

دارودرمانی در دیابت نوع ۲

«قسمت دوم»

دکتر مجتبی سرکندی

■ مگلی تینایدها (Meglitinides)

مگلی تینایدهای موجود شامل رپاگلیناید (Repaglinide)، میتی گلیناید (Mitiglinide) و نیتگلیناید (Nateglinide) می‌باشند. رپاگلیناید در سال ۱۹۹۷ و نیتگلیناید در سال ۲۰۰۰ مورد تأیید قرار گرفتند. در ضمن، ترکیبی از رپاگلیناید/متفورمین هم وجود دارد. مگلی تینایدها شبیه به سولفونیل اوره‌ها (SUs) و با اتصال به SUR1 (در جایگاه‌های مختلف نسبت به SUs) عمل می‌کنند. مهار کانال‌های K^+ وابسته به ATP منجر به دپلاریزاسیون غشای سلولی، باز شدن کانال‌های کلسیم و در نتیجه، آزادی انسولین می‌شود. مگلی تینایدها شروع اثر و طول مدت عمل کوتاه‌تری در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها دارند که به‌خاطر تمایل به اتصال ضعیف‌تر و جدا شدن سریع‌تر از SUR1 (نیمه عمر ۱-۲ ساعت) می‌باشند. نیتگلیناید دارای محل عمل کمی متفاوت از رپاگلیناید است و در نتیجه، شروع اثر و طول مدت عمل کوتاه‌تری دارد. یک مطالعه نشان‌دهنده مهار DPP-4 توسط نیتگلیناید بود که می‌تواند به‌طور بالقوه بر سیستم اینکرتین

(incretin) تأثیر بگذارد ولی مطالعه دیگری این نتیجه را تأیید نمی‌کند.

مقادیر مصرف برای آغاز داروهای رپاگلیناید و نیتگلیناید به ترتیب ۰/۵ و ۶۰ میلی‌گرم قبل از هر وعده غذا و حداکثر مقدار مصرف به ترتیب ۴ و ۱۲۰ میلی‌گرم هستند. مقدار مصرف می‌تواند به‌صورت هفتگی افزایش یابد، که عمدتاً با ارزیابی گلوکز بعد از غذا محاسبه می‌شود. به‌دلیل طول مدت عمل کوتاه مگلی تینایدها باید سه بار در روز همراه با وعده‌های غذایی مصرف شوند و اگر یک وعده غذا حذف شود، باید از داروی مربوط به آن وعده صرف نظر گردد. بنابراین، گزینه‌ای مناسب برای بیماران هستند که برنامه غذایی نامنظم دارند. این گروه عمدتاً به جای گلوکز ناشتا بر گلوکز بعد از غذا تأثیر می‌گذارد. مگلی تینایدها، مشابه سولفونیل اوره‌ها، می‌توانند منجر به هیپوگلیسمی و افزایش وزن شود، اگر چه نیمه عمر کوتاه‌تری دارند و بنابراین، خطر ابتلا به هیپوگلیسمی و افزایش وزن نسبت به SU کمتر است. مگلی تینایدها را می‌توان در اختلال کلیوی استفاده کرد. در مصرف‌کنندگان

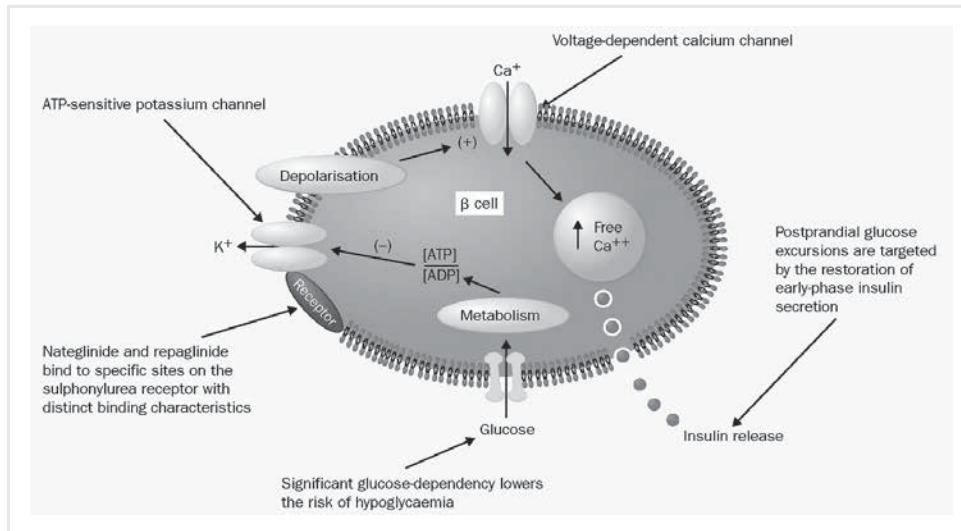
ریاگلیناید، برای eGFR بیشتر از ۴۰ میلی لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع، تنظیم مقدار مصرف لازم نیست و برای eGFR کمتر از ۴۰ میلی لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع، تنظیم مقدار مصرف دقیق توصیه می شود. هیچ مطالعه‌ای برای eGFR کمتر از ۲۰ میلی لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع وجود ندارد، بنابراین، استفاده از آن در این مورد پیشنهاد نمی شود. احتیاط بیشتر در نقص کبد ضروری است و باید فواصل بین مقادیر مصرف طولانی گردد. برای نیتگلیناید، در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی خفیف تا شدید، هیچ تغییر مقدار مصرفی لازم نیست. با این حال، در نارسایی شدید کلیوی، بیماران به علت اتصال کمتر نیتگلیناید به ناقل‌های پروتئین، نسبت به هیپوگلیسمی بیشتر حساس هستند. در نقایص کبدی خفیف هیچ تغییر مقدار مصرفی لازم نیست، اما هیچ مطالعه‌ای در مورد نیتگلیناید در نقایص کبدی متوسط و شدید وجود ندارد، که در این چنین مواردی استفاده از آن قابل تأیید نیست.

مگلی تینایدها به طور کلی خوب تحمل می شوند. آن‌ها را می توان در ترکیب با سایر داروهای خوراکی ضد دیابتی (خط دوم) و یا به عنوان تک درمانی (به عنوان مثال، در عدم تحمل متفورمین) به کار برد. به صورت تک درمانی، بهبود مورد انتظار در HbA1c ۱/۵-۰/۵ درصد است. ریاگلیناید به صورت تک درمانی یا در ترکیب با متفورمین، اثر بیشتری در HbA1c نسبت به نیتگلیناید دارد. به غیر از هیپوگلیسمی و افزایش وزن، ممکن است سردرد و عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی رخ دهد. اثر کاهش دهنده گلوکز این گروه حداکثر در ۱۲

ماه و برای حداقل ۵۷ ماه باقی می ماند.
نتایج: گزارش شده که ریاگلیناید دارای نتایج CV مشابه با متفورمین و گلی کلازید می باشد اما در مقایسه با دیگر سولفونیل اوره‌ها نتایج بهتری دارد و نیز گزارش شده که پیشرفت ضخامت پوشش میانی عروق کاروتید را در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها کاهش می دهد. با این حال، ریاگلینایدتری گلیسیرید، LDL-C یا HDL-C را بهبود نمی بخشد. علاوه بر این، نیتگلیناید و والسارتان در پژوهش نتایج نقص تحمل گلوکز (NAVIGATOR) هیچ تأثیر مثبتی بر پیشرفت نقص تحمل گلوکز (IGT) در T2DM و یا CV حوادث نشان نداده اند. محدودیت‌های مگلی تینایدها عبارتند از: هزینه که تقریباً بیش از چهار برابر متفورمین یا سولفونیل اوره‌ها می باشد و نیاز به مقدار مصرف مکرر، که ممکن است منجر به پذیرش ضعیف از سوی بیمار شود. مگلی تینایدها، مانند سولفونیل اوره‌ها، به لحاظ نظری یا تئوریک خطر CV را افزایش می دهند اما اهمیت این امر به صورت بالینی نامشخص است. با توجه به متابولیسم آن‌ها در CYP2C8 و CYP3A4، باید به برخی تداخل‌های دارویی (مانند جمفیروزیل) توجه کرد.

■ مهارکننده‌های α - گلوکوزیداز

اکاربوز، مهارکننده اصلی α - گلوکوزیداز، هضم کربوهیدرات‌ها را کاهش می دهد، بنابراین، با تأخیر در جذب گلوکز و میزان قند خون بعد از رژیم غذایی کاهش می یابد. با توجه به مکانیسم اثر این گروه، باعث هیپوگلیسمی نمی شوند. درمان می تواند با ۲۵ میلی گرم به صورت خوراکی دو بار در روز شروع شود



جانبی بدتر می‌شوند. یک کارآزمایی بزرگ، مطالعه برای پیشگیری از دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین (STOP-NIDDM)، در بیماران مبتلا به IGT نشان داد که آکاربوز پیشرفت به T2DM را تا ۲۵ درصد، وقایع CV را تا ۴۹ درصد و ضخامت پوشش میانی عروق کاروتید را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهند. با این حال، قطع آکاربوز باعث از دست رفتن منافع دارو شد. در مقایسه با دارونما، آکاربوز خطر نسبی حوادث CV را تا ۳۵ درصد کاهش داد. این یافته‌ها از پیامدهای بالینی است، زیرا هیپیرگلیسمی پس از غذا، آتروژنزیس و وقایع CV، هر دو، را افزایش می‌دهد.

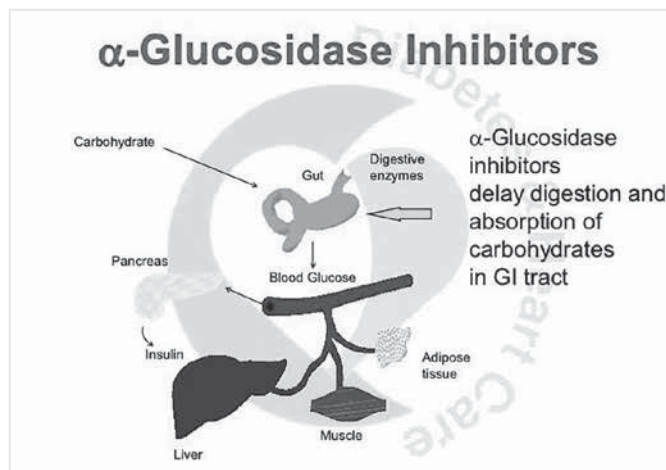
میگلیتول (Miglitol) یکی دیگر از مهارکننده‌های α - گلوکوزیداز است. برخلاف آکاربوز، میگلیتول به صورت سیستمیک جذب و از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردد. اخیراً نشان داده شد که میگلیتول هیپوگلیسمی تحت بالینی و نوسان‌های گلوکز در بیماران T2DM با سندروم کرونری حاد (ACS)

و به مدت ۴ تا ۸ هفته ادامه یابد. سپس، می‌تواند به ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز افزایش پیدا کند و تا حداکثر ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز قابل افزایش است. اگر وزن بیمار کمتر از ۶۰ کیلوگرم باشد، ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز توصیه می‌شود. عوارض جانبی عمده‌ای که منجر به افزایش میزان قطع مصرف می‌شوند، عبارتند از: درد شکمی، نفخ، اسهال و باد شکم به علت افزایش ورود کربوهیدرات‌ها به بخش دیستال روده. بنابراین، اختلال‌های دستگاه گوارش، موارد منع مصرف اصلی این گروه می‌باشند. موارد منع مصرف هم‌چنین شامل سیروز کبدی و نارسایی کلیه (کراتینین کمتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) هستند. داروهای این گروه می‌توانند به صورت تک درمانی یا در ترکیب (آکاربوز) با سولفونیل‌اوره‌ها یا متفورمین یا انسولین استفاده شوند و HbA1c را ۰/۸ درصد کاهش دهند. مقادیر مصرف بیش از ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز هیچ تأثیری بر HbA1c ندارند، در حالی که عوارض

■ تiazولیدین دیون‌ها (Thiazolidinediones)

تiazولیدین دیون‌ها (TZD) برای اولین بار در دهه ۱۹۸۰ کشف شدند، هنگامی که محققان ژاپنی اثرات هیپوگلیسمی یک داروی جدید هیپولیپیدمی روی موش‌ها درمان شده با آن را مشاهده کردند. تروگلیتازون (Troglitazone)، اولین TZD، در سال ۱۹۹۷ تصویب شد اما بعد از آن به علت عوارض جانبی کبدی جمع آوری گردید. روزیگلیتازون (Rosiglitazone) و پیوگلیتازون (pioglitazone) در سال ۱۹۹۹ تصویب شدند. تiazولیدین دیون‌ها عمدتاً در بافت‌های عضله اسکلتی و بافت چربی با فعال شدن فاکتور رونویسی هسته‌ای گیرنده γ (peroxisome-proliferator-activated PPAR) عمل می‌کنند. بنابراین، جذب گلوکز توسط عضله اسکلتی، عملکرد سلول بتا و IR در بافت چربی، عضله اسکلتی و کبد افزایش می‌یابد. تiazولیدین دیون‌ها همچنین کانال‌های سدیم را در نفرون

اخیر را کاهش می‌دهد. عضو دیگری از همین گروه دارویی، وگلیبوز (voglibose) است که باعث کاهش هیپرگلیسمی پس از وعده غذایی و ایجاد عوارض جانبی مشابه آکاربوز (با میزان ۰/۳ در مقابل ۵۰ میلی‌گرم) می‌گردد. با این حال، تغییرات بالینی بین فردی در مورد هیپرگلیسمی تا حد زیادی تحت تأثیر عوارض جانبی (عمدتاً گوارشی) قرار می‌گیرند. در یک مطالعه مقایسه‌ای کوچک، آکاربوز (۳۰۰ میلی‌گرم در روز)، میگلینول (۱۵۰ میلی‌گرم در روز) با وگلیبوز (۰/۹ میلی‌گرم در روز) مقایسه شدند. این سه دارو تأثیر مشابهی بر HbA1c داشتند، اما تنها میگلینول HbA1c را به میزان قابل توجهی بیشتر از گروه شاهد (بدون دارو) کاهش داد اما اختلاف در HbA1c در همه گروه‌ها حداقل بود. در الگوریتم‌های فعلی برای درمان T2DM، مهارکننده‌های α - گلوکوزیداز وضعیت مشخصی ندارند که عمدتاً به دلیل نسبت فواید غیرقطعی به عوارض جانبی می‌باشد.



از ۲ تا ۴ هفته)، اما اثرهای ماندگارتری نسبت به سولفونیل اوره‌ها دارند. هیپوگلیسمی پس از مصرف تiazولیدین دیون‌ها با متفورمین قابل مقایسه و ملایم‌تر از سولفونیل اوره‌ها می‌باشد. به نظر می‌رسد که تiazولیدین دیون‌ها به جز برای بهبود کنترل گلیسمی، اثرهای مفیدی بر دیس لیپیدی و فشارخون بالا دارند که معمولاً در بیماران T2DM دیده می‌شوند. پیوگلیتازون سطح تری‌گلیسرید را تا ۱۶ درصد کاهش می‌دهد و HDL-C را ۱۹-۱۲ درصد افزایش می‌دهد، در حالی که روزیگلیتازون هم HDL-C و هم LDL-C را افزایش می‌دهد. این گروه، در مقایسه با دیگر داروهای آنتی‌دیابت و یا دارونما، فشارخون سیستولی و دیاستولی را نیز کاهش می‌دهند. تiazولیدین دیون‌ها میکروآلبومینوری را تقلیل می‌دهند، هرچند که به وضوح با بهبود نقاط پایانی کلیوی ارتباط ندارند. علاوه بر این، آن‌ها با بهبود شاخص‌های ضدالتهابی، از جمله پروتئین واکنش‌پذیر بسیار حساس C (CRP) و آدیپونکتین مرتبط هستند. تا حدی به‌خاطر افزایش آدیپونکتین، تiazولیدین دیون‌ها سبب بهبود هپاتیت چرب غیرالکلی (NASH)، وضعیتی که کاملاً با T2DM ارتباط دارد، می‌شوند. علاوه بر این، یک پنل کارشناسی استفاده از پیوگلیتازون در بیماران مبتلا به NASH را توصیه می‌کند. در نهایت، تiazولیدین دیون‌ها ضخامت شریان کرونر و کاروتید را کاهش می‌دهند و مانع از بازگشت پس از آنژیوپلاستی عروق کرونر می‌شوند.

علی‌رغم اثرهای چندگانه، استفاده از این داروها به‌دلیل عوارض جانبی آن‌ها محدود شده است. این داروها سبب افزایش وزن قابل توجهی نسبت

دیستال فعال می‌کنند که منجر به عارضه جانبی شایع آن‌ها، احتباس آب، می‌شود.

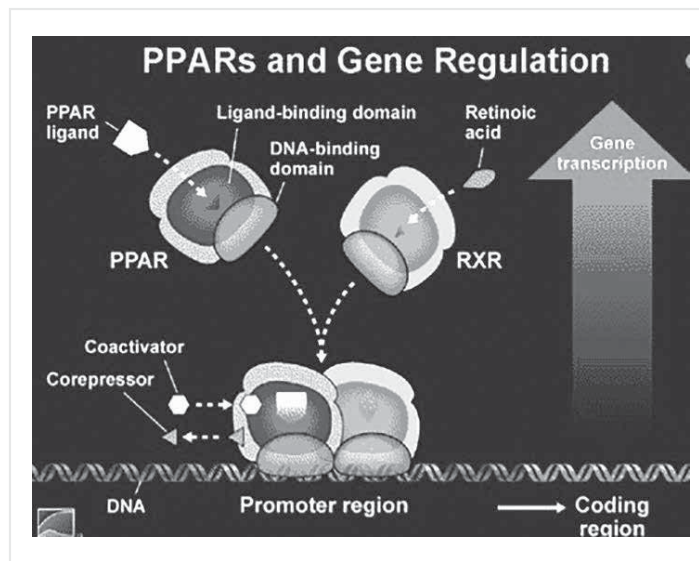
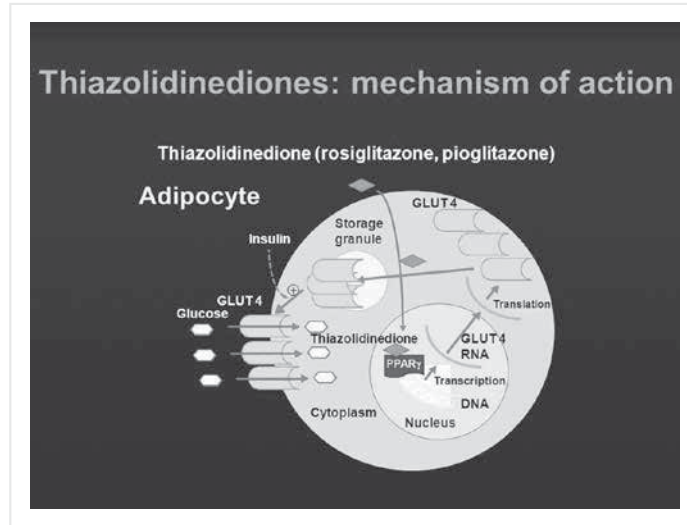
مقدار مصرف روزیگلیتازون با ۴ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و بعد از دو تا سه ماه می‌تواند تا حداکثر ۸ میلی‌گرم در روز (تک مقدار مصرف یا در مقادیر مصرف‌های منقسم) افزایش یابد. مقدار مصرف پیوگلیتازون از ۳۰-۱۵ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و می‌تواند به حداکثر ۴۵ میلی‌گرم در روز برسد. تiazولیدین دیون‌ها داروهای خط دوم هستند، هم‌چنین در صورت نیاز به‌صورت تک‌درمانی (مثلاً عدم تحمل متفورمین) تأیید شده‌اند. به‌استثنای درمان T2DM، تiazولیدین دیون‌ها هم‌چنین ممکن است از پیشرفت به T2DM در بیماران مبتلا به عدم تحمل گلوکز با حفظ عملکرد سلول بتا جلوگیری کنند. در مطالعه ارزیابی کاهش دیابت با داروهای رامبیریل و روزیگلیتازون (DREAM)، خطر پیشرفت به T2DM با روزیگلیتازون به ترتیب تا ۳۲ و ۶۳ درصد در مقایسه با متفورمین و گلی‌بن‌کلامید کاهش یافت. تiazولیدین دیون‌ها را می‌توان در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تا مرحله IV (GFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر / دقیقه / ۱٫۷۳ متر مربع) استفاده کرد. در مقابل، آن‌ها در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی (کلاس‌های III-IV انجمن قلب نیویورک) منع مصرف دارند. این گروه از داروها هم‌چنین باید با احتیاط در بیماران مبتلا به بیماری عروقی محیطی مورد استفاده قرار گیرند.

نتایج: تiazولیدین دیون‌ها، مانند سولفونیل اوره‌ها، HbA1c را ۱ تا ۱/۵ درصد به‌صورت تک‌درمانی بهبود می‌بخشند. با هدف قرار دادن سطح بیان ژن، در ابتدا کند عمل می‌کنند (حداکثر اثر پس

اخیر در مورد گروه‌های بزرگ، ارتباط پیوگلیتازون با سرطان مثانه را تأیید نمی‌کنند.

مهم‌تر از همه، نگرانی در مورد CV در بیماران مصرف‌کننده تiazولیدین دیون‌ها می‌باشد که بیشتر به روزیگلیتازون تا پیوگلیتازون اشاره دارد. کارآزمایی PROACTIVE نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار ۱۶ درصدی خطر نسبی نقطه پایانی ثانویه (مرگ و میر و MI و سکتة مغزی غیرکشنده) بود. تجزیه و تحلیل بعد از مطالعه PROACTIVE، بیانگر کاهش خطر نسبی ۵۰ درصدی در سکتة مغزی، در زیر گروه بیماران که قبلاً یک رویداد مغزی عروقی تجربه کرده‌اند، می‌باشد. یافته‌ای که مطابق با کارآزمایی IRIS (مداخله مقاومت به انسولین پس از سکتة مغزی) در افراد غیردیابتی، مقاوم به انسولین است. سایر مطالعه‌ها هم‌چنین نشان‌دهنده بهبود شاخص‌های جایگزین بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) (به‌عنوان مثال، ضخامت پوشش عروقی میانی یا حجم آتروما)، متاآنالیزهای بعدی هیچ اثر یا اثر محافظتی پیوگلیتازون را در نتایج CV نشان نداد. از سوی دیگر، دو متاآنالیز یک افزایش خطر ۴۰ درصدی MI در بیماران مصرف‌کننده روزیگلیتازون نشان دادند. با این وجود، کارآزمایی‌های بالینی گسترده، از جمله BARI 2D، DREAM، ADOPT، VADT، RECORD و ACCORD، افزایش خطر CV را نشان ندادند و تجزیه و تحلیل بعد از VADT بیانگر کاهش بالقوه در وقایع CV و مرگ و میر در زیرگروه بیماران مصرف‌کننده روزیگلیتازون بود. یک متاآنالیز جهت پیگیری هیچ افزایشی در میزان مرگ و میر CV نشان نداد، اما بیانگر

به سولفونیل‌اوره‌ها می‌شوند. افزایش وزن به‌طور عمده به‌خاطر احتیاس آب و توزیع مجدد چربی‌های ذخیره می‌باشد، زیرا باعث افزایش چربی زیرجلدی و کاهش چربی احشایی می‌شوند که مورد اخیر بیشتر در پاتوژنز سندروم متابولیک نقش دارد. هنگامی که تiazولیدین دیون‌ها با انسولین مصرف می‌شوند، ادم محیطی نمایان‌تر است. با توجه به اثرهای احتیاس آب، با افزایش میزان بستری شدن برای نارسایی قلبی همراه هستند، با این حال مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی افزایش نمی‌یابد. ادم ماکولی با استفاده از تiazولیدین دیون‌ها، با بیشترین خطر در مبتلا شدن به ادم محیطی گزارش شده است. هم‌چنین با کاهش استخراج مواد معدنی و افزایش خطر شکستگی، به‌ویژه در زنان ارتباط دارد. در کارآزمایی بالینی آینده‌نگر پیوگلیتازون در وقایع ماکروو اسکولار (PROACTIVE)، میزان شکستگی در زنان گروه تiazولیدین دیون‌ها ۱/۵ درصد و در گروه دارونما ۲/۵ درصد بود. میزان بالاتر خطر ابتلا به شکستگی در بیماران مصرف‌کننده تiazولیدین دیون‌ها نیز در ADOPT (A Diabetes Outcome Progress Trial) در مقایسه با داروهای آنتی‌دیابت خوراکی مشاهده شد. کارآزمایی PROACTIVE نیز نگرانی در مورد خطر ابتلا به سرطان مثانه در بیماران مبتلا به پیوگلیتازون را افزایش داده است. یک متاآنالیز پس از آن نشان‌دهنده خطر نسبی ۱/۲ در بیماران مصرف‌کننده پیوگلیتازون بود که به‌نظر می‌رسد مقدار مصرف جمعی و مدت زمان درمانی را افزایش می‌دهد. این داده‌ها FDA را وادار کرد تا برای استفاده از پیوگلیتازون در بیماران با سابقه سرطان مثانه، احتیاط را در نظر بگیرد. با این وجود، تجزیه و تحلیل‌های



بیانگر هیچ اختلافی در نتایج CV یا مرگ و میر در بیماران مصرف کننده روزیگلیتازون در مقایسه با دیگر داروهای دیابت نبود، برای تعدیل برخی از این محدودیت‌ها رای داد.

افزایش ۲۸-۳۹ درصدی خطر MI بود. بر اساس این اطلاعات، FDA در ابتدا به شدت استفاده از روزیگلیتازون را محدود کرد، هرچند بعد (۲۰۱۳)، پس از تجدید نظر در نتایج مطالعه RECORD که

■ انسولین

ترشح انسولین از نظر فیزیولوژیکی حاوی ترشحات پایه است که به طور عمده تولید گلوکز کبدی را تنظیم می کند و قطع انسولین در هنگام غذا باعث در دسترس بون گلوکز و مهار تولید گلوکز کبدی پس از غذا می شود.

به طور کلاسیک، انسولین به عنوان آخرین انتخاب در درمان T2DM در نظر گرفته شد، زمانی که عملکرد سلول بتا به شدت محدود می شود. با این حال، به نظر می رسد در بیماران تازه تشخیص داده شده T2DM مفید باشد. انسولین می تواند در ابتدا در بیماران با HbA1c بیش از ۹ درصد، با علائم شدید، شواهد کتواسیدوز، در بارداری (یا هنگامی که یک زن مبتلا به T2DM در حال برنامه ریزی برای بارداری است) به کار می رود، هنگامی که داروهای خوراکی ضد دیابت منع مصرف دارند (مانند نارسایی کلیه یا کبد، نارسایی قلب، MI و غیره) و یا زمانی که هدف گلیسمی با ترکیبی از داروهای ضد دیابت به دست نیاید.

بر اساس الگوی عمل، فرآورده های در دسترس انسولین به پایه، هنگام غذا یا ترکیبی (از پیش مخلوط شده premixed) طبقه بندی می شوند. در سطح مولکولی، فرآورده های انسولین به انسولین انسانی و آنالوگ های انسولین طبقه بندی می گردند که در آن ساختار انسولین انسانی کمی برای بهبود فارماکوکینتیک ها اصلاح شده است. انسولین در دوران بارداری بهترین روش دارو درمانی می باشد. اغلب فرآورده های انسولین برای بارداری رده B هستند. با این حال، گلاژین (glargine)، گلوژیپین (glulisine) و دگلودک (degludec)

برای بارداری رده C هستند، بنابراین، در دوران بارداری توصیه نمی شوند.

انسولین پایه: فرآورده انسانی موجود انسولین پروتامین (NPH) Hagedorn، (Novolin N، Humulin N یا Insuman) می باشد. آنالوگ های انسولین شامل دتمیر (detemir)، گلاژین و دگلودک هستند. NPH یک انسولین متوسط العمل است که با شروع عمل ۲ تا ۴ ساعت و میزان حداکثر در ۱۰-۴ ساعت و مدت ۱۲ تا ۱۸ ساعت است که به همین خاطر طور مصرف دو بار در روز لازم است. تنوع فردی بالا به NPH از محدودیت های آن می باشد. انسولین دتمیر به آلبومین متصل شده و سطح پایدار انسولین آزاد را فراهم می آورد. شروع عمل آن ۱-۱/۵ ساعت و پیک در ۴ تا ۷ ساعت (بدون پیک مشخص) و مدت زمان ۲۰ ساعت است، از این رو ممکن است یک یا دو بار در روز تجویز شود. انسولین گلاژین رسوب های کوچکی در بافت زیر جلدی در محل تزریق تشکیل می دهد، بنابراین، جذب سیستمیک را به تأخیر می اندازد. شروع عمل آن ۱-۱/۵ ساعت، حداکثر غلظت در ۱۲-۸ ساعت و مدت عمل ۲۴ ساعت است و یک الگوی آزادسازی تدریجی و نسبتاً پایدار طی ۲۴ ساعت دارد و در عرض ۴ تا ۶ ساعت به پلاتو بدون پیک مشخص می رسد و در نتیجه معمولاً یک بار در روز تجویز می شود. (Toujeo (Glargine U300 که اخیراً تأیید شده است، غلظتش سه برابر گلاژین می باشد و شروع عمل آن ۱۲-۲ ساعت، حداکثر غلظت در ۶-۴ ساعت و مدت عمل آن ۳۶ ساعت است، به طوری که یک بار در روز تجویز می گردد. غلظت بالاتری از این فرمولاسیون، رسوب های

یک دوره ۴ ساله همراه نبود. در مطالعه کوهورت در انگلستان، آنالوگ انسولین در مقابل انسولین انسانی با افزایش خطر سرطان همراه نبود. نکته بسیار مهم آن است که بیماران مصرف کننده انسولین یا مولدهای ترشح انسولین (مثلاً سولفونیل اوره‌ها) احتمال ابتلا به سرطان‌های جامد نسبت به متفورمین بیشتر است؛ این خطر اغلب با استفاده هم‌زمان انسولین و متفورمین کاهش می‌یابد. به‌طور مشابه، یک مطالعه ۵ ساله دیگر خطر ابتلا به سرطان را به‌صورت مشابه در بیماران مصرف کننده گلازین یا NPH را گزارش کرد. پس از آن، نتایج کاهش با مداخله ابتدایی گلازین (ORIGIN)، یک کارآزمایی بزرگ، تصادفی، کنترل شده، دو سو کور، مطالعه در سطح بین‌المللی طراحی شده، میزان مشابه خطر ابتلا به سرطان و مرگ و میر مرتبط در بیماران مصرف کننده گلازین و مراقبت‌های استاندارد پس از پیگیری ۶/۲ سال را نشان داد. شواهد بالینی در دسترس، با هم، اثرهای سرطان‌زایی گلازین را تأیید نمی‌کنند.

انسولین هنگام غذا: فرآورده‌های انسانی موجود شامل انسولین رگولار (Regular) و آنالوگ‌های انسولین، از جمله لیسپرو، انسولین آسپارت و انسولین گلولیزین می‌باشند. حداکثر غلظت انسولین رگولار ۲-۴ ساعت و طول مدت عمل ۴-۶ ساعت دارد. اصلاحات مولکولی آنالوگ‌های انسولین (لیسپرو، آسپارت و گلولیسین) منجر به حداکثر غلظت (۳۰ دقیقه - ۲ ساعت) و مدت عمل (۳-۵ ساعت) کوتاه‌تر می‌شود که به‌صورت دقیق‌تر عمل انسولین فیزیولوژیک پس از غذا را تقلید می‌کند. آنالوگ‌های انسولین در مقابله با هیپوگلیسمی اولیه پس از غذا و هیپوگلیسمی تأخیری پس از غذا را،

انسولین را به حالت چسبنده‌تری در دیو زیر جلدی در می‌آورد، بنابراین، منجر به آزادسازی ثابت‌تر می‌شود. دتمیر و گلازین هر دو ویژگی پایدارتر، فعالیت طولانی‌مدت، تغییرات فارماکو کینتیک کمتر و میزان پایین‌تر هیپوگلیسمی در مقایسه با NPH، با وجود کاهش مشابه HbA1c، دارند.

انسولین دگلودک یک آنالوگ پایه‌ای انسولین تازه‌تر با احتمالاً ویژگی پایدارتر است. با توجه به نیمه عمر طولانی آن (۲۴ ساعت)، مدت زمان عمل آن ۴۲ ساعت، بدون پیک می‌باشد. دگلودک دارای تغییراتی چهار برابر کمتر در کاهش گلوکز در مقایسه با گلازین می‌باشد. یک متآنالیز از ۵ کارآزمایی فاز ۳ نشان داد که دگلودک وقایع هیپوگلیسمی کلی (۲۱ درصد) و شبانه (۵۲ درصد)، در مقایسه با گلازین، را کاهش می‌دهد.

چند سال پیش، توجه‌ها به ارتباط احتمالی میان گلازین و افزایش خطر سرطان جلب شد. گلازین، از طریق افزایش IGF-1، فرض شده که تکثیر سلول‌های سرطانی را تحریک می‌کند، همان‌طور که به‌صورت *in vitro* نشان داده شده است. در ابتدا، یک مطالعه کوهورت در آلمان با پیگیری نسبتاً کم (۶/۱ سال) افزایش وابسته به مقدار مصرف در خطر سرطان را در بیماران مصرف کننده گلازین، در مقایسه با انسولین انسانی گزارش کرد. این گزارش منجر به آن شد که اتحادیه اروپا برای مطالعه‌های کوهورت دیابت (EASD) در سراسر کشورهای اروپایی اعتبار سنجی در نظر گیرد. در مطالعه کوهورت در سوئد، ارتباط بین گلازین و سرطان پستان فقط بعد از پیگیری ۲ ساله مشاهده شد. در مطالعه کوهورت در اسکاتلند، گلازین با افزایش خطر ابتلا به سرطان در طول

که منع مصرف اصلی آن می‌باشد.
ترکیب انسولین پیش مخلوط - فرآورده‌های
انسانی موجود شامل:

یا HUMULN®
(70% NPH and 30% regular) Novolin®
70/30

یا 50/50 HUMULN®
(50% NPH and 50% regular)

هستند. آنالوگ‌های موجود انسولین شامل:

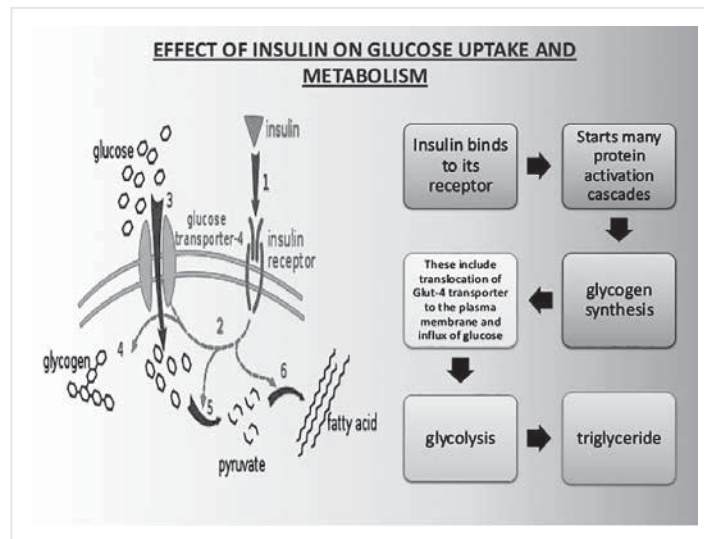
HUMalog® یا 75/25
(75% protamine lispro [NPL] and
25% lispro)

70/30 Novolog Neutral® (70% prot-
amine aspart, 30% aspart)

Ryzodeg® 70/30 (70% degludec and
30% aspart)

و این فرمول‌های پیش مخلوط انسولین که حاوی

در مقایسه با انسولین رگولار، بهتر تنظیم می‌کنند
انسولین استنشاقی، فرمولاسیون دیگری از
انسولین هنگام غذا، توسط FDA در سال ۲۰۰۶
تأیید شد، اما در سال ۲۰۰۷ توسط تولیدکننده
به دلیل نگرانی در مورد عوارض احتمالی ریوی
جمع‌آوری شد. انسولین استنشاقی (Affraza) دیگری
در سال ۲۰۱۴ توسط FDA تأیید شد. شروع عمل
آفرازا ۱۵ دقیقه است که سریع‌تر از آنالوگ‌های
انسولین هنگام غذا می‌باشد و مدت عمل آن ۳-۲
ساعت است که مشابه آنالوگ‌های انسولین هنگام
غذا است. ایمنی، تحمل‌پذیری و بی‌ارزش نبودن
(Non-inferiority) آفرازا در بیماران T2DM که
در مقایسه با انسولین پایه با کمترین افزایش وزن و
کاهش موارد هیپوگلیسمی نسبت به انسولین اسپارت
مواجه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. آفرازا یک
جعبه سیاه هشدار برای برونکوسپاسم‌ها در بیماران
مبتلا به آسم یا بیماری مزمن انسدادی ریوی دارد

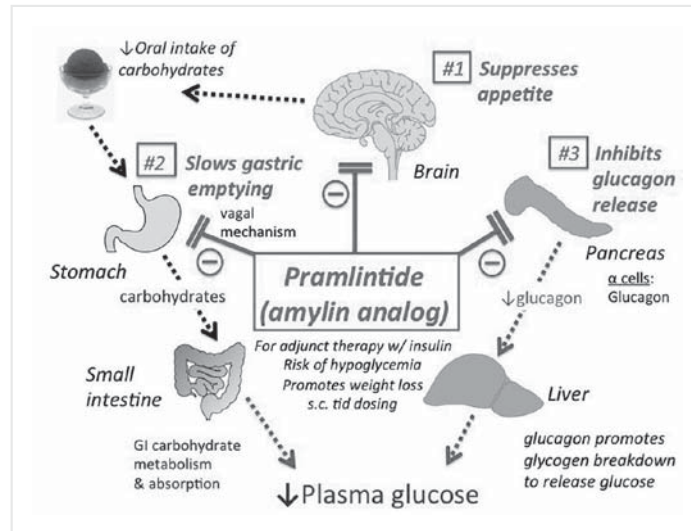


عبارتند از: حالت تهوع (۳۱-۱۶ درصد)، استفراغ، بی‌اشتهایی و کاهش اشتها. این اثرها طی چهار هفته اول درمان رایج هستند و می‌تواند با کاهش مقادیر مصرف به حداقل برسد. هیپوگلیسمی نیز ممکن است رخ دهد، هرچند که با پراملینتاید (۵۵ درصد) نسبت به انسولین کمتر شایع است. به علت خطر هیپوگلیسمی، بیماران باید سطح گلوکز خود را کنترل کنند، پراملینتاید نباید در کسانی که قادر به خود نظارتی بر گلوکز و یا کسانی که با سابقه عدم آگاهی از هیپوگلیسمی باشند، تجویز شود. در حال حاضر هیچ اطلاعاتی در مورد ایمنی و کارایی پراملینتاید برای درمان بیماران بستری شده با هیپوگلیسمی وجود ندارد. از موارد منع مصرف پراملینتاید شامل فلج معده (gastroparesis) می‌باشد که باعث کاهش اثر تخلیه معده پراملینتاید می‌شود. پراملینتاید برای استفاده در بیماران با eGFR بیشتر از ۲۰ میلی‌لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع بدون تنظیم مقدار مصرف مورد تأیید قرار گرفته است. مصرف این دارو در بارداری یا شیردهی مجاز نیست. اضافه کردن پراملینتاید به گلازین باعث بهبود گلوکز پس از غذا و HbA1c بیش از دارونما (۰/۶ - ۰/۴ درصد) می‌شود. از مزایای بیشتر این دارو هنگامی است که HbA1c بیشتر از ۸/۵ درصد است. هنگامی که این دارو در ترکیب با انسولین هنگام غذا استفاده می‌شود، سطح قند خون پس از غذا ۹۰ - ۴۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۲ ساعت، کاهش می‌یابد. HbA1c نیز به میزان معنی‌دار تا ۰/۵۶ درصد از میزان پایه کاهش پیدا می‌کند. لازم به ذکر است که در گروه انسولین وزن

هر دو انسولین پایه و هنگام غذا هستند، با حذف نیاز به مخلوط کردن توسط بیمار دارای انعطاف‌پذیری و راحتی بیشتری هستند و باعث ساده‌سازی رژیم انسولین و کاهش تعداد تزریق‌های روزانه می‌شوند. از سوی دیگر، مقدار مصرف انسولین بخش پایه و هنگام غذا آن‌ها به‌طور جداگانه تنظیم نمی‌شود، که انعطاف‌پذیری غذا و ورزش را محدود می‌کند. انسولین پیش مخلوط شده معمولاً دو بار در روز تجویز می‌شود. یک مطالعه ۳ ساله در مقایسه با انسولین پایه، هنگام غذا و پیش مخلوط، کاهش قابل مقایسه در HbA1c را نشان داد، اما هیپوگلیسمی و افزایش وزن با انسولین پایه کمتر است.

■ آنالوگ‌های آمیلین (Amylin Analogs)

آمیلین همراه با انسولین توسط سلول‌های بتای پانکراس آزاد می‌شود. اختلال عملکرد سلول بتا منجر به کمبود انسولین و آمیلین، هر دو، می‌شود. آمیلین تخلیه معده را کاهش می‌دهد، بنابراین، میزان جذب مواد غذایی کاهش می‌یابد، مکانیسمی که احتمالاً می‌تواند به‌طور مرکزی میانجی‌گری کند. این نیز احتمالاً سبب افزایش و مصرف کالری را کاهش می‌دهد. پراملینتاید (Pramlintide) یک آنالوگ آمیلین است که مقدار مصرف اولیه آن (برای T2DM) ۶۰ میلی‌گرم تزریقی زیرجلدی می‌باشد و می‌تواند پس از ۳-۷ روز به ۱۲۰ میلی‌گرم افزایش یابد. توصیه‌های رایج پیشنهاد می‌کنند که کاهش میزان انسولین هنگام غذا تا ۵۰-۳۰ درصد در هنگام شروع پراملینتاید باعث کاهش خطر هیپوگلیسمی می‌شود. عوارض جانبی که اغلب گزارش شده‌اند،



مشخص نیست. توجه داشته باشید که کاهش وزن بیشتر در بیماران با BMI بالاتر مشاهده شد. با این حال، نتایج مذکور باید با احتیاط تفسیر شوند، زیرا کاهش وزن هدف اصلی آنها نیست: پراملینتاید در حال حاضر به عنوان یک دارو کاهنده وزن تأیید نشده است. محدودیت‌های این دارو عبارتند از: هزینه‌های بالا و نیاز به تزریق‌های مکرر. به دلیل این محدودیت‌ها، پراملینتاید رواج نیافته است. در حال حاضر، آنالوگ‌های آمیلین وضعیت مشخصی در الگوریتم‌های فعلی ندارند و معمولاً برای بیماران T2DM تحت درمان با انسولین شدید مصرف می‌گردند. با این حال، با توجه به شواهد در حال رشد که نشان‌دهنده نقش آن در کاهش وزن است، ممکن است پس از انقضای زمان حق انحصار این دارو، در مورد فعالیت آن تجدیدنظر صورت می‌پذیرد.

تا ۴/۷ کیلوگرم افزایش می‌یابد، در حالی که اضافه کردن پراملینتاید منجر به افزایش وزن نمی‌گردد. پراملینتاید همچنین برای کاهش وزن در بیماران T2DM مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این مطالعه‌ها مقدار مصرف بسیار متغیر، از ۳۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز، سه بار در روز، با رایج‌ترین مقدار مصرف ۱۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز بود. از دست دادن وزن نیز متغیر و در حدود ۲/۸-۰/۵ کیلوگرم طی ۶-۱۲ ماه بود؛ مقادیر مصرف بالاتر با کاهش وزن بیشتر همراه است. بدتر شدن حالت تهوع با کاهش وزن ارتباط ندارد، احتمالاً این بدان معنی است که حالت تهوع مکانیسم کاهش وزن نیست. تجویز کوتاه مدت (۴ هفته) این دارو هیچ اختلافی در کاهش وزن در میان افراد مصرف‌کننده پراملینتاید یا دارونما نشان نداد. به این معنی که مصرف طولانی‌مدت برای کاهش وزن ضروری است، هرچند ایمنی و کارایی طولانی‌مدت آن