

## دارودرمانی در دیابت نوع ۲

«قسمت اول»

دکتر مجتبی سرکندی

چند هورمون متابولیک (هورمون‌های ضدتنظیمی یا استرس) با این عمل انسولین مقابله می‌کنند و هنگامی که نیاز به افزایش میزان انرژی لازم است، برای استفاده گلوکز را به حرکت در می‌آورند. از مهم‌ترین هورمون‌های این گروه می‌توان به آدرنالین (اپی‌نفرین)، کورتیکواستروئیدها، گلوکاکاگون، هورمون رشد و فاکتورهای رشد اشاره کرد. این دو سیستم (مخالف با هم) برای نگهداری تعادل گلوکز در هماهنگی با یکدیگر کار می‌کنند. انسولین مصرف اسید آمینه و سنتز پروتئین را نیز افزایش می‌دهد. احتمالاً نقش مهم انسولین در سنتز پروتئین با مشارکت هورمون رشد انجام می‌گیرد. انسولین اعمال خود را از سه طریق انجام می‌دهد.

**۱ - سریع:** در برخی بافت‌ها (عضلات)، انسولین انتقال فعال گلوکز و اسیدهای آمینه از غشاهای سلول را تسهیل می‌کند و جذب آن‌ها از خون را افزایش می‌دهد.

**۲ - میان‌مدت:** در تمام سلول‌ها، انسولین عمل آنزیم‌هایی که گلوکز، اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه را به اشکال پیچیده‌تر و پایدارتر تبدیل می‌نمایند، تحریک می‌کند.

دیابت ملیتوس یک اختلال اولیه متابولیسم کربوهیدرات می‌باشد. با این حال، معمولاً مسایل متابولیک در افراد مبتلا به دیابت که به درستی درمان شده‌اند، مشکل‌آفرین نیستند و تقریباً به راحتی کنترل می‌گردند. عوارض طولانی‌مدت دیابت علت اصلی مرگ‌ومیر می‌باشند و افراد مبتلا به این بیماری، نسبت به دیگران، بیشتر از بیماری‌های کلیوی و قلبی - عروقی رنج می‌برند. دیابت علت اصلی کوری اکتسابی در غرب می‌باشد. اغلب این بیماران از بحران‌های متابولیک نمی‌میرند بلکه به دلیل سکته مغزی، سکته قلبی یا نارسایی مزمن کلیه در می‌گذرند.

دیابت با چاقی و عدم انجام ورزش همراه است، افزایش شیوع این بیماری به‌خاطر سبک زندگی (Life style) می‌باشد. احتمال این خطر وجود دارد که بیماری دیابت عالم‌گیر (Pandemic) شود، محققان به‌ویژه از افزایش شیوع هر دو نوع بیماری در بیماران جوان‌تر نگران هستند.

انسولین هورمون آنابولیک اصلی بدن است و باعث افزایش ذخایر انرژی در هنگام تغذیه کافی در مقابل اوقاتی می‌شود که کمبود غذا وجود دارد.

۳- طولانی مدت: به خاطر افزایش سنتز پروتئین، باعث تحریک رشد می شود.

یکی از نتایج مهم، کلیرانس سریع (اگر چه ناقص) گلوکز از خون پس از وعده های غذایی می باشد و گر نه گلوکز از طریق ادرار دفع می گردد، زیرا کلیه ظرفیت محدودی برای باز جذب گلوکز تصفیه شده در گلوبمرول دارد. جذب گلوکز به سلول از طریق غشای سلول به شیب غلظت بین محیط خارج سلولی (پلاسما، محتویات دستگاه گوارش) و داخل سلولی بستگی دارد. با این حال، از آنجایی که گلوکز متابولیت مهمی می باشد، چند پمپ یا تسهیل کننده انتقال غشایی در برخی بافت ها برای آن مشاهده می گردند. ناقلان وابسته به سدیم غیروابسته به انسولین ویژه

[Special insulin-independent Sodium-dependent transporters (SGLT)] از دستگاه گوارش به سلول های رودهای و ناقلان گلوکز غیروابسته به انسولین و وابسته به انسولین (GLUT) برای اغلب بافت ها و اعضای دیگر وجود دارند (جدول ۱).

در بافت چربی و عضلانی، ناقلان به پمپ فعال نیازمند به انسولین برای جذب گلوکز وابسته هستند. بنابراین، کمبود انسولین آن ها را از گلوکز محروم می نماید. سلول های دیگر، به ویژه در کبد، مغز، کلیه و دستگاه گوارش برای جذب گلوکز اصلاً به انسولین نیاز ندارند اما با این وصف، انتشار توسط آن تسهیل می شود. در کبد، بالا رفتن فسفریلاسیون گلوکز باعث کاهش غلظت داخل سلولی و ترغیب جذب می گردد. نبود انسولین چنین بافت هایی را

جدول ۱ - نیاز به انسولین و ناقلان گلوکز برای جذب گلوکز به بافت های گوناگون

| بافت هایی که نیاز به انسولین ندارند | ناقلان      | بافت هایی که نیاز به انسولین دارند | ناقلان |
|-------------------------------------|-------------|------------------------------------|--------|
| دستگاه گوارش (جذب)                  | SGLT        | بافت چربی                          | GLUT4  |
| دستگاه گوارش (آزادسازی به خون)      | GLUT2       | عضلات - اسکلت، قلبی و صاف          | GLUT4  |
| کبد                                 | GLUT7       | بافت های دیگر                      | GLUT4  |
| اعصاب مغز                           | GLUT1,3     |                                    |        |
| توبول کلیوی                         | GLUT2, SGLT |                                    |        |
| چشم - عروق شبکیه ای، عدسی ها        | SGLT        |                                    |        |
| لکوسیت ها                           | GLUT        |                                    |        |
| اندوتلیوم عروق خونی                 | GLUT        |                                    |        |
| سلول های بتای پانکراسی              | GLUT2       |                                    |        |

می‌کند که از این اثر آخر برای کاهش سریع پتاسیم در هنگام افزایش پتاسیم خون به صورت درمانی استفاده می‌گردد.

انسولین با کمک به برخی آنزیم‌ها و مهار تعدادی دیگر، اثرهای گسترده‌ای روی متابولیسم بینابینی در اغلب بافت‌ها دارد (جدول ۲). ساخت ذخایر انرژی (گلیکوژن در کبد و عضلات اسکلتی، چربی در کبد و بافت چربی) تسهیل و تجزیه آن‌ها مهار

از گلوکز محروم نمی‌کند بلکه بر عکس، افزایش قندخون همراه با دیابت می‌تواند باعث بار بیش از حد گلوکز داخل سلولی شود و این عامل ممکن است مسؤول برخی عواقب دیابت گردد که به‌ویژه مربوط به بافت‌هایی مانند عصب می‌باشد که به‌سادگی نسبت به گلوکز نفوذپذیر هستند.

انسولین هم‌چنین جذب اسیدهای آمینه به کبد و عضله و پتاسیم به داخل اغلب سلول‌ها را تسهیل

جدول ۲ - اثرهای متابولیک انسولین

| جدول ۲ - اثرهای متابولیک انسولین |             |     |                             |          |              |
|----------------------------------|-------------|-----|-----------------------------|----------|--------------|
| بافت چربی                        | بافت عضلانی | کبد | فرآیند                      | متابولیت |              |
| -                                | *           | *   | سنتز گلیکوژن (گلیکوژنیز)    | افزایش   | کربوهیدرات   |
| *                                | *           | *   | اکسیداسیون گلوکز (گلیکولیز) |          |              |
| -                                | *           | *   | تجزیه گلیکوژن (گلیکوژنولیز) | کاهش     |              |
| -                                | -           | *   | سنتز گلوکز (گلوکوژنوز)      |          |              |
| *                                | -           | *   | سنتز چربی (لیپوژن)          | افزایش   | لیپید        |
| *                                | -           | *   | مصرف چربی غذایی             |          |              |
| *                                | -           | -   | تجزیه چربی (لیپولیز)        | کاهش     |              |
| *                                | *           | *   | اکسیداسیون اسید چرب         |          |              |
| *                                | *           | *   | سنتز پروتئین                | افزایش   | پروتئین      |
| -                                | *           | *   | تجزیه پروتئین (پروتئولیز)   |          |              |
| -                                | *           | -   | سنتز DNA و RNA              | افزایش   | اسید نوکلئیک |
| -                                | *           | -   | رشد و تقسیم سلول            |          |              |

\* : انسولین دارای اثر مهمی (کاهش یا افزایش) روی فرآیند در این بافت می‌باشد.  
 - : بدون اثر

می‌گردند. رشد بافت و تقسیم سلول با افزایش سنتز اسیدهای نوکلئیک (RNA، DNA)، ادغام اسید آمینه و سنتز پروتئین نیز تحریک می‌شود.

### ■ اعمال آنابولیک انسولین

پس از یک وعده غذا، گلوکز از دستگاه گوارش به خون جذب می‌گردد و به سرعت به داخل سلول انتقال پیدا می‌کند و به اشکال مناسب‌تر برای ذخیره و استفاده بعدی تبدیل می‌گردد.

در کبد بخشی از گلوکز به گلیکوژن تبدیل و ذخیره می‌شود اما قسمت عمده آن به لیپید [اسید چرب آزاد (FFA) یا اسید چرب غیراستریفیه (NEFA) و تری‌گلیسیرید] تبدیل می‌گردد. لیپید به شکل لیپوپروتئین با دانسیته بسیار کم (VLDL) وارد خون شده، جذب بافت چربی می‌گردد و در آن ذخیره می‌شود. با این وجود، آزادسازی گلوکز به داخل خون مهار می‌گردد. تنظیم کبدی برون ده گلوکز یک مکانیسم مهم برای محدود کردن جذب گلوکز به بافت‌هایی است که انتقال آن به انسولین وابسته نیست.

در بافت چربی، تجزیه چربی مهار و جذب گلوکز تحریک می‌گردد. گلوکز برای استریفیکاسیون اسیدهای چرب آزاد (FFAs) گلیسرول تدارک می‌بیند و چربی حاصل ذخیره می‌شود. بافت چربی هم‌چنین کیلومیکرون‌های حاوی چربی ناشی از هضم را جذب می‌کند. در عضله، متابولیسم چربی مهار و گلیکوژن سنتز می‌گردد که برای نیاز فوری به انرژی، در دسترس بودن گلوکز را افزایش می‌دهد. جذب اسید آمینه به گونه‌ای تحریک می‌شود که رشد می‌تواند ادامه پیدا کند.

### ■ اعمال کاتابولیک هورمون‌های ضدتنظیمی

طی موارد استرس مانند «جنگ و گریز»، عفونت یا هر آسیب عمده، هورمون‌های کاتابولیک این فرآیندها را معکوس می‌نمایند. گلوکز خون برای تهیه انرژی جهت عضلات به سرعت افزایش می‌یابد و چنانچه کافی نباشد، چربی‌ها می‌توانند به حرکت در آیند. اکسیداسیون محیطی اسیدهای چرب آزاد مقادیر زیادی انرژی تولید می‌کند اما در کبد مقدار زیادی Acetyl-CoA به وجود می‌آید و برای تولید کتواسیدهای پر انرژی مانند استواساتات (Acetoacetate) که بسیاری از بافت‌ها می‌توانند در مقادیر کوچک مصرف نمایند، متراکم شوند. در کمبود انسولین، این اجسام کتونیک (Ketone bodies) در پلاسما تجمع پیدا می‌کنند و باعث کتواسیدوزیس می‌شود.

ویژگی‌های بالینی دیابت را می‌توان از کمبود انسولین و نقص در وظایف آن به دست آورد. بیماران مبتلا به نوع ۲ انسولین در ابتدا دچار نقص مطلق انسولین نیستند و بیشتر تا حدی مقاومت به انسولین وجود دارد. این امر را می‌توان به صورت عدم وجود نسیب تفسیر کرد، زیرا نتایج حاصل یکسان می‌باشند. به علاوه، سرانجام میزان انسولین کاهش می‌یابد. تفاوت‌های مهمی بین اثرهای فیزیولوژیک کمبود (نقص نسبی) یا نبود انسولین وجود دارند.

### ■ کمبود انسولین (نقص نسبی)

حتی مقادیر کم انسولین از وقفه شدید متابولیک، به ویژه متابولیسم سریع چربی (کتوزیس) جلوگیری به عمل می‌آورد. بنابراین، اگر چه میزان گلوکز ناشتای خون ممکن است افزایش یابد، مشکل‌های

شدید قندخون مشاهده می‌گردد. این امر ممکن است باعث بالا رفتن فشار اسموتیک خون تا حدی گردد که منجر به عواقب نورولوژیک شامل کما گردد. متابولیسم سلولی به صورت کامل دچار اختلال می‌شود. گلوکوزی برای متابولیسم انرژی وجود ندارد و اولین نتیجه، تخلیه ذخایر گلیکوژن کبد و عضلات می‌باشد.

در نتیجه، چربی، به طور عمده از بافت چربی، به حرکت درمی‌آید به گونه‌ای که میزان اسید چرب آزاد تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین پلاسما افزایش می‌یابد و تا زمانی که بیماران وزن بیشتری از دست دهند، نیازهای انرژی را برای مدت کوتاهی تأمین می‌کنند. سلول‌های مغزی کتواسیدهای تولید شده توسط کبد را متابولیزه می‌کنند. ذخایر چربی دوباره پر نمی‌شوند و بالاخره ممکن است به طور کامل مصرف گردند. در نهایت، پروتئین باید به اسیدهای آمینه تجزیه گردند و اسیدهای آمینه هم می‌توانند در کبد به گلوکز (گلوکونئوز) تبدیل شوند. در دیابت کنترل نشده، این فرآیند به طور معمول در اوقات گرسنگی طولانی مدت روی می‌دهد. این یک فوریت بحرانی شبیه به سوزاندن خانه برای گرم نگه داشتن آن می‌باشد. به علاوه، بدون انسولین، گلوکز تولید شده نمی‌تواند به طور مؤثر مورد استفاده قرار گیرد. این وضعیت بالاخره بیمار را طی چند ماه از بین می‌برد.

بنابراین، بسیاری از مشکلات در دیابت نوع ۲ نتیجه مستقیم افزایش قندخون است، در حالی که در دیابت نوع ۱ وقفه متابولیسم داخل سلولی هم وجود دارد. به علاوه، عوارض مزمن در هر دو نوع مربوط به افزایش قندخون و دیس‌لیپیدمی می‌باشند.

اصلی فقط بعد از وعده‌های غذایی به وجود می‌آیند که ناشی از انتقال و جذب سلولی ناقص گلوکز می‌گردد که منجر به کلیرانس ناقص از خون می‌شود. بافت چربی و عضلانی نمی‌توانند گلوکز را به طور مؤثر جذب نمایند که این امر باعث ضعف می‌گردد. از آن جایی که بافت‌های دیگر نمی‌توانند به صورت مؤثر گلوکز پس از وعده‌های غذا را جذب نمایند، بالا رفتن میزان گلوکز خون باعث افزایش قندخون (Hyperglycaemia) می‌گردد. هنگامی که میزان گلوکز خون به گونه‌ای افزایش یابد که غلظت در تصفیه گومرولی از آستانه کلیوی تجاوز کند. گلوکز در ادرار دفع می‌شود (گلوکوزاوری Glycosuria). گلوکز موجود در ادرار مانند یک مدر اسموتیک عمل می‌کند و با خود حجم زیادی از آب [پر ادراری یا افزایش حجم ادرار (Polyuria)] را دفع و تکرر ادرار (Urinary Frequency) را دفع می‌کند که منجر به تشنگی بیش از حد و نوشیدن زیاد مایعات [پرنوشی (Polydipsia)] می‌گردد. از آن جایی که جذب چربی توسط بافت چربی کاهش می‌یابد، میزان لیپید پلاسما، به ویژه تری‌گلیسیریدها (Dyslipidaemia) بالا می‌رود. LDL تقریباً تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد اما HDL کاهش پیدا می‌کند و خطر آتروژنیک (Athrogenic) افزایش می‌یابد. سنتر پروتئین ممکن است تقلیل پیدا کند ولی بیماران هنوز چاق هستند. با این حال، این افراد معمولاً در هفته‌های قبل از تشخیص بیماری به علت دهیدراسیون و وزنشان کم می‌شود.

## ■ نبود انسولین

بدون وجود انسولین، در اغلب اوقات افزایش

چند که تحریک گیرنده‌های مهاری آلفا آدرنژیک، طی پاسخ استرسی افزایش قندخون، معمولاً مناسب هستند. جالب توجه است که گلوکز به صورت خوراکی بیشتر از شکل تزریقی، محرک است. گلوکاگون نیز آزادسازی انسولین را تحریک می‌کند، احتمالاً برای تسهیل جذب سلولی گلوکز که باعث آزاد شدن آن به پلاسما می‌گردد.

سطح پایه‌ای از ترشح مداوم انسولین، بدون وابستگی به مصرف غذا، طی ۲۴ ساعت وجود دارد که دارای نقش در تنظیم متابولیسم و تحریک جذب گلوکز به داخل سلول می‌باشد و میزان آن، یک واحد در ساعت است. پس از یک وعده غذا، ترشح یک باره اضافی انجام می‌گیرد که دو مرحله‌ای است. یک دقیقه پس از بالا رفتن گلوکز خون، انسولین از گرانول‌های داخل سلول‌های بتا به پلاسما وارد می‌شوند. این آزادسازی با عوامل ضددیابت خاصی (ترشح تحریکی انسولین) تحریک می‌گردد و اولین بخشی است که در مراحل اول دیابت درگیر می‌شود. افزایش قندخون باید دوام داشته باشد تا انسولین بیشتری سنتز گردد و مرحله دوم تأخیری در ترشح پس از ۴۵ دقیقه به وجود می‌آید. تقریباً با هر وعده غذا، ۱۰-۵ واحد انسولین ترشح می‌گردد. بنابراین، منحنی غلظت پلاسمایی انسولین به‌طور طبیعی تقریباً موازی منحنی غلظت پلاسمایی گلوکز طی روز می‌باشد که هر تغییر کوچکی در خوردن غذا یا نیاز به آن را منعکس می‌کند. با توجه به این سازگاری هوشمندانه و گاهی اوقات سریع می‌توان درک نمود که روش‌های درمانی کنونی از تقلید نقش فیزیولوژیک بهینه چقدر دور افتاده‌اند.

انسولین (وزن مولکولی تقریباً ۵۸۰۰ دالتون) از ۵۱ اسید آمینه در دو زنجیره ۲۱ (زنجیره A) و ۳۰ (زنجیره B) اسید آمینه‌ای تشکیل شده‌اند که با دوپل‌دی‌سولفیدی با هم مرتبط گردیده‌اند. این مولکول در جزایر سلول‌های بتای پانکراس سنتز می‌شود. سلول‌های دیگر در جزایر، سلول‌های آلفا (تولیدکننده گلوکاگون) و سلول‌های دلتا (تولیدکننده سوماتواستاتین) می‌باشند. سلول‌های جزایر کمتر از ۳ درصد توده پانکراس را تشکیل می‌دهند. انسولین در گرانول‌ها در ترکیب با پپتید C به شکل پیش انسولین (وزن مولکولی ۹۰۰۰ دالتون) ذخیره می‌گردد که قبل از آزاد شدن به درون ورید باب از یکدیگر جدا می‌گردند. انسولین نیمه عمر پلاسمایی تقریباً ۵ دقیقه دارد. در حدود ۵۰ درصد انسولین توسط کبد که جایگاه عمل اصلی آن است، برداشت می‌شود و پس از مصرف تخریب می‌گردد. مقداری از انسولین توسط پپتیداز کلیه متابولیزه می‌شود. سرعت کلیرانس پپتید C کمتر است و بنابراین، شاخص مفیدی برای عملکردهای سلول بتا می‌باشد. شاخص اصلی میزان انسولین، گلوکز پلاسما است و افزایش آن آزادسازی و سنتز انسولین را تحریک می‌کند. اسیدهای آمینه و احتمالاً چربی‌ها نیز آزادسازی انسولین را تحریک می‌نمایند. تعدادی عوامل نوروئی، اندوکراین، فارماکولوژیک و موضعی روی آزادسازی انسولین تأثیر دارند اما اهمیت فیزیولوژیک یا پاتولوژیک آن‌ها مشخص نشده‌اند. گیرنده‌های بتا آدرنژیک آزادسازی انسولین را میانجی‌گیری می‌کند. بنابراین، به لحاظ نظری، مسددهای بتا این آزادسازی را مهار می‌کنند. هر

اغلب نیز به تدریج نیاز به انسولین را، شاید به علت کاهش میزان گلوکز، تقلیل می‌دهد. با این حال، هنوز باید مطالب زیادی در مورد تداخل بین انسولین، گیرنده‌های انسولین و متابولیسم کربوهیدرات آموخت.

ویژگی بارز دیابت، افزایش قندخون به علت ترشح یا عمل غیرطبیعی انسولین می‌باشد. دو شکل اصلی اولیه و تعدادی اشکال ثانویه دیابت وجود دارند. در نوع ۱ دیابت معمولاً تخریب کلی سلول بتای پانکراسی ترشح‌کننده انسولین مشاهده می‌گردد. در نوع ۲، انسولین ترشح می‌شود اما یا ناکافی است یا اثر بخشی لازم برای برآورد نیازهای متابولیک را ندارد.

#### ■ طبقه‌بندی و تشخیص دیابت

دیابت را می‌توان به دسته‌های کلی زیر طبقه‌بندی کرد:

۱ - دیابت نوع ۱ (به علت تخریب خود ایمنی سلول  $\beta$ ، معمولاً منجر به کمبود مطلق انسولین می‌شود).

۲ - دیابت نوع ۲ (به دلیل از دست رفتن پیشرونده ترشح انسولین سلول  $\beta$  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

در افراد غیردیابتی، ترشح تام روزانه انسولین احتمالاً کمتر از میانگین نیاز روزانه انسولین دریافتی به مقدار ۵۰ واحد در دیابت نوع ۱ می‌باشد، زیرا بخشی از آن در محل تزریق از دست می‌رود.

آمیلین (Amylin) یک پپتید ۳۷ اسید آمینه‌ای می‌باشد که همراه با انسولین از سلول‌های بتا آزاد می‌شود. به نظر می‌رسد که آمیلین در تنظیم گلوکز با اثر موضعی (پاراکراین) روی سلول‌های جزایر نقش دارد که جذب گلوکز روده‌ای را تعدیل می‌کند و این کار را با کاهش بار عرضه شده به پانکراس و یا سرکوب ترشح گلوکاگون انجام می‌دهد. در دیابت، کمبود آمیلین با انسولین هم‌سو است و اعتقاد دارند بیمارانی که بعد از غذا دچار افزایش قندخون می‌شوند و با درمان‌های قراردادی به میزان کافی کنترل نمی‌شوند، ممکن است از آگونیست‌های آمیلین سود ببرند، اگر چه در حال حاضر هیچ کدام مصرف بالینی ندارند.

گیرنده‌های انسولین روی سطوح سلولی تمام بافت‌های حساس به انسولین موجود هستند و توسط انسولین کاهش (Downregulated) می‌یابند، به‌ویژه اگر دایم به مقدار زیادی وجود داشته باشد. به‌عنوان مثال، در افزایش انسولین خون ناشی از مصرف بیش از حد غذا، چاقی یا دیابت نوع ۲ ناشی از چاقی، این امر ممکن است علت کاهش حساسیت به انسولین (مقاومت به انسولین) در برخی بیماران و اثر سودمند کاستن وزن، به‌ویژه چربی شکمی، در تحمل گلوکز باشد.

یک چرخه معیوب وجود دارد که از طریق آن افزایش قندخون و کاهش عمل انسولین همدیگر را تقویت می‌کنند. درمان طولانی‌مدت با انسولین

| جدول ۳ - معیارهای تشخیص دیابت   |  |
|---|--|
| توضیحات   | معیار  |
| ناشتا به عنوان عدم مصرف کالری برای حداقل ۸ ساعت تعریف می شود.   | FPG $\geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L)                                |
| این آزمایش باید همان گونه که توسط سازمان بهداشت جهانی بیان شده و با استفاده یک بار قند حاوی ۷۵ گرم گلوکز بی آب 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 کارآزمایی عوارض گواهی و استاندارد کرده، صورت پذیرد.     | A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)                                   |
| در یک بیمار با علائم کلاسیک هیپرگلیسمی و بحران قند خون بالا   | a random plasma glucose $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L)           |

\* در صورت عدم وجود هیپرگلیسمی صریح، نتایج باید توسط آزمایش مجدد تایید شوند.

بخشی مربوط به رفاه جمعیت باشد که احتمالاً از طریق چاقی، عدم فعالیت یا هر دو که از عوامل خطر عمده هستند، ایجاد می گردند. با این حال، عوامل ژنتیک نیز بسیار مهم می باشند. در برخی گروه های نژادی میزان شیوع بسیار بالا است. به عنوان مثال، در برخی افراد جزایر اقیانوس پاسیفیک و سرخ پوستان پیم (Pima) در شمال آمریکا، میزان شیوع ۵۰ درصد است و در بین مهاجران آسیای جنوبی به انگلستان میزان شیوع ۵ برابر جمعیت ساکن آن کشور است و بیانگر یک استعداد ژنتیک می باشد که در محیط مناسب (رژیم غنی از چربی و قند) بروز یافته است. در اکثر موارد، آسیب مستقیم به سلول های جزایر پانکراسی مشاهده می گردد. تلاش های گوناگونی برای طبقه بندی دیابت با استفاده از معیارهایی که

- یا قندخون ناشتا (FPG) و یا میزان قندخون ۲ ساعته پس از آزمون تحمل ۷۵ گرم گلوکز خوراکی (OGTT) - یا A1C (جدول ۳) تشخیص داده شود. از همین آزمون ها برای غربالگری و تشخیص دیابت و افراد مبتلا به پیش دیابت استفاده می شود (جدول ۴). پیش دیابت به عنوان قندخون ناشتا به میزان ۱۲۵ - 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 ۶/۴ - ۵/۷ درصد (۴۷ - ۳۹ میلی مول / مول) تعریف می گردد. شیوع در جمعیت های گوناگون متفاوت است به عنوان مثال، ۲ درصد از جمعیت انگلیس به دیابت مبتلا هستند. اروپایی ها، به ویژه شمال اروپا، مستعد نوع ۱ دیابت هستند. به نظر می رسد که نوع ۲ دیابت



| جدول ۴ - معیارهای آزمون دیابت یا پیش دیابت در افراد بدون علامت   |   |
|--|---|
| یا<br>اختلال تحمل گلوکز و یا<br>اختلال قندخون ناشتا در آزمون قبلی<br>$A1C \geq 5.7\%$ (39 mmol/mol)  | <p>۱ - آزمون باید در بزرگسالان با اضافه وزن یا چاقی (<math>BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2</math> و یا مساوی یا بیشتر از ۲۳ در آمریکایی‌های آسیایی) که یک یا بیشتر از عوامل خطر روبه‌رو در نظر گرفت.</p> |
| بستگان درجه اول مبتلا به دیابت   |   |
| نژاد / قومیت با سابقه خطر بالا (به‌عنوان مثال: آفریقایی آمریکایی، لاتین، بومی آمریکا، آمریکایی آسیایی، اهل جزایر اقیانوس آرام)   |   |
| زنانی که برایشان ابتلا به GDM تشخیص داده شده بود.  |   |
| سابقه CVD  |   |
| هیپرتانسیون (مساوی یا بیشتر از ۹۰ / ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و یا در درمان فشارخون بالا)  |   |
| سطح کلسترول HDL کمتر از ۳۵ میلی‌گرم / دسی‌لیتر (۹۰/۰ میلی‌مول بر لیتر) و یا سطح تری‌گلیسرید بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم / دسی‌لیتر (۸۲/۲ میلی‌مول بر لیتر)   |   |
| زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک   |   |
| عدم فعالیت فیزیکی  |   |
| سایر شرایط بالینی مرتبط با مقاومت به انسولین (به‌عنوان 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 آزمون‌های بیشتر با توجه به نتایج اولیه (به‌عنوان مثال: کسانی که مبتلا به پیش دیابت باید سالانه آزمایش شوند) و وضعیت خطر |   |

دارند (دیابت خود ایمن نهفته در افراد بزرگسالان LADA) و تعداد از بیماران جوان تر (MODY) ممکن است به آن نیاز نداشته باشند. در حالی که نیاز به انسولین ممکن است عملی‌ترین تمایز باشد اما با پارامترهای دیگر متناظر نیست.

انحصاری نیستند (سن به هنگام شروع بیماری، نیاز بیمار به انسولین)، در هم ریخته است. به‌عنوان مثال، برخی بیماران مسن‌تر (شروع در هنگام بلوغ یا نوع ۲) بالاخره به انسولین نیاز پیدا می‌کنند، برخی بیماران مسن‌تر از آغاز نیاز به انسولین

با نوع HLA بافتی مشاهده می‌گردد و در تعداد اندکی از بیماران ارتباطی با بیماری‌های خود ایمن دیگر، به‌ویژه از بافت‌های اندوکراین (تیروئیدیت، کم خونی پرنیشوز) ملاحظه می‌شود.

دیابت ممکن است پس از چند سال آسیب تحت بالینی پانکراس مشخص شود و هنگامی که بروز یافت کمتر از ۱۰ درصد عملکرد سلول‌های جزایر باقی نمانده است. شروع بالینی ناگهانی، طی چند هفته و اغلب همراه با یک استرس متابولیک مانند عفونت می‌باشد یا توسط آن تسریع می‌گردد. این عامل ممکن است بیانگر حداکثر شیوع در فصل زمستان و هم چنین عود گذرا و کوتاهی باشد که به‌طور مرتب به هنگام بازگشت عفونت و میزان حاشیه‌ای انسولین جهت جبران رخ می‌دهد و بالاخره بیماری تمام عیار و بدون بازگشت به وجود می‌آید. مانند بیماری‌های خود ایمن دیگر، عفونت ویروسی ممکن است علت بیان گیرنده به‌طور طبیعی سرکوب شده HLA باشد که در نتیجه، لنفوسیت‌ها را فعال می‌کند. دیگر نشانه‌گیرهای محیطی مانند توکسین‌ها و غذاهای خاص (پروتئین شیر) نیز ممکن است در این امر دخیل باشند.

ممکن است ۱۵ سال قبل از شروع حاد بیماری، اتوآنتی‌بادی‌ها را در بیماران یافت. این روش به منظور تشخیص زودرس و قابل پیش‌بینی مطرح می‌باشد که احتمالاً می‌توان با ایمنی درمانی به علاج آن پرداخت. با این حال، چنین شاخص‌هایی اغلب در بستگان نزدیک که هیچ‌گاه دچار بیماری نشده‌اند، نیز یافت می‌گردد و احتمال ابتلای برادر دوقلوی یکسان یک فرد دیابتی برای ابتلا کمتر از ۵۰ درصد می‌باشد.

در حال حاضر، یک طبقه‌بندی بر اساس پاتوژنز آسیب پانکراس پذیرفته شده است که دو نوع گسترده را از هم متمایز می‌سازد و تقریباً با وابستگی به انسولین در ارتباط می‌باشد. ملاک اصلی روش آسیب به پانکراس است اما تمایزهای بسیار دیگری مانند تاریخچه بیماری، سابقه خانوادگی، تیپ بیمار نیز در این طبقه‌بندی قرار می‌گیرند.

تعداد اندکی از افراد مبتلا به دیابت با علت اصلی قابل تشخیص (پانکراتیت شدید، دیابت ناشی از استروئید) را نمی‌توان در هیچ کدام از گروه‌ها قرار داد. این بیماران ممکن است به انسولین نیاز داشته باشند یا نداشته باشند.

علی‌رغم ویژگی‌های بالینی و عواقب مشابه، نوع ۱ و ۲ دیابت دلایل بسیار متفاوتی دارند. در دیابت نوع ۱ سلول‌های بتای جزایر تقریباً به‌طور کامل توسط یک فرآیند خود ایمن تخریب می‌شود. آنتی‌بادی‌هایی علیه تمام سلول‌های جزایر و به‌ویژه سلول‌های بتا در ۸۰ درصد بیماران یافت شده است. با این حال، جالب توجه است که این آنتی‌بادی‌های نیستند که تخریب سلول را میانجی‌گری می‌کنند بلکه سلول‌های T این کار را انجام می‌دهند. جزایر توسط سلول‌های التهابی مورد تهاجم قرار می‌گیرند و باعث ایجاد انسولیت (Insulinitis) می‌گردند. اتوآنتی‌بادی‌های انسولین نیز ممکن است یافت شوند اما اهمیت آن‌ها مشخص نشده است. همان‌گونه که در مورد بیماری‌های خود ایمن معمول می‌باشد، به‌ندرت سابقه خانوادگی قوی وجود دارد. در خواهر، برادر یا کودکان افراد مبتلا به دیابت نوع ۱، تقریباً ۵ درصد احتمال ابتلا به بیماری وجود دارد. با این حال، ارتباط مستقیمی

می‌شود. افزایش قندخون به علت اثر مستقیم سمی افزایش متابولیسم گلوکز داخل سلولی که مقدار زیادی محصول‌های جنبی اکسیداتیو تولید می‌کند، باعث آسیب به سلول‌های بتا می‌شود. این محصول‌های جنبی نمی‌توانند با پاک‌کننده‌ها (scavenger) طبیعی مانند کاتالاز و دیسموتاز سوپراکساید تخریب گردند. بالاخره، این چرخه معیوب، سلول‌های بتا را می‌کاهد، میزان انسولین درونی را تقلیل می‌دهد و در نهایت، ممکن است برخی بیماران نیاز به دریافت انسولین داشته باشند. بنابراین، دیابت نوع ۲ معمولاً یک بیماری پیشرونده است، اگر چه شروع دیر هنگام آن معمولاً بدین معنا می‌باشد که برخی بیماران قبل از نیاز به انسولین می‌میرند. هنوز بحث در مورد نقص اصلی در دیابت نوع دوم وجود دارد. چنین مطرح شده است که رسوب‌های آمیلوئید (پروتئین غیر قابل حل) که مدت‌ها می‌دانند در پانکراس بیماران دیابتی نوع ۲ وجود دارند، مربوط به اختلال ترشح آمیلین است و در نقص پانکراس نقش دارد.

ارتباطی بین چاقی شکمی، افزایش انسولین خون، مقاومت به انسولین، بالا رفتن چربی خون، دیابت نوع ۲ و هیپرتانسیون وجود دارد که به این مجموعه از عوامل خطر، سندروم متابولیک می‌گویند. با این حال، علی‌رغم تحقیقات گسترده، مشخص نیست که کدام یک از این عوامل، علت اصلی می‌باشد.

عوامل ژنتیک در دیابت نوع ۲ موثرتر از نوع ۱ هستند. در نوع ۲ سابقه خانوادگی بسیار شایع است و اغلب شامل چند نفر از بستگان می‌شود. دوقلوهای یکسان اغلب دچار بیماری می‌شوند

بنابراین، به نظر می‌رسد که دیابت نوع ۱، یک استعداد ژنتیکی وابسته به HLA می‌باشد که نیاز به نشانه‌گیر محیطی برای بیان کامل دارد. پس از تماس با این نشانه‌گیر که ممکن است هرگز روی ندهد، تخریب سریع و وابستگی کامل به انسولین اجتناب‌ناپذیر است. هنوز موارد مبهم زیادی در مورد نقش نسبی ژن‌ها، محیط و عوامل ویژه محیطی وجود دارد.

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار یک یا چند اختلال اصلی می‌باشند و در بیماری هر سه مورد با هم وجود دارند:

✧ کمبود مطلق انسولین یا به عبارت دیگر، کاهش ترشح انسولین

✧ کمبود نسبی انسولین: انسولین کافی برای رفع نیازهای متابولیک افزایش یافته (چاقی) ترشح نمی‌شود.

✧ مقاومت به انسولین و افزایش انسولین خون: یک نقص مصرف انسولین محیطی

در اغلب موارد، در اولین برخورد، دیابت نوع ۲ با چاقی (به ویژه چاقی شکمی) همراه است و در ۲۵ درصد این افراد کاهش وزن باعث معکوس ساختن روند افزایش قندخون می‌باشد. این نوع دیابت با مقاومت محیطی انسولین به علت نقص در اتصال به گیرنده یا پس از گیرنده همراه می‌باشد. چاقی و کم ورزش کردن در مقاومت به انسولین نقش دارند و از عوامل خطر قابل اصلاح برای دیابت نوع ۲ محسوب می‌گردند. افزایش قندخون حاصل باعث افزایش ترشح انسولین، بالا رفتن میزان انسولین خون و کاهش تعداد گیرنده‌های انسولینی یا به عبارت دیگر، مقاومت بیشتر به انسولین،

مربوط به محیط رشد مناسب برای ارگان‌سیم‌های موجود در پرنه می‌باشد و قسمتی دیگر به دلیل آن است که افراد مبتلا به دیابت معمولاً مستعد عفونت هستند.

ادرار خشک شده افراد دیابتی یک رسوب گلوکز سفید از خود به جای می‌گذارد که گاهی اوقات سرنخی برای تشخیص می‌باشد. کاهش شدید اسمولاریته پلاسما ممکن است باعث کاهش فشار داخل چشم و ایجاد تغییر شکل در کره چشم و عدسی‌ها گردد، گلوکز نیز ممکن است شکست نور در عدسی‌ها را تغییر دهد و هر دو عامل باعث تاری دید می‌گردد. این علامت، گاهی اوقات، نشان‌دهنده اولیه بحران افزایش قندخون در بیماران دیابتی نوع ۱ می‌باشد.

اغلب عوارض دیابت به‌خاطر اختلال‌های متابولیک حاد یا آسیب بافتی مزمن می‌باشد. شایع‌ترین عارضه حاد، اختلال در کنترل قند می‌باشد. هدف درمان بهینه دیابت، ایجاد یک تعادل هوشمندانه می‌باشد که از افزایش میزان گلوکز جلوگیری به عمل آورد و در ضمن، مقدار آن را خیلی به سمت پایین نراند. تنوع‌های محیطی می‌تواند گلوکز را از این محدوده باریک خارج سازد. قندخون در بیماران دیابتی درمان شده معمولاً بالا می‌رود، زیرا درمان عادی گاهی کم مصرف می‌شود یا برای برآورد نیاز افزایش یافته به انسولین غیر مؤثر می‌باشد. داروهایی که گلوکز خون را بالا می‌برند می‌تواند با کنترل بیماری تداخل پیدا کند. هنگامی که کنترل دیابت از دست رود، گلوکز خون بالا می‌رود و علائم به تدریج طی چند ساعت بروز پیدا کنند. چنانچه گلوکز خون تقریباً به بالای

و فرزندان به دنیا آمده از پدر و مادری که هر دو دارای دیابت هستند، ۵۰ درصد احتمال ابتلا به دیابت را دارا می‌باشند. فرضیه «ژن مقتصد» بیان می‌دارد که توانایی ذخیره چربی به‌طور مؤثر - و بنابراین چاق شدن - اعطای یک امتیاز حیاتی در جوامع اولیه محسوب می‌گردد، زیرا این جوامع دایم با قحطی روبه‌رو هستند. از این رو، در ژنوم قرار می‌گیرد. این امر ممکن است بیانگر آن باشد که چرا برخی گروه‌ها از جوامع پیش‌صنعتی هنگامی که در معرض سبک زندگی صنعتی قرار می‌گیرند، به آسانی دچار دیابت می‌گردند.

علائم کلاسیک دیابت به آسانی توسط اثر اسموتیک گلوکز خون که بالا رفته و نمی‌تواند وارد سلول شود، قابل توضیح می‌باشند. این علائم زمانی بیشتر خود را نشان می‌دهند که میزان گلوکز خون به سرعت افزایش یافته باشد. به‌عنوان مثال، می‌توان به شروع حاد یا نارسایی اشاره کرد. اثر اسموتیک افزایش قندخون مزمن تا حدی با کاهش جبرانی سدیم خون (Compensatory Hyponatraemia) و افزایش اسمولاریته داخل سلولی بر طرف می‌شود.

هنگامی که گلوکز خون از آستانه کلیوی (در حدود ۱۰ میلی‌مول بر لیتر) تجاوز کند، گلوکز به مقدار زیادی در ادرار یافت می‌شود. روش سنتی تشخیص دیابت ملیتوس از دیابت بی‌مزه (Insididus) فقط مزه ادرار می‌باشد. در دیابت ملیتوس، ادرار شیرین و در دیابت بی‌مزه، مزه‌ای ندارد. دفع گلوکز در ادرار زمینه را برای عفونت دستگاه ادراری مستعد می‌سازد که بخشی از آن

اسیدهای چرب را آزاد و کبد برخی از این‌ها را به کتون‌های اسیدی تبدیل می‌کند. کتون‌های اسیدی به آسانی می‌توانند به‌عنوان منبع انرژی جایگزین برای بسیاری از بافت‌ها مصرف شوند. اسیدوز متابولیک (کتواسیدوزیس دیابتی) توسط مرکز تنفسی به‌عنوان احتباس دی‌اکسیدکربن تفسیر می‌شود و در نتیجه، نیروی تنفسی افزایش یافته و تهویه ریوی به‌صورت غیرطبیعی بالا می‌رود (Hyperventilation). اسیدوز منجر به تفکیک ناقص اکسیژن از هموگلوبین می‌شود و این امر نفس‌زدن را تشدید می‌کند (گرسنگی هوا) و هم‌چنین باعث اتساع عروق محیطی و بدتر شدن هیپرتانسیون می‌گردد. هنگامی که کما روی می‌دهد، سرعت تنفس و میزان اکسیژن خون سقوط می‌کند. کتواسیدوزیس احتمالاً در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ رخ می‌دهد، اگر چه خوش‌بختانه، شایع نیست. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ معمولاً قدری انسولین ترشح می‌گردد که از بروز کتواسیدوزیس جلوگیری به‌عمل آورد اما آن‌ها نیز ممکن است از شرایط افزایش قندخون غیرکتوزی هیپراوسمولار رنج برند و احتمال دارد این امر باعث کما شود که میزان مرگ در آن بیش از کتواسیدوزیس است.

کتواسیدوزیس دیابتی یک فوریت پزشکی با تقریباً ۱۵ درصد مرگ می‌باشد. ارزیابی مرتب و توجه بسیار دقیق در تعادل الکترولیت، مایعات و بیوشیمی خون ضروری است. رسیدگی فوری می‌تواند جان بیمار را نجات دهد اما چند روز طول می‌کشد تا وضعیت بیمار پایدار گردد. تزریق وریدی انسولین ضروری است. یک

۲۰-۱۵ میلی‌مول بر لیتر رسد، هیپراسمولارو مشکلات متابولیک، هر دو، به‌وجود می‌آیند.

میزان گلوکز خون می‌تواند از ۵۰ میلی‌مول بر لیتر بگذرد و این فشار بالای اسموتیک (که در مایع خارج سلولی نیز هست) آب را از بخش داخل سلولی به بیرون می‌کشد و باعث دهیدراسیون بافتی می‌گردد. این امر به‌ویژه روی مغز تأثیر می‌گذارد و فشار داخل جمجمه‌ای کاهش یافته منجر به دپرسیون CNS می‌گردد. پوست نیز دهیدراته می‌شود و کشسانی (Elasticity) خود را از دست می‌دهد. چنانچه نیشگونی از این پوست گرفته شود، دیر به جای اولیه خود برمی‌گردد. از این روش، در افراد مسن که کشسانی پوست آن‌ها قبلاً کاهش یافته، کمتر استفاده می‌توان کرد.

در کلیه، میزان بالای گلوکز در تصفیه گلوامرولی، نه تنها نمی‌تواند بازجذب شود بلکه باعث اثر مدری اسموتیک می‌گردد. این امر منجر به تقلیل حجم مایع در گردش و در نتیجه، هیپوتانسیون و تاکی‌کاردی رفلکسی می‌شود. حجم بالای ادرار باعث از دست رفتن الکترولیت‌ها، به‌ویژه سدیم و پتاسیم می‌گردد. با این حال، میزان پتاسیم پلاسما ممکن است به‌طور متناقض بالا رود، زیرا اسیدوز پمپ سدیم / پتاسیم (Na/k pump) را در سرتاسر بدن مهار می‌کند و جذب پتاسیم داخل سلولی را مهار می‌کند. اسمورسیتورها و بارورسیتورها از دست رفتن مایعات و الکترولیت‌ها را مشخص می‌کنند و تشنگی به‌وجود آورند اما دپرسیون CNS و توهم باعث می‌گردد که نوشیدن نتواند رفع عطش کند. در غیاب گلوکز، بسیاری از سلول‌ها شروع به متابولیزه کردن چربی می‌نمایند. بافت چربی

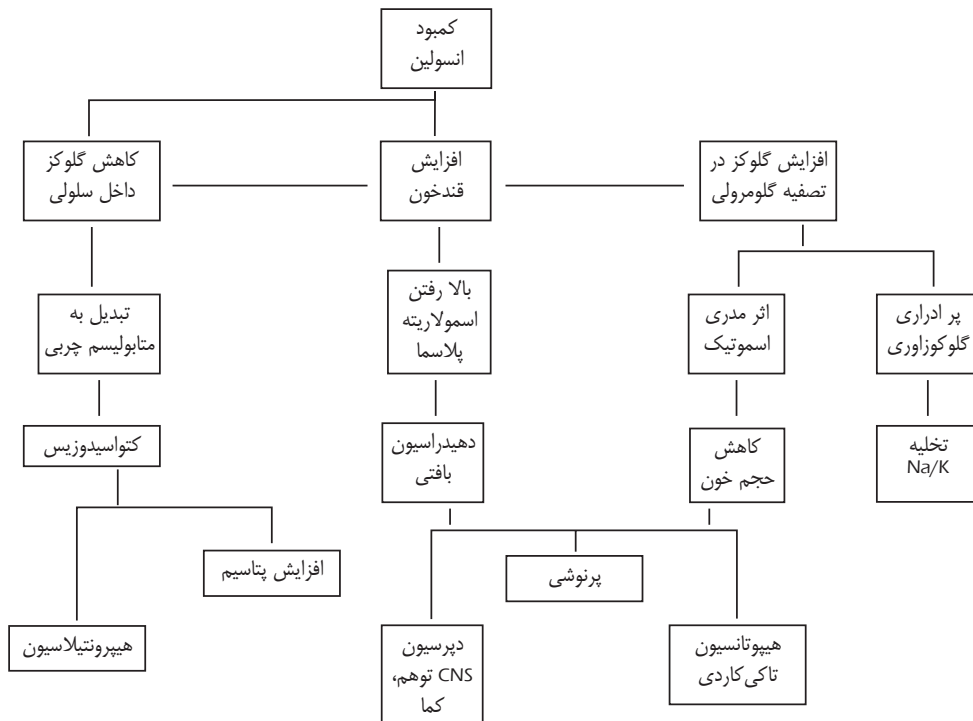
را می پوشاند. با این حال، هنگامی که درمان با انسولین آغاز می شود و پتاسیم وارد سلول می گردد، جایگزینی پتاسیم به صورت داخل وریدی با ارزیابی دقیق لازم است. اسیدوز اغلب با درمان سنجیده برطرف می شود، تولید کتون کاهش می یابد و کتون های موجود متابولیزه می گردند. بسیاری از متخصصان بالینی از بیکربنات استفاده نمی کنند مگر آن که pH خون به کمتر از ۷ برسد.

### ■ دارودرمانی

#### □ بی گوانیدها

اولین بی گوانیدها، یعنی متفورمین و فنفورمین

تزریق یک باره در حدود ۶ واحد که پس از آن انفوزیون پیوسته (۶ واحد در ساعت) انجام گیرد. نیاز به جایگزینی مایعات با اندازه گیری فشار وریدی مرکزی (CVP) و میزان پلاسما تخمین زده می شود. در کاهش سدیم خون و یا تخلیه سدیم نیاز به مصرف طبیعی سالین ۰/۹ درصد می باشد. با این حال، اگر دهیدراسیون باعث افزایش سدیم خون گردد، به ویژه در بیماران غیرکتوزیس باید سالین هیپوتونیک (۰/۴۵ درصد) استفاده گردد. در هیپوتانسسیون شدید یا شوک نیاز به جایگزینی پلاسما است. جایگزینی پتاسیم مشکل است، زیرا افزایش پتاسیم اولیه خون کمبود پتاسیم تمام بدن



در سال ۲۰۰۱، ژو (Zhou) و همکاران دریافتند که متفورمین آدنوزین منوفسفات - پروتئین کیناز فعال شده (AMPK) عضله و کبد، آنزیمی را که به صورت طبیعی توسط آدنوزین منوفسفات فعال می‌شود، فعال می‌کند. فعال‌سازی AMPK کبدی منجر به فسفریلاسیون و مهار استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز می‌گردد که مرحله محدودکننده سرعت لیپوژنز را کاتالیز می‌کند. انسداد سنتز اسید چرب، اکسیداسیون اسید چرب را تحریک می‌کند. به علاوه، فعال‌سازی AMPK کبدی بیان پروتئین ۱ اتصال یافته عنصر تنظیمی استرول را [sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP-1)]، یک عامل رونویسی که در پاتوژنز مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدی و دیابت به کار می‌رود، کاهش می‌دهد. تقلیل بیان SREBP-1 منجر به کاهش بیان ژن آنزیم‌های لیپوژنیک می‌شود.

به نظر می‌رسد که فعال‌سازی AMPK یک مرحله بحرانی در کاهش تولید گلوکز کبدی و افزایش جذب گلوکز عضله اسکلتی توسط متفورمین می‌باشد. بنابراین، AMPK یک تنظیم‌کننده عمده متابولیسم گلوکز و لیپید است و ممکن است میانجی اصلی تمام اثرهای متفورمین باشد. نتایج مطالعه‌های قبلی، به خصوص آن‌هایی که روی ترکیب‌های بی‌گوانید دیگر (فنفورمین و بوفورمین) صورت پذیرفته بیانگر آن می‌باشد که اختلال فسفریلاسیون اکسیداتیو جفت شده در میتوکندری مکانیسم عمل دیگری برای بی‌گوانیدها است.

اثرهای دیگر مانند افزایش بیان هگزوکیناز عضله و ناقل گلوکز حساس به انسولین پدیده‌های

(Phenformin)، در سال ۱۹۵۷ معرفی شدند. در بیشتر کشورها به دلیل افزایش خطر اسیدوز ناشی از اسیدلاکتیک، فنفورمین از بازار جمع‌آوری گردید. متفورمین در سال ۱۹۹۴ در آمریکا تأیید شد. این دارو در ابتدا تولید گلوکز کبدی را با مهار گلوکونئوژنز کاهش می‌دهد. سپس، با افزایش فعالیت تیروزین کیناز گیرنده انسولینی و جا به جایی ناقل گلوکز 4- (GLUT) به غشای سلولی، حساسیت انسولین محیطی در عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد. متفورمین هم‌چنین پاسخ‌گویی سلول بتا به بار گلوکز را از طریق اصلاح سمیت گلوکز بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، متفورمین میزان پپتید شبه گلوکاگون 1- (GLP) را دو تا سه برابر افزایش می‌دهد که از طریق یک مکانیسم مجزا برای مهار دیپپتیدیل پپتیداز 4- (DPP) عمل می‌کند و در نتیجه، به هنگام تجویز هم‌زمان با مهارکننده‌های 4- DDP، باعث اثرهای افزایشی می‌شود. یک مطالعه در مورد تأخیر آزادسازی (DR) متفورمین، فراهمی زیستی ۵۰ درصد و افزایش قدرت دارو به مقدار ۴۰ درصد را در مقایسه با متفورمین آهسته رهش و با رهش فوری نشان داد. با جدا کردن اثر گلیسمی از پلاسمای در معرض با متفورمین DR محدود به روده، این مطالعه شواهدی از مکانیسم عمل متفورمین به طور عمده در پایین روده نشان داد. به رغم اهداف فیزیولوژیک چندگانه متفورمین، گلوکز به طور متوسط باعث کاهش گردش گلوکز پس از غذا می‌شود، زیرا باعث ترشح انسولین نمی‌شود. متفورمین ابتدا میزان گلوکز ناشتا را با حداکثر اثر کاهش ۱۲ ماهه تنظیم می‌کند. پاسخ مؤثر به متفورمین ممکن است برای چندین سال حفظ شود.

ثانوی هستند.

متفورمین به پروتئین اتصال پیدا نمی‌کند، به‌طور گسترده توزیع می‌شود و بیشترین میزان تجمع آن در دیواره روده کوچک است. این دارو به‌صورت بدون تغییر توسط کلیه از بدن دفع می‌گردد.

#### ■ مقدار مصرف و موقعیت در درمان

متفورمین با مقدار مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم یک بار یا دو بار در روز با صبحانه و شام شروع می‌شود و بعد از یک هفته در صورت عدم وجود عوارض جانبی گوارشی، به ۸۵۰ یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز افزایش می‌یابد. کنترل واضح مقدار مصرف - پاسخ گلیسمی تا مقدار مصرف کامل ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز نشان داده می‌شود، در حالی که مقدار مصرف بالاتر اثر کمتری روی کنترل گلوکز دارد، اما عوارض جانبی را افزایش می‌دهد. متفورمین در بیماران مستعد به بیماری اسیدوز متابولیک، از جمله بیماری مزمن کلیه (مرحله ۴ و ۵)، نارسایی کبدی، نارسایی احتقانی قلب (HF)، جراحی عمده، سپسیس، الکل و تجویز ید کترات داخل وریدی (برای ۲۴ ساعت) منع مصرف دارد. از آن‌جا که بیماران بستری در معرض خطر ابتلا به اسیدوز هستند، ممنوعیت متفورمین در طول بستری در نظر گرفته می‌شود. با این حال، شواهدی وجود دارد که ایمنی و مفید بودن متفورمین در بیماران T2DM با HF پایدار را تأیید می‌کند. چند مطالعه مشاهده‌ای نشان می‌دهد که متفورمین باعث کاهش بروز HF و مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به T2DM می‌شود، در حالی که میزان بقا در افراد مبتلا به HF را بهبود می‌بخشد، استفاده از متفورمین در بیماران بدون بیماری کلیوی مزمن

شدید معمولاً پذیرفته شده است. می‌توان این دارو را در بیماران با میزان فیلتراسیون گلومرولی تخمین زده شده (eGFR) بیشتر از ۶۰ میلی‌لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع بدون تنظیم مقدار مصرف استفاده کرد و افرادی که دارای eGFR ۶۰-۴۵ میلی‌لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع هستند، نیاز به نظارت دایم (۳-۶ ماه) عملکرد کلیه دارند. تنظیم مقدار مصرف در بیماران با eGFR ۴۵-۳۰ میلی‌لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع مورد نیاز است. متفورمین در بیماران با eGFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع منع مصرف دارد. عوارض جانبی اصلی، گوارشی (تهوع، بی‌اشتهایی عصبی و اسهال) است. با این حال، یکی از موارد با اهمیت آن است که ۸ درصد بیماران عدم تحمل پایدار (اغلب اسهال) نسبت به متفورمین نشان می‌دهند، بنابراین، دارو قطع می‌شود. متفورمین می‌تواند جذب ویتامین B12 را مختل کند، بنابراین، سطح B12 کاهش می‌یابد، اما به‌ندرت باعث کم‌خونی می‌شود. متفورمین می‌تواند به‌صورت تک درمانی مورد استفاده قرار گیرد و در تمام دستورالعمل‌ها به‌عنوان اولین دارو در درمان T2DM پیشنهاد شده است و همچنین می‌تواند در ترکیب با سایر داروهای ضددیابت و یا انسولین به‌کار رود. متفورمین به‌صورت تک درمانی HbA1c را تا ۱/۵ درصد کاهش می‌دهد و موجب کاهش اندک وزن می‌شود که به‌طور عمده به‌خاطر کاهش دریافت انرژی می‌باشد. در برنامه کوهورت پیشگیری از دیابت، متفورمین خطر توسعه از پیش دیابت به T2DM را، در مقایسه با دارونما، ۳۱ درصد کاهش داد. بنابراین، درمان با متفورمین ممکن است در



شاهد همراه بود. این اثر ضدسرطان‌زا متفورمین ممکن است با مهار رشد سلول‌های سرطانی از طریق مسیر ۵ آدنوزین منوفسفات پروتئین کیناز فعال شده (AMPK) باشد. با این حال، اطلاعات در مورد اثر ضدسرطان متفورمین در حال حاضر متناقض است.

#### □ سولفونیل اوره‌ها

اولین داروی خوراکی ضددیابتی که مورد استفاده قرار گرفت، توسط اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۱۹۵۸ تأیید شد. در ایالات متحده آمریکا، سولفونیل اوره‌هایی که در حال حاضر مصرف می‌گردند، عبارتند از:

- ✧ نسل اول، کلرپروپامید (chlorpropamide)
- ✧ نسل دوم، گلی‌بورید (یا گلی‌بن‌کلامید) و گلی‌پیزاید (glipizide)
- ✧ نسل سوم، گلی‌مپیراید (Glimepiride) و گلی‌کلازید (Gliclazide)

که از آن‌ها، گلی‌بن‌کلامید و گلی‌پیزاید در آمریکا رایج‌تر هستند. سولفونیل اوره‌ها مولدهای ترشح انسولین هستند. آن‌ها به گیرنده 1 (SUR) در غشای سلول بتای پانکراس اتصال می‌یابند، بنابراین، کانال  $K^+$  وابسته به ATP بسته می‌شود. مهار این کانال‌ها منجر به دیپلاریزاسیون غشای سلولی، باز شدن کانال‌های کلسیم ولتاژ - دروازه، اتصال گرانول‌های انسولین با غشای سلولی می‌شود، بنابراین، انسولین در خون آزاد می‌گردد. این اثر مستقل از غلظت‌های پلاسمایی گلوکز است که منجر به افزایش خطر هیپوگلیسمی می‌شود. حداکثر اثر کاهش‌دهنده گلوکز طی ۴ ماه مشخص می‌شود و کنترل گلیسمی حداقل برای ۳۳ ماه

افراد پیش‌دیابتی که قادر به اصلاح شیوه زندگی نیستند، مفید باشد.

#### ■ نتایج

در مطالعه آینده نگر دیابت در انگلستان (UKPDS)، بیماران مصرف‌کننده متفورمین، در مقایسه با گروه قراردادی (بدون درمان فارماکولوژیک)، نشان داد که کاهش خطر ۱۰ ساله نقاط پایانی مرتبط با دیابت به میزان ۳۲ درصد، ۴۲ درصد کاهش در مرگ‌ومیر ناشی از دیابت و ۳۶ درصد کاهش در همه موارد مرگ‌ومیر بود. این امر در درجه اول با کاهش در وقایع قلبی - عروقی (CV) [به‌عنوان مثال انفارکتوس میوکارد (MI)، سکته مغزی] حاصل شد. متفورمین از سولفونیل اوره (SU) و انسولین در کاهش مرگ‌ومیر، به‌رغم کنترل گلیکوزمی قابل مقایسه، بهتر است. متفورمین هم‌چنین باعث کاهش میزان کمتر هیپوگلیسمی شده و اثرهای مطلوب‌تری روی وزن نسبت به انسولین یا SU دارد. هنگامی که متفورمین در درمان انسولین اضافه شد، خطر ابتلا به بیماری ماکروواسکولار، از جمله MI، نارسایی قلبی، سکته مغزی، بیماری عروق محیطی و مرگ ناگهانی کاهش یافت. برعکس، در عوارض میکروواسکولار کاهش مشاهده نگردید که تا حدودی ناشی از پیگیری نسبتاً کوتاه‌مدت (۳ و ۴ سال) بود. برخی مطالعه‌ها هم‌چنین نشان‌دهنده خطر کمتر سرطان و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان خاص در بیماران مبتلا به T2DM در مقایسه با سایر داروهای ضددیابت می‌باشند. یک بررسی جامع‌نگر روی ۲۴ مطالعه نشان داد که متفورمین با کاهش خطر ابتلا به سرطان در هر دو نوع مطالعه کوهورت و مورد -

باقی می ماند.

مقدار مصرف گلی بن کلامید از ۲/۵ تا ۵ میلی گرم در روز شروع می شود و می تواند ۲/۵ میلی گرم در هفته افزایش یابد تا حداکثر به ۲۰ میلی گرم در روز برسد. مقدار مصرف بیش از ۱۰ میلی گرم در روز باید به دو قسمت تقسیم شود. گلی پیزاید در هر دو شکل فوری رهش و آهسته رهش موجود است. شکل فوری رهش از ۵ میلی گرم در روز شروع می شود و می تواند ۵ تا ۵/۵ میلی گرم در هر چند روز زیاد شود تا به حداکثر ۴۰ میلی گرم در روز برسد. مقدار مصرف بیش از ۱۵ میلی گرم در روز باید تقسیم شود. شکل آهسته رهش این دارو از ۵ میلی گرم در روز شروع شده و می تواند به حداکثر ۲۰ میلی گرم در روز افزایش یابد.

گلی پیراید از ۱-۲ میلی گرم در روز شروع گردیده و می تواند ۲-۱ میلی گرم در هر ۱۴ روز افزایش یابد تا به حداکثر ۸ میلی گرم در روز (۶ میلی گرم در روز در اروپا) برسد. مقدار مصرف گلی کلایید آهسته رهش از ۳۰-۶۰ میلی گرم در روز شروع می شود و می تواند به حداکثر ۱۲۰ میلی گرم در روز افزایش یابد. به علت بالا بودن میزان هیپوگلیسمی، کلر پروپامید معمولاً مصرف نمی شود. گلی بن کلامید و گلی پیراید طول اثر بیشتری نسبت به گلی پیزاید دارند.

سولفونیل اوره ها برای استفاده به عنوان یک تک درمانی مورد تأیید قرار گرفته اند، اما اغلب به عنوان داروی دوم در ترکیب با متفورمین مورد استفاده قرار می گیرند. اثر کاهش HbA1c در تک درمانی با این داروها بین ۱/۵-۱ است و با سرعت بیشتری نسبت به دیگر داروهای خط دوم مانند تیازولیدین

دیون ها یا مهارکننده های DPP-4 به دست می آید. گلی پیراید تنها SU مورد تأیید برای استفاده با انسولین است و یکی از اثربخش ترین داروها برای درمان T2DM می باشد. سولفونیل اوره ها در بارداری جزء گروه C محسوب می شوند و از متفورمین و انسولین برای دیابت بارداری کمتر مورد استفاده قرار می گیرند.

#### نتایج

در مورد افزایش CV در بیماران که سولفونیل اوره ها استفاده می کنند، نگرانی وجود دارد. به صورت تئوریک، مشخص شده که سولفونیل اوره ها به گیرنده های SU (SURs) در خارج از لوزالمعده، از جمله به SUR2 در میوسیت های قلب متصل می شوند که ممکن است بروز اولیه ایسکمیک را تحت تأثیر قرار دهند. سولفونیل اوره های متفاوت، تمایل و عملکرد گوناگون بعد از اتصال به گیرنده های SUR خارج از لوزالمعده، دارند و گلی بن کلامید قوی ترین می باشد. با مسدود کردن SUR2، ممکن است سولفونیل اوره ها به طور نظری بر پاسخ تطبیقی ایسکمی تأثیر بگذارند، بدین ترتیب نتایج بیماری های قلبی ایسکمیک تشدید پیدا می کنند. با این حال، این امر هنوز به صورت بالینی ثابت نشده است. با توجه به تأثیر آن بر عوامل خطرزای CV (مثل فشارخون، چربی ها)، نتایج متناقضی وجود دارند. اولین مشاهده در مورد ارتباط منفی بالقوه بین نتایج سولفونیل اوره ها و CV در کارآزمایی برنامه دیابت گروهی دانشگاه (UGDP) در دهه ۱۹۶۰ مطرح شد که در آن مرگ و میر در بیماران مصرف کننده تولبوتامید گزارش گردید. مطالعه های بعدی نشان داده اند

عملکرد ناقص کلیه می‌باشد. شدت آن متفاوت و وابسته به نیمه عمر هر سولفونیل اوره است. به‌عنوان مثال، گلی‌پیزاید هیپوگلیسمی کمتری نسبت به گلی‌بن‌کلامید ایجاد می‌کند که نیمه عمر بیشتری نسبت به گلی‌بن‌کلامید دارد. گلی‌بن‌کلامید به داروهای بالقوه نامناسب برای افراد مسن اضافه شده است. میانگین افزایش وزن از درمان با سولفونیل اوره در حدود ۱/۶ کیلوگرم در سال است، اما همان‌طور که در مطالعه ADOPT مشاهده شد، در طول زمان به کاهش تمایل دارد.

به استثنای عوارض جانبی، نگرانی‌ها ناشی از نارسایی اولیه درمان به سولفونیل اوره‌ها و کاهش اثربخشی در طول زمان (تا ۳۴ درصد بروز تجمعی شکست طی ۵ سال تک‌درمانی)، به‌طور بالقوه به‌دلیل آپوتوز سلول بتا می‌باشد. در نتیجه، سولفونیل اوره‌ها یک درمان هزینه - اثربخش برای T2DM هستند، گرچه خطرات افزایش وزن و هیپوگلیسمی مصرف آن‌ها را محدود کرده است. بیماران مسن و مبتلا به نارسایی کلیوی به‌خاطر افزایش خطر هیپوگلیسمی باید مورد توجه ویژه قرار گیرند.

توجه: منابع این مطلب در پایان قسمت سوم مطلب درج خواهند شد.

که این مطالعه برای نتایج CV قوی نیست و نتایج آن برای خطر بالاتر از CV نسبت به پایه اصلاح نشده بود. پس از آن، در UKPDS هیچ افزایشی در مورد نتایج CV در بیماران مصرف‌کننده سولفونیل اوره‌ها مشاهده نگردید. سایر کارآزمایی‌های بزرگ، از جمله اقدام برای کنترل خطر ابتلا به بیماری قلبی - عروقی در دیابت (ACCORD)، کارآزمایی پیشرفت نتایج دیابت (ADOPT)، کارآزمایی دیابت در امور سرپایی (VADT)، اقدام در دیابت و بیماری عروق: ارزیابی شکل آهسته رهش Preterax و دیامیکرون (ADVANCE) و روزیگلیتازون (Rosiglitazone) با بررسی نتایج قلب و عروق در درمان ترکیبی خوراکی برای دیابت نوع ۲ (RECORD) این نتیجه را تأیید کرده‌اند.

شایع‌ترین عوارض جانبی سولفونیل اوره‌ها، هیپوگلیسمی و افزایش وزن هستند. برآورد شده که ۱ درصد از بیماران مصرف‌کننده سولفونیل اوره‌ها، دارای هیپوگلیسمی شدید هستند که نیاز به درمان دارند، در حالی که این میزان در مصرف‌کنندگان متفورمین و انسولین به ترتیب ۰/۰۵ و ۱۰ درصد می‌باشد. اگر چه هیپوگلیسمی سولفونیل اوره‌ها نسبت به انسولین نادرتر است، گزارش شده که شدیدتر و طولانی‌تر از هیپوگلیسمی ناشی از انسولین می‌باشد. هیپوگلیسمی اغلب در بیماران مسن‌تر شدیدتر است که بخشی از آن به‌علت