

دارو درمانی در دیابت نوع ۲

«قسمت آخر»

دکتر مجتبی سرکندی

■ سیستم اینکرتین

در افراد سالم، مصرف خوراکی گلوکز پاسخ انسولین بیشتری را نسبت به تزریق همان میزان گلوکز نشان می‌دهد. این واکنش، به نام اثر اینکرتینی، به‌طور عمده توسط دو هورمون اینکرتین GLP-1 و پلی‌پپتید انسولین تروپیک وابسته به گلوکز [glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)] میانجی‌گری می‌شود. GIP معمولاً از سلول K در دوازدهه و پروگزیمال ژژونوم و GLP-1 از سلول‌های L در ایلئوم دیستال و کولون پروگزیمال ترشح می‌شوند. محرک اصلی برای ترشح GIP و GLP-1 مواد مغذی در لومن روده، به‌ویژه کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها هستند. محرک‌های دیگر وابران‌های روینده عصبی هستند. GIP و GLP-1 در عرض ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از مصرف غذا آزاد می‌شوند و توسط DPP-4 با نیمه عمری چند دقیقه شکسته می‌شوند. گیرنده‌های جفت شده با G-protein برای GLP-1 روی جزایر پانکراس بیان می‌شوند، بنابراین

اتصال GLP-1 ترشح انسولین را تحریک و ترشح گلوکاگون را به‌صورت وابسته به گلوکز مهار می‌کند و تخلیه معده را نیز کاهش می‌دهد و اشتها و مصرف غذا را در افراد سالم و چاق و بیماران T2DM تقلیل می‌دهد. در T2DM، به‌دلیل کاهش پاسخ سلول‌های بتا به GIP اثر اینکرتین کاهش می‌یابد. GLP-1 فقط با مقادیر مصرف فوق فیزیولوژیک مؤثر است. آزمایش‌ها در مدل‌های جوندگان و کشت سلولی انسانی نشان داده‌اند که GLP-1 باعث افزایش بقای سلول بتا می‌شود، تکثیر سلول بتا را افزایش می‌دهد و منجر به تمایز سلول‌های بتا می‌شود. انفوزیون GLP-1 پاسخ‌گویی سلول بتا به گلوکز را طبیعی می‌سازد و مرحله اول و دوم ترشح انسولین را بدون در نظر گرفتن شدت T2DM به حال اول باز می‌گرداند. انفوزیون خارجی GLP-1 نیز مانع تخلیه معده، افزایش سیری، کاهش گرسنگی و مصرف غذا می‌شود. این انفوزیون هم‌چنین اثرهای محافظتی قلبی مانند بهبود در بخش مؤثر بطن چپ

اینسولا، پوتامن) می‌شود. این مطالعه‌ها با هم نشان می‌دهند که تجویز محیطی GLP-1 بر فعالیت مغزی در مناطق درگیر تنظیم تغذیه تأثیر می‌گذارد. این اثرها می‌توانند در سرکوب اشتها، کاهش وزن طی درمان با GLP-1RA نقش دارند. مزایای استفاده از درمان‌های مبتنی بر اینکرتین عبارتند از: کنترل گلیسمی بهبود یافته با میزان کم هیپوگلیسمی و کاهش وزن که در بیماران با اضافه وزن یا چاق مبتلا به T2DM مطلوب‌تر است، به‌ویژه هنگامی که هیپوگلیسمی ممکن است تهدیدکننده حیات باشد. هم‌چنین شواهدی وجود دارند که اثرهای مثبت درمان‌های مبتنی بر اینکرتین بر سایر اختلال‌های متابولیک مربوط به T2DM، از جمله NASH، وجود دارند اما برای ایجاد این ارتباط نیاز به کارآزمایی‌های بیشتری وجود دارد.

■ مهارکننده‌های DPP-4

□ مکانیسم عمل

DPP-4 یک آنزیم غشای پلاسمایی (T-cell Ag CD26) است که به‌طور گسترده‌ای در سراسر بدن، از جمله لنفوسیت‌های T، پانکراس، آگزوکرین، دستگاه گوارش و مغز بیان شده‌اند. DPP-4 نه تنها بر GIP و GLP-1، بلکه بر مولکول‌های دیگری نیز از جمله پلی‌پپتید پانکراس (PP)، کموکین‌ها و ماده P تأثیر می‌گذارد. طیف وسیعی از اثرها، مانند اختلال در نظارت بر ایمنی و کاهش درزایی با میزان غیرطبیعی DPP-4 همراه است. مهارکننده‌های DPP-4 باعث مهار تجزیه آنزیماتیک اینکرتین از جمله GLP-1 و GIP

در بیماران مبتلا به MI و اختلال عملکرد شدید بطن چپ را نشان داده است.

علاوه بر فعال شدن عصب معده و عصب واگ محیطی، آگونیست‌های گیرنده GLP-1 با تأثیر بر مناطق مغزی که در تنظیم تغذیه نقش دارند، باعث ایجاد سیری می‌شوند. مطالعه‌های حیوانی نشان داده که GLP-1 می‌تواند از سد مغزی خونی عبور کند و بر گیرنده‌های شناسایی شده در سیستم عصبی مرکزی نظیر هیپوتالاموس و هسته مجرای انفرادی (nucleus tractus solitarius) عمل کند، که تنظیم تعادل انرژی را تنظیم می‌کنند، میزان اشباع را افزایش می‌دهند و مصرف غذا را کاهش می‌دهند. تجویز GLP-1 در بطن جانبی منجر به مهار شدید خوردن غذا در هنگام تغذیه مجدد موش‌های صحرایی نر روزه‌دار شد. این اثر وابسته به مقدار مصرف بوده و با تجویز اگزندین (exendin)، یک آنتاگونیست بسیار اختصاصی گیرنده GLP-1 مسدود شده است. مطالعه‌های تصویربرداری انسانی به عمل آمده نشان می‌دهد که تجویز محیطی GLP-1 بر فعالیت‌های مغز در مناطق درگیر در تنظیم تغذیه تأثیر می‌گذارد. به‌عنوان مثال، در یک مطالعه با استفاده از توموگرافی منتشر پوزیترون 18 فلوئورئوگلوکز (FDG PET18)، انفوریون خارجی GLP-1 در افراد لاغر همراه با متابولیسم گلوکز مغزی بود. مهم‌تر از همه، تجویز یک-GLP-1RA (لیراگلو تاید) در بیماران مبتلا به T2DM موجب تغییر فعالیت مغز در پاسخ به نشانه‌های غذای بسیار مطلوب در مناطق غیر هیپوتالاموسی درگیر در سیستم پاداش (مانند قشر گیجگاهی،

می‌شوند، بنابراین، میزان GLP-1 درون‌زا را تا ۳-۲ برابر افزایش می‌دهند. این امر باعث افزایش ترشح انسولین به شکل وابسته به گلوکز می‌گردد، برخلاف سولفونیل اوره‌ها که به صورت مستقل از گلوکز عمل می‌کنند و ترشح گلوکاگون را کاهش می‌دهند.

□ مقدار مصرف و جایگاه در درمان

چهار داروی موجود در ایالات متحده از این خانواده سیناگلیپتین، ساکساگلیپتین، آلوگلیپتین و لیناگلیپتین می‌باشند که به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۶، ۲۰۰۹، ۲۰۱۱ و ۲۰۱۳ تأیید شده اند که برای استفاده به صورت تک درمانی یا در صورت لزوم، در ترکیب با سایر داروهای آنتی دیابت مورد تأیید قرار گرفته‌اند. ویلداگلیپتین (Vildagliptin) در بیش از ۱۰۰ کشور دیگر تأیید شده، اما هنوز در ایالات متحده آمریکا مورد تأیید واقع نشده است. سیناگلیپتین، آلوگلیپتین، لیناگلیپتین، ساکساگلیپتین و ویلداگلیپتین در یک ترکیب ثابت با متفورمین موجود است. آلوگلیپتین در ترکیب با پیوگلیتازون نیز موجود است. مهارکننده‌های DPP-4 به عنوان یک مقدار مصرف خوراکی یک بار مصرف می‌شوند که این مقدار عبارتند از: ۱۰۰ میلی‌گرم برای سیناگلیپتین، ۵ میلی‌گرم برای ساکساگلیپتین و لیناگلیپتین و ۲۵ میلی‌گرم برای آلوگلیپتین. ویلداگلیپتین به صورت دو مقدار مصرف منقسم ۵۰ میلی‌گرم در کشورهای اتحادیه اروپا تجویز می‌شود. برای سیناگلیپتین، تنظیم مقدار مصرف برای نارسایی متوسط و شدید کلیوی مورد نیاز است: نصف مقدار مصرف کامل، در صورتی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱/۷۳ مترمربع و یک چهارم مقدار مصرف کامل، اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/دقیقه/

۱/۷۳ مترمربع؛ جهت آلوگلیپتین، نصف مقدار مصرف کامل، اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱/۷۳ مترمربع و یک چهارم مقدار مصرف کامل، اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱/۷۳ مترمربع و برای ساکساگلیپتین، نیمی از مقدار مصرف کامل، اگر کلیرانس کراتینین کمتر یا مساوی ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، در حالی که مصرف آن برای بیماری کلیوی نهایی تأیید نشده است. برای ویلداگلیپتین، نصف مقدار مصرف کامل، اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱/۷۳ مترمربع و همان مقدار اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱/۷۳ مترمربع باشد. برای لیناگلیپتین در نارسایی کلیوی یا کبدی نیازی به تنظیم مقدار مصرف نیست. منع مصرف اصلی واکنش افزایش حساسیت است. مهار DPP-4 ممکن است با تخریب ماده P تداخل پیدا کند که در آنژیوادم همراه با مهارکننده آنزیم میدل آنژیوتانسین (ACE) کاربرد دارد. افزایش خطر ابتلا به آنژیوادم، هرچند کم در حد مطلق، در میان بیماران مصرف‌کننده مهارکننده‌های DPP-4 و ACE مشاهده می‌شود.

□ ایمنی و نتایج

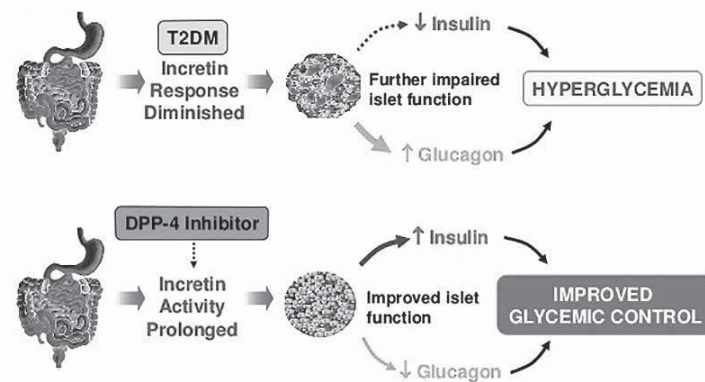
مطالعه‌های اولیه بالینی با مهارکننده‌های DPP-4، بیانگر افزایش اندک خطر ابتلا به عفونت، از جمله نازوفارنژیت، برونشیت، عفونت‌های دستگاه ادراری و سردرد را با مشخصات تام ایمنی عالی و تحمل‌پذیری بالا می‌باشند. در بررسی‌های بعدی، افزایش خطر عفونت با مهارکننده‌های DPP-4 تأیید نشد. خطر ابتلا به عفونت دستگاه تنفسی فوقانی با سیناگلیپتین ۸/۸-۲/۹ درصد و با ساکساگلیپتین ۸/۳-۴/۴ درصد بود. خطر ابتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری

ارایه می‌دهد که داروهای مبتنی بر اینکرتین، خطر ابتلا به پانکراتیت را افزایش نمی‌دهند. گزارش‌های محدودی از سندروم استیونز - جانسون نیز پس از مهارکننده‌های DPP-4 گزارش شده است. مهارکننده‌های DPP-4 باعث کاهش HbA1c در حدود ۰/۴-۰/۸ درصد در تک درمانی و در حدود ۰/۱ ± ۰/۹ در هنگام افزودن به پیوگلیتازون می‌گردد. آن‌ها همچنین اثر مثبت بر عملکرد سلول بتای پانکراسی دارد که توسط مدل هموستاتیک ارزیابی (HOMA)-β و نسبت پیش انسولین به انسولین بررسی شده است. دوام اثربخشی مهارکننده‌های DPP-4 می‌تواند حداقل ۲ سال

۵/۴-۲/۰ درصد برای سیتاگلیپتین و ۱۰/۷-۵/۲ درصد برای ساکساگلیپتین است. پس از عرضه به بازار، هشتاد و هشت مورد پانکراتیت حاد، از جمله ۲ پانکراتیت هموراژیک یا نکروتایزینگ، به FDA گزارش شده است.

با این حال، داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های ایمنی بزرگ CV به لحاظ آماری میزان بالاتری از هر نوع بیماری پانکراتیت نشان نمی‌دهند. علاوه بر این، یک متآنالیز از هر دو نوع کارآزمایی‌های تصادفی و غیرتصادفی، مطالعه‌های کوهورت و مورد - شاهدهی با مهارکننده‌های DPP-4 یا GLP-1 IRAs در بزرگسالان مبتلا به T2DM، شواهدی را

Blocking DPP-4 can Improve Incretin Activity and Correct the Insulin/Glucagon Ratio in T2DM



و مسیر تزریق، مهارکننده‌های DPP-4 گزینه دوم بعد از متفورمین می‌باشند. در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها که به متفورمین افزوده می‌شوند، تمام مهارکننده‌های DPP-4 اثربخشی گلیسمی برابر را به همراه کاهش میزان هیپوگلیسمی و عدم افزایش وزن نشان داده‌اند. یکی از معایب مهارکننده‌های DPP-4 در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها، قیمت بالاتر آن‌ها می‌باشد. مهارکننده‌های DPP-4 با مصرف هفته‌ای یک بار در حال حاضر در حال توسعه هستند (Omarigliptin) و نتایج حاصل از اولین آزمایش‌های بالینی نشان‌دهنده بهبود قابل توجه در کنترل گلیسمی همراه با تحمل بهبود یافته می‌باشد.

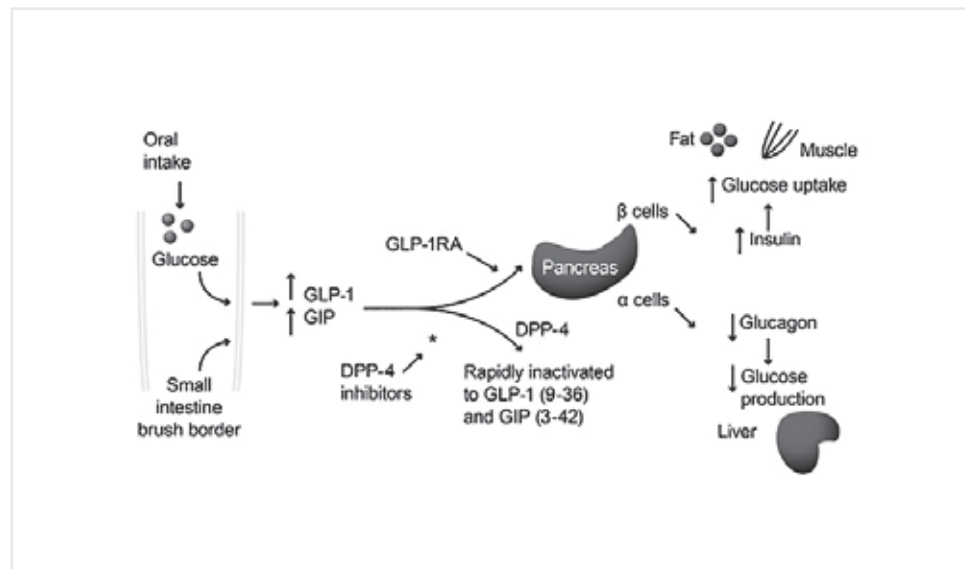
■ آگونیست‌های گیرنده GLP-1

آگونیست‌های کوتاه‌مدت گیرنده GLP-1 در پایین آوردن هیپوگلیسمی پس از غذا مؤثرتر هستند،

باشد. در بیشتر کارآزمایی‌های بالینی تغییرهای معنی‌داری در فشارخون یافت نشد، اگر چه یک مطالعه با سیتاگلیپتین کاهش ۲ میلی‌گرم در فشارخون سیستولی و دیاستولی و مطالعه دیگری با ساکساگلیپتین، کاهش فشار سیستولی ۳/۹-۳/۲ میلی‌گرم و فشارخون دیاستولی ۳/۳-۱/۸ میلی‌متر جیوه را نشان داد. با این حال، این کاهش ممکن است به لحاظ بالینی معنی‌دار نباشد.

FDA هشدارهایی را برای افزایش خطر نارسایی قلب در برچسب ساکساگلیپتین و آلوگلیپتین اضافه کرد. بررسی تجربی نتایج قلب و عروق با استفاده از سیتاگلیپتین (TECOS)، ایمنی CV را برای بیماران تحت درمان با سیتاگلیپتین برای پیگیری متوسط حدود ۳ سال، اما بدون مزایای CV نشان داد.

با توجه به مقایسه اثرهای گلیسمی و غیرگلیسمی، مانند خطر ابتلا به هیپوگلیسمی، افزایش وزن، دوام



هدف قرار می‌دهد.

اگزوناتاید LAR یک شکل طولانی‌مدت از اگزوناتاید ۲ میلی‌گرمی است که به‌صورت زیرجلدی یک بار در هفته تجویز می‌شود و هدف اصلی آن گلوکز پایه می‌باشد. در این فرمولاسیون، اگزوناتاید در میکروسفر (Poly-(d,l-Lactide-Co-Glycolide) انکپسوله می‌شود که باعث آزاد گردیدن طولانی و ثابت اگزوناتاید از دیو زیرجلدی با تجزیه آرام میکروسفر می‌شود. اگزوناتاید LAR در سه مرحله آزاد می‌شود: فاز اولیه، مرحله انتشار و فاز فرسایش. فاز اولیه که ۲-۵ ساعت پس از تزریق اتفاق می‌افتد، موجب آزادی فوری دارو و افزایش غلظت سرمی اگزوناتاید می‌شود. در طول مرحله انتشار، دارو به میزان ثابت در گردش خون آزاد می‌گردد. در طول فاز فرسایش، میکروسفرها تجزیه و باقی‌مانده دارو آزاد می‌شود. از نظر بالینی، مهم است که توجه داشت که فعالیت کامل اگزوناتاید LAR پس از ۸-۶ هفته درمان به‌دست می‌آید.

اگزوناتاید برای استفاده با یک یا دو داروی ضددیابتی از جمله متفورمین، سولفونیل اوره‌ها، تیاژولیدین دیون‌ها، انسولین پایه و مهارکنندگان سدیم گلوکز کوترانسپورتر ۲ (SGLT2)، یا در صورت لزوم به شکل تک‌درمانی تأیید شده است. بر اساس اجماع انجمن دیابت آمریکا (ADA) / EASD، اگزوناتاید ممکن است به متفورمین، به‌ویژه در بیماران مبتلا به چاقی و یا بالا بودن خطر هیپوگلیسمی، اضافه شود. بیماران مصرف‌کننده سولفونیل اوره‌ها ممکن است برای کاهش خطر هیپوگلیسمی نیاز به تقلیل مصرف دارو داشته باشند، اما به تنظیم مقدار مصرف متفورمین یا تیاژولیدین دیون احتیاجی

در حالی که آگونیست‌های طولانی‌مدت گیرنده GLP-1 هیپرگلیسمی پایه را بهبود می‌بخشند. این تمایز به ترتیب شبیه به عملکرد فرآورده‌های انسولین هنگام غذا و پایه است. اگزوناتاید (Exenatide) و لیگزیزناتاید (lixisenatide) فرمولاسیون‌های کوتاه‌مدت هستند، در حالی که اگزوناتاید اصلاح شده، لیراگلو تاید (liraglutide)، دولاگلو تاید (dulaglu-tide) و آلبیگلو تاید (albiglutide) فرمولاسیون‌های طولانی‌مدت می‌باشند. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 در دوران بارداری یا شیردهی استفاده نمی‌شود.

■ اگزوناتاید

□ مکانیسم عمل

اگزوناتاید اولین آگونیست گیرنده GLP-1 است که در سال ۲۰۰۵ توسط FDA تأیید شد و شکل سنتتیک اگزندین ۴- (exendin-4) است که در ابتدا در بزاق یک مارمولک، هیولای گیلا (نوعی مارمولک سمی در جنوب شرقی آمریکا و شمال غربی مکزیک) شناخته شد و تقریباً ۵۰ درصد توالی آن با GLP-1 اندوژن مشابه است، در حالی که دارای نیمه عمر طولانی‌تر، به‌علت مقاومت بیشتری نسبت به تجزیه توسط DPP-4 و تمایل مؤثرتر به گیرنده می‌باشد.

□ مقدار مصرف و جایگاه در درمان

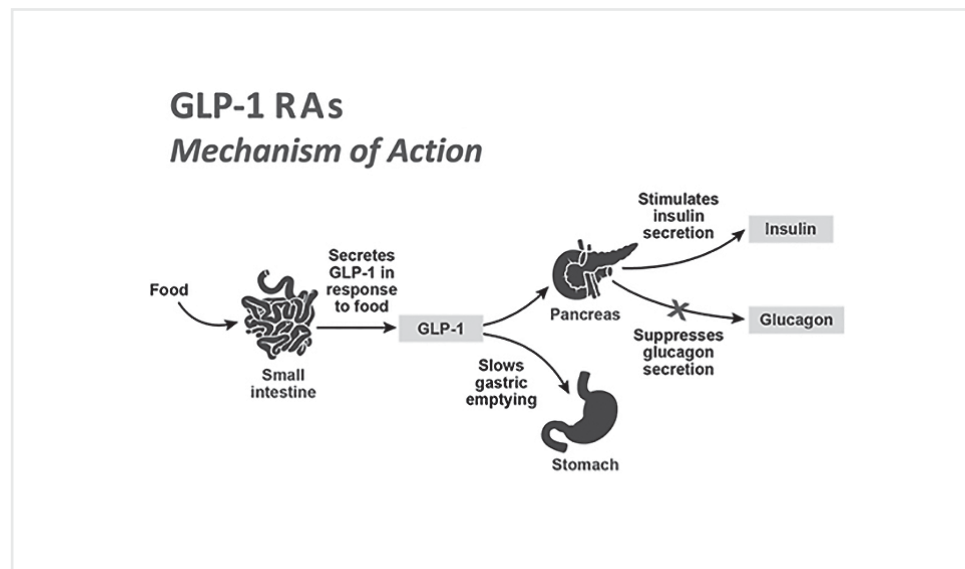
اگزوناتاید به‌صورت زیرجلدی تزریق می‌شود و مقدار مصرف اولیه آن ۵ میلی‌گرم دو بار در روز، ۶۰ دقیقه قبل از صبحانه و شام می‌باشد و می‌تواند تا ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز پس از مصرف ۱ ماه (دوره تطابق برای کاهش عوارض جانبی دستگاه گوارش) افزایش یابد. متوسط حداکثر غلظت طی ۲ ساعت به‌دست می‌آید و اگزوناتاید، همان‌طور که قبلاً ذکر شد، عمدتاً قندخون پس از غذا را

نفر از این ۳۶ بیمار دارای حداقل یک عامل خطر دیگر برای پانکراتیت حاد (سنگ‌های صفراوی، هیپرتری گلیسیریدمی شدید، مصرف الکل) بودند، پانکراتیت نمی‌تواند به‌طور قطع به اگزاناتاید نسبت داده شود. بنابراین، FDA و EMA بیانیه‌ای صادر کردند که در حال حاضر شواهد قطعی برای خطر ابتلا به پانکراتیت توسط آگونیست‌های گیرنده GLP-1 وجود ندارد، اما نظارت طولانی‌مدت آغاز شده است. سایر عوارض جانبی گزارش شده شامل واکنش در محل تزریق، اختلال در حس چشایی (dysgeusia)، خواب‌آلودگی، واکنش‌های آلرژیک و افزایش سطح کراتینین می‌باشند. ۷۸ مورد گزارش شده در زمینه نارسایی کلیه یا نارسایی حاد کلیه در بیماران مصرف‌کننده اگزاناتاید وجود دارد، در نتیجه در بیماران دارای eGFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱٫۷۳ مترمربع منع مصرف دارد. هیپوگلیسمی

نیست. اضافه کردن اگزاناتاید به انسولین پایه، کنترل گلیسمی را بدون افزایش خطر هیپوگلیسمی بالا می‌برد، در حالی که افزایش وزن ناشی از انسولین را تقلیل می‌دهد.

□ ایمنی و نتایج

اگزاناتاید نباید در بیماران با نارسایی شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱٫۷۳ مترمربع) و یا بیماری شدید دستگاه گوارش استفاده شود، زیرا استفاده از آن معمولاً با عوارض جانبی گوارشی مانند تهوع، استفراغ و اسهال همراه است. با این حال، عوارض جانبی دستگاه گوارش که وابسته به مقدار مصرف هستند، ممکن است طی ۴ تا ۸ هفته پس از درمان کاهش یابند و دلیل اصلی شروع درمان با مقدار مصرف پایین همین امر است. پانکراتیت حاد نیز بر اساس گزارش ۳۶ مورد مدنظر گرفته است، از آن جایی که ۲۷



نبود. به نظر می‌رسد که اگزوناتاید باعث بهبود LDL-C، HDL-C، تری‌گلیسیرید، آپولیپوپروتئین B، فشارخون سیستولی و دیاستولی نیز می‌شود. با این حال، مشخص نیست که آیا این تغییرهای بالینی قابل توجه است.

هنگام مقایسه با سیتاگلیپتین در ترکیب با متفورمین، گرچه هر دو به‌طور مشابه قند ناشتا را کاهش دادند، اگزوناتاید کاهش بیشتری در قند پس از غذا بعد از ۲ و ۴ ساعت و دریافت کالری نشان می‌دهد. این برتری اگزوناتاید در مورد گلوکز پس از غذا ممکن است به دلیل غلظت بیشتر GLP-1RA حاصل در مقایسه با غلظت GLP-1 اندوژن حاصل شده توسط مهارکننده DPP-4 باشد. جالب توجه است که اخیراً اگزوناتاید یک بار در هفته به علاوه داپاگلیفلوزین (dapagliflozin) یک بار در روز در برابر اگزوناتاید یا داپاگلیفلوزین تنها در کارآزمایی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کنترل نشده با تک‌درمانی متفورمین (DURATION-8) که ۲۸ هفته برای نشان اگزوناتاید یک بار در هفته و داپاگلیفلوزین (یک مهارکننده SGLT2) تجویز شد، منجر به کاهش بیشتر HbA1c، وزن، گلوکز پلاسما ناشتا و پس از غذا و فشارخون سیستولی در مقایسه با هر روش تک‌درمانی در بیماران که به اندازه کافی تحت کنترل متفورمین قرار نگرفتند، شد.

■ لیراگلو تاید (Liraglutide)

□ مکانیسم عمل

لیراگلو تاید یک آگونیست طولانی مدت گیرنده GLP-1 با ۹۷ درصد اسید آمینه مشابه با GLP-1 اندوژن انسانی است. لیراگلو تاید با یک مولکول اسید

وابسته به مقدار مصرف خفیف تا متوسط در ۱۴ درصد (۵ میلی‌گرم) و ۳۶ درصد (۱۰ میلی‌گرم) همراه با سولفونیل اوره‌ها، اما نه با متفورمین گزارش شده است. در بیماران مصرف‌کننده اگزوناتاید ممکن است آنتی‌بادی‌های ضد اگزوناتاید ایجاد شوند که اثربخشی این دارو را کاهش دهد. بنابراین، مشاهده برای واکنش‌های حساسیت ضروری است.

یک متآنالیز از کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده (RCT) با اگزوناتاید دو بار در روز یا یک بار در هفته، کاهش ۱/۱ درصدی در HbA1c را نشان داد. اگزوناتاید LAR باعث کاهش بیشتر HbA1c (۱/۹ درصد) نسبت به اگزوناتاید دو بار در روز (۱/۵ درصد) با کاهش وزن مشابه و عوارض جانبی گوارشی کمتر (تهوع و استفراغ) می‌شود. هنگامی که اگزوناتاید و متفورمین با سولفونیل اوره‌ها به صورت ترکیبی استفاده شوند، کاهش اضافی HbA1c به میزان ۰/۸ درصد و در ترکیب با تیازولیدین دیون‌ها کمی بیشتر (۱/۰ درصد) کاهش می‌یابد. در یک مطالعه ۲ ساله اگزوناتاید در بیماران مصرف‌کننده متفورمین و سولفونیل اوره‌ها، HbA1c به میزان ۱/۱ درصد و وزن به میزان ۴/۷ کیلوگرم کاهش یافت. بهبود گلیسمی بعد از ۳ سال درمان باقی ماند. کارآزمایی‌های بالینی مقایسه اگزوناتاید با انسولین پایه یا بی‌فازیک بیانگر بهبود مشابهی در HbA1c بودند؛ با این حال، اگزوناتاید با کاهش وزن وابسته به مقدار مصرف (۲/۲-۳/۶ کیلوگرم) و انسولین با افزایش وزن (۲/۹-۱ کیلوگرم) همراه بودند. در ادامه کارآزمایی‌ها، کاهش وزن با حالت تهوع همراه نبود، بنابراین، از این فرضیه حمایت می‌شد که کاهش وزن به علت عوارض جانبی گوارشی

چرب پیوند می‌یابد که با آلبومین متصل می‌شود، بنابراین، نیمه عمرش تا حدود ۱۳ ساعت، در مقایسه با ۵-۱/۵ دقیقه GLP-1 اندوژن، طولانی‌تر می‌گردد. لیراگلو تاید ترشح انسولین وابسته به گلوکز را تحریک و ترشح گلوکاگون را مهار می‌کند.

□ مقدار مصرف و جایگاه در درمان

لیراگلو تاید به صورت زیرجلدی، یک بار در روز، مستقل از وعده‌های غذایی مصرف می‌شود. توصیه می‌شود دارو با مقدار مصرف ۰/۶ میلی‌گرم در روز برای ۱ هفته آغاز گردد و سپس به ۱/۲ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابد. حداکثر مقدار مصرف، در صورت لزوم، به طور عمده بر اساس قندخون پایه، ۱/۸ میلی‌گرم در روز می‌باشد.

همانند دیگر آگونیست‌های گیرنده GLP-1 این درمان خط دوم است.

□ ایمنی و نتایج

لیراگلو تاید در بیماران با سابقه شخصی یا خانوادگی کارسینوم مدولار تیروئید و در بیماران مبتلا به نوع دوم نئوپلازی اندوکراین چندگانه، بر اساس مطالعه‌ها روی جوندگان، که در آن میزان بالای کارسینوم‌های سلول C تیروئید گزارش شده است، منع مصرف دارد. برخلاف انسان، جوندگان دارای چگالی بالایی از گیرنده GLP-1 در سلول‌های C می‌باشند، در نتیجه مستعد ابتلا به هیپرپلازی سلول C هستند. با این حال، هیچ موردی از کارسینوم مدولار تیروئید تاکنون در کارآزمایی‌های بالینی گزارش نشده است و بعد از درمان با لیراگلو تاید، مقدار کلسیتونین کم باقی می‌ماند. بنابراین، انجمن اندوکرینولوژی بالینی آمریکا (AAACE) در بیانیه‌ای پیشنهاد کرد که هیچ‌گونه نظارت خاص (سطح کلسیتونین یا

انجام تصویربرداری تیروئید) در افراد تحت درمان با لیراگلو تاید لازم نیست. هیپوگلیسمی عمده با لیراگلو تاید نادر می‌باشد. هیپوگلیسمی اندک در ۹/۷ درصد بیماران مبتلا به لیراگلو تاید گزارش شده است. علاوه بر این، لیراگلو تاید ممکن است باعث ایجاد عوارض جانبی گوارشی گردد: تهوع (۴۰-۵ درصد)، استفراغ (۱۷-۴ درصد) و اسهال (۱۹-۸ درصد)، مخصوصاً در شروع درمان و معمولاً در عرض ۴ هفته از درمان تخفیف می‌یابد. وجود اشکال غیرفعال کننده آنتی‌بادی‌های ضد لیراگلو تاید نیز گزارش شده، اما ارتباط بالینی آن‌ها هنوز مشخص نگردیده است.

در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم احتمال ابتلا به پانکراتیت حاد ۳ برابر بیشتر از افراد معمولی است و به نظر نمی‌رسد که لیراگلو تاید آن را افزایش دهد. اگرچه پانکراتیت حاد هنوز تحت هشدارها و اقدام‌های احتیاطی با لیراگلو تاید فهرست شده، اما ادعا گردیده که این دارو با خطر اضافی پانکراتیت حاد یا سرطان پانکراس همراه نیست. با این حال، بروز کم این حوادث نشان می‌دهد که پیش از حذف این علت، نظارت مستمر مورد نیاز است.

لیراگلو تاید به صورت تک درمانی، HbA1c را به میزان ۱/۷-۱/۰ درصد کاهش می‌دهد. در ترکیب با متفورمین، این دارو باعث کاهش بیشتر HbA1c تا ۱/۵ (1/8mg/d) - ۱/۰ درصد، ۱/۲ (1/2mg/d) - ۱/۰ درصد و ۰/۷ درصد (۰/۶mg/d) در ترکیب با سولفونیل اوره‌ها، کاهش HbA1c مشابه بود: ۱/۱ درصد (هر دو ۱/۲mg/d و ۱/۸mg/d) و ۰/۶ درصد (۰/۶mg/d). در ترکیب با متفورمین و روزیگلیتازون (rosiglitazone)، HbA1c به میزان ۱/۵ درصد

و با مقدار مصرف ۰/۷۵ میلی گرم یک بار در هفته شروع می شود و می تواند تا ۱/۵ میلی گرم افزایش یابد. مولکول دولاکلتاید شامل یک بخش GLP-1 می باشد که به یک قطعه ایمونوگلوبولین متصل شده که نشان می دهد که هر دو مولکول مقاوم به تخریب DPP-4 هستند و اثر طولانی مدت از طریق کاهش دفع کلیه می باشد. کاهش HbA1c، کاهش وزن و مشخصات ایمنی دولاکلتاید شبیه به لیراگلتاید است.

آلبیگلتاید حاوی آلبومین را می توان به صورت هفتگی تجویز کرد. کارآزمایی ها بیانگر آن هستند که این دارو به صورت تک درمانی و ترکیبی دارای اثربخشی برتر یا کم نداشتن در کاهش HbA1c می باشد، اما در مقایسه با آگونست های دیگر گیرنده GLP-1، کاهش وزن کمتر می شود که احتمالاً به دلیل وزن مولکولی بزرگ آلبیگلتاید و عدم توانایی آن به عبور از سد مغزی خونی است.

لیگزیزناتید یک بار در روز تجویز می شود، اگرچه نیمه عمر آن مشابه اگزوناتاید است، تمایل آن به گیرنده GLP-1، ۴ برابر بیشتر از GLP-1 اندوزن می باشد. لیگزیزناتید قبلاً فقط در اروپا در دسترس بود اما در سال ۲۰۱۶ توسط FDA برای مصرف در آمریکا هم تأیید شد.

فرمولاسیون های آهسته رهش آگونست های گیرنده GLP-1 (اگزوناتاید یک بار در ماه و یک بار در سال و efpeglenatide یک بار در ماه) در حال حاضر تحت بررسی قرار دارند. این آگونست های گیرنده GLP-1 طولانی تر، راحتی فاصله های مقدار مصرف بیشتری را دارند اما برای تعیین این که آیا آن ها همان کنترل گلیسمی و کاهش وزن ثابت

هر دو ۱/۲mg/d و ۱/۸mg/d) کاهش یافت. در مقایسه با انسولین گلارژین در بیماران مصرف کننده متفورمین و یا سولفونیل اوره ها، لیراگلتاید HbA1c (1.8 mg/d) را به میزان قابل توجهی کاهش داد (۱/۱ در مقابل ۱/۳). اثربخشی و ایمنی لیراگلتاید (۱/۸ و ۱/۲ میلی گرم) در مقایسه با سینتاکلیپتین (۱۰۰ میلی گرم) نیز در مقایسه با افرادی که به اندازه کافی تحت درمان با متفورمین قرار گرفتند، مقایسه شد. هر دو مقدار مصرف لیراگلتاید باعث کاهش بیشتر HbA1c در مقایسه با سینتاکلیپتین (به ترتیب ۱/۵ درصد، ۱/۲ درصد و ۰/۹ درصد) می شود، بیماران مصرف کننده لیراگلتاید در مقایسه با سینتاکلیپتین وزن بیشتری از دست دادند.

■ آگونست های دیگر گیرنده GLP-1

آگونست های دیگر گیرنده GLP-1 که مورد تأیید هستند، شامل آلبیگلتاید و دولاکلتاید (یک بار در هفته) طولانی مدت و لیگزیزناتید کوتاه مدت (یک بار در روز) می باشند. سماگلتاید (Semaglutide) یکی دیگر از آگونست های گیرنده GLP-1 طولانی مدت است که اکنون در حال ارزیابی برای تأیید FDA می باشد. سماگلتاید با مقدار مصرف ۰/۵ میلی گرم در هفته باعث کاهش HbA1c به میزان ۱/۱ درصد و وزن به مقدار ۳/۶ کیلوگرم، با مقدار مصرف ۱ میلی گرم در هفته باعث کاهش HbA1c به میزان ۱/۴ درصد و وزن به مقدار ۴/۹ کیلوگرم می شود. شکل خوراکی سماگلتاید مورد مطالعه قرار گرفته و احتمالاً در چند سال آینده در دسترس خواهد بود.

دولاکلتاید به صورت زیرجلدی تزریقی می شود

شده آگونیست‌های گیرنده GLP-1 را دارند، نیاز به بررسی می‌باشد. اکثر مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ترکیب آگونیست‌های گیرنده GLP-1 با انسولین پایه برابر یا مؤثرتر از ترکیب انسولین پایه با انسولین هنگام غذا است. در الگوریتم فعلی برای درمان بیماران T2DM، این ترکیب قبل از افزودن انسولین هنگام غذا به‌ویژه در بیماران چاق، کسانی که به شدت در معرض خطر هیپوگلیسمی قرار می‌گیرند یا کسانی که چند تزریق را دوست ندارند، در نظر گرفته می‌شود.

■ مهارکنندگان سدیم - گلوکز کوترانسپورترهای ۲ (Sodium-glucose Cotransporters 2 Inhibitors)

□ مکانیسم عمل

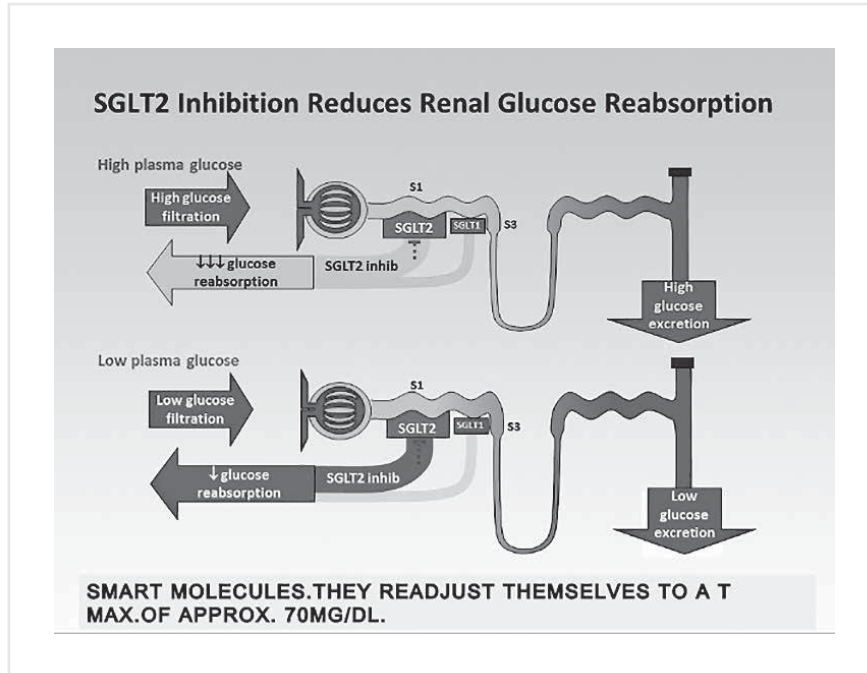
گلوکز به‌صورت آزادانه توسط کلیه‌ها تصفیه و در لوله‌های پروگزیمال بازجذب می‌شود. مقدار گلوکز تصفیه شده به‌طور خطی با بالا رفتن غلظت گلوکز تا زمانی که حداکثر انتقال گلوکز (TmG) به‌دست می‌آید، افزایش می‌یابد. باز جذب گلوکز از طریق SGLT2 اتفاق می‌افتد که این پروتئین‌ها حامل متصل به غشا با ظرفیت بالا و تمایل کم هستند. SGLT2 مسؤؤل ۹۰ درصد بازجذب گلوکز است و مستقل از انسولین عمل می‌کند. در شرایط عادی از طریق بازجذب کامل، گلیکوزاوری وجود ندارد. گلیکوزاوری زمانی اتفاق می‌افتد که کلیه برای بازجذب (۲۰۰-۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر از نظر غلظت گلوکز) به آستانه رسیده باشد. SGLT1 به‌طور عمده در روده و نیز در کلیه‌ها، جایی که مسؤؤل باقی‌مانده ۱۰ درصد بازجذب گلوکز هستند،

بیان می‌شود. SGLT2 در بیماران T2DM بالا می‌رود و در نتیجه، میانگین TmG ۲۰ درصد افزایش می‌یابد، بنابراین، بازجذب گلوکز را افزایش می‌دهد. مهارکننده‌های SGLT2 داروهایی هستند که SGLT2 را مسدود می‌کنند و در نتیجه، آستانه کلیوی گلیکوزاوری و TmG را کاهش می‌دهند و بنابراین، بازجذب گلوکز کلیوی را تقلیل می‌دهند. SGLT2 یک هدف جدید برای رسیدگی به هیپرگلیسمی را از طریق دفع ادراری گلوکز ارائه می‌دهد. کاناکلیفلوزین (Canagliflozin) در حال حاضر تنها مهارکننده SGLT-2 است که SGLT1 را نیز مهار می‌کند.

□ مقدار مصرف و جایگاه در درمان

در حال حاضر، چند مهارکننده SGLT2 تأیید شده‌اند که شامل کاناکلیفلوزین، داپاگلیفلوزین (dapagliflozin) و امپاگلیفلوزین (empagliflozin) می‌باشند. کاناکلیفلوزین (۱۰۰ یا ۳۰۰ میلی‌گرم)، داپاگلیفلوزین (۵ یا ۱۰ میلی‌گرم) و امپاگلیفلوزین (۱۰ یا ۲۵ میلی‌گرم) به‌صورت خوراکی یک بار در روز به‌صورت مستقل از وعده‌های غذایی مصرف می‌شوند، اما پیشنهاد می‌گردد که قبل از اولین وعده غذایی روزانه به کار رود. این داروها گردش گلوکز پس از غذا را به‌دلیل تأخیر بازجذب گلوکز روده‌ای از طریق مسدود کردن SGLT1 کاهش می‌دهد. داروهای این خانواده به‌صورت تک‌درمانی واحد مورد تأیید قرار گرفته‌اند، اما عمدتاً به‌عنوان درمان خط دوم علاوه بر متفورمین یا داروهای دیگر، به غیر از آگونیست‌های گیرنده GLP-1، پیشنهاد می‌شوند.

ترکیب مهارکننده‌های SGLT2 با انسولین توصیه می‌شوند و ممکن است در بیمارانی که



در میان مردان، افراد ختنه نشده یا کسانی که دارای تاریخچه بالنیت / بالانوپوستیت هستند، در معرض خطر بیشتری قرار دارند. تکرار وقایع هیپوگلیسمی شدید مشابه دارونما بود، اما زمانی که کاناگلیفلوزین همراه با انسولین یا سولفونیل اوره‌ها مصرف می‌شد، میزان آن بالا بود. عوارض جانبی که نشان‌دهنده دیورز اسمزی (از جمله دهان خشک، شب‌ادرای، ادرار مکرر، تشنگی و افزایش میزان ادرار) یا کاهش حجم داخل عروقی (سرگیجه، هیپوتانسیون و سنکوپ) می‌باشند، در کاناگلیفلوزین نسبت به دارونما بیشتر بود، اگرچه این علائم با افزایش ضربان قلب همراه نبود. مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم کاناگلیفلوزین در بیماران مصرف‌کننده مدر لوپ، با اختلال کلیوی متوسط (eGFR ۴۵-۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع) یا

نیاز به واحدهای زیادی انسولین دارند، افراد مقاوم در برابر انسولین، بسیار مطلوب باشد. ترکیب این داروها با متفورمین یا مهارکننده‌های DPP-4 نیز در دسترس هستند. سایر داروهای این دسته که در دست بررسی قرار دارند، عبارتند از: لوزوگلیفلوزین (luseogliflozin)، توفوگلیفلوزین (tofogliflozin)، ایپرگلیفلوزین (ipragliflozin)، ارتوگلیفلوزین (ertugliflozin) و رموگلیفلوزین (remogliflozin).

□ ایمنی و نتایج

عفونت‌های قارچی تناسلی در گروه کاناگلیفلوزین و در مقایسه با دارونما بیشتر بود. عفونت‌های مشاهده شده خفیف تا متوسط بوده و در زنان بیشتر از مردان دیده می‌شود و عمدتاً تحت درمان موضعی قرار می‌گیرند و به‌ندرت منجر به قطع درمان می‌شوند.

کاناگلیفلوزین هستند. به طور قابل توجهی، FDA یک هشدار برای کتواسیدوز دیابتی در بیماران مصرف کننده SGLT2، حتی با هیپرگلیسمی خفیف، داده اما مکانیسم آن هنوز مشخص نیست. با این حال، در اکثر موارد «کتواسیدوز اوگلیسمی» ناشی از مهار کننده های SGLT2، برخی از عوامل نشانه رو کتواسیدوز، از جمله کاهش مقدار مصرف انسولین، کاهش مصرف غذا و مایعات و بیماری های عمده بیان شده اند. همچنین بیمارانی که به جای T1DM به اشتباه T2DM تشخیص داده شدند. FDA قبلاً (ماه مه ۲۰۱۶) هشدار ایمنی در مورد خطر دو برابر قطع عضو پا و کف پا در بیماران مصرف کننده کاناگلیفلوزین صادر کرد. با این حال، شواهد بیشتری برای ایجاد این ارتباط لازم است.

نتایج مطالعه ارزیابی قلب و عروق کاناگلیفلوزین (CANVAS) اطلاعات بیشتری را در مورد ارتباط احتمالی بین این دارو و قطع عضو ارائه خواهد داد. علاوه بر این، خطر بیشتر شکستگی های استخوانی در بیماران مصرف کننده کاناگلیفلوزین در مقایسه با دارونما در تجزیه و تحلیل جداگانه ای از کارآزمایی CANVAS گزارش شده است، در حالی که چنین ارتباطی در سایر مطالعات با این دارو مشاهده نگردیده است. شکستگی ها در حدود ۱۲ هفته از درمان شروع می شود و عمدتاً در قسمت دیستال اندام فوقانی و تحتانی قرار دارد. تراکم استخوان ممکن است توسط کاناگلیفلوزین کاهش یابد. بر اساس این یافته ها، FDA در مورد برچسب ایمنی کاناگلیفلوزین تجدید نظر کرد به گونه ای که شامل اطلاعات در مورد خطر شکستگی استخوان و کاهش تراکم معدنی استخوان باشد. با این وجود، برای اثبات اثرهای استخوانی این

سن مساوی یا بیشتر ۷۵ سال، به دلیل افزایش وابسته به مقدار مصرف عوارض جانبی ناشی از کاهش حجم داخل عروقی توصیه می گردد. همچنین در صورت eGFR کمتر از ۴۵ میلی لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع باشد یا در صورت نارسایی شدید کلیه (eGFR کمتر از ۳۰ میلی لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع)، بیماری کلیوی نهایی، بیماران تحت دیالیز یا اختلال های شدید کبدی، این دارو منع مصرف دارد. علاوه بر این، استفاده از کاناگلیفلوزین در دوران بارداری و شیردهی مجاز نیست، زیرا در گروه C طبقه بندی می شود. در طول درمان، نظارت بر سطح پتاسیم در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی و افرادی که مستعد ابتلا به هیپرکالمی هستند، مورد نیاز می باشد. در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی، سالمندان، بیماران مبتلا به فشارخون سیستولی پایین یا مصرف کننده مدرها، مهار کننده های ACE یا مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II، ممکن است اندازه گیری حجم داخل عروقی و اصلاح هیپوولمی نیاز شود. کاناگلیفلوزین از طریق O - گلو کورونیداسیون به دو متابولیت O - گلو کورونید غیرفعال متابولیزه می شود. این دارو به طور عمده از طریق مدفوع و ادرار دفع می شود. در طول درمان با کاناگلیفلوزین، کاهش مقدار اندک آلانین آمینوترانسفراز، گاما گلو تامیل ترانسفراز و اسید اوریک سرم و افزایش متوسط هموگلوبین، بیلی روبین و اوره دیده می شود که با کاهش حجم داخل عروقی همراه است. کاناگلیفلوزین می تواند eGFR را در ۶-۴ هفته کاهش دهد، اما از هفته ۱۲ تا ۵۲، eGFR ثابت باقی می ماند.

عوارض جانبی و ایمنی داپاگلیفلوزین و امپاگلیفلوزین به طور کلی قابل مقایسه با

بدن، فشارخون، تری‌گلیسیرید و HDL-C را بهبود می‌بخشد. کاناگلیفلوزین در مقایسه با دارونما خطر ابتلا به نارسایی قلبی (HF) را ۳۳ درصد کاهش داد. FDA کاربرد اضافی امپاگلیفلوزین برای کاهش مرگ‌ومیر CV در بیماران مبتلا T2DM با CVD اثبات شده را تأیید کرد. علاوه بر این، براساس نظر EMA، مجوز تجویز این دارو تغییر کرده و توصیه می‌شود استفاده از آن نه تنها برای بهبود کنترل گلیسمی، بلکه برای درمان بزرگسالان مبتلا به T2DM کنترل نشده به کار رود.

دارو، شواهد بیشتری نیاز است. توجه داشته باشید که داپاگلیفلوزین شاخص‌های استخوانی و تراکم استخوان را در یک کارآزمایی تغییر نداد. اطلاعات مرتبط با استخوان برای امپاگلیفلوزین وجود ندارد. نتایج اخیر مطالعه CANVAS نشان می‌دهد که ایمنی و کارایی کاناگلیفلوزین در زیرگروه بیماران مبتلا به CVD و T2DM پایدار است. کاناگلیفلوزین به‌عنوان یک درمان شناخته شده گلوکز ناشتا را کاهش می‌دهد و HbA1c را به میزان ۰/۸ درصد پایین می‌آورد. این دارو میزان وزن

منابع

1. Cho NH. Q&A: five questions on the 2015 IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 157–159.
2. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 1033–1046.
3. Guillausseau PJ. Meas T. Virally M. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2008; 34(Suppl. 2): S43–S48.
4. UK prospective diabetes study 16 Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44(11): 1249–1258.
5. Wild S. Roglic G. Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047–1053.
6. Zimmet P. Alberti KG. Magliano DJ. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(10): 616–622.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus The Diabetes Control and Complications Trial Research Groups. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.
8. Ohkubo Y. Kishikawa H. Araki E. progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103–117.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
10. Stratton IM. Adler AI. Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321(7258): 405–412.
11. Gerstein HC. Miller ME. Byington RP. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
12. Patel A. MacMahon S. Chalmers J. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
13. 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(1): 140–149.

ادامه منابع

14. Garvey WT. Mechanick JI. Brett EM. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; 22(Suppl. 3): 1–203.
15. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15(6): 755–772.
16. Goodarzi MO. Bryer-Ash M. Metformin revisited: reevaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(6): 654–665.
17. Bailey CJ. Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334(9): 574–579.
18. Mannucci E. Ognibene A. Cremasco F. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 489–494.
19. Lindsay JR. Duffy NA. McKillop AM. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(5): 654–657.
20. Cuthbertson J. Patterson S. O'Harte FP. Investigation of the effect of oral metformin on dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) activity in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2009; 26(6): 649–654.

در نگارش این سه قسمت مقاله از ۸۷ منبع استفاده شده است. همکارانی که علاقه‌مند به دریافت فهرست منابع می‌باشند، با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.

