمی صریح، نتایج باید توسط آزمایش مجدد تأیید شوند.	

دیابت و افراد مبتلا به پیش دیابت استفاده می شود (جدول ۲). پیش دیابت به عنوان قندخون ناشتا به میزان ۱۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرم / دسی لیتر (۶/۹-۵/۶ میلی مول بر لیتر)، OGTT به میزان ۱۹۹-۱۴۴ میلی گرم / دسی لیتر (۷/۸-۷/۸ میلی مول بر لیتر) یا A1C به میزان ۵/۷-۶/۴ درصد (۳۹-۴۷ میلی مول / مول) تعریف می گردد.

■ **دیابت نوع ۲ و پیش دیابت**

□ **توصیه ها**

✧ غربالگری برای ارزیابی پیش دیابت و خطر ابتلا به دیابت در آینده با یک ارزیابی رسمی از عوامل خطر و یا ابزار معتبر باید در افراد بالغ بدون

جدول ۲ معیارهای آزمون دیابت یا پیش دیابت در افراد بدون علامت	
اختلال قندخون ناشتا در آزمون قبلی اختلال تحمل گلوکز و یا دچار اختلال قندخون ناشتا در آزمون قبلی	
بستگان درجه اول مبتلا به دیابت	
نژاد / قومیت با سابقه خطر بالا (به عنوان مثال: آفریقایی آمریکایی، لاتین، بومی آمریکا، آمریکایی آسیایی، اهل جزایر اقیانوس آرام)	
زنانی که برایشان ابتلا به GDM تشخیص داده شده بود.	
سابقه CVD	۱- آزمون باید در بزرگسالان با اضافه وزن یا چاقی (BMI ≥ 25 kg/m ² و یا مساوی یا بیشتر از ۲۳ در آمریکایی های آسیایی) و یک یا بیشتر از عوامل خطر روبه رو در نظر گرفت.
سطح کلسترول HDL کمتر از ۳۵ میلی گرم / دسی لیتر (۰/۹۰ میلی مول بر لیتر) و یا سطح تری گلیسرید بیش از ۲۵۰ میلی گرم / دسی لیتر (۲/۸۲ میلی مول بر لیتر)	
زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک	
عدم فعالیت فیزیکی	
سایر شرایط بالینی مرتبط با مقاومت به انسولین (به عنوان مثال: چاقی شدید، آکانتوز نیگریکانس)	
۲- برای تمام بیماران، آزمون باید در سن ۴۵ سالگی شروع شود.	
۳- اگر نتایج طبیعی باشند، آزمون باید در فواصل حداقل ۳ سال تکرار شوند، با در نظر گرفتن آزمون های بیشتر با توجه به نتایج اولیه (به عنوان مثال کسانی، که مبتلا به پیش دیابت هستند، باید سالانه آزمایش شوند) و وضعیت خطر	

جدول ۳ ارجاع‌ها برای مراقبت درمانی اولیه
چشم پزشک برای معاینه چشم به صورت سالانه
تنظیم خانواده برای زنان در سن باروری
متخصص تغذیه برای تغذیه درمانی (MNT)
آموزش خود مدیریتی دیابت (DSME) و پشتیبانی خود مدیریتی دیابت (DSMS)
دندانپزشک برای بررسی جامع دندان و لثه
روانپزشک، در صورت لزوم

توصیه شود (به‌عنوان مثال، واکسن و غربالگری سرطان)، مشاوره ترک سیگار کشیدن، مراقبت‌های چشم پزشکی، دندان پزشکی و پا انجام گیرد. پزشکان باید اطمینان یابند که افراد مبتلا به دیابت به‌طور مناسب برای عوارض و بیماری‌های همراه غربالگری گردند.

□ توصیه‌ها

در اولین بازدید باید یک ارزیابی کامل پزشکی صورت پذیرد.

✦ تأیید تشخیص و طبقه‌بندی دیابت. B

✦ تشخیص عوارض دیابت و بیماری‌های

همراه بالقوه. E

✦ بررسی درمان‌های قبلی و کنترل عوامل خطر

در بیماران مبتلا به دیابت. E

✦ شروع همکاری بیمار در تدوین یک برنامه

مدیریت مراقبت. B

✦ توسعه یک برنامه برای ادامه مراقبت. B

در ارزیابی جامع باید این موارد بررسی شوند:

۱- ایمن‌سازی

علامت در نظر گرفته شود. B

✦ هرکدام از آزمون‌های OGTT، FPG و A1C

برای پیش دیابت، به یک میزان مناسب هستند. B

✦ برای بررسی پیش دیابت و دیابت نوع ۲ در

کودکان و نوجوانانی که اضافه وزن دارند یا چاق

هستند و آن‌هایی که دو یا چند عامل خطر دیابت

دارند، باید آزمون انجام گردد. E

■ ارزیابی جامع پزشکی و بیماری‌های همراه

ارزیابی جامع پزشکی شامل ارزیابی‌های

اولیه و در حال انجام، بررسی عوارض، مدیریت

بیماری‌های همراه و همکاری بیمار طی فرآیند

درمان است. افراد مبتلا به دیابت باید مراقبت‌های

بهداشتی را از یک تیم که ممکن است شامل

پزشکان، پرستاران، دستیار پزشک، پرستاران،

متخصصان تغذیه، متخصصان ورزش، داروسازان،

دندانپزشکان، متخصصان امراض پا و سلامت

روانی باشند، دریافت کنند. افراد مبتلا به دیابت باید

نقش فعالی در مراقبت از خود بازی نمایند. بیمار،

خانواده، پزشک و تیم مراقبت‌های بهداشتی باید

برنامه مدیریت را که شامل مدیریت شیوه زندگی

می‌باشد، تدوین و فرموله کنند.

مدیریت شیوه زندگی و مراقبت‌های روانی

اجتماعی پایه‌های درمان دیابت هستند. بیماران

باید برای آموزش خود مدیریتی دیابت (DSME)،

پشتیبانی خود مدیریتی دیابت (DSMS)، تغذیه

درمانی (MNT) و در صورت لزوم مراقبت‌های

روانی اجتماعی / عاطفی ارجاع داده شوند. در

صورت نیاز باید ارجاع‌های بیشتر صورت پذیرند

(جدول ۳) و به بیماران باید مراقبت‌های پیشگیرانه

۲- بیماری‌های همراه

بیماری‌های خود ایمنی

سرطان

اختلال شناختی / زوال عقل

بیماری کبد چرب

شکستگی

اختلال شنوایی

تستوسترون پایین در مردان

آپنه انسدادی خواب

بیماری پریدنتال

اختلال‌های روانی

اختلال‌های اضطرابی

افسردگی

اختلال رفتار خوردن

بیماری روانی جدی

■ مدیریت شیوه زندگی

مدیریت شیوه زندگی یک جنبه اساسی مراقبت از دیابت می‌باشد و شامل DSME و DSMS، تغذیه، فعالیت بدنی، ترک سیگار و مراقبت‌های روانی اجتماعی است.

■ جلوگیری یا تأخیر بروز دیابت نوع ۲**□ توصیه‌ها**

✧ ارزیابی حداقل سالانه برای توسعه دیابت در افراد پیش دیابتی توصیه می‌شود. E

✧ بیماران پیش دیابتی باید به یک برنامه مداخله شدید در شیوه رفتاری زندگی جهت پیشگیری از دیابت برای رسیدن و حفظ از دست دادن ۷ درصد از وزن اولیه بدن و افزایش فعالیت

بدنی متوسط تا شدید (مانند پیاده روی سریع) به میزان حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته ارجاع داده شوند. A

✧ درمان با متفورمین برای پیشگیری از دیابت نوع ۲ باید در افراد پیش دیابتی، به ویژه برای افراد با $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ و کسانی با سن کمتر از ۶۰ سال و زنان با سابقه GDM و یا افرادی با افزایش هموگلوبین A1C علی‌رغم مداخله در شیوه زندگی، در نظر گرفته شود. A

✧ غربالگری و درمان عوامل خطر قابل اصلاح CVD برای اشخاص پیش دیابتی پیشنهاد می‌گردد. B

نشان داده‌اند که برنامه‌های شدید اصلاح سبک‌های زندگی بسیار مؤثر هستند (تقریباً کاهش ۵۸ درصد خطر پس از ۳ سال). علاوه بر این، داروها از جمله متفورمین، مهارکننده‌های α -گلوکوزیداز، اریستات، آگونیست‌های گیرنده شبه گلوکاگون پپتید ۱ (GLP-1) و تیاژولیدین دیون‌ها بیانگر کاهش وقوع دیابت به میزان مختلف می‌باشند. متفورمین به‌عنوان درمان‌های دارویی پیشگیری از دیابت، دارای ایمنی طولانی مدت می‌باشد.

■ اهداف قندخون**□ ارزیابی قندخون****■ کنترل**

فرکانس و زمان‌بندی خود ارزیابی قندخون (SMBG) باید توسط نیازها و اهداف خاص بیماران مشخص شود. SMBG به ویژه برای بیماران تحت درمان با انسولین برای پایش و جلوگیری از هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی بدون علامت مهم

عوارض جانبی درمان (به‌عنوان مثال، پلی‌فارماسی) دست یافت. بیماران مناسب ممکن است شامل کسانی باشند که مدت زمان کوتاهی دچار دیابت، دیابت نوع ۲ تحت درمان با شیوه زندگی یا درمان فقط با متفورمین، امید به زندگی طولانی و یا CVD غیر قابل توجه هستند. C

❖ اهداف A1C کمتر سختگیرانه [کمتر از ۸ درصد (۶۴ میلی‌مول / مول)] ممکن است برای بیمارانی استفاده گردد که سابقه هیپوگلیسمی شدید، امید به زندگی محدود، عوارض ماکروواسکولار یا میکروواسکولار پیشرفته، بیماری‌های گسترده همراه یا دچار دیابت مدت طولانی که در آن‌ها علی‌رغم دست یافتن به DSME، ارزیابی مناسب قند و مقادیر مصرف مؤثر چند داروی کاهنده قند خون، از جمله انسولین دستیابی به هدف دشوار است، به کار روند. B

کنترل قندخون به دست آمده با استفاده از اهداف A1C کمتر از ۷ درصد (۵۳ میلی‌مول / مول) نشان داده که باعث کاهش عوارض میکروواسکولار دیابت و مرگ و میر در دیابت نوع ۱ می‌شود. شواهد دال بر فواید قلبی عروقی کنترل شدید قندخون پس از پیگیری طولانی‌مدت افراد درمان شده در ابتدای دیابت نوع ۱ و ۲ می‌باشند. با این حال، اهداف مطلوب A1C باید بر اساس عوامل خاص بیمار و مختص بیماری به صورت فردی تعیین شود (شکل ۱).

اهداف قندخون توصیه شده در جدول (۴) ذکر شده است. توصیه‌ها شامل سطح قندخون می‌باشند که به نظر می‌رسد با دستیابی به A1C کمتر از ۷ درصد (۵۳ میلی‌مول / مول) در ارتباط است.

است. برای بیماران در رژیم متوسط انسولین مانند افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که از انسولین پایه استفاده می‌کنند، زمان و فرکانس کاربرد SMBG کمتر است.

■ آزمون A1C

□ توصیه‌ها

❖ انجام آزمون A1C حداقل دو بار در سال در بیمارانی که به اهداف درمان رسیده‌اند (و اشخاصی که کنترل قندخون پایدار دارند). E

❖ انجام فصلی آزمون A1C در بیمارانی که درمانشان تغییر کرده است و یا افرادی که به اهداف قندخون نرسیده‌اند. E

❖ نقطه مراقبت برای آزمون A1C فرصتی جهت تغییرات بیشتر درمان به موقع فراهم می‌کند. E

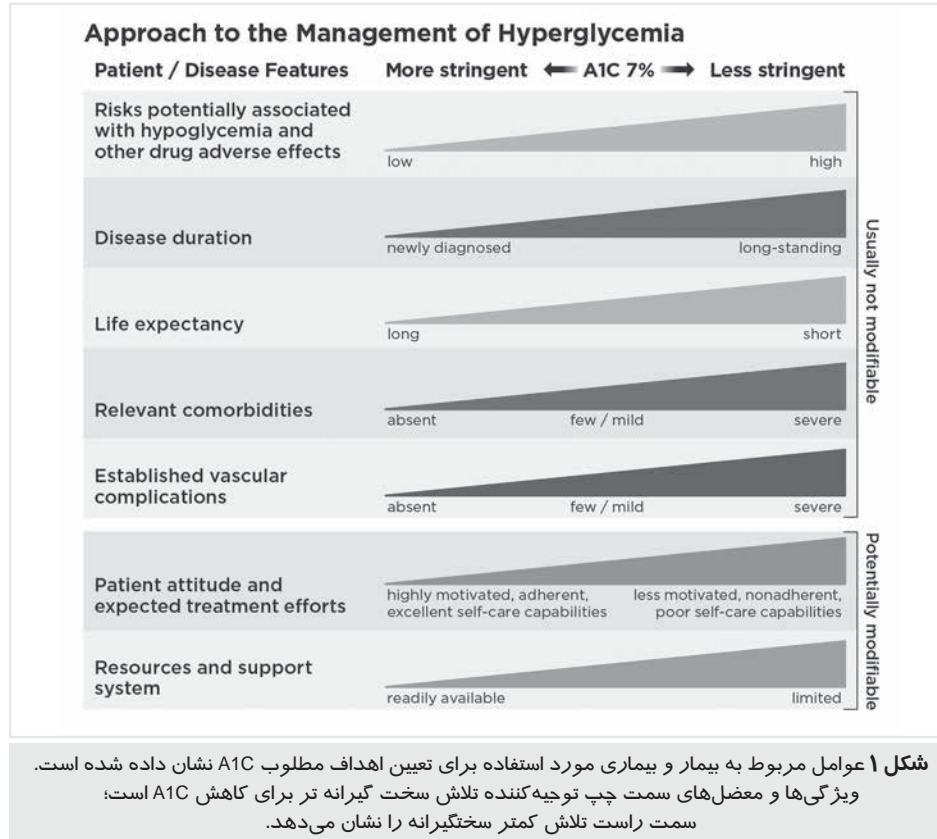
■ اهداف A1C

A1C	کمتر از ۷ درصد (۵۳ میلی‌مول / مول)*
-----	-------------------------------------

□ توصیه‌ها

❖ یک هدف مناسب A1C برای بسیاری از افراد بالغ غیر باردار کمتر از ۷ درصد (۵۳ میلی‌مول / مول) می‌باشد. A

❖ مراقبان بهداشتی ممکن است به طور منطقی اهداف A1C سخت‌گیرانه‌تری را [کمتر از ۶/۵ درصد (۴۸ میلی‌مول / مول)] برای هر بیمار به صورت فردی انتخاب کنند، چنانچه بتوان به این امر بدون هیپوگلیسمی قابل توجهی و یا سایر



جدول ۴ خلاصه توصیه‌ها درمورد قندخون برای افراد بالغ غیرباردار مبتلا به دیابت	
80 – 130 mg/dL* (4.4 – 7.2 mmol/L)	قند پلاسما قبل از غذا
بیشتر از 180 mg/dL* (10.0 mmol/L)	حداکثر قند پلاسما پس از غذا †
<p>* اهداف قندخون بیشتر یا کمتر سختگیرانه ممکن است برای هر بیمار به صورت فردی مناسب باشد. اهداف باید به صورت فردی براساس طول مدت ابتلا به دیابت، امید به سن/زندگی، بیماری‌های همراه، CVD شناخته شده یا عوارض میکروواسکولار پیشرفته، عدم آگاهی از هیپوگلیسمی و ملاحظه‌های فردی بیمار انجام گیرد.</p> <p>† قند پس از غذا ممکن است مورد توجه قرارگیرد، اگر اهداف A1C، با وجود رسیدن به اهداف گلوکز قبل از غذا، برآورده نشود. اندازه‌گیری قندخون بعد از غذا باید ۲-۱ ساعت پس از شروع غذا، یعنی هنگام حداکثر مقدار در بیماران مبتلا به دیابت صورت پذیرد.</p>	

■ هیپوگلیسمی

استانداردهای مراقبت ۲۰۱۷ طبقه‌بندی جدیدی از هیپوگلیسمی ارائه می‌دهد.

□ توصیه‌ها

✧ از افراد در معرض خطر هیپوگلیسمی باید در مورد هیپوگلیسمی علامتی و بدون علامت در هر برخورد پرسیده شود. C

✧ قند (۲۰-۱۵ گرم) درمان ارجح برای افراد دچار هیپوگلیسمی با هوشیاری (میزان قند کمتر یا مساوی ۷۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) است، با این وجود، هر شکلی از کربوهیدرات که شامل گلوکز می‌باشد، ممکن است استفاده شود. پانزده دقیقه بعد از درمان، اگر ادامه هیپوگلیسمی SMBG را نشان می‌دهد، درمان باید تکرار شود. هنگامی که SMBG به حالت عادی باز می‌گردد، فرد برای جلوگیری از عود هیپوگلیسمی باید یک وعده غذایی یا میان وعده مصرف کند. E

✧ گلوکاگون باید برای همه افراد در معرض خطر بالای هیپوگلیسمی بالینی که به صورت گلوکز خون کمتر از ۵۴ میلی‌گرم / دسی‌لیتر (۰/۳ میلی‌مول / لیتر)، تعریف می‌شود، تجویز می‌گردد، بنابراین در صورت نیاز باید در دسترس باشد. مراقبان، کارکنان مدرسه و یا اعضای خانواده این افراد باید بدانند که گلوکاگون در کجا قرار دارد و چه هنگامی و چگونه باید مصرف شود. استفاده از گلوکاگون برای درمان هیپوگلیسمی در افرادی است که قادر یا مایل به مصرف کربوهیدرات از طریق دهان نباشند. تزریق گلوکاگون به متخصصان مراقبت‌های بهداشتی محدود نمی‌شود. E

✧ در عدم هوشیاری ناشی از هیپوگلیسمی یا

یک یا چند مرحله از هیپوگلیسمی شدید باید ارزیابی مجدد رژیم درمانی را انجام داد. E

✧ در بیماران تحت درمان با انسولین که دچار عدم هوشیاری ناشی از هیپوگلیسمی یا یک مرحله هیپوگلیسمی از بالینی قابل توجه می‌گردند، توصیه می‌شود که قندخون هدف به منظور اجتناب شدید از هیپوگلیسمی برای حداقل چند هفته تا حد برطرف کردن نسبی عدم هوشیاری ناشی از کاهش قندخون و تقلیل خطر مراحل آینده افزایش یابد. A

✧ در صورت ایجاد شناخت کم و یا کاهش شناخت، ارزیابی مداوم عملکرد شناختی با افزایش هوشیاری برای هیپوگلیسمی توسط پزشک، بیمار و مراقبان پیشنهاد می‌شود. B

■ کنترل چاقی در درمان دیابت نوع ۲

مدیریت چاقی می‌تواند پیشرفت رازا پیش دیابت به دیابت نوع ۲ به تأخیر بیندازد و ممکن است در درمان دیابت نوع ۲ مفید باشد. در بیماران با وزن بیش از حد و چاق مبتلا به دیابت نوع ۲، کاهش متوسط وزن و حفظ این کاهش بیانگر بهبودی کنترل قندخون و کاهش نیاز به داروهای کاهنده قندخون می‌باشد.

□ ارزیابی

رژیم غذایی، فعالیت بدنی و رفتار درمانی دارو درمانی

□ توصیه‌ها

✧ در هنگام انتخاب داروهای کاهنده قندخون برای بیماران با وزن بیش از حد و یا چاق مبتلا به دیابت نوع ۲، به اثر آن‌ها بر وزن توجه شود. E

✧ در صورت امکان، داروهای مورد مصرف برای بیماری‌های همزمان که با افزایش وزن همراه

درمان پس از به ۶۵ سالگی نیز ادامه پیدا کند. E انسولین اساس درمان افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ است. به طور کلی، مقدار مصرف اولیه انسولین بر اساس وزن می‌باشد و گستره این مقادیر از ۰/۴ تا ۱/۰ واحد / کیلوگرم در روز انسولین با مقادیر بالاتری در طول بلوغ مورد نیاز است. کتاب منبع انجمن دیابت آمریکا / JDRF ۰/۵ واحد / کیلوگرم در روز انسولین را به عنوان یک مقدار مصرف رایج برای شروع در بیمارانی که به لحاظ متابولیک پایدار هستند، با مقادیر بالاتر وابسته به وزن که بلافاصله پس از کتواسیدوز (ketoacidosis) مورد نیاز است، ذکر می‌کند و اطلاعات کاملتری در مورد شدت درمان برای پاسخگویی به نیازهای فردی ارائه می‌دهد. انجمن دیابت آمریکا (ADA) در لوای «مدیریت دیابت نوع ۱ طی دوران زندگی» به مرور کاملی درباره درمان دیابت نوع ۱ و توصیه‌های مربوط به آن پرداخته است.

آموزش در مورد تطبیق مقادیر تزریق انسولین هنگام غذا با میزان مصرف کربوهیدرات، سطح گلوکز قبل از غذا و فعالیت پیش بینی شده باید در نظر گرفته شود و افراد انتخاب شده که شمارش کربوهیدرات را تجربه کرده‌اند، باید برای برآورد مقدار (گرم) چربی و پروتئین آموزش ببینند. اگر چه بیشتر مطالعه‌ها در مورد مقایسه تزریق‌های متعدد روزانه (MDI) و انفوزیون مداوم زیر جلدی انسولین (CSII) کوتاه و کوچک بوده‌اند، یک بررسی مروری و جامع نگر نشان داد که بین دو شکل درمان انسولین در A1C (میانگین اختلاف بین گروهی به نفع پمپ انسولین درمانی - ۰/۳۰ درصد [۹۵ درصد CI 20.58 to 20.02]) و میزان شدید

هستند، به حداقل رسیده شود. E
 ↪ داروهای کاهنده وزن ممکن است به عنوان کمک برای رژیم غذایی، فعالیت بدنی و مشاوره رفتاری جهت بیماران انتخاب شده با دیابت نوع ۲ و BMI مساوی یا کمتر از ۲۷ کیلوگرم بر متر مربع مؤثر باشد. منافع بالقوه باید در مقابل خطرهای بالقوه از این داروها سنجیده شود. A
 ↪ اگر پاسخ بیمار به داروهای کاهنده وزن موجب تقلیل وزن به میزان کمتر از ۵ درصد پس از ۳ ماه شود یا اگر در هر زمانی هر گونه مسایل ایمنی و تحمل وجود داشته باشد، دارو باید قطع گردد و داروها یا روش‌های جایگزین درمانی باید در نظر گرفته شوند. A

■ روش‌های دارویی برای کاهش قندخون

□ انسولین درمانی

■ توصیه‌ها

↪ اغلب افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ باید با درمان‌های متعدد تزریقی روزانه (MDI) از جمله انسولین هنگام غذا و پایه یا مداوم تزریق انسولین زیر جلدی درمان شوند. A
 ↪ اکثر افراد مبتلا به نوع ۱ برای کاهش خطر ابتلا به هیپوگلیسمی باید از آنالوگ‌های سریع‌العمل انسولین استفاده کنند. A
 ↪ به آموزش افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ در تطبیق مقدار مصرف انسولین هنگام غذا با مصرف کربوهیدرات، سطح گلوکز خون پیش از غذا (premeal) و فعالیت بدنی مورد انتظار توجه شود. E
 ↪ افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ که موفق به استفاده از CSII شده‌اند، باید دسترس‌یشان به این

در مقابل ۰/۴۰ درصد) و بیشتر بیماران در گروه انسولین آسپارت به اهداف A1C کمتر از ۷ درصد (۵۳ میلی‌مول / مول) و کمتر از ۶/۵ درصد (۴۸ میلی‌مول / مول) رسیدند. از آنجایی که کارتریج انسولین استنشاقی تنها در ۴، ۸ و ۱۲ واحد در دسترس هستند، افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ ممکن است در افزایش میزان استفاده انسولین به هنگام تنظیم مقادیر آن در این درمان محدودیت داشته باشند.

گردش گلوکز پس از غذا ممکن است با تنظیم زمان تزریق انسولین (بولوس) کنترل شود. زمان مناسب برای تزریق انسولین وعده غذا، براساس نوع استفاده از انسولین (رگولار، آنالوگ سریع عمل، تنفسی و غیره)، میزان اندازه‌گیری شده گلوکز خون، زمان بندی وعده‌های غذایی و مصرف کربوهیدرات متفاوت است. بنابراین، پیشنهادهای برای تزریق مقدار مصرف انسولین وعده غذا، باید برای هر فرد به صورت اختصاصی صورت پذیرد.

■ پراملینتاید (Pramlintide)

پراملینتاید، آنالوگ آمیلین، دارویی است که تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازد، ترشح پانکراس گلوکاگون را کند می‌کند و باعث سیری می‌شود. این دارو برای استفاده در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۱ مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) قرار گرفته و نشان داده‌اند که باعث کاهش وزن و مقادیر مصرف میزان انسولین می‌شود. کاهش همزمان تزریق انسولین وعده غذا برای کاهش خطر هیپوگلیسمی شدید ضروری است.

هیپوگلیسمی در کودکان و بزرگسالان اختلاف حداقلی وجود دارد. یک کارآزمایی تصادفی سه ماهه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ با هیپوگلیسمی شبانه نشان داد که سنسور تقویت‌کننده پمپ تزریق انسولین با قابلیت تعلیق انسولین باعث کاهش هیپوگلیسمی شبانه بدون افزایش سطح هموگلوبین گلیکوزیله می‌گردد. در هنگام فعال بودن بیمار / خانواده باید مدیریت متمرکز با استفاده از CSII و نظارت مداوم روی گلوکز (CGM) بر بیماران انتخاب شده ترغیب گردد.

کارآزمایی کنترل و عوارض دیابت (DCCT) به وضوح نشان داد که درمان متمرکز با MDI یا CSII که توسط تیم‌های چند رشته‌ای متشکل از پزشکان، پرستاران، متخصصان تغذیه و رفتار باعث بهبودی قندخون و نتایج دراز مدت شد. این مطالعه با استفاده از انسولین انسانی کوتاه و متوسط مدت انجام گرفت. علی‌رغم نتایج بهتر میکروواسکولار، ماکروواسکولار و تعداد موارد مرگ و میر، درمان متمرکز با میزان بالای هیپوگلیسمی شدید (۶۱ نفر در هر ۱۰۰ بیمار سال درمان) همراه بود. از زمان DCCT، تعدادی از آنالوگ‌های انسولین سریع و طولانی عمل توسعه یافته‌اند. این آنالوگ‌ها، به هنگام تطبیق کاهش A1C با انسولین انسانی، با هیپوگلیسمی کمتر در دیابت نوع ۱ همراه هستند. انسولین استنشاقی استفاده شده قبل از وعده‌های غذایی در دیابت نوع ۱، در مقایسه با انسولین آسپارت برای کاهش A1C، هیچ ارجحیتی نداشت اما هیپوگلیسمی کمتری در درمان انسولین استنشاقی دیده شد. با این حال، میانگین کاهش A1C با آسپارت بیشتر بود (۰/۲۱ درصد

■ پیوند پانکراس و جزیره

پیوند پانکراس و جزیره سطح گلوکز را عادی می‌سازد، اما برای جلوگیری از رد پیوند و عود ناشی از تخریب خودایمنی جزایر، سرکوب ایمنی در طول عمر نیاز است. با توجه به اثرهای بالقوه عوارض درمان با داروهای سرکوب‌گر سیستم ایمنی، پیوند لوزالمعده باید برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، تحت پیوند کلیه، پس از پیوند کلیه یا افرادی با کتواسیدوز مجدد یا هیپوگلیسمی شدید، علی‌رغم درمان شدید قندخون، مد نظر قرار گیرد. پیوند جزیره فعلاً در مراحل پژوهشی است.

■ داروهای مورد تحقیق

□ متفورمین

اضافه کردن متفورمین به درمان انسولین ممکن است نیاز به انسولین را کاهش دهد و کنترل متابولیک ضعیف در بیماران با اضافه وزن / چاق مبتلا به دیابت نوع ۱ را بهبود می‌بخشد. در یک بررسی جامع نگر، دریافتند که متفورمین در دیابت نوع ۱ باعث کاهش نیاز به انسولین (۶/۶ واحد در روز، $P < 0/001$) و منجر به کاهش اندک وزن و کلسترول LDL و تام می‌گردد اما منجر به بهبود کنترل گلیسمی (کاهش مطلق A1C $P = 0.44, 0.11\%$) نمی‌شود. متفورمین برای استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ مورد تأیید FDA قرار نگرفته است.

■ درمان‌های مبتنی بر اینکرتین (Incretin)

با توجه به حفاظت بالقوه از توده سلول β و مهار آزادسازی گلوکاگون، مهارکننده‌های گیرنده

پپتید ۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) و مهارکننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-4) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ مورد بررسی قرار گرفته‌اند اما در حال حاضر FDA آن‌ها را برای استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تأیید نکرده است.

■ مهارکنندگان سدیم-گلوکز کوترانسپورتر ۲ (SGLT2)

مهارکنندگان سدیم-گلوکز کوترانسپورتر ۲ با انسداد بازجذب گلوکز در لوله پروگزیمال کلیوی از طریق مهار SGLT2، گلوکز مستقل از انسولین را کاهش می‌دهند. این داروها باعث کاهش متوسط وزن و فشار خون در دیابت نوع ۲ می‌شوند. از این گروه، سه داروی مورد تأیید FDA برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارند، اما هیچ کدام از آن‌ها برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به تأیید FDA نرسیده‌اند. FDA در مورد خطر کتواسیدوز به هنگام عدم وجود هیپرگلیسمی قابل توجه (کتواسیدوز دیابتی با قندخون طبیعی) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ درمان شده با مهارکننده SGLT2 هشدار داد. علائم کتواسیدوز شامل دیسپنه، تهوع، استفراغ و درد شکمی می‌باشند. بیماران باید برای متوقف کردن استفاده از مهارکننده SGLT2 آموزش ببینند و در صورت بروز علائم یا نشانه‌های کتواسیدوز، بلافاصله به دنبال مراقبت‌های پزشکی باشند.

■ درمان فارماکولوژیک برای دیابت نوع ۲

□ توصیه‌ها

↪ متفورمین، اگر منع مصرف نداشته باشد و

(empagliflozin) یا لیراگلو تاید (liraglutide) استفاده گردد، زیرا به هنگام اضافه شدن به درمان باعث کاهش مرگ و میر قلبی عروقی و تعداد مرگ و میر می‌شوند. مطالعه‌های در حال انجام به بررسی فواید قلبی عروقی عوامل دیگر این گروه از داروها پرداخته‌اند. B

استفاده از متفورمین به‌عنوان خط اول درمان با نتایج حاصل از یک بررسی جامع نگر بزرگ، با انتخاب درمان‌های خط دوم بر اساس ملاحظه‌های خاص بیمار پشتیبانی شد. مطالعه انجمن دیابت آمریکا و اروپا بیانگر رویکردی مبتنی بر بیمار شامل ارزیابی اثربخشی، خطر هیپوگلیسمی، اثر بر وزن، عوارض جانبی، هزینه‌ها و ترجیحات بیمار می‌باشد. در هنگام انتخاب داروهای کاهنده گلوکز برای هر بیمار ممکن است اثرهای کلیوی نیز مورد توجه قرار گیرند. تغییرات سبک زندگی که باعث بهبود سلامت می‌شوند، باید همراه با تأکید در درمان فارماکولوژیک باشد.

■ درمان اولیه

در صورت تشخیص دیابت نوع ۲، تک درمانی با متفورمین باید آغاز شود، مگر این که منع مصرف داشته باشد. متفورمین مؤثر، ایمن و ارزان می‌باشد و ممکن است خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ را کاهش دهد و در بیماران با برآورد سرعت فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) به میزان $30\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ به‌طور ایمن استفاده شود و برچسب این دارو در ایالات متحده به تازگی تجدید نظر شده است تا ایمنی آن در بیماران مبتلا به $e\text{GFR} \geq 30\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ را منعکس سازد. باید به بیماران توصیه کرد که در

در صورت تحمل، داروی ارجح اولیه برای درمان دیابت نوع ۲ است. A

استفاده طولانی‌مدت از متفورمین ممکن است با کمبود بیوشیمیایی ویتامین B12 همراه باشد و اندازه‌گیری دوره‌ای سطح ویتامین B12 باید در بیماران تحت درمان با متفورمین، به خصوص در افراد مبتلا به کم خونی و یا نوروپاتی محیطی، انجام گیرد. B

توجه به شروع درمان با انسولین (با یا بدون استفاده از داروهای اضافی) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که علامت دار هستند و به تازگی تشخیص داده شده‌اند و یا A1C مساوی یا بیشتر از ۱۰ درصد (۸۶ میلی‌مول / مول) و یا سطح گلوکز خون مساوی یا بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۱۶/۷ میلی‌مول / لیتر) دارند. E

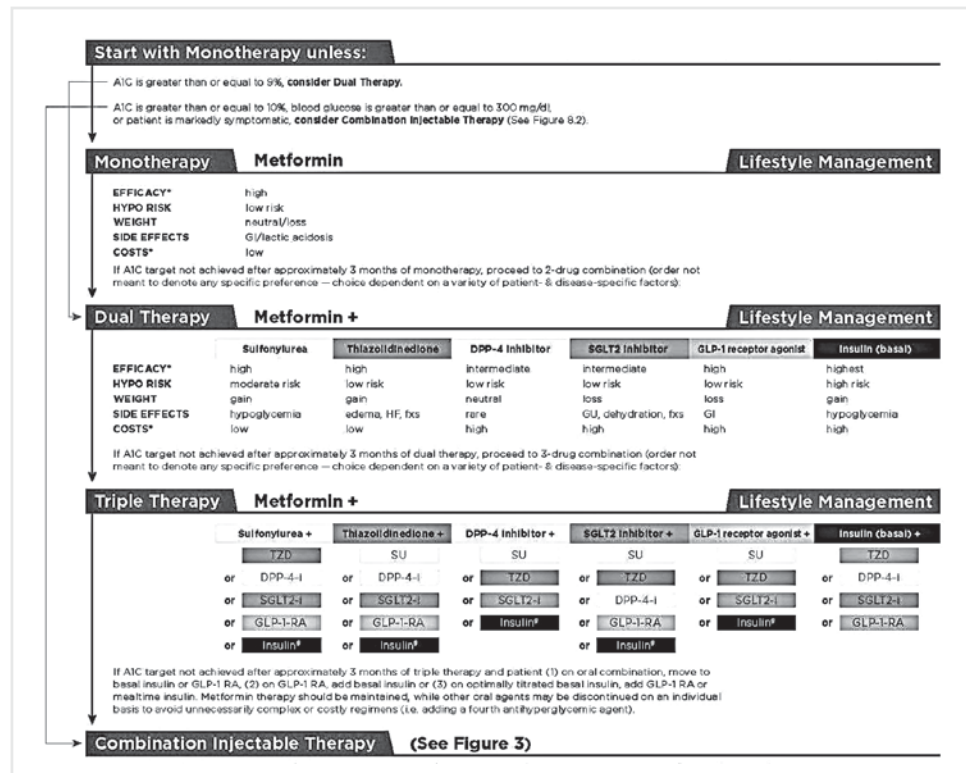
اگر درمان تک دارویی غیرانسولینی در حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل منجر به دستیابی به هدف A1C پس از ۳ ماه نشد، یک داروی دوم خوراکی، آگونیست اختصاصی گیرنده GLP-1 و یا انسولین پایه اضافه شود. A

از یک روش بیمار محور باید به‌عنوان راهنمای انتخاب داروها استفاده شود. ملاحظه‌های شامل اثر بخشی، خطر هیپوگلیسمی، تأثیر بر وزن، عوارض جانبی بالقوه، هزینه و ترجیح‌های بیمار می‌باشند. E

برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که به اهداف قندخون دست نیافته‌اند، درمان با انسولین را نباید به تأخیر انداخت. B

در بیمارانی که به مدت طولانی مبتلا به دیابت نوع ۲ کمتر از میزان کنترل شده هستند و دچار بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD) می‌باشند، باید امپاگلیفلوزین

صورت تهوع، استفراغ یا کم آبی بدن مصرف دارو را متوقف کنند. متفورمین با کمبود ویتامین B12 همراه است، گزارش اخیر از مطالعه نتایج برنامه پیشگیری از دیابت (DPPOS) نشان می‌دهد که باید آزمایش‌های دوره‌ای ویتامین B12 در بیماران درمان شده با متفورمین، به ویژه در افراد مبتلا به کم خونی یا نوروپاتی محیطی انجام گیرد. در بیمارانی که متفورمین منع مصرف دارد یا نسبت به آن عدم تحمل وجود دارد، باید دارو اولیه از کلاس دیگری را که در شکل (۲) نشان داده



شکل ۲ درمان کاهش قندخون در دیابت نوع ۲ (ملاحظه‌های کلی).

ترتیب در جدول با تاریخ در دسترس بودن و مسیر تجویز، با اشکال تزریقی در سمت راست، مشخص می‌شود و به این معنی نیست که بر اولویت خاصی دلالت دارد. توالی بالقوه درمان کاهنده برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با گذار معمول در حال حرکت عمودی از بالا به پایین نمایش داده می‌شود (هر چند حرکت افقی در مراحل مختلف درمان بسته به شرایط امکان‌پذیر است).

DPP-4-i: مهارکننده DPP-4 * FXS: شکستگی * GI: دستگاه گوارش * GLP-1 RA: آگونیست گیرنده GLP-1
 GU: ادراری تناسلی * HF: نارسایی قلبی * Hypo: هیپوگلیسمی * SGLT2-i: مهارکننده SGLT2 * SU: سولفونیل اوره
 TZD: thiazolidinedione

☆ انسولین پایه (NPH، گلارژین، دتمیرو دگلودک).

حدود ۳ ماه بدست نیاید، باید ترکیبی از متفورمین و یکی از شش گزینه در دسترس برای درمان: سولفونیل اوره (sulfonylurea)، تiazolidinedione، DPP-4، مهارکننده آگونیست گیرنده GLP-1 یا مهارکننده SGLT2، آگونیست گیرنده GLP-1 یا انسولین پایه (شکل ۲) را در نظر گرفت. اگر هدف A1C هنوز پس از تقریباً ۳ ماه درمان دوگانه حاصل نشد، به درمان سه گانه مبادرت می‌گردد. باز هم اگر هدف A1C بعد از تقریباً ۳ ماه درمان سه گانه به دست نیامد، به درمان ترکیبی تزریقی پرداخته شود.

انتخاب دارو بر پایه ترجیحات بیمار، ویژگی‌های بیمار، بیماری و ویژگی‌های دارو با هدف کاهش سطح گلوکز خون و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی، به ویژه هیپوگلیسمی، صورت می‌پذیرد. جدول (۵) فهرست داروهایی است که به‌طور معمول در ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند، مدل‌های هزینه اثربخشی بیانگر آن هستند که برخی از داروهای جدید ممکن است به خاطر اثرهای گلیسمی متوسط و قیمت بالا، استفاده بالینی کمتری داشته باشند یک مطالعه اثربخشی مقایسه‌ای (GRADE) بیش از ۴ سال است که چهار نوع داروی (سولفونیل اوره، مهارکننده DPP-4، آگونیست گیرنده GLP-1 و انسولین پایه)، روش‌های فعلی کاهنده قندخون در دیابت، را با متفورمین در کنترل قندخون و سایر نتایج پزشکی، روانی-اجتماعی و اقتصادی مقایسه می‌کند.

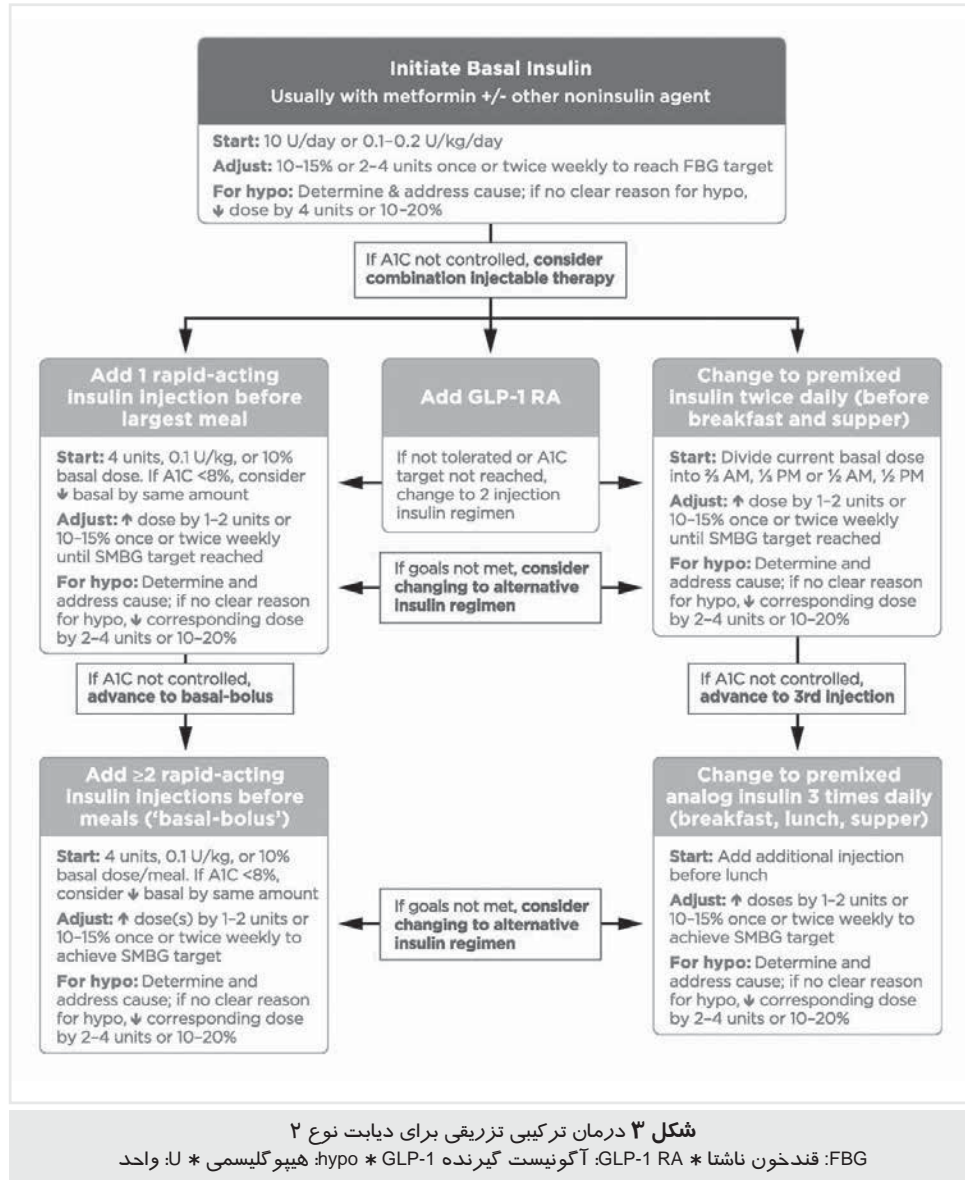
به جای سولفونیل اوره در بیماران مبتلا به آلرژی نسبت به ترکیب‌های حاوی سولفا، دارای

شده، تحت عنوان «درمان دوگانه» در نظر گرفت و بر اساس آن اقدام کرد.

هنگامی که A1C بیشتر از ۹ درصد (۷۵ میلی‌مول / مول) باشد، ابتدا باید درمان ترکیبی دوگانه (شکل ۲) را مد نظر قرار داد تا سریعاً به سطح هدف A1C رسیده شود. مزیت انسولین آن است که اگر داروهای دیگر مؤثر نبودند، اثربخش می‌باشد و زمانی که هیپوگلیسمی شدید است، باید به‌عنوان بخشی از هر رژیم ترکیبی در نظر گرفته شود، به خصوص اگر علائم یا ویژگی‌های کاتابولیک (کاهش وزن، کتوز) وجود داشته باشند. اگر گلوکز خون مساوی یا بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۷.۱۶ میلی‌مول / لیتر) یا A1C مساوی یا بیشتر از ۱۰ درصد (۸۶ میلی‌مول / لیتر) یا اگر بیمار دچار علائم هیپوگلیسمی (مثلاً پلی‌اوری یا پلی‌دیپسی) باشد، آغاز درمان ترکیبی باید با انسولین تزریقی باشد (شکل ۳). همان‌طور که سمیت گلوکز بیمار حل می‌شود، رژیم ممکن است به‌طور بالقوه ساده گردد.

■ درمان ترکیبی

اگر چه کارآزمایی‌های متعددی در مقایسه درمان دوگانه با متفورمین تنها وجود دارند، تعداد اندکی به‌عنوان داروهای اضافه شده به درمان به‌طور مستقیم مقایسه گردیده‌اند. یک بررسی جامع‌نگر اثربخشی مقایسه‌ای بیانگر آن است که هر کلاس جدید از داروهای غیر انسولینی اضافه شده به درمان اولیه به‌طور کلی A1C را تقریباً $1/1 - 0/9$ درصد کاهش می‌دهد. اگر هدف A1C بعد از



آلفا گلوکوزیداز، کولسولام (colesevelam)، برموکریپتین و پراملینتاید] ممکن است در موقعیت‌های خاص مورد استفاده قرار گیرند، اما اغلب به‌علت اثرگذاری متوسط در دیابت نوع ۲، فرکانس استفاده، احتمال تداخل‌های دارویی و یا عوارض جانبی به‌کار نمی‌روند.

برنامه‌های غذایی نامنظم و یا افرادی که در هنگام مصرف سولفونیل اوره دچار هیپوگلیسمی پس از غذا می‌شوند، می‌توان از داروهای تحریک‌کننده ترشح سریع‌العمل (Meglitinides) استفاده کرد. سایر داروهایی که در شکل (۲) وجود ندارند [به‌عنوان مثال، انسولین استنشاقی، مهارکننده‌های

جدول ۵ داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم

معايب	منافع	عمل	مکانيسم (های) سلولی	داروها	گروه
* عوارض جانبی در دستگاه گوارش (اسهال، کرامپ شکمی، تهوع) * کاهش ویتامین B12 * منع مصرف در: اسیدوز، هیپوکسی، دهیدراسیون، eGFR<30ml/min/1.73m2	* تجربه گسترده * کاهش قندخون به‌ندرت * کاهش وقایع CVD * اثربخشی نسبتاً بالا بر A1C	کاهش تولید گلوکز کبدی	فعال کردن AMP-Kinase	متفورمین	بی‌گوانیدها (Biguanides)
* کاهش قندخون * افزایش وزن	* تجربه گسترده * کاهش خطر میکرووواسکولار * اثربخشی نسبتاً بالا بر A1C	افزایش ترشح انسولین	بستن کانال‌های KATP روی غشاهای پلاسمایی - β Cell	نسل دوم گلی‌بن‌کلامید گلی‌پیزاید گلی‌مپیراید	سولفونیل اوره‌ها (Sulfonyl-ureas)
* کاهش قندخون * افزایش وزن * برنامه مقدار مصرف مکرر	* کاهش گردش گلوکز بعد از غذا * انعطاف‌پذیری مقدار مصرف	افزایش ترشح انسولین	بستن کانال‌های KATP روی غشاهای پلاسمایی - β Cell	رپاگلیناید نیتگلیناید	مگلیتینايدها (Meglitinides)

ادامه جدول ۵ داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم

معایب	منافع	عمل	مکانیسم (های) سلولی	داروها	گروه
<p>* افزایش وزن * ادم / نارسایی قلبی * شکستگی استخوان * افزایش LDL-C (روزیگلیتازون)</p>	<p>* کاهش قندخون به ندرت * اثربخشی نسبتاً بالا بر A1C * دوام * کاهش تری گلیسیریدها (پیوگلیتازون) * ؟ کاهش وقایع CVD (پیوگلیتازون) * کاهش خطر سکته مغزی و قلبی در بیماران که به دیابت مبتلا نیستند و به انسولین مقاومت دارند و اخیراً دچار سکته مغزی یا TIA شده‌اند (پیوگلیتازون).</p>	<p>افزایش حساسیت انسولین</p>	<p>فعال کردن عامل رونویسی هسته‌ای PPARγ</p>	<p>پیوگلیتازون روزیگلیتازون</p>	<p>تiazolidin-ها thiazolidin-) (ediones)</p>
<p>* به‌طور کلی اثربخشی متوسط A1C * عوارض جانبی در دستگاه گوارش (نفخ، اسهال)</p>	<p>* کاهش قندخون به ندرت * کاهش گردش گلوکز بعد از غذا * ؟ کاهش وقایع CVD در افراد پیش‌دیابتی * غیر سیستمیک</p>	<p>کاهش هضم / جذب کربوهیدرات روده‌ای</p>	<p>مهار کردن آلفا گلو کوزیداز روده‌ای</p>	<p>آکاربوز میگلیتول</p>	<p>مهار کننده‌های آلفا گلو کوزیداز</p>

ادامه جدول ۵ داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم					
مغایب	منافع	عمل	مکانیسم (های) سلولی	داروها	گروه
<ul style="list-style-type: none"> * آنژیوادم / کهیر و یا اثرهای درماتولوژیک با واسطه ایمنی * ؟ پانکراتیت حاد * افزایش بستری شدن به‌خاطر نارسایی قلبی (ساکساگلیپتین؛ ؟ آلوگلیپتین) 	<ul style="list-style-type: none"> * کاهش قندخون به‌ندرت * خوب تحمل شده 	<ul style="list-style-type: none"> * افزایش ترشح انسولین (گلوکز وابسته) * کاهش ترشح گلوکاگون (گلوکز وابسته) 	<ul style="list-style-type: none"> مهار فعالیت DPP-4، افزایش غلظت اینکرتین (GLP-1، GLP-2) 	<ul style="list-style-type: none"> سیناگلیپتین ساکساگلیپتین لیناگلیپتین آلوگلیپتین 	<ul style="list-style-type: none"> مهارکننده‌های DPP-4
<ul style="list-style-type: none"> * اثربخشی متوسط A1C * بی‌بوست * کاهش تری‌گلیسریدها * ممکن است جذب داروهای دیگر را کاهش دهد. 	<ul style="list-style-type: none"> * کاهش قندخون به‌ندرت * کاهش LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> * ؟ کاهش تولید گلوکز کبدی * ؟ افزایش میزان اینکرتین 	<ul style="list-style-type: none"> اتصال اسیدهای صفراوی در دستگاه روده‌ای، افزایش تولید اسید صفراوی کبدی 	<ul style="list-style-type: none"> کولسولام 	<ul style="list-style-type: none"> کمپلکس‌های اسید صفراوی
<ul style="list-style-type: none"> * اثربخشی متوسط A1C * سرگیجه / سنکوپ * تهوع * خستگی * رینیت 	<ul style="list-style-type: none"> * کاهش قندخون به‌ندرت * ؟ کاهش وقایع CVD 	<ul style="list-style-type: none"> میانجی‌گری تنظیم هیپوتالاموسی متابولیسم 	<ul style="list-style-type: none"> فعال کردن گیرنده‌های دوپامینرژیک 	<ul style="list-style-type: none"> بروموکریپتین 	<ul style="list-style-type: none"> آگونیست‌های Dop-mamine-2
<ul style="list-style-type: none"> * عفونت‌های ادراری تناسلی * پلی‌وری * افزایش LDL-C * افزایش کراتینین (گذرا) * DKA، عفونت‌های دستگاه ادراری منجر به اوروسپسیس، پیلونفریت 	<ul style="list-style-type: none"> * کاهش قندخون به‌ندرت * کاهش وزن * کاهش فشارخون * همراه بودن با کاهش وقایع CVD و مرگ در بیماران دچار CVD (امپاگلیفلوزین) 	<ul style="list-style-type: none"> * انسداد بازجذب گلوکز توسط کلیه، افزایش گلوکوزاوری 	<ul style="list-style-type: none"> مهار کردن SGLT-2 در نفرون پروکسیمال 	<ul style="list-style-type: none"> کاناگلیفلوزین دایاگلیفلوزین امپاگلیفلوزین 	<ul style="list-style-type: none"> مهارکننده‌های SGLT-2

ادامه جدول ۵ داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم					
معایب	منافع	عمل	مکانیسم (های) سلولی	داروها	گروه
<ul style="list-style-type: none"> * عوارض جانبی در دستگاه گوارش (تهوع/استفراغ/اسهال) * افزایش ضربان قلب * ؟ پانکراتیت حاد * هیپرپلازی C-cell / تومورهای تیروئید * مدولار در حیوانات * قابل تزریق * نیاز به آموزش 	<ul style="list-style-type: none"> * کاهش قندخون به ندرت * کاهش وزن * کاهش گردش گلوکز بعد از غذا * کاهش برخی از عوامل خطر قلبی عروقی * همراه بودن با کاهش وقایع CVD و مرگ در بیماران دچار CVD (لیبراگلویتاید) 	<ul style="list-style-type: none"> * افزایش ترشح انسولین (گلوکز وابسته) * کاهش ترشح گلوکاگون (گلوکز وابسته) * آهسته کردن تخلیه معده * کاهش سیری 	فعال کردن گیرنده‌های GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> اگزوناتاید اگزوناتاید آهسته رهش لیبراگلویتاید آلیگلویتاید لیکسیزاناتاید دولاگلویتاید 	آگونیست‌های گیرنده GLP-1
<ul style="list-style-type: none"> * اثربخشی متوسط A1C * عوارض جانبی در دستگاه گوارش (تهوع/استفراغ) * کاهش قندخون مگر این که مقدار مصرف انسولین کاهش یابد. * قابل تزریق * برنامه مقدار مصرف مکرر * نیاز به آموزش 	<ul style="list-style-type: none"> * کاهش گردش گلوکز بعد از غذا * کاهش وزن 	<ul style="list-style-type: none"> * کاهش ترشح گلوکاگون * آهسته کردن تخلیه معده * کاهش سیری 	فعال کردن گیرنده‌های آمیلین	پراملینتاید	مقلدهای آمیلین

ادامه جدول ۵ داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم					
معایب	منافع	عمل	مکانیسم (های) سلولی	داروها	گروه
<ul style="list-style-type: none"> * کاهش قندخون * به دست آوردن وزن * نیاز به آموزش بی‌میلی بیماران و مراقبان درمانی * قابل تزریق (به غیر از انسولین استنشاقی) * سمیت ریوی (انسولین استنشاقی) 	<ul style="list-style-type: none"> * پاسخ تقریباً یکنواخت * به لحاظ نظری اثربخشی نامحدود * کاهش خطر میکروواسکولار 	<ul style="list-style-type: none"> * افزایش دفع گلوکز * کاهش تولید گلوکز کبدی * مهار کتوزنزیس 	<ul style="list-style-type: none"> فعال کردن گیرنده‌های انسولین 	<ul style="list-style-type: none"> * آنالوگ‌های سریع‌العمل - لیسپرو - اسپارات - استنشاقی * کوتاه عمل - Human regular * متوسط عمل - Human NPH * آنالوگ‌های انسولین پایه - گلازژین - دتمیر دگلودک * انسولین از پیش مخلوط شده - (NPH/Regular) 70/30 - Aspart mix 70/30 - lispro mix 75/25 - lispro mix 50/50 	انسولین‌ها

یک مهارکننده SGLT2، را در مقایسه با دارونما و مراقبت‌های استاندارد روی نتایج قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی موجود ارزیابی کرد. شرکت‌کنندگان مطالعه میانگین سن ۶۳ سال داشتند، ۵۷ درصد بیش از ۱۰ سال مبتلا به دیابت بودند و ۹۹ درصد مبتلا به بیماری قلبی-عروقی بودند. نتایج EMPA-REG نشان داد که طی پیگیری متوسط ۳/۱ ساله، درمان پیامد ترکیبی MI، سکته مغزی

■ کارآزمایی‌های پیامدهای قلبی عروقی چندین کارآزمایی پیامد قلبی عروقی (CVOTs) که اخیراً چاپ شده داده‌هایی را در مورد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با بیماری قلبی عروقی یا در معرض خطر بالای بیماری قلبی عروقی ارائه داده‌اند. کارآزمایی پیامد وقایع قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ (Outcome EMPA-REG) یک کارآزمایی تصادفی دو سو کور بود که اثر امپاگلیفلوزین،

سکته مغزی، یا مرگ و میر قلبی) در تعداد اندکی از شرکت‌کنندگان گروه درمانی (۰/۱۳ درصد) در مقایسه با گروه دارونما (۱۴/۹ درصد) بود. این که آیا دیگر آگونیست‌های گیرنده GLP-1 تأثیر مشابهی در بیماران با خطر بالاتری دارند یا این که کلاس دارویی مذکور اثر مشابهی در بیماران مبتلا به دیابت با خطر کمتر دارد، هنوز معلوم نیست. داده‌های CVOT برای مهارکننده‌های DPP-4 (سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین و آلوگلیپتین) نیز گزارش شده است و هیچ تفاوت معنی داری در میزان حوادث قلبی عروقی مهم بین گروه‌های درمانی و دارونما در هیچ یک از این کارآزمایی‌ها وجود ندارد.

■ انسولین درمانی

بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در نهایت به درمان انسولین نیاز دارند و از درمان با آن سود می‌برند. ماهیت پیشرونده دیابت نوع ۲ باید به‌طور منظم و عینی برای بیماران توضیح داده شود. مراقبان باید استفاده از انسولین را به‌عنوان تهدید و یا توصیف آن به‌عنوان نشانه‌ای از نارسایی فردی یا مجازات اجتناب کنند.

تجهیز بیماران به یک الگوریتم برای خود تعیینی مقدار تزریق انسولین بر اساس خود ارزیابی قندخون (SMBG)، کنترل قندخون را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که درمان را با انسولین آغاز کرده‌اند، بهبود می‌بخشد. آموزش مفهومی با توجه به SMBG، رژیم غذایی و پرهیز و درمان مناسب کاهش قندخون در هر بیماری که از انسولین استفاده می‌کند، بسیار مهم است.

و مرگ و میر قلبی را ۱۴ درصد (نرخ مطلق ۱۰/۵ درصد در مقابل ۱۳/۱ درصد در گروه دارونما) و مرگ قلبی عروقی را تا ۳۸ درصد (نرخ مطلق ۳/۷ درصد در مقابل ۵/۹ درصد) کاهش داد. FDA اخیراً کاربرد جدید کاهنده خطر مرگ و میر قلبی-عروقی در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی را برای امپاگلیفلوزین اضافه کرده است. آیا دیگر مهارکننده‌های SGLT2 در بیماران دارای خطر مشابه تأثیری خواهند داشت و این که آیا امپاگلیفلوزین یا دیگر مهارکننده‌های SGLT2 اثر مشابهی را در افراد مبتلا به دیابتی کم خطر ایجاد می‌کنند، هنوز مشخص نیست.

□ اثر و عمل لیراگلویتید در دیابت

ارزیابی نتایج پیامد قلبی-عروقی: ارزیابی بلندمدت (LEADER) یک کارآزمایی دوسو کور تصادفی بود که اثر لیراگلویتید، یک آگونیست گیرنده GLP-1، را در مقایسه با دارونما و مراقبت‌های استاندارد بر پیامدهای قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که در معرض خطر بالای بیماری قلبی عروقی یا دچار بیماری قلبی عروقی هستند، ارزیابی کرد. میانگین سنی شرکت‌کنندگان مطالعه ۶۴ سال و میانگین مدت ابتلا به دیابت تقریباً ۱۳ سال بود. بیش از ۸۰ درصد شرکت‌کنندگان در مطالعه، دچار بیماری قلبی عروقی شامل یک انفارکتوس میوکارد (MI) قلبی یا سکته مغزی یا حمله ایسکمی گذرا قلبی، فرآیند رگ‌سازی مجدد قلبی یا استنوز کرونری به میزان مساوی یا بیشتر از ۵۰ درصد، استنوز کاروتید یا سرخرگ‌های اندام تحتانی بودند. LEADER نشان داد که پس از پیگیری متوسط ۳/۸ سال، پیامد اولیه ترکیبی (MI،

□ انسولین پایه

انسولین پایه تنها، مناسب‌ترین روش آغاز رژیم انسولین است، با مقدار ۱۰ واحد در روز و یا ۰/۲ - ۰/۱ واحد / کیلوگرم در روز، بسته به میزان هیپوگلیسمی شروع می‌شود. انسولین پایه معمولاً همراه با متفورمین و گاهی اوقات یکی دیگر از داروهای غیر انسولینی تجویز می‌شود. در حالی که شواهدی برای کاهش خطر ابتلا به هیپوگلیسمی با استفاده از آنالوگ‌های انسولین پایه جدیدتر و طولانی‌مدت وجود دارند، افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بدون سابقه هیپوگلیسمی ممکن است از انسولین NPH به صورت ایمن استفاده کنند و هزینه بسیار پایین‌تری داشته باشند. قیمت انسولین در دهه گذشته به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است و توجه به هزینه-اثربخشی داروهای مختلف کاهنده قندخون در هنگام انتخاب درمان بسیار مهم است. در حال حاضر در ایالات متحده محصول Glargine U-100 (۱۰۰ واحد / میلی لیتر) در دسترس می‌باشد. این محصول از طریق یک روش کوتاه تصویب شده FDA، مورد تأیید قرار گرفت که، تا حدی، بر اساس یافته FDA در مورد ایمنی و اثربخشی مرجع محصول Glargine U-100 بود.

□ انسولین یک باره (Bolus)

بسیاری از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ممکن است نیاز به تزریق یک باره انسولین هنگام غذا، علاوه بر انسولین پایه، داشته باشند. آنالوگ‌های با سرعت عمل بالا به دلیل شروع سریع عمل خود پس از مصرف ترجیح داده می‌شوند. مقدار مصرف اولیه توصیه شده برای تزریق انسولین به هنگام غذا ۴ واحد، ۱ /U / kg یا ۱۰ درصد مقدار

مصرف پایه می‌باشد. اگر A1C کمتر از ۸ درصد (64 mmol / mol) در هنگام شروع انسولین یک باره در موقع غذا باشد، باید به کاهش مقدار مصرف انسولین پایه توجه کرد.

□ انسولین از پیش مخلوط شده

محصولات انسولین از پیش مخلوط شده حاوی هر دو جزء پایه و هنگام غذا هستند که امکان پوشش نیازهای پایه و هنگام غذا را با یک تزریق فراهم می‌کند. به عنوان مثال، انسولین NPH / Regular 70/30، از ۷۰ درصد انسولین NPH و ۳۰ درصد انسولین Regular تشکیل شده است. استفاده از محصول‌های انسولین از پیش مخلوط شده دارای مزایا و معایبی می‌باشد.

□ انسولین‌های تغلیظ شده

در حال حاضر، چند فرآورده انسولین تغلیظ شده در دسترس هستند. انسولین U-500 Regular، طبق تعریف، پنج بار تغلیظ شده تر و دارای شروع عمل تأخیری و مدت عمل طولانی‌تر نسبت به U-100 Regular می‌باشد و دارای خواص انسولین پایه و هنگام غذا است. U-300 Glargine و U-200 Degludec به ترتیب سه و دو بار تغلیظ شده تر از فرمولاسیون U-100 آن‌ها می‌باشند، طول عمر بیشتری دارند و باعث می‌شوند تا مقادیر بالاتری از انسولین پایه در هر حجم مصرف گردد. FDA نیز یک فرمولاسیون تغلیظ شده از انسولین لیسپرو سریع‌العمل، U-200 (۲۰۰ واحد / میلی لیتر) را تأیید کرده است. این فرآورده‌های انسولین تغلیظ شده ممکن است برای بیمار راحت‌تر باشند و در بیماران با مقاومت به انسولین که نیاز به مقادیر بالایی از انسولین دارند، ممکن است تمایل بیشتری

ایجاد کند. در حالی که انسولین U-500 Regular در هر دو قلم پیش ساخته شده و ویال موجود است (سرنگ اختصاصی در ماه ژوئیه ۲۰۱۶ توسط FDA تأیید شد)، دیگر انسولین‌های تغلیظ شده فقط در قلم‌های پیش ساخته قابل دسترس هستند تا احتمال خطا در مقدار مصرف کم شود.

□ انسولین استنشاقی

انسولین استنشاقی برای هنگام غذا با گستره محدودتری از مقادیر مصرف در دسترس است. در بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریه مانند آسم و بیماری انسداد مزمن ریوی منع مصرف دارد، در بیمارانی که سیگار می‌کشند و یا اخیراً مصرف سیگار را متوقف کرده‌اند، توصیه نمی‌شود. برای بررسی بیماری بالقوه ریه در همه بیماران قبل و بعد از شروع درمان نیاز به آزمایش اسپیرومتری (FEV1) می‌باشد.

■ درمان ترکیبی تزریقی

اگر انسولین پایه به گونه‌ای تعیین شده باشد که سطح قندخون ناشتای قابل قبول (یا اگر مقدار مصرف برابر ۰/۵ واحد / کیلوگرم در روز باشد) و A1C بالاتر از هدف قرار می‌گیرد، باید به پیش بردن درمان به سمت ترکیبی تزریقی توجه کرد (شکل ۳). هنگام آغاز درمان ترکیبی تزریقی، باید متفورمین را در درمان نگه داشت، در حالی که دیگر داروهای خوراکی به صورت فردی برای جلوگیری از رژیم‌های غیر ضروری پیچیده یا پر هزینه (یعنی، اضافه کردن یک عامل کاهنده قندخون چهارم) قطع می‌شوند. به طور کلی، با شروع انسولین پایه، آگونیست‌های گیرنده GLP-1 نباید قطع گردند.

مصرف سولفونیل اوره‌ها، مهارکننده‌های DPP-4 و آگونیست‌های گیرنده GLP-1 معمولاً هنگامی متوقف می‌شوند که رژیم‌های پیچیده تری نسبت به انسولین پایه استفاده می‌شود. در افرادی که قندخون کمتر از مقدار بهینه کنترل می‌شود، به ویژه افرادی که نیاز به مقدار بالایی انسولین دارند، استفاده از تیزولیدین دیون یا مهارکننده SGLT2 ممکن است به بهبود کنترل و کاهش مقدار انسولین کمک کند، هرچند عوارض جانبی بالقوه باید در نظر گرفته شوند. هنگامی که یک رژیم انسولین آغاز می‌شود، تعیین مقدار مصرف با تنظیم‌هایی که در هنگام غذا و انسولین‌های پایه بر اساس سطح قندخون و درک ویژگی فارماکودینامیک هر فرمولاسیون (کنترل الگو) انجام می‌گیرد، مهم است.

مطالعه‌ها نشان‌دهنده عدم ارجحیت انسولین پایه به علاوه یک تزریق انسولین سریع‌العمل در بزرگترین وعده غذایی نسبت به انسولین پایه به همراه یک آگونیست گیرنده GLP-1 نسبت به دو تزریق روزانه انسولین‌های از پیش مخلوط شده می‌باشد (شکل ۳). انسولین پایه به همراه آگونیست‌های گیرنده GLP-1 با میزان اندکی کاهش قندخون و با کاهش وزن به جای افزایش آن همراه می‌باشد، اما ممکن است کمتر قابل تحمل و دارای هزینه بیشتری باشد. در ماه نوامبر سال ۲۰۱۶، FDA دو محصول مختلف ترکیبی یک بار در روز را که حاوی انسولین پایه به همراه یک آگونیست گیرنده GLP-1 بود، تأیید کرد که عبارتند از: انسولین گلازین به همراه لیکسینز ناتاید و انسولین دگلودک به اضافه لیراگلو تاید. گزینه‌های

انسولین سریع‌العمل و از پیش مخلوط شده هستند، اما ویژگی‌های فارماکودینامیک آن‌ها ممکن است باعث شود تا کمتر مطلوب باشند.

شکل (۳) این گزینه‌ها و همچنین توصیه‌هایی برای گسترده‌سازی بیشتر را، در صورت نیاز، برای دستیابی به اهداف قندخون مشخص می‌کند. اگر بیماری با دوبار در روز انسولین از پیش مخلوط شده هنوز دارای A1C بالاتر از هدف باشد، باید به تغییر انسولین از پیش مخلوط شده به سه بار در روز (مخلوط آسپارات ۳۰/۷۰، مخلوط لیسپرو ۷۵/۲۵ یا ۵۰/۵۰) فکر کرد. به‌طور کلی، دریافته‌اند که آنالوگ‌های انسولین از پیش مخلوط شده ارجحیتی بر رژیم‌های انسولین‌های یک‌باره با مقادیر مشابه کاهش قندخون ندارد. اگر بیمار با مصرف انسولین پایه + یک تزریق انسولین سریع‌العمل قبل از بزرگترین وعده غذا، هنوز بالاتر از هدف A1C باشد، باید به سمت رژیم پایه یک‌باره با دو یا چند تزریق انسولین سریع‌العمل قبل از غذا پیش رفت. اگر اهداف A1C برآورده نشوند و یا بسته به سایر ملاحظه‌های بیمار، باید به تغییر رژیم بیمار به دیگری (به‌عنوان مثال، انسولین از پیش مخلوط شده سه بار در روز به رژیم پایه یک‌باره و یا برعکس) توجه کرد.

دیگر برای درمان گسترده شامل افزودن یک تزریق آنالوگ انسولین سریع‌العمل (لیسپرو، آسپارات، یا گولیزین) قبل از بزرگترین وعده غذا یا توقف انسولین پایه و شروع یک انسولین از پیش مخلوط شده (یا دو قسمتی) (NPH/Regular 70/30, 70/30 aspart mix, 75/25 or 50/50 lispro mix) دو بار در روز، معمولاً قبل از صبحانه و شام می‌باشند. هر روش دارای مزایا و معایبی است. برای مثال، مراقبان ممکن است مایل به در نظر گرفتن انعطاف‌پذیری رژیم در هنگام طراحی یک برنامه برای شروع و تنظیم درمان انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، با انسولین سریع‌العمل هستند که انعطاف‌پذیری بیشتر از نظر برنامه ریزی غذا نسبت به انسولین از پیش مخلوط شده دارد. اگر رژیم مؤثر نباشد (یعنی آگونیست گیرنده GLP-1 + انسولین پایه)، برای رسیدن به اهداف A1C باید به تغییر رژیم (یعنی، انسولین پایه + یک تزریق انسولین سریع‌العمل یا انسولین از پیش مخلوط شده دو بار در روز) توجه کرد. انسولین رگولار انسانی و فرمولاسیون از پیش مخلوط شده NPH/Regular انسانی / دستورالعمل‌های پیش‌آمادگی منظم (۳۰/۷۰)، به ترتیب جایگزین‌های ارزان‌قیمت برای آنالوگ‌های

منابع

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2017. Diabetes Care 2017; 40 (suppl.): S1-S135.
2. American Diabetes Association, JDRF. American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook. Peters AL, Laffel L, Eds. Alexandria,

- VA, American Diabetes Association, 2013.
3. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014; 37:2034-2054.
4. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA.

منابع

- Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care* 2016; 39:1631–1634.
5. Bell KJ. Smart CE. Steil GM. Brand-Miller JC. King B. Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015; 38:1008–1015.
6. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care* 2016; 39:1378–1383.
7. U. S. Food and Drug Administration. SGLT2 Inhibitors: Drug Safety Communication – Labels to Include Warnings About Too Much Acid in the Blood and Serious Urinary Tract Infections [Internet]. Available from <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm475553.htm>. Accessed 3 October 2017.
8. Palmer SC. Mavridis D. Nicolucci A. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2016; 316:313–324.
9. Inzucchi SE. Bergenstal RM. Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140–149.
10. Aroda VR. Edelstein SL. Goldberg RB. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1754–1761
11. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the Management of Patients with Type 2 Diabetes [Internet]. Available from <http://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/03/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf>. Accessed 17 November 2017.
12. Marso SP. Daniels GH. Brown-Frandsen K. et al. ; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322
13. Green JB. Bethel MA. Armstrong PW. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232–242.
14. Giugliano D. Chiodini P. Maiorino MI. Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417–428.
15. Kernan WN. Viscoli CM. Furie KL. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321–1331.