# دارو درمانی در دیابت نـــوع ۲

«قسمت آخر»

دکتر مجتبی سرکندی

## ■ سیستم اینکرتین

در افراد ســـالم، مصرف خوراکی گلوکز پاســـخ انسولین بیشـــتری را نسبت به تزریق همان میزان گلوکز نشـــان می‌دهـــد. این واکنش، بـــه نام اثر اینکرتینی، به‌طور عمده توسط دو هورمون اینکرتین GLP-1 و پلی‌پپتید انســـولین تروپیک وابســـته 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 مـــواد مغذی در لومن روده، به‌ویژه کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها هستند. محرک‌های دیگر وابران‌های رونده 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 اثـــر اینکرتین کاهش می‌یابد. GLP-1 فقط با مقادیر مصرف فوق فیزیولوژیک مؤثر است. آزمایش‌ها در مدل‌های جوندگان و کشـــت سلولی انســـانی نشـــان داده‌اند که GLP-1 باعث افزایش بقای ســـلول بتا می‌شود، تکثیر سلول بتا را افزایش می‌دهد و منجر به تمایز ســـلول‌های بتا می‌شـــود. انفوزیون GLP-1 پاسخ‌گویی سلول بتا به گلوکز را طبیعی می‌سازد و مرحله اول و دوم ترشح انسولین را بدون در نظر گرفتن شـــدت T2DM به حال اول باز می‌گرداند. انفوزیـــون خارجی GLP-1 نیز مانع تخلیه معده، افزایش ســـیری، کاهش گرسنگی و مصرف غذا می‌شود. این انفوزیون هم‌چنین اثرهای محافظتی قلبی مانند بهبود در بخش مؤثر بطن چپ

(LVEF) 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 solitari) 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 به‌عمل 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 ۱۸ فلوئوردئوکسی گلوکز (FDG PET18)، انفوریون خارجی GLP-1 در افراد لاغر همراه با متابولیسم گلوکز مغزی بود. مهم‌تر از همه، تجویز یک GLP-1RA (لیراگلوتاید) 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، اینسولا، پوتامن) می‌شود. این مطالعه‌ها با هم نشان می‌دهند که تجویز محیطی GLP-1 برفعالیت مغزی در مناطق درگیر تنظیم تغذیه تأثیر می‌گذارد. این اثرها می‌توانند درسرکوب اشتهای GLP-1 و 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 اگزوکرین، دستگاه گوارش و مغز بیان شده‌اند. DPP-4 نه تنها بر GIP و GLP-1، بلکه بر مولکول‌های دیگری نیز از جمله پلی پپتید پانکراس (PP) ، کموکین‌ها و ماده P تأثیر می‌گذارد. طیف وسیعی از اثرها، مانند اختلال در نظارت بر ایمنی و کاهش دردزایی با میزان غیرطبیعی DPP-4 همراه است. مهارکننده‌های DPP-4 باعث مهار تجزیه آنزیماتیک اینکرتین از جمله GLP-1 و GIP

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 به‌صورت مستقل از گلوکز عمل می‌کنند و ترشح گلوکاگون را کاهش می‌دهند.

**□ مقدار مصرف و جایگاه در درمان**

چهـــار داروی موجود در ایـــالات متحده از این خانواده ســـیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین، آلوگلپتین و لیناگلیپتین می‌باشـــند که به ترتیب در ســـال‌های ۲۰۰۶، ۲۰۰۹، ۲۰۱۱ و ۲۰۱۳ تأییـــد شـــده اندکه برای اســـتفاده به‌صورت تک درمانی یا در صورت لزوم، در ترکیب با ســـایر 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 نشـــده است. سیتاگلیپتین، آلوگلپتین، لیناگلیپتین، ساکساگلیپتین و ویلداگلیپتین در یک ترکیب ثابت با متفورمین موجود است. آلوگلپتین در ترکیب با پیوگلیتازون نیز موجود اســـت. مهارکننده‌های DPP-4 به‌عنوان یک مقدار مصرف خوراکی یک بار مصرف می‌شـــوند که این مقدار عبارتند از: ۱۰۰ میلی‌گرم برای سیتاگلیپتین، ۵ میلی‌گرم برای ساکساگلپتین و لیناگلیپتین و ۲۵ میلی‌گرم برای آلوگلپتین. ویلداگلیپتین به‌صورت دو مقدار مصرف منقســـم ۵۰ میلی‌گرم در کشورهای اتحادیه اروپا تجویز می‌شود. برای سیتاگلیپتین، 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 مترمربـــع و یک چهارم مقدار مصرف کامل، اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه/ ۱/۷۳ مترمربع؛ جهت آلوگلپتین، نصف مقدار مصرف کامل، اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر/ دقیقـــه/ 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 باشـــد. برای لیناگلیپتین در نارسایی کلیوی یا کبدی نیازی به تنظیم مقدار مصرف نیســـت. 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 مبدل آنژیوتانسین (ACE) کاربرد دارد. افزایش خطر ابتلا به آنژیوادما، هرچند کم در حد مطلق، در میـــان بیماران مصرف‌کننده مهارکننده‌های DPP-4 و ACE مشاهده می‌شود.

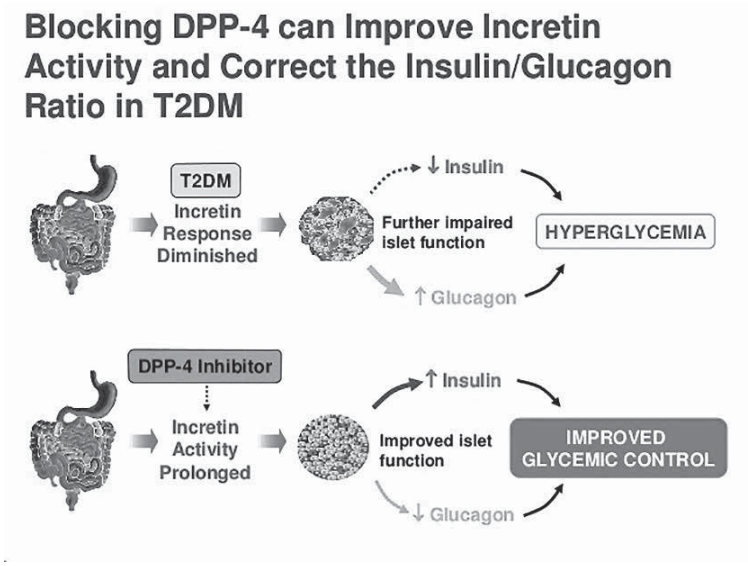
**□ ایمنی و نتایج**

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 می‌باشـــند. در بررسی‌های بعدی، افزایش خطر عفونت با مهارکننده‌های DPP-4 تأیید نشد. خطر ابتلا به عفونت دستگاه تنفسی فوقانی با سیتاگلیپتین ۸/۸ -۲/۹ درصـــد و با ساکســـاگلیپتین ۸/۳-۴/۴ درصد بود. خطر ابتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری

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 متاآنالیز از هر دو نوع کارآزمایی‌های تصادفی و غیرتصادفی، مطالعه‌های کوهورت و مورد ـ شاهدی با مهارکننده‌های DPP-4 یا GLP-1RAs در بزرگسالان مبتلا به T2DM، شواهدی را ارایه می‌دهد که داروهای مبتنی بر اینکرتین، خطر ابتلا به پانکراتیت را افزایش نمی‌دهند. گزارش‌های محدودی از سندروم استیونز ـ جانسون نیز پس از مهارکننده‌های DPP-4 گزارش شده است.

مهارکننده‌های DPP-4 باعث کاهش HbA1c در حدود ۰/۸–۰/۴ 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 β–(HOMA) و نسبت پیش انسولین به انسولین بررسی شده است. دوام اثربخشی مهارکننده‌های DPP-4 می‌تواند حداقل ۲ سال



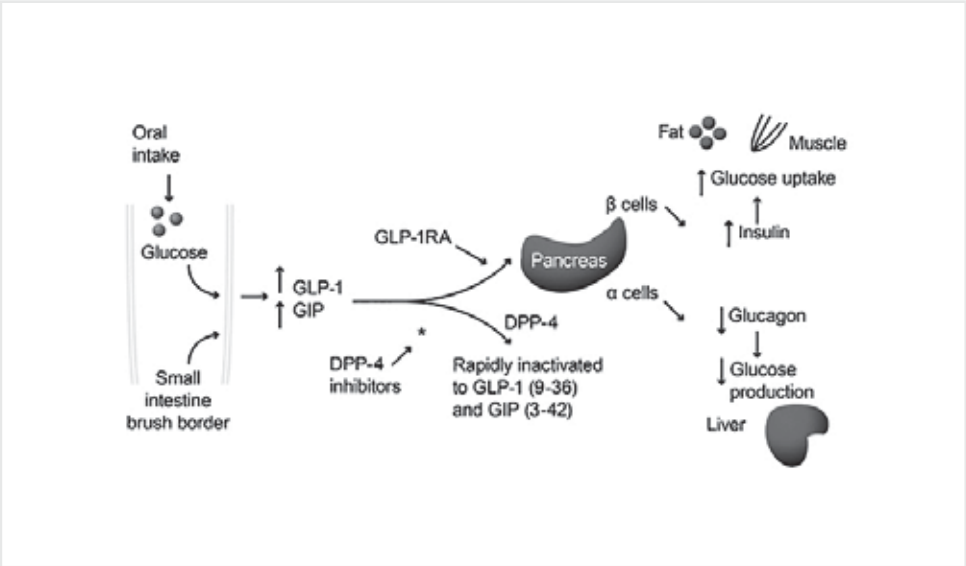
باشـــد. در بیشـــتر کارآزمایی‌های بالینی تغییرهای معنی‌داری در فشـــار خون یافت نشد، اگر چه یک مطالعـــه با ســـیتاگلیپتین کاهـــش ۲ میلی‌گرم در فشارخون سیستولی و دیاستولی و مطالعه دیگری با ساکساگلیپتین، کاهش فشار سیستولی ۳/۹–۳/۲ میلی‌گرم و فشار خون دیاستولی ۳/۳–۱/۸ میلی‌متر جیوه را نشـــان داد. با این حال، این کاهش ممکن است به لحاظ بالینی معنی‌دار نباشد.

FDA هشدارهایی را برای افزایش خطر نارسایی قلب در برچسب ساکساگلیپتین و آلوگلپتین اضافه کرد. بررسی تجربی نتایج قلب و عروق با استفاده از سیتاگلیپتین (TECOS)، ایمنی CV را برای بیماران تحت درمان با ســـیتاگلیپتین 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 و مسیر تزریق، مهارکننده‌های DPP-4 گزینه دوم بعد از متفورمین می‌باشـــند. در مقایسه با سولفونیل اوره‌هـــا که بـــه متفورمین افزوده می‌شـــوند، تمام مهارکننده‌های DPP-4 اثربخشی گلیسمی برابر را به همراه کاهش میزان هیپوگلیسمی و عدم افزایش وزن نشـــان داده‌اند. یکی از معایب مهارکننده‌های DPP-4 در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها، قیمت بالاتر آن‌ها می‌باشـــد. مهارکننده‌های DPP-4 با مصرف هفته‌ای یک بـــار در حال حاضر در حال توســـعه هســـتند (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 هیپرگلیســـمی پس از غذا مؤثرتر هســـتند،



در حالی که آگونیســت‌های طولانی‌مدت گیرنده GLP-1 هیپرگلیسمی پایه را بهبود می‌بخشند. این تمایز به ترتیب شبیه به عملکرد فرآورده‌های انسولین هنــگام غذا و پایه اســت. اگزناتاید (Exenatide) و لیگزیزناتید (lixisenatide) فرمولاســیون‌های کوتاه‌مدت هستند، در حالی که اگزناتاید اصلاح شده، لیراگلوتاید (liraglutide)، دولاگلوتاید (dulaglu-tide) و آلبیگلوتاید (albiglutide) فرمولاسیون‌های طولانی‌مدت می‌باشند. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 در دوران بارداری یا شیردهی استفاده نمی‌شود.

## ■ اگزناتاید

### □ مکانیسم عمل

اگزناتاید اولین آگونیســت گیرنده GLP-1 است که در ســال 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 مشــابه 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

اگزناتاید 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 به‌دســت می‌آید و اگزناتاید، همان‌طور که قبلاً ذکر شــد، عمدتاً قندخون پس از غذا را هدف قرار می‌دهد.

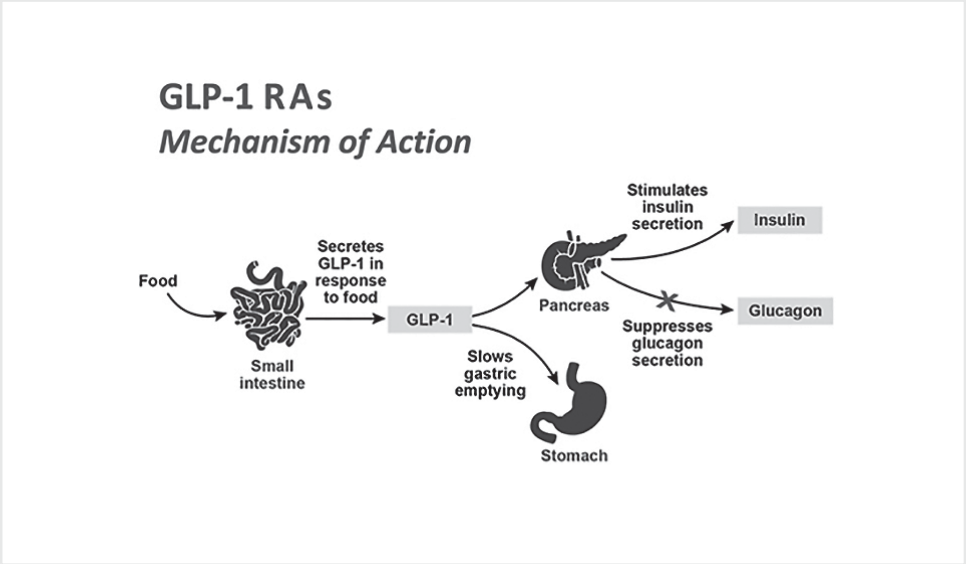
اگزناتاید LAR یک شکل طولانی‌مدت از اگزناتاید ۲ میلی‌گرمی است که به‌صورت زیرجلدی یک بار در هفته تجویز می‌شود و هدف اصلی آن گلوکز پایه می‌باشد. در این فرمولاسیون، اگزناتاید در میکروسفر Poly-(d,l-Lactide-Co-Glycolide) انکپســوله می‌شــود که باعث آزاد گردیــدن طولانی و ثابت اگزناتاید از دپو زیرجلدی با تجزیه آرام میکروسفر می‌شود. اگزناتاید LAR در سه مرحله آزاد می‌شود: فاز اولیه، مرحله انتشار و فاز فرسایش. فاز اولیه که ۵-۲ ســاعت پس از تزریق اتفاق می‌افتد، موجب آزادی فوری دارو و افزایش غلظت سرمی اگزناتاید 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 اگزناتایــد LAR پــس از ۸-۶ هفته درمان به‌دست می‌آید.

اگزناتایــد برای اســتفاده با یک یــا دو داروی ضددیابتی از جمله متفورمین، ســولفونیل اوره‌ها، تیازولیدین دیون‌ها، انســولین پایه و مهارکنندگان سدیم گلوکز کوترانسپورتر ۲(SGLT2)، یا در صورت لزوم به شکل تک درمانی تأیید شده است. بر اساس اجمــاع انجمن دیابت آمریــکا EASD / (ADA)، اگزناتاید ممکن است به متفورمین، به‌ویژه در بیماران مبتلا به چاقی و یا بالا بودن خطر هیپوگلیســمی، اضافه شود. بیماران مصرف‌کننده سولفونیل اوره‌ها ممکن است برای کاهش خطر هیپوگلیسمی نیاز به تقلیل مصرف دارو داشته باشند، اما به تنظیم مقدار مصــرف متفورمین یا تیازولیدیــن دیون احتیاجی

نیست. اضافه کردن اگزناتاید به انسولین پایه، کنترل گلیســـمی را بدون افزایش خطر هیپوگلیسمی بالا می‌برد، در حالی که افزایش وزن ناشـــی از انسولین را تقلیل می‌دهد.

**□ ایمنی و نتایج**

اگزناتاید نباید در بیماران با نارسایی شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر/ دقیقه/ ۱/۷۳ مترمربع) و یا بیماری شدید دستگاه گوارش اســـتفاده شود، زیرا استفاده از آن معمولاً با عوارض جانبی گوارشی مانند تهوع، استفراغ و اسهال همراه اســـت. با این حال، عوارض جانبی دستگاه گوارش که وابســـته به مقدار مصرف هستند، ممکن است طی ۴ تا ۸ هفته پس از درمان کاهش یابند و دلیل اصلی شـــروع درمان با مقدار مصرف پایین همین امر اســـت. پانکراتیت حاد نیز بر اســـاس گزارش ۳۶ مـــورد مدنظر گرفته اســـت، از آن‌جایی که ۲۷ نفـــر از این ۳۶ بیمار دارای حداقل یک عامل خطر دیگر برای پانکراتیت حاد (ســـنگ‌های صفراوی، هیپرتری‌گلیسیریدمی شدید، مصرف الکل) بودند، پانکراتیت نمی‌تواند به‌طور قطع به اگزناتاید نسبت داده شـــود. بنابراین، FDA و EMA بیانیه‌ای صادر کردند که در حال حاضر شـــواهد قطعی برای خطر ابتلا به پانکراتیت توســـط آگونیســـت‌های گیرنده GLP-1 وجود نـــدارد، اما نظارت طولانی‌مدت آغاز شده است. سایر عوارض جانبی گزارش شده شامل واکنش در محل تزریق، اختلال در حس چشـــایی (dysgeusia)، خواب‌آلودگی، واکنش‌های آلرژیک و افزایش سطح کراتینین می‌باشند. ۷۸ مورد گزارش شده در زمینه نارسایی کلیه یا نارسایی حاد کلیه در بیماران مصرف‌کننده اگزناتاید وجود دارد، در نتیجه در بیمـــاران دارای eGFR کمتـــر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه/ ۱/۷۳ مترمربع منع مصرف دارد. هیپوگلیسمی



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

یک متاآنالیـــز ازکارآزمایی‌های تصادفی کنترل شـــده (RCT) با اگزناتاید دو بار در روز یا یک بار در هفته، کاهش ۱/۱ درصدی در HbA1c را نشـــان داد. اگزناتاید LAR باعث کاهش بیشـــتر HbA1c (۱/۹ درصد) نســـبت به اگزناتاید دو بار در روز (۱/۵ درصد) با کاهش وزن مشـــابه و عـــوارض جانبی گوارشـــی کمتر (تهوع و استفراغ) می‌شود. هنگامی که اگزناتاید و متفورمین با سولفونیل اوره‌ها به‌صورت ترکیبی استفاده شوند، کاهش اضافی HbA1c به میزان ۰/۸ درصد و در ترکیب با تیازولیدین دیون‌ها کمی بیشـــتر (۱/۰ درصد) کاهش می‌یابد. در یک مطالعه ۲ ســـاله اگزناتاید در بیماران مصرف‌کننده متفورمین و ســـولفونیل اوره‌ها، HbA1c به میزان ۱/۱ درصـــد و وزن به میزان ۴/۷ کیلوگرم کاهش یافت. بهبود گلیسمی بعد از ۳ سال درمان باقی‌ماند. کارآزمایی‌های بالینی مقایســـه اگزناتاید با انسولین پایه یا بی‌فازیک بیانگر بهبود مشابهی در HbA1c بودند؛ با این حال، اگزناتاید با کاهش وزن وابســـته به مقدار مصرف (۲/۲–۳/۶ کیلوگرم) و انســـولین با افزایـــش وزن (۲/۹– ۱کیلوگـــرم) همراه بودند. در ادامه کارآزمایی‌هـــا، کاهش وزن با حالت تهوع همراه نبود، بنابراین، از این فرضیه حمایت می‌شـــد کـــه کاهش وزن به‌علت عوارض جانبی گوارشـــی نبـــود. به‌نظر می‌رســـد که اگزناتایـــد باعث بهبود LDL-C، HDL-C، تری‌گلیسیرید، آپولیپوپروتئین B، فشارخون سیستولی و دیاستولی نیز می‌شود. با این حال، مشـــخص نیست که آیا این تغییرهای بالینی قابل توجه است.

هنگام مقایســـه بـــا ســـیتاگلیپتین در ترکیب با متفورمین، گرچه هر دو به‌طور مشـــابه قند ناشـــتا را کاهش دادند، اگزناتاید کاهش بیشـــتری در قند پس از غذا بعد از ۲ و ۴ ســـاعت و دریافت کالری نشـــان می‌دهد. این برتری اگزناتاید در مورد گلوکز پس از غذا ممکن است به‌دلیل غلظت بیشتر GLP-1RA حاصل در مقایســـه با غلظت GLP-1 اندوژن حاصل شده توسط مهارکننده DPP-4 باشد. جالب توجه اســـت کـــه اخیراً اگزناتاید یـــک بار در هفته به عـــلاوه داپاگلیفلوزیـــن (dapagliflozin) یک بـــار در روز در برابر اگزناتایـــد یا داپاگلیفلوزین تنها درکارآزمایـــی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کنترل نشـــده با تک‌درمانی متفورمین (DURATION-8) که ۲۸ هفته برایشـــان اگزناتایـــد یک بار در هفته و داپاگلیفلوزین (یـــک مهارکننده SGLT2) تجویز شد، منجر به کاهش بیشتر HbA1c، وزن، گلوکز پلاسمای ناشتا و پس از غذا و فشارخون سیستولی در مقایسه با هر روش تک‌درمانی در بیمارانی که به اندازه کافی تحت کنترل متفورمین قرار نگرفتند، شد.

## ■ لیراگلوتاید (Liraglutide)

### □ مکانیسم عمل

لیراگلوتاید یک آگونیســـت طولانی‌مدت گیرنده GLP-1 با ۹۷ درصد اســـید آمینه مشابه با GLP-1 اندوژن انسانی است. لیراگلوتاید با یک مولکول اسید

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

**□ مقدار مصرف و جایگاه در درمان**

لیراگلوتایـــد به‌صورت زیرجلدی، یک بار در روز، مستقل از وعده‌های غذایی مصرف می‌شود. توصیه می‌شـــود دارو با مقدار مصرف ۰/۶ میلی‌گرم در روز برای ۱ هفته آغاز گردد و ســـپس به ۱/۲ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابـــد. حداکثر مقدار مصرف، در صورت لزوم، به‌طور عمده بر اســـاس قندخون پایه، ۱/۸ میلی‌گرم در روز می‌باشد.

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

**□ ایمنی و نتایج**

لیراگلوتاید در بیماران با سابقه شخصی یا خانوادگی کارسینوم مدولار تیرویید و در بیماران مبتلا به نوع دوم نئوپلازی اندوکرین چندگانه، بر اساس مطالعه‌ها روی جوندگان، که در آن میزان بالای کارسینوم‌های ســـلول C تیرویید گزارش شده است، منع مصرف دارد. برخلاف انسان، جوندگان دارای چگالی بالایی از گیرنده GLP-1 در ســـلول‌های C می‌باشـــند، در نتیجه مستعد ابتلا به هیپرپلازی سلول C هستند. با این حال، هیچ موردی از کارسینوم مدولار تیرویید تاکنون در کارآزمایی‌های بالینی گزارش نشده است و بعـــد از درمان با لیراگلوتاید، مقدار کلســـیتونین کم باقـــی می‌ماند. بنابراین، انجمن اندوکرینولوژی بالینی آمریکا (AACE) در بیانیه‌ای پیشـــنهاد کرد که هیچ‌گونه نظارت خاص (ســـطح کلسیتونین یا انجام تصویربرداری تیرویید) در افراد تحت درمان با لیراگلوتاید لازم نیســـت. هیپوگلیسمی عمده با لیراگلوتاید نادر می‌باشد. هیپوگلیسمی اندک در ۹/۷ درصد بیماران مبتلا به لیراگلوتاید گزارش شده است. علاوه بر این، لیراگلوتاید ممکن اســـت باعث ایجاد عوارض جانبی گوارشی گردد: تهوع (۴۰–۵ درصد)، اســـتفراغ (۱۷–۴ درصد) و اسهال (۱۹–۸ درصد)، مخصوصاً در شروع درمان و معمولاً در عرض ۴ هفته از درمان تخفیف می‌یابد. وجود اشکال غیرفعال‌کننده آنتی‌بادی‌های ضدلیراگلوتاید نیز گزارش شـــده، اما ارتباط بالینی آن‌ها هنوز مشخص نگردیده است.

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

لیراگلوتاید به‌صـــورت تک درمانی، HbA1c را به میـــزان ۱/۷–۱/۰ درصد کاهـــش می‌دهد. در ترکیب با متفورمین، این دارو باعث کاهش بیشـــتر HbA1c تـــا (1/8mg/d) ۱/۵ ـ ۱/۰ درصـــد، (1/2mg/d) ۱/۲ ـ ۱/۰ درصـــد و ۰/۷ درصـــد (۰/۶mg/d) در ترکیـــب بـــا ســـولفونیل اوره‌ها، کاهـــش HbA1c مشـــابه بـــود: ۱/۱ درصـــد (هـــر 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

(هر دو ۱/۲mg/d و ۱/۸mg/d) کاهش یافت. در مقایسه با انسولین گلارژین در بیماران مصرف‌کننده متفورمین و یا سولفونیل اوره‌ها، لیراگلوتاید HbA1c (1.8 mg / d) را به میزان قابل توجهی کاهش داد (۱/۱ در مقابل ۱/۳). اثربخشی و ایمنی لیراگلوتاید (۱/۸ و ۱/۲ میلی‌گرم) در مقایسه با سیتاگلیپتین (۱۰۰ میلی‌گرم) نیز در مقایسه با افرادی که به اندازه کافی تحت درمان با متفورمین قرار گرفتند، مقایسه شد. هر دو مقدار مصرف لیراگلوتاید باعث کاهش بیشتر HbA1c در مقایسه با سیتاگلپتین (به ترتیب ۱/۵ درصد، ۱/۲ درصد و ۰/۹ درصد) می‌شود، بیماران مصرف‌کننده لیراگلوتاید در مقایسه با سیتاگلیپتین وزن بیشتری از دست دادند.

## ■ آگونیست‌های دیگر گیرنده GLP-1

آگونیست‌های دیگر گیرنده GLP-1 که مورد تأیید هستند، شامل آلبیگلوتاید و دولاگلوتاید (یک بار در هفته) طولانی‌مدت و لیگزیزناتید کوتاه‌مدت (یک بار در روز) می‌باشند. سماگلوتاید (Semaglu-tide)، یکی دیگر از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 طولانی‌مدت است که اکنون در حال ارزیابی برای تأیید FDA می‌باشد. سماگلوتاید با مقدار مصرف ۰/۵ میلی‌گرم در هفته باعث کاهش HbA1c به میزان ۱/۱ درصد و وزن به مقدار ۳/۶ کیلوگرم، با مقدار مصرف ۱ میلی‌گرم در هفته باعث کاهش HbA1c به میزان ۱/۴ درصد و وزن به مقدار ۴/۹ کیلوگرم می‌شود. شکل خوراکی سماگلوتاید مورد مطالعه قرار گرفته و احتمالاً در چند سال آینده در دسترس خواهد بود.

دولاگلوتاید به‌صورت زیرجلدی تزریق می‌شود و با مقدار مصرف ۰/۷۵ میلی‌گرم یک بار در هفته شروع می‌شود و می‌تواند تا ۱/۵ میلی‌گرم افزایش یابد. مولکول دولاگلوتاید شامل یک بخش GLP-1 می‌باشد که به یک قطعه ایمونوگلوبولین متصل شده که نشان می‌دهد که هر دو مولکول مقاوم به تخریب DPP-4 هستند و اثر طولانی‌مدت از طریق کاهش دفع کلیه می‌باشد. کاهش HbA1c، کاهش وزن و مشخصات ایمنی دولاگلوتاید شبیه به لیراگلوتاید است.

آلبیگلوتاید حاوی آلبومین را می‌توان به‌صورت هفتگی تجویز کرد. کارآزمایی‌ها بیانگر آن هستند که این دارو به‌صورت تک درمانی و ترکیبی دارای اثربخشی برتر یا کم نداشتن در کاهش HbA1c می‌باشد، اما در مقایسه با آگونیست‌های دیگر گیرنده GLP-1، کاهش وزن کمتر می‌شود که احتمالاً به‌دلیل وزن مولکولی بزرگ آلبیگلوتاید و عدم توانایی آن به عبور از سد مغزی خونی است.

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

فرمولاسیون‌های آهسته رهش آگونیست‌های گیرنده GLP-1 (اگزناتاید یک بار در ماه و یک بار در سال و efpeglenatide یک بار در ماه) در حال حاضر تحت بررسی قرار دارند. این آگونیست‌های گیرنده GLP-1 طولانی‌تر، راحتی فاصله‌های مقدار مصرف بیشتری را دارند اما برای تعیین این که آیا آن‌ها همان کنترل گلیسمی و کاهش وزن ثابت

شده آگونیست‌های گیرنده GLP-1 را دارند، نیاز به بررسی می‌باشد.

اکثـــر مطالعه‌هـــا نشـــان داده‌اند کـــه 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.

## ■ مهارکننـــدگان ســـدیم ـ گلوکـــز کوترانســـپورترهای ۲ (Sodium-glucose Cotransporters 2 Inhibitors)

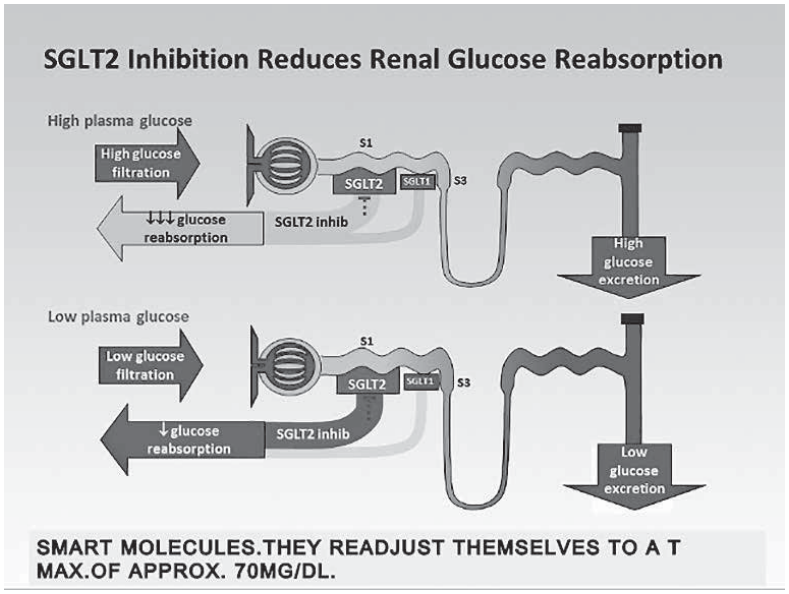
### □ مکانیسم عمل

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) به‌دســت می‌آید، افزایـــش می‌یابد. باز جذب گلوکز از طریق SGLT2 اتفـــاق می‌افتد که ایـــن پروتئین‌ها حامل متصل به غشـــا با ظرفیت بالا و تمایل کم هستند. SGLT2 مسؤول ۹۰ درصد بازجذب گلوکز است و مســـتقل از انسولین عمل می‌کند. در شرایط عادی از طریق بازجـــذب کامل، گلیکوزاوری وجود ندارد. گلیکـــوزاوری زمانی اتفاق می‌افتـــد که کلیه برای بازجذب (۲۰۰–۱۸۰ میلی‌گرم در دســـی‌لیتر از نظر غلظت گلوکز) به آســـتانه رســـیده باشد. SGLT1 به‌طـــور عمده در روده و نیـــز در کلیه‌ها، جایی که مسؤول باقی‌مانده ۱۰ درصد بازجذب گلوکز هستند، بیان می‌شـــود. SGLT2 در بیمـــاران T2DM بالا مـــی‌رود و در نتیجه، میانگیـــن 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، بازجـــذب گلوکز کلیوی را تقلیل می‌دهند. SGLT2 یک هدف جدید برای رسیدگی به هیپرگلیسمی را از طریق دفع ادراری گلوکز ارایه می‌دهد. کاناگلیفلوزین (Canagliflozin) در حـــال حاضر تنها مهارکننده SGLT-2 است که SGLT1 را نیز مهار می‌کند.

### □ مقدار مصرف و جایگاه در درمان

در حـــال حاضـــر، چنـــد مهارکننـــده SGLT2 تأییـــد شـــده‌اند کـــه شـــامل کاناگلیفلوزیـــن، داپاگلیفلوزیـــن (dapagliflozin) و امپاگلیفلوزین (empagliflozin) می‌باشند. کاناگلیفلوزین (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 می‌شـــوند، اما پیشنهاد می‌گردد که قبل از اولیـــن وعده غذایی روزانه بـــه کار رود. این داروها گـــردش گلوکز پس از غذا را به‌دلیل تأخیر بازجذب گلوکـــز روده‌ای از طریق مســـدود کردن SGLT1 کاهـــش می‌دهد. داروهای ایـــن خانواده به‌صورت تـــک درمانی واحد مورد تأیید قـــرار گرفته اند، اما عمدتاً به‌عنوان درمان خط دوم علاوه بر متفورمین یا داروهای دیگر، به غیر از آگونیســـت‌های گیرنده GLP-1، پیشنهاد می‌شوند.

ترکیـــب مهارکننده‌های SGLT2 با انســـولین توصیه می‌شـــوند و ممکن اســـت در بیمارانی که




نیاز به واحدهای زیادی انســولین دارند، افراد مقاوم در برابر انســولین، بسیار مطلوب باشد. ترکیب این داروها با متفورمیــن یا مهارکننده‌های DPP-4 نیز در دسترس هستند. سایر داروهای این دسته که در دست بررسی قرار دارند، عبارتند از: لوزوگلیفلوزین (luseogliflozin)، توفوگلیفلوزین (tofogliflozin)، ایپرگلیفلوزیــن (ipragliflozin)، ارتوگیلفلوزیــن (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 می‌شــود و عمدتاً تحت درمان موضعی قرار می‌گیرند و به‌ندرت منجربه قطع درمان می‌شــوند. 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 نشــان‌دهنده دیورز اسمزی (از جمله دهان خشک، شب‌ادرای، ادرار مکرر، تشنگی و افزایش میزان ادرار) یا کاهش حجم داخل عروقی (ســرگیجه، هیپوتانسیون و سنکوپ) می‌باشند، در کاناگلیفلوزین نسبت به دارونما بیشتر بود، اگرچه این علایم با افزایش ضربان قلب همراه نبود. مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم کاناگلیفلوزین در بیماران مصرف‌کننده مدر لوپ، با اختلال کلیوی متوســط eGFR (۶۰–۴۵ میلی‌لیتر در دقیقه/ ۱/۷۳ مترمربع) یا

سن مساوی یا بیشتر ۷۵ سال، به‌دلیل افزایش وابسته به مقدار مصرف عوارض جانبی ناشی از کاهش حجم داخل عروقی توصیه می‌گردد. هم‌چنین در صورت eGFR کمتر از ۴۵ میلی لیتر / دقیقه / ۱/۷۳ مترمربع باشد یا در صورت نارسایی شدید کلیه (eGFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقــه/ ۱/۷۳ مترمربع)، بیماری کلیــوی نهایی، بیماران تحت دیالیز یا اختلال‌های شــدید کبدی، این دارو منع مصرف دارد . علاوه بر این، اســتفاده از کاناگلیفلوزین در دوران بارداری و شــیردهی مجاز نیست، زیرا در گروه C طبقه‌بندی می‌شود. در طول درمان، نظارت بر سطح پتاسیم در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی و افرادی که مستعد ابتلا به هیپرکالمی هستند، مورد نیاز می‌باشد. در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی، سالمندان، بیماران مبتلا به فشارخون سیستولی پایین یا مصرف‌کننده مدرها، مهارکننده‌های ACE یا مســددهای گیرنده آنژیوتانسین II، ممکن است اندازه‌گیری حجم داخل عروقی و اصلاح هیپوولمی نیاز شود. کاناگلیفلوزین از طریق O – گلوکورونیداســیون به دو متابولیت O – گلوکورونید غیرفعال متابولیزه می‌شود. این دارو به‌طور عمده از طریق مدفوع و ادرار دفع می‌شــود. در طول درمان با کاناگلیفلوزین، کاهش مقدار اندک آلانین آمینوترانسفراز، گاما گلوتامیل ترانسفراز و اسید اوریک سرم و افزایش متوسط هموگلوبین، بیلی‌روبین و اوره دیده می‌شود که با کاهش حجم داخل عروقی همراه است. کاناگلیفلوزین می‌تواند eGFR را در ۶-۴ هفته کاهش دهد، اما از هفته ۱۲ تا ۵۲، eGFR ثابت باقی می‌ماند.

عــوارض جانبــی و ایمنــی داپاگلیفلوزیــن و امپاگلیفلوزیــن به‌طــور کلــی قابل مقایســه با کاناگلیفلوزین هســتند. به‌طور قابل توجهی، FDA یک هشــدار برای کتواســیدوز دیابتی در بیماران مصرف‌کننده SGLT2، حتی با هیپرگلیسمی خفیف، داده اما مکانیســم آن هنوز مشخص نیست. با این حال، در اکثر موارد «کتواسیدوز اوگلیسمی» ناشی از مهارکننده‌های SGLT2، برخی از عوامل نشانه رو کتواسیدوز، از جمله کاهش مقدار مصرف انسولین، کاهــش مصرف غذا و مایعات و بیماری‌های عمده بیان شده‌اند. 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 عضــو پا و کف پا در بیمــاران مصرف‌کننده کاناگلیفلوزین صادر کرد. با این حال، شواهد بیشتری برای ایجاد این ارتباط لازم است.

نتایج مطالعه ارزیابی قلب و عروق کاناگلیفلوزین (CANVAS) اطلاعات بیشــتری را در مورد ارتباط احتمالی بین این دارو و قطع عضو ارایه خواهد داد. علاوه بر این، خطر بیشتر شکستگی‌های استخوانی در بیماران مصرف‌کننده کاناگلیفلوزین در مقایسه با دارونما در تجزیه و تحلیل جداگانه‌ای از کارآزمایی CANVAS گزارش شــده است، در حالی که چنین ارتباطی در سایر مطالعات با این دارو مشاهده نگردیده است. شکستگی‌ها در حدود ۱۲ هفته از درمان شروع می‌شــود و عمدتاً در قسمت دیستال اندام فوقانی و تحتانی قرار دارد. تراکم استخوان ممکن است توسط کاناگلیفلوزین کاهش یابد. بر اســاس این یافته‌ها، FDA در مورد برچسب ایمنی کاناگلیفلوزین تجدید نظر کرد به گونه‌ای که شامل اطلاعات در مورد خطر شکستگی استخوان و کاهش تراکم معدنی استخوان باشد. با این وجود، برای اثبات اثرهای استخوانی این

دارو، شـــواهد بیشتری نیاز است. توجه داشته باشید که داپاگلیفلوزین شـــاخص‌های استخوانی و تراکم استخوان را در یک کارآزمایی تغییر نداد. اطلاعات مرتبط با استخوان برای امپاگلیفلوزین وجود ندارد. نتایج اخیر مطالعه CANVAS نشـــان می‌دهد که ایمنـــی و کارآیی کاناگلیفلوزین در زیرگروه بیماران مبتلا به CVD و T2DM پایدار است.

کاناگلیفلوزین به‌عنوان یک درمان شناخته شده گلوکز ناشـــتا را کاهش می‌دهـــد و HbA1c را به میزان ۰/۸ درصد پایین می‌آورد. این دارو میزان وزن 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 مرگ‌ومیـــر CV در بیماران مبتلا T2DM با CVD اثبات شده را تأیید کرد. علاوه بر این، براساس نظر EMA، مجـــوز تجویز این دارو تغییر کرده و توصیه می‌شود اســـتفاده از آن نه تنها برای بهبود کنترل گلیســـمی، بلکه برای درمان بزرگسالان مبتلا به T2DM کنترل نشده به کار رود.

**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. Diabete 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.