

درمان هم‌زمان هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲

دکتر ناهید نبات‌دوست

میکروواسکولار کمتری را نشان داده‌اند. در همین رابطه بر مقادیر فشارخون کمتر از ۱۳۰mmHg و کلسترول تام (TC) کمتر از ۲۰۰mm/dl تاکید شده است. هرچند تاثیر هیپرگلیسمی بر عوارض ماکروواسکولار به خوبی شناخته نشده است با این حال افراد مبتلا به T2DM دارای خطر ۲-۴ برابر وقایع قلبی - عروقی هستند و کنترل هم‌زمان و کافی عوامل خطر مذکور می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را تا ۵۰ درصد کاهش دهد. بنابراین، مدیریت موثر T2DM نیاز به یک رویکرد چند عاملی برای درمان مشکلات مرتبط را دارد که غالباً به طور هم‌زمان در این بیماران بروز می‌کند (۴، ۵، ۶).

هیپرگلیسمی کنترل نشده در بیماران دیابتی نوع ۲ (T2DM) غالباً با عوامل خطر دیگری چون هیپرتانسیون و دیس‌لیپیدمی (Dyslipidemia) همراه می‌باشد که در ترکیب با هم منجر به عوارض قابل توجه میکروواسکولار (رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی) و عوارض ماکروواسکولار (بیماری قلبی یا سکته مغزی و بیماری عروق محیطی) می‌شوند که شاخص T2DM می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که بهبود کنترل گلیسمیک موجب کاهش بروز و پیشروی این عوارض می‌شود. انجمن دیابت آمریکا (ADA) یک هدف هموگلوبین گلیکوزیله (A1C) کمتر از ۷ درصد را توصیه می‌کند که کارآزمایی‌های بالینی در این محدوده، عوارض

کلسولام (Colesevelam) با نام تجاری Welchol® که ابتدا به عنوان یک داروی کاهنده چربی در سال ۲۰۰۰ از طرف FDA تایید شده بود، در سال ۲۰۰۸ نیز به عنوان داروی کمکی در بهبود کنترل گلیسمیک در بیماران دیابتی نوع ۲ از طرف این سازمان مورد تایید قرار گرفت (۶).

■ جداکننده‌های اسید صفراوی

جداکننده‌های اسید صفراوی (Bile Acid Sequestrants) یا BAS درمان‌های کاملاً ثابت شده‌ای برای هیپرلیپیدمی هستند. درمان با کلتیرامین موجب کاهش بیماری‌های قلبی - عروقی و بیماری‌های کرونری می‌شود. در مقایسه با BAS نسل اول (کلتیرامین و کلتیبول) نسل دوم BAS یعنی کلسولام (Colesevelam) ظرفیت پیوند بیشتری به اسید صفراوی دارد (۶).

هرچند این داروها به خاطر اثر کاهش دادن LDL-C همراه با عوارض کمتر شناخته شده بودند داده‌های اولیه حاکی از آن بود که این داروها از جمله کلتیرامین، کلسولام و کلتیماد، کنترل قندخون را نیز در بیماران مبتلا به T2DM بهبود می‌بخشد که از این میان تنها کلسولام بر مبنای نتایج حاصل از مطالعات بالینی تصادفی که در آن‌ها کاهش گلوکز هدف اصلی مطالعه بود، مورد تایید قرار گرفت (۴، ۶).

■ مطالعات بالینی

اثر ترکیبی کلسولام در کاهش گلوکز و چربی ابتدا در یک مطالعه ۱۶ هفته‌ای GLOWS (مطالعه

اثر Welchol® در کاهش گلوکز) مشاهده شد. در این مطالعه تصادفی ۶۵ بیمار دارای T2DM با دریافت ۳/۷۵ گرم در روز کلسولام، کاهش قابل توجهی در میانگین مقادیر A1C (-۰/۵ درصد) و همچنین کاهش قابل توجه در میانگین مقادیر LDL-C (۱۱/۷ - درصد) و غلظت LDL-P در مقایسه با دارونما تجربه کردند (۶). متعاقباً سه مطالعه دو سو کور کنترل شده با دارونما اثرات کاهش چربی و گلوکز را توسط کلسولام (۳/۵۷ گرم در روز) در صورت افزوده شدن به برنامه درمانی ثابت ضددیابت (درمان با متفورمین یا سولفونیل اوره در یک مطالعه ۲۶ هفته‌ای) و یا انسولین درمانی (مطالعه ۱۶ هفته‌ای) در بیماران با کنترل ناکافی و نامناسب T2DM (دارای مقادیر A1C بین ۹/۵ - ۷/۵ درصد) بررسی کردند. در مجموع ۳۱۶ بیمار به طور تصادفی در گروه درمان پایه با متفورمین (۶)، ۴۶۱ بیمار در گروه سولفونیل اوره (۵) و ۲۸۷ بیمار در گروه انسولین (۶) وارد شدند. همه بیماران روزانه ۳/۷۵ گرم کلسولام دریافت می‌کردند. کاهش قابل توجه در مقادیر A1C در هر سه گروه مشاهده شد. (۰/۵ درصد در هفته ۱۶ و ۰/۵۴ درصد در هفته ۲۶). بیشترین کاهش A1C (-۰/۷۹ درصد) در صورت افزوده شدن کلسولام به درمان پایه سولفونیل اوره (به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای ضددیابت) حاصل شد.

درصد بیمارانی که کاهش A1C بیشتر یا مساوی ۰/۷ درصد و یا کاهش قندخون ناشتا بیشتر یا مساوی ۳۰ mg/dl را در هفته ۲۶ تجربه کردند، در بیماران دریافت‌کننده کلسولام

کاهش قابل توجه در LDL-P توسط کلسولام حاکی از آن است که این دارو نیمرخ آتروژنیک کلی را بیماران T2DM بهبود می‌بخشد (۴-۶). در مطالعه Rosenstock و همکاران بر روی ۲۸۶ بیمار، افزودن کلسولام به رژیم درمانی مبتنی بر متفورمین موجب افت ۱/۱ درصد در میزان A1C در مقایسه با کاهش ۰/۸ درصد در گروه متفورمین به اضافه دارونما شد. در این گروه مقادیر A1C کمتر از ۷ درصد توسط ۶۷ درصد بیماران گروه کلسولام در مقایسه با ۵۶ درصد بیماران گروه دارونما تجربه شد، در حالی که مقادیر LDL-C کمتر از ۱۰۰ mg/dl در ۴۸ درصد بیماران دریافت‌کننده کلسولام در مقایسه با ۱۸ درصد بیماران دریافت‌کننده دارونما حاصل شد. در مطالعه Handelsman و همکاران در درمان دیس‌لیپیدمی با استفاده از کلسولام مقادیر A1C در صورت استفاده از این دارو ۰/۱۸ درصد افت بیشتری نشان داد و ۲۹ درصد افراد گروه کلسولام در مقایسه با ۱۱ درصد گروه دارونما به مقادیر LDL-C کمتر از ۱۰۰ mg/dl دست یافتند (۷).

Rigby و همکاران در ارزیابی اثرات کلسولام رزویگلیتازون و یا سیتاگلیپتین در صورت افزوده شدن به تک درمانی با متفورمین در بیماران T2DM به این نتیجه رسیدند که هر سه داروی ضد دیابت به طور قابل توجهی کنترل گلیسمیک را بهبود می‌بخشد اما تنها کلسولام به طور قابل توجهی مقادیر LDL-C را نیز در این بیماران پایین می‌آورد.

Brunetti و همکاران در یک بررسی جامع‌نگر بر روی ۱۷ کارآزمایی بالینی دریافتند کلسولام

بیشتر از بیماران دریافت‌کننده دارونما بود. در مجموع نتایج حاصل از این سه مطالعه حاکی از آن است که کلسولام به طور قابل توجهی کنترل قندخون را در بیماران T2DM بهبود می‌بخشد. همان‌طور که انتظار می‌رفت افزوده شدن کلسولام در سه مطالعه موجب کاهش قابل توجه در مقادیر LDL-C گردید. این کاهش در مطالعه ۱۶ هفته‌ای با درمان پایه انسولین ۱۲/۸ درصد و در مطالعات ۲۶ هفته‌ای مبتنی بر درمان با متفورمین یا سولفونیل اوره به ترتیب ۱۵/۹ درصد و ۱۶/۷ درصد بود. درمان با کلسولام در مطالعه با متفورمین یا سولفونیل اوره موجب کاهش قابل توجه در کلسترول تام (TC) (به ترتیب ۷/۲ درصد و ۵ درصد) و Non-HDL-C (به ترتیب ۱۰/۳ درصد و ۶/۷ درصد) گردید ولی مقادیر کاهش یافته در مطالعه با انسولین به عنوان درمان پایه به میزان قابل توجه آماری نرسید، همچنین مقادیر HDL-C در هر سه گروه تغییرات قابل توجهی نشان نداد.

افزایش در مقادیر تری‌گلیسیرید به عنوان عارضه‌ای همراه با جداکننده‌های اسید صفراوی ثابت شده است. در هر سه مطالعه مذکور مقادیر تری‌گلیسیرید در پی افزوده شدن کلسولام به گروه متفورمین و سولفونیل اوره ۱۷/۷ درصد و در گروه انسولین ۲۱/۵ افزایش نشان داد. در دو گروه متفورمین و سولفونیل اوره، افزوده شدن کلسولام موجب بهبود نسبت‌های apoB/A1، apoB/A1، TC/HDL-C، LDL-C/HDL-C شد، در حالی که در گروه مبتنی بر انسولین درمانی نسبت‌های LDL-C/HDL-C و apoB/A1 بهبود یافتند.

به صورت تک دارویی به طور موثری LDL-C را هرچه بیشتر پایین می‌آورد و به طور موثری موجب کاهش A1C در بیماران مبتلا به T2DM می‌شود. طبق این نتایج به نظر می‌رسد بی‌خطری و قابلیت تحمل کلسولام نسبت به BAS نسل قدیم بهبود یافته و عوارض جانبی آن در درمان تک دارویی مشابه دارونما باشد (۱).

■ فارماکولوژی بالینی

□ فارماکودینامیک

حداکثر پاسخ درمانی کلسولام برای اثرات کاهش‌دهندگی چربی طی ۲ هفته به دست آمده و در درمان طولانی مدت حفظ می‌شود. در مطالعات بالینی در افراد دیابتی نوع ۲ پاسخ درمانی که به صورت کاهش مقادیر A1C مشخص می‌شود متعاقب ۴-۶ هفته درمان قابل توجه بوده و حداکثر اثر پس از ۱۲-۱۸ هفته حاصل می‌شود.

□ فارماکوکینتیک

کلسولام هیدروکلراید یک پلیمر هیدروفیلیک محلول در آب بوده و توسط آنزیم‌های گوارشی هیدرولیز نشده و جذب نمی‌شود. از این رو، توزیع آن نیز محدود به مجرای گوارشی است. این دارو به طور سیستمیک متابولیزه نمی‌شود و در نتیجه با آنزیم‌های سیستمیک متابولیزه‌کننده نظیر P-450 تداخل ندارد. در افراد سالم حدود ۰/۰۵ درصد داروی تجویزی نشان‌دار شده با کربن 14 (^{14}C) در ادرار دفع می‌شود.

تداخل کلسولام با داروهایی نظیر وارفارین سیکلوسپورین، فنی‌توین، گلی‌بوراید لووتیروکسین (به علت افزایش مقادیر TSH) و

کنتراسپتیوهای خوارکی حاوی اتینیل‌استرادیول و نوراتیندرون شناسایی شده است. این داروها باید حداقل ۴ ساعت قبل از کلسولام مصرف شوند. به علت عدم مطالعات دقیق در زنان حامله مصرف آن در دوران بارداری باید مشروط به نیاز مبرم باشد. هرچند انتظار نمی‌رود که به علت عدم جذب سیستمیک در شیر ترشح شود. مصرف آن در کودکان زیر ده سال مطالعه نشده است و تفاوت واضحی در بی‌خطری و اثربخشی کلسولام در افراد بالای ۶۵ سال و جوانتر مشاهده نشده است. همچنین ملاحظات خاصی در نارسایی کبدی یا کلیوی گزارش نشده است به علت عدم جذب سیستمیک کلسولام، خطر مسمومیت با آن در دوزهای بالاتر از ۴/۵ گرم جدی نبوده و عوارض دوزاژ بیش از حد مربوط به اثرات گوارشی مثل یبوست می‌باشد.

■ مکانیسم اثر

مکانیسم دقیق اثر داروهای BAS از جمله کلسولام در کاهش مقادیر گلوکز شناسایی نشده است ولی شواهدی وجود دارد که جداکننده‌های اسید صفراوی در مجرای دستگاه گوارش اثر نموده و موجب کاهش میزان جذب یا تغییر مدت زمان جذب گلوکز می‌شوند. این دارو با اتصال به اسیدهای صفراوی و فروپاشی مسیر داخل کبدی متابولیسم صفرا، اثرات غیرمستقیمی بر متابولیسم گلوکز اعمال می‌کنند. اسیدهای صفراوی آخرین فرآورده‌های متابولیسم کلسترول هستند، آن‌ها در کبد سنتز شده و از طریق صفرا به روده ترشح می‌شوند تا در آن‌جا در جذب چربی غذا

در بیماران مبتلا به T2DM می‌شود، هرچند پیامدهای عملکردی این رویداد روشن نیست. در مجموع اطلاعات اندکی در مورد چگونگی تأثیر اسیدهای صفراوی بر این مسیرها و نقش واقعی FXR در درمان مقاومت به انسولین و T2DM وجود دارد. تغییرات در حوضچه اسید صفراوی در T2DM و اثرات آن بر فعال شدن FXR در حال حاضر تحت بررسی می‌باشد (۴).

■ ایمنی و قابلیت تحمل

□ کلسولام هیدروکلراید

کلسولام معمولاً در کارآزمایی‌های دوسوکور به خوبی تحمل شده است. میزان عوارض جانبی آن در چند مطالعه مشابه دارونما گزارش شده است. شایع‌ترین عوارض گزارش شده شامل یبوست، نفخ، تهوع، سوء هاضمه، هیپوگلیسمی و افزایش مقادیر تری‌گلیسرید بوده است. این دارو در بیماران با سابقه پانکراتیت ناشی از هیپرتری‌گلیسریدمی ($\geq 500 \text{ mg/dl}$) منع مصرف دارد و در مقادیر تری‌گلیسرید بیشتر یا مساوی 300 mg/dl باید با احتیاط مصرف شود. این دارو در بیماران مستعد کمبود ویتامین K یا ویتامین‌های محلول در چربی باید با احتیاط مصرف شود. درمان‌های ضدانعقادی باید با دقت مورد پایش قرار گیرند. مصرف کلسولام در بیماران دچار فلج معدی، اختلال‌ها و سابقه جراحی عمده دستگاه گوارش و انسداد روده‌ای توصیه نمی‌شود (۳، ۷).

دوز کلسولام ۶ قرص ۶۲۵ میلی‌گرمی در روز همراه با آب یا غذا و یا $3/57$ گرم سوسپانسیون خوراکی یک بار در روز می‌باشد که در این دوز

و ویتامین‌های محلول در چربی کمک کنند. متعاقباً اسیدهای صفراوی برای تکمیل چرخه داخل کبدی خود به کبد برمی‌گردند. اسیدهای صفراوی لیگاند‌های درونزاد گیرنده (FXR) Farnesoid X می‌باشند. FXR عضوی از خانواده بزرگ گیرنده‌های هسته‌ای فاکتورهای رونویسی فعال‌شونده با لیگاند بوده و نقش کلیدی در کنترل چند مسیر متابولیک از جمله متابولیسم اسید صفراوی، کلسترول و گلوکز ایفا می‌کند.

FXR تا حد زیادی در کبد و روده بیان می‌شود (۵، ۲). فعال شدن FXR موجب کاهش بیان ژن‌های دخیل در گلوکونئوز از جمله فسفاتوآنتیپرووات کربوکسیناز (FEPCK) و گلوکز - ۶ - فسفاتاز (G6Pase) و فروکتوز - ۱ - و - ۶ - بیس فسفاتاز (FBP) می‌شود (۴، ۲). FXR ممکن است تولید گلوکز کبدی را طی مصرف کبدی آن به حالت ناشتا یا پس از غذا تعدیل کند (۴). در هپاتوسیت‌های کشت داده شده، گلوکز بیان ژن FXR را احتمالاً از طریق متابولیت‌های مسیر پنتوزفسفات تحریک می‌کند، در حالی که انسولین اثری منفی اعمال می‌کند (۲). رابطه متقابل پیچیده‌ای بین FXR و سایر گیرنده‌های هسته‌ای از جمله گیرنده کبدی (LXR)X، گیرنده فاکتور ۱۹ رشد فیبروبلاست و گیرنده فاکتور 4α وجود دارد (۵).

اسید صفراوی ممکن است بر رهایی اینکرتین (incertin) تأثیر کند که ترشح پپتید ۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) را از طریق فعال نمودن گیرنده TGR5 جفت‌شونده با G-پروتیین تحریک می‌کند. کلسولام موجب افزایش ترشح GLP-1

طبق نتایج کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ موجب کاهش ۰/۷ - ۰/۵ درصد در مقادیر A1C می‌شود (۹، ۷).

منابع

1. Brunetti L. Hermes-Desantis ER. The role of colesevelam hydrochlorid in hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1196-1206
2. Claudel T. Staels B. Kuipers F. The farnesoid X receptor a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Atheroscler Vasc Biol* 2005; 25: 2020-2031
3. Daiich Sankyo Inc. Highlights of prescribing information: Welchol (colesevelam hydrochlorid). Available at: <http://www.drugs.com/pro/welchol.html>
4. Fonseca VA. Handelsman Y. Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabet Obes Metabol* 2010; 12: 384-392
5. Fonseca VA. Rosenstock J. Wang AG. Truitt KE. Jones MR. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sultonylurea based therapy. *Diabet Care* 2008; 31: 1479-1484
6. Goldfin VA. Fonseca VA. The use of colesevelam HCL in patients with type 2 diabetes mellitus: Combing glucose-and lipid-lowering effects. *Postgrad Med* 2009; 121(51): 13-18
7. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabol Syndrom Relat Disord* 2010; 8: 59-512
8. Gigby SP Handelsman Y Lai YL Abby SL. Tao B. Jones MR. Effects of colesevelam, rosiglitazone of sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type diabetes mellitus inadequately controlled by metfomin monotherapy. *Endocrin Practice* 2010; 16: 53-63
9. Sonnett TE. Levien TL. Neumiller JJ. Gates BJ. Setter SM. Colesevelam hydrochlorid for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2009; 31: 245-259

