

مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسش های مطرح شده در این مقاله ۲/۵ امتیاز بازآموزی به پزشکان عمومی و متخصصین بیماریهای داخلی تعلق می گیرد.

## کاربرد داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون در دیابت نوع ۲

نویسنده: دکتر علیرضا استقامتی<sup>۱</sup>

### خلاصه:

طی چند سال اخیر مراقبت از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار تحول اساسی شده: نخست به دلیل درک اهمیت کنترل کامل و شدید قند خون در پیشگیری از عوارض بیماری، و دوم آن که هم اکنون دسته های دارویی متعددی در اختیار پزشک قرار دارد. از این رو، امروز پزشک در سطح مراقبت های اولیه با این معما روبرو است، که چه دارویی را درجه موقعیت بالینی به کاربرد.

مرور سیستماتیک داده های موجود در مقالات، راجع به کارایی داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون، که به تنهایی یا همراه با داروهای دیگر مورد استفاده قرار گرفته اند.

برای یافتن تمام گزارشاتی که به زبان انگلیسی پیرامون آزمون های بالینی کنترل شده (randomized controlled) موجودند (وبرخی از آن ها داروهای جدید را نیز شامل می شوند)، از مدلاین استفاده شده؛ به علاوه، کتب و مقالات نوشتاری نیز مرور شده اند.

هر مطالعه ای که لااقل سه ماه به طول انجامیده، یا لااقل ۱۰ نفر را شامل شده، و یا در صورتی که  $HbA_{1c}$  گزارش شده باشد، در مرور ما گنجانیده شده است. در صورتی که چندین دوز از یک دارو مورد آزمایش قرار گرفته باشند، نتایجی که بیشترین پذیرش را داشته اند ذکر شده اند.

در آزمون هایی که با دارونما کنترل شده اند (placebo-controlled) داده ها به صورت تفاوت بین نتایج موارد درمان شده با دارو و مواردی که به بیمار دارونما داده اند بیان شده اند.

در حال حاضر، پنج دسته دارویی متفاوت برای درمان دیابت نوع ۲ موجود است. بیشتر این داروها در مقایسه با دارونما، سطح هموگلوبین  $A_{1c}$  را به میزان ۱ تا ۲ درصد کاهش می دهند؛ و زمانی که داروهای متفاوت در یک جمعیت معین مورد استفاده قرار می گیرند، کارایی یکسانی را نشان می دهند. این داروها، در صورتی که به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار گیرند، تاثیر بیشتری خواهند داشت. کاستن از عوارض دراز مدت بیماری تنها با  $metformin$  و  $sulfonylureas$  نشان داده شده است.

داروهای ضد دیابت موجود، به جز در چند مورد استثنایی، به یک اندازه در کاهش غلظت قند خون موثرند، ولی مکانیسم های اثرشان متفاوت است. از این رو، به نظر می رسد که دارای آثار متابولیکی کاملاً متفاوتی هستند؛ که این تفاوت در عوارض جانبی آن ها (به ویژه عوارض قلبی-عروقی) کاملاً بازتاب می یابد، و همین نکته خود در انتخاب داروی مورد نظر نقش تعیین کننده ای دارد.

کلید واژه: دیابت نوع ۲، داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون

(۱) عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش غدد

### اپیدمیولوژی

بیش از ۶٪ جمعیت ایالات متحده مبتلا به بیماری دیابت اند، که اکثریت موارد آن ها دیابت نوع ۲ هستند (۱). شیوع دیابت و نقص متابولیک زمینه ساز آن، یعنی اختلال در تحمل گلوکز (IGT) نزد برخی از گروه های سنی بالاتر به ۲۵٪ هم می رسد (۲). طی دو دهه اخیر ۲۰٪ افزایش در شیوع دیابت در این کشور به ثبت رسیده، که بیشترین سهم این افزایش مربوط به جوانان است (۳). با در نظر گرفتن عوارض دراز مدت بیماری و هزینه های ناشی از آن ها، این آمارها را می توان نگران کننده تلقی کرد (۴). امروزه به اهمیت و نقش کنترل قند خون در پیشگیری از عوارض میکروواسکولر دیابت، مانند رتینوپاتی و نفروپاتی، به خوبی پی برده ایم (۷-۵). این که رابطه مشابهی در مورد عوارض ماکروواسکولر مانند انفارکتوس میوکارد وسکته ها نیز وجود دارد یا خیر، چندان روشن نیست (۷). در عین حال، زرادخانه مفصلی از داروها را در اختیار داریم، که به سرعت نیز در حال گسترش است. شمار دسته های دارویی خوراکی پایین آورنده قند خون، که هریک با مکانیسم خاص خود عمل می کنند، طی شش سال گذشته ۵ برابر شده، و همین نیز گاه موجب سردرگمی و اشتباه می شود:

sulfonylureas  
biguanides  
alpha-glucosidase inhibitors  
thiazolidinediones (TZDS)  
nonsulfonylurea insulin secretagogues

هرچه تعداد گزینه ها برای درمان بیشتر باشد، مسلماً روند تصمیم گیری (decision making) پیچیده تر خواهد شد. در این مقاله، مطالبی درباره دسته های دارویی خوراکی پایین آورنده قند خون، و شواهد منتشر شده پیرامون میزان کارایی آن ها در درمان و پیشگیری از عوارض بیماری دیابت، را مرور می کنیم.

### روش کار

به منظور یافتن تمام مقالات موجود به زبان انگلیسی پیرامون آزمون های بالینی کنترل شده (randomized)، از جمله آزمون های که داروهای جدید تر را نیز شامل می شوند، از مدلاین استفاده شده است. همچنین، برای آن که احیاناً گزارشی نادیده گرفته نشود، کتب و مقالات نوشتاری نیز با توجه و دقت کامل مورد مطالعه قرار گرفته اند. برای آن که مطالعه ای را در تحلیل خود بگنجانیم، به سه شرط اساسی نظر داشته ایم: نخست آن که مدت مطالعه لااقل سه ماه به طول انجامیده باشد، دوم لااقل ۱۰ نفر در مطالعه مورد بررسی قرار گرفته باشند، و سوم آن که همگلوبین A<sub>1c</sub> گزارش شده باشد. وچنانچه چندین دوز از یک دارو مورد آزمایش قرار گرفته، نتایج مربوط به آن دوزی که بیشتر از دیگران مورد قبول بوده آورده شده اند. در آزمون هایی که با دارونما کنترل شده اند (placebo-controlled)، داده های مربوط به HbA<sub>1c</sub> به صورت تفاوت بین نتایج حاصل از درمان با دارو و نتایج به دست آمده از افرادی که دارونما دریافت کرده اند، ارائه شده اند.

### پاتوژنز دیابت نوع ۲

آگاهی از پاتوژنز دیابت نوع ۲ برای درک نقش هریک از دسته های داروهای خوراکی بسیار مهم است. دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیک پیچیده حاصل کاهش نسبی ترشح انسولین دریافت های هدف (عمدتاً عضله و کبد) است (۹-۸). مقاومت به انسولین نخست در عضلات اسکلتی (که به طور طبیعی برای ورود گلوکز به داخل سلول نیاز به غلظت های بالای انسولین دارند) آشکار می شود. صرف وجود چنین مقاومتی، خبر از احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲ در آینده می دهد (۱۰-۹)؛ و معمولاً می توان درخوشاوندان درجه یک بیماران (که ممکن است غلظت قند خون شان در حد طبیعی هم باشد) پی به وجود آن برد (۱۳-۱۱). عوامل ژنتیک و محیطی (مانند چاقی)، هر دو در ایجاد بیماری سهمیم اند. افراد مبتلا به مقاومت به انسولین غالباً ویژگی های مشابهی دارند (مانند چاقی احشایی، دیس لیپیدی، فشار خون بالا، هیپرانسولینمی، اختلال در فیبریولیز، اشکال در کارکرد سلول های آندوتلیال عروق، هیپراورسمی، التهاب عروق، و آترواسکلروز زودرس) (۱۴). این گونه افراد را معمولاً مبتلا به "سندرم متابولیک" یا "سندرم مقاومت به انسولین" می دانند، که خود این نامگذاری تاکیدی است بر نقش پاتوژنتیک مرکزی مقاومت به انسولین در تمامی این موارد (۱۵).

ابتدا افزایش جبرانی ترشح انسولین توسط پانکراس (در مقابله با مقاومت به انسولین) سطح گلوکز خون را در حد طبیعی حفظ می کند. اما با پیشرفت بیماری، تولید انسولین به سرعت رو به کاهش می گذارد، و همین خود زمینه ساز سیر پیشرونده هیپرگلیسمی است. نخست هیپرگلیسمی خود را پس از صرف غذا نشان می دهد، چرا که مقصد نهایی متابولیسم قسمت اعظم کربوهیدرات مصرف شده عضلات اسکلتی است. پس از آن، در ناشتا نیز با افزایش قند خون مواجه می شویم. با کاهش ترشح انسولین، تولید گلوکز توسط کبد (که انسولین در حالت طبیعی آن را مهار می کند) بیشتر می شود. این افزایش، دلیل اصلی بالا رفتن سطح گلوکز ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

است. آنگاه تاثیر مخرب و کاملاً شناخته شده خود هیپرگلیسمی (گلوکوتوکسیسیتی) بر حساسیت بافت ها نسبت به انسولین و خود ترشح انسولین، وضع را بدتر می کند (۱۶).

بافت چربی نقش مهمی در پاتوژنز دیابت نوع ۲ دارد، نقشی که غالباً به فراموشی سپرده می شود. مقاومت به انسولین در بافت آدیپوز، موجب لیپولیز کنترل نشده و افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش می شود. افزایش اسیدهای چرب آزاد به نوبه خود پاسخ به انسولین را در عضله اسکلتی بیش از پیش کاهش می دهد (۱۸-۱۷). در عین حال ترشح انسولین توسط پانکراس دستخوش اختلال می شود، و تولید گلوکز به وسیله کبد روبه افزایش می گذارد (لیپوتوکسیسیتی) (۱۹). لذا می توان گفت دیابت نوع ۲ حاصل اختلالات هم زمان در سطح چندین عضو است: مقاومت در برابر کارکرد طبیعی انسولین در عضله، اشکال در ترشح انسولین توسط پانکراس، و تولید لجام گسیخته گلوکز به وسیله کبد و سرانجام، اشکال در کارکرد طبیعی انسولین در بافت چربی وضع را از این هم بدتر می کند. تمام این ضایعات پاتوفیزیولوژیک در ایجاد و پیشرفت افزایش قند خون دخالت دارند، و از رو این هدف اصلی مقابله در تمام درمان های دارویی به حساب می آیند.

### اهمیت کنترل قند خون

اهداف توصیه شده توسط "انجمن دیابت آمریکا" برای کنترل قند خون عبارتند از: سطح گلوکز خون پس از صرف غذا  $120-80 \text{ mg/dl}$  ( $4-11 \text{ mmol/L}$ )، سطح گلوکز خون هنگام خواب  $140-100 \text{ mg/dl}$  میلی گرم ( $5-7 \text{ mmol/L}$ )، و سطح  $\text{HbA}_{1c}$  کمتر از ۷٪ (۲۰). اخیراً، ارقام باز هم کمتری (۲۱) از سوی "کالج آندوکرینولوژی آمریکا" و "انجمن آندوکرینولوژیست های بالینی آمریکا" پیشنهاد شده اند:

گلوکز پس از صرف غذا کمتر از  $110 \text{ mg/dl}$  میلی گرم ( $6/1 \text{ mmol/L}$ )، دوساعت پس از صرف غذا کمتر از  $140 \text{ mg/dl}$  ( $7/8 \text{ mmol/L}$ ) و  $\text{HbA}_{1c}$  در حد ۶/۵٪. این توصیه ها مبتنی بر یافته های سه مطالعه بسیار تعیین کننده اند: "کارآزمایی کنترل و عوارض دیابت" (DCCT)، مطالعه Kumamoto، و "مطالعه آینده نگر بیماری دیابت در انگلستان" (UKPDS). همه این مطالعات صریحاً نشان داده اند که حفظ غلظت گلوکز خون حتی الامکان در حدود طبیعی، از میزان بروز عوارض میکروواسکولر بیماری دیابت - چه در نوع ۱ و چه در نوع ۲ - می کاهد (۲۲-۲۳).

### درمان غیر دارویی

رژیم غذایی، ورزش، کاهش وزن، سه جز اصلی هر برنامه درمانی اند. این تغییرات در زندگی روزمره بیماران غلظت قند خون را کاهش می دهند، و در عین حال بر عوامل خطر زمینه ساز بیماری های قلبی-عروقی اثر می گذارند. متأسفانه، بسیاری از بیماران قادر نیستند تنها با این شیوه ها قند خون خود را در حد کافی کنترل کنند؛ اما این موضوع چیزی از ارزش و اهمیت آن ها نمی کاهد، چرا که رعایت این موارد علاوه بر همه این ها بر کارایی روش های درمانی دیگر نیز می افزاید. از این رو، رژیم کنترل شده از نظر میزان انرژی مصرفی و انجام تمرینات منظم ورزش آتروبییک به اکثر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (که معمولاً وزنی بالاتر از حد مطلوب دارند) توصیه می شود.

### درمان دارویی

سولفونیل اوره ها. این داروها در سال ۱۹۵۴ وارد بازار شدند؛ نسل دوم آنها (glyburide, glipizide) و glibenclamide قوی تر و احتمالاً مطمئن تر از نسل قبلی (tolazemide و acetohexamide و chlorpropamide) ولی به همان اندازه کارآمدند (۲۴).

سولفونیل اوره ها به رسپتورهای خاص خود، که در سطح سلول های بانکراس وجود دارند، می چسبند و این پیوند موجب بسته شدن کانال های  $\text{KATP}$  وابسته به ولتاژ شده، دپولاریزاسیون حاصل از آن در غشا ورود کلسیم به داخل سلول و ترشح انسولین را تسهیل می کند (۲۵). لذا این داروها اجازه می دهند که انسولین در سطوح گلوکز پائین تر از حد آستانه نیز آزاد شود، و تا حدی وضع را در دیابت نوع ۲ عوض می کنند. بنابراین، قابل فهم است که در این حالت سطح انسولین سرم افزایش یابد (۲۶)، و در نتیجه و علیرغم وجود مقاومت به انسولین سطح گلوکز خون سقوط کند. همچنین، این احتمال که داروهای مذکور مستقیماً با کاهش مقاومت به انسولین مصرف قند را در محیط افزایش می دهند، نیز مطرح شده است (۲۸-۲۷). با این حال، آثار محیطی سولفونیل اوره ها به احتمال بسیار زیاد در پی کاهش گلوکو توکسیسیتی ظاهر می شوند.

درمان با سولفونیل اوره ها، در مقایسه با دارونما، موجب کاهش  $\text{HbA}_{1c}$  در حدود ۱ تا ۲ درصد می شود (جول ۱) (۳۰-۲۹). یکی از مطالعات (۳۱) نتایج بهتری را نشان داده، لیکن افزایش سطح  $\text{HbA}_{1c}$  در گروهی که از دارونما استفاده کردند بالاتر از معمول و تا حدود ۲٪ بود. داروهای دیگر (که در حال حاضر به کار می روند) نیز به همین اندازه موثرند (۳۷-۳۲)، و تفاوت های جزئی (مثلاً از لحاظ متابولیسم و طول مدت اثر) با یکدیگر دارند. جدیدترین عضو این دسته دارویی به نام glibenclamide، تمایل کمتری به پیوند با بافت های قلبی (که دارای کانال های  $\text{KATP}$  مشابه سلول های بتا هستند) دارد؛ از این رو، glibenclamide ممکن است وضعیت ایسکمیک سلول های

میوکارد را کمتر از سایر سولفونیل اوره ها بهبود بخشید (۳۸)، ولی اهمیت بالینی چنین یافته ای هنوز چندان روشن نیست. این دارو، به طور کلی هیچ تاثیر مفید دیگری بر شرایط و اختلالات همراه با این بیماری (مثل لیپیدی و فشار خون بالا) ندارد. باتوجه به همراهی ایدمیولوژیک هیپرانسولینمی و بیماری های قلبی-عروقی، برخی این نگرانی را مطرح کرده اند که ممکن است سولفونیل اوره ها موربیدیت قلبی-عروقی را افزایش دهند (۳۹-۴۰). در یکی از آزمون هایی که مدت ها پیش انجام شده (۴۱) و به بررسی کارایی داروهای خوراکی درمقایسه با انسولین پرداخته، افزایش مورتالیت قلبی-عروقی در یک گروه از بیماران که به صورت تصادفی تحت درمان با سولفونیل اوره قرار گرفته بودند، مشاهده شد. البته انتقادهای گسترده پیرامون متدولوژی این مطالعه، صحت یافته های آن را به شدت مورد تردید قرارداده است (۴۲). در مطالعه ای جدید در انگلستان (که روی طراحی پژوهشی آن کمتر کار شده)، افزایش مورتالیت در این دسته از بیماران مشاهده نشد (۴۳). با در نظر گرفتن مکانیسم عمل این داروها و کاهش اثرشان به مرور زمان، نگرانی دیگر احتمال ناتوان ساختن (exhaustion) کارکرد سلول های بتا است. با این حال، همان گونه که در این مطالعه نشان داده شد، افت بدون بازگشت میزان کارکرد سلول های بتا، ممکن است یکی از خصوصیات پنهان خود بیماری دیابت و مستقل از شیوه درمان آن باشد.

ولی نگرانی دیگر، که بیشتر جنبه عملی دارد، این است که سولفونیل اوره ها با دو عارضه جانبی همراهند: نخست افزایش وزن (معمولا درصد ۲ تا ۵ کیلو گرم) نزد گروهی از بیماران (که اغلب از پیش چاق بوده اند) (۲۵-۲۹ و ۷)؛ و دوم افت قند خون، که بیشتر دامنگیر افراد مسن، کسانی که کارکرد کلیوی خوبی ندارند یا برنامه غذایی شان نامنظم است، می شود (۳۲ و ۲۵).

در مطالعه ای که در انگلستان انجام شد، تعداد ۴۲۰۹ بیمار که اخیراً بیماری شان تشخیص داده شده بود، به طور تصادفی تحت دو نوع درمان -یکی سخت گیرانه (طبی) و دیگری با استفاده از روش های رایج تغییر رژیم غذایی- قرار گرفتند، و به مدت تقریباً ده سال تمام مشاهدات مربوط به علائم و عوارض بیماری در آن ها به ثبت رسید. سپس گروهی که تحت درمان سخت گیرانه استفاده بودند به طور تصادفی به دو دسته تقسیم شدند و تحت دو رژیم درمانی -یکی با سولفونیل اوره و دیگری با انسولین- قرار گرفتند. درمان سخت گیرانه، درمقایسه با درمان رایج، موجب کاهش خطر عوارض میکروواسکولر شد؛ از جمله ۱۲٪ کاهش در هرگونه عوارض ناشی از بیماری دیابت ( $p < 0.03$ ) و ۲۵٪ کاهش تمام عوارض میکروواسکولر ( $p < 0.01$ )؛ اما هیچ تاثیر معنی داری بر مرگ و میر مرتبط با بیماری دیابت یا مرگ و میر ناشی از همه علل نداشت، و تنها گزاشی نه چندان در خور توجه (۱۶٪-) به تاثیر بر خطر بروز انفارکتوس میوکارد ( $p = 0.05$ ) مشاهده شد. در مجموع، هیچ تفاوت معنی داری بین بیماران درمان شده با سولفونیل اوره ها و کسانی که با انسولین درمان شدند وجود نداشت. ممکن است چنین استدلال کنیم که بهبود کنترل قند خون به کمک سولفونیل اوره ها چندان تاثیری بر خطرات ماکروواسکولر بیماری نداشت، چرا که این اثر با اثر مخالف افزایش سطح انسولین خون خنثی شده است.

دوز مناسب برای هر کدام از داروهای موجود در این دسته دارویی متفاوت است؛ اما به عنوان یک قاعده کلی به خاطر داشته باشید پس از آن که دوز دارو به نصف حداکثر دوز توصیه شده افزایش می یابد، اثر آن در پایین آوردن قند خون نیز به یک سطح ثابت می رسد (۳۰ و ۴۳). بیشتر این داروها توسط کبد متابولیزه و سپس به وسیله کلیه ها دفع می شوند. لذا باید در بیماران دچار اشکال پیشرفته اختلالات کبدی یا کلیوی با احتیاط مصرف شوند. سولفونیل اوره ها به صورت تک درمانی و نیز همراه با سایر دسته های داروهای خوراکی (به استثنای داروهای تحریک کننده ترشح انسولین) و انسولین پذیرفته شده اند.

**بیگوانیدها.** متفورمین، گرچه به مدت چندین دهه در سطح بین المللی شناخته شده بود، تنها از سال ۱۹۹۵ در ایالات متحده در دسترس همگان قرار گرفت (۴۴). پیش از آن، فنفورمین به دلیل ایجاد اسیدوز لاکتیک در دهه ۱۹۷۰ از بازار جمع آوری شد (۴۵). بیگوانیدها این تفاوت را با سولفونیل اوره ها دارند، که موجب ترشح انسولین نمی شوند (۴۶-۴۴). نحوه عمل متفورمین هنوز به طور دقیق روشن است، ولی می توان گفت که اثر غالب آن کاهش تولید گلوکز کبدی در حضور انسولین است (۴۸-۴۹). لذا، می توان آن را نوعی حساس کننده سلول ها به اثر انسولین تلقی نمود. عرضه بیشتر گلوکز به سلول های محیطی ثابت شده، گرچه به احتمال زیاد این یک پدیده ثانوی به کاهش گلوکوتوکسیسیتی و نه اثر مستقیم خود دارو است (۵۰-۴۴).

در آزمون هایی که با دارونما کنترل شده اند (placbo-controlled)، توانایی متفورمین در پایین آوردن سطح HbA<sub>1c</sub> همواره مشابه سولفونیل اوره ها بود (یعنی ۱ تا ۲ درصد) (۵۲-۵۶). توانایی متفورمین در کاهش قند خون در تمام این آزمون ها، به طور کلی معادل سولفونیل اوره ها بود (۶۲-۶۰)؛ با این حال، تک درمانی متفورمین با کاهش وزن (یا بدون هرگونه اضافه وزن) و موارد افت قند خون بسیار کمتر از سولفونیل اوره ها همراه بود (۴۸-۴۴). به دلیل تحریک نشدن سلول های بتا، غلظت انسولین سرم رو به کاهش می گذارد، که این خود به نفع سیستم قلب و عروق است. مزایای دیگری نیز برای متفورمین بر شمرده اند، از جمله کاهش سطح چربی های خون (TG و LDL) و عامل antifibrinolytic موسوم به plasminogen activator inhibitor I. اخیراً، نوعی بهبود در کارکرد سلول های آندوتلیال عروق نیز نشان داده شده است (۶۵-۵۲). تنها مطالعه ای که کارایی همه جانبه متفورمین را در درازمدت مورد بررسی قرار داده، در انگلستان صورت گرفته؛ و در آن، درمان های متداول رژیمی و درمان سخت گیرانه با سولفونیل اوره و یا انسولین در گروه های بیماران چاق، به روش تصادفی با متفورمین مقایسه شده اند. کسانی که متفورمین دریافت کردند، با هیپو گلیسمی و افزایش وزن کمتری مواجه

شدند. بیماران درمان شده با متفورمین ۲۳٪ کمتر دچار عوارض نهایی دیابت شدند، ۴۲٪ کمتر به دلیل عوارض ناشی از دیابت در گذشتند، در مجموع ۳۶٪ کاهش در مرگ و میر ناشی از همه علل داشتند ( $p=0/1$ ) و بالاخره عوارض ماکرواسکولر در این گروه از بیماران روی هم رفته ۳۰٪ کمتر از سایرین مشاهده شد ( $p=0/2$ ) (۵۸).

با این حال، کاهش در خور توجهی در عوارض میکروواسکولر مشاهده نشد؛ که احتمالا به دلیل تعداد نسبتا کم نمونه های مورد مطالعه بود، چرا که تفاوتی در عوارض میکروواسکولر بیماران درمان شده با متفورمین و سولفونیل اوره یا انسولین نیز مشاهده نشد. این یافته های مهم، حاکی از آنند که نحوه پایین آمدن سطح گلوکز به کمک داروهای ضد دیابت، احتمالا بر برخی از نتایج حاصله تاثیر می گذارد به علاوه، نشان داده شده که متفورمین تخمک گذاری را در زنان دیابتیک و در عین حال دچار polycystic ovarian syndrome بهبود بخشیده، و مانع پیشرفت IGT و تبدیل شدن آن به دیابت نوع ۲ میشود.

عوارض نامطلوب متفورمین، شامل ناراحتی های دستگاه گوارش مانند درد شکم، تهوع، و اسهال (تا ۵۰٪) بیماران هستند (۴۴). می توان با خوردن غذا و افزایش تدریجی دوز دارو از میزان بروز عوارض نامطلوب آن تا حدی کاست، و کمتر قطع دارو لازم می شود. به نظر می رسد که دوز مناسب در بیشتر بیماران ۲۰۰۰ mg/d باشد (۵۶). خطر اسیدوز لاکتیک تقریبا ۱۰۰ برابر کمتر از زمان استفاده از فنفورمین، یعنی حدود یک مورد در هر ۳۰۰۰ بیمار در طول سال، است (۶۶). در کسانی که در معرض خطر ابتلا به اسیدوز لاکتیک هستند -مانند مبتلایان به اختلال در کارکرد کلیه ها (سطح کراتینین سرم در مردان  $\leq 1/5$  mg/dl و در خانم ها  $\leq 1/4$  mg/dl) که کلیترانس متفورمین در آن ها کاهش می یابد- بهتر است از این دارو استفاده نکنیم. سایر موارد منع مصرف عبارتند از اختلال در کارکرد کبد، CHF، اسیدوز متابولیک، دزیدراتاسیون، و الکلیسم. در بیماران که دچار هرگونه وضعیت حادی هستند، و کسانی که تحت عمل جراحی یا مورد بررسی های رادیولوژیک با مواد حاجب قرار می گیرند، بهتر است موقتا از مصرف دارو صرف نظر کنیم. لزوم درمان های اضافی پس از چند سال استفاده از متفورمین نشان داده شده، چرا که در این بیماران سرانجام با نارسایی سلول های بتا مواجه خواهیم شد (۶۷). متفورمین به تنهایی و نیز همراه با سولفونیل اوره ها و سایر تiazolidinedion ها، محرک های ترشح انسولین، و خود انسولین پذیرفته شده است.

**مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز.** این داروها، که از سال ۱۹۹۶ وارد بازار شدن، مکانسیم عمل منحصر به فردی دارند، و تنها دسته دارویی هستند که اختلال پاتوفیزیولوژیک خاص بیماری دیابت نوع ۲ را هدف قرار نمی دهند. آئزیمی درحاشیه مساوی اپتیلوم ناحیه پروگزیمال روده کوچک، به نام آلفاگلوکوزیداز، دی ساکاریدها و کربوهیدرات های پیچیده تر را می شکند. مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز با مهار رقابتی این آئزیم، جذب کربوهیدرات ها در روده ها را به تاخیر می اندازند و به این ترتیب نقل و انتقالات گلوکز تعدیل می شود (۶۸-۶۹).

کارایی مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز به نحو فاحشی کمتر از سولفونیل اوره ها و متفورمین است، و به طور متوسط سطح HbA1c را حدودا ۰/۵٪ تا ۱٪ درمقایسه با دارونما کاهش می دهند (۷۰-۸۰). دور از انتظار نیست که بهترین زمان تاثیر آن بر سطح گلوکز پس از صرف غذا است، و در شرایط ناشتا تاثیر اندکی بر سطح کلوز خون دارد. دریک بررسی مقایسه ای، آکاربوز نصف قدرت اثر tolbutamide را در پایین آوردن سطح قندخون داشت. در چندین آزمون دیگر نیز ادعا شده که کارایی آن ها با سولفونیل اوره ها و متفورمین برابری می کند، ولی در ۲ تا از این آزمون ها دوز داروهای مذکور کمتر از دوز حداکثر بود (۷۰-۸۳).

مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز این مزیت را دارند که اساسا غیرسیستمیک بوده و باهیپوگلیسمی و اضافه وزن همراه نیستند. اثر دیگر آن ها عبارتست از کاهش ناچیز سطح تری گلیسرید ها و انسولین پس از صرف غذا (۶۹، ۸۴). هدف قراردادن گلوکز پس از صرف غذا از لحاظ نظری این مزیت را نیز دارد، که افزایش قند خون پس از صرف غذا با مورتالیتیه قلبی - عروقی ارتباط دارد (۸۵)؛ با این حال، تاکنون هیچ مطالعه ای کارایی دراز مدت این داروها در کاستن از عوارض مزمن بیماری را مورد بررسی قرار نداده است. به علاوه، دسته های دیگر داروهای ضد دیابت سطح قندخون را در کلیه موارد (از جمله پس از صرف غذا) پایین می آورند.

عوارض مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز شامل نفخ، احساس ناراحتی در شکم، و اسهال هستند؛ که اغلب پزشک را وادار می سازند که آن ها را کنار بگذارد. این داروها به دلیل قدرت اثر نسبتا اندک شان به ندرت به تنهایی مورد استفاده قرار می گیرند، ولی به عنوان درمان تک دارویی یا همراه با سولفونیل اوره ها پذیرفته شده اند. یک هشدار هنگام استفاده از مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز در درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (به ویژه همراه با محرک های ترشح انسولین یا خود انسولین) این است که افت قند خون تنها به کمک خود گلوکز - و نه کربوهیدرات های پیچیده تر - برطرف می شود.

**تiazolidinedions ها (Thiazolidinedions).** نخستین بار در سال ۱۹۹۷ troglitazone به عنوان یک تiazolidinedion وارد بازار شد، اما بعدها به دلیل آسیب هپاتوسلولی (به صورت idiosyncratic) از بازار جمع آوری گردید (۸۶). این دسته جدید دارویی (که امروزه rosiglitazone و pioglitazone را از آن ها می شناسیم) دارای مکانسیم اثر منحصر به فردی است که هنوز به خوبی شناخته نشده است. تiazolidinedion ها با یک رسپتور هسته به نام peroxisome-proliferator-activated receptor gamma پیوند می

یابند این رسپتور در پی فعال شدن به نقاطی از DNA می چسبد و نسخه برداری از ژن هایی را که متابولیسم کربوهیدرات ها و چربی ها را تنظیم می کنند دگرگون می سازد. برجسته ترین اثر تiazولیدین دیون ها افزایش برداشت وابسته به انسولین گلوکز توسط سلول های عضله اسکلتی است. از این رو، این داروها از مقاومت بافت های محیطی می کاهند. تولید گلوکز توسط کبد کاهش می یابد گرچه رسیدن به این هدف تنها با دوزهای بسیار بالا امکان پذیر است (۹۰-۸۷).

تحریک گیرنده فوق لیپولیز را نیز کاهش داده، موجب سرعت گرفتن تکثیر سلول های چربی می شود. جالب است که بدانیم بیشترین تعداد این گیرنده ها بر روی سلول های چربی قرار دارند در حالی که تعداد آن ها بر روی سلول های عضلانی نسبتاً اندک است. لذا افزایش برداشت گلوکز از سوی عضلات احتمالاً یک نتیجه غیرمستقیم مهم اثر تiazولیدین دیون ها بر روی سلول های چربی است. از جمله عواملی که به عنوان واسطه بین سلول های چربی و عضله عمل می کنند از leptin اسیدهای چرب، tumor necrosis factor، adiponectin و اخیراً resistin نام برده اند (۹۳-۹۲).

تiazولیدین دیون ها نیز مانند متفورمین، سلول های جزایر پانکراس را وادار به ترشح انسولین بیشتر نمی کنند. در واقع غلظت انسولین معمولاً کاهش هم پیدا می کند (شاید حتی بیشتر از زمانی که از متفورمین استفاده می کنیم). تiazولیدین دیون ها، احتمالاً با کاستن از سطح گلوکز و اسیدهای چرب آزاد (که هر دو بر ترشح انسولین اثرات نامطلوبی دارند) میزان پاسخ دهی و کارایی سلول های بتا را بیشتر می کنند. داده های ابتدایی همچنین این فکر را به ذهن می آورند که این دسته دارویی ممکن است در عمل طول عمر سلول های بتا را بیشتر کند (۹۶-۹۴).

در آزمون هایی که با دارونما کنترل شده اند (placebs-controlled)، تiazولیدین دیون ها به طور کلی HbA<sub>1c</sub> را به اندازه سولفونیل اوره ها و متفورمین و بیشتر از مهار کننده های آلفاگلوکوزیداز پایین می آورند (۱۰۱-۹۷).

در چندین مطالعه مقایسه ای، که با تiazولیدین دیون ها برای مقایسه با متفورمین و سولفونیل اوره ها صورت گرفته، کاهش سطح HbA<sub>1c</sub> همواره یکسان بود. هیچ مطالعه درازمدتی در رابطه با عوارض میکروواسکولر صورت نگرفته، و از مطالعات نسبتاً کوتاه مدت چنین بر می آید که تiazولیدین دیون ها، احتمالاً به خاطر اثرات سودمندشان بر کارکرد سلول های آندوتلیال، از ترشح میکروآلبومین می کاهند (۱۰۵-۱۰۰). از آن جا که تiazولیدین دیون ها مقاومت به انسولین را کمتر می کنند (و همین مقاومت به انسولین است که منشاء عوارض ماکروواسکولر محسوب می شود)، برخی به این فکر افتاده اند که شاید این داروها خود سپری مقاوم در برابر بروز عوارض قلبی-عروقی باشند. شواهد ابتدایی حاکی از آنند که ممکن است چنین نقطه نظری صحیح باشد (۱۰۸-۱۰۵).

تiazولیدین دیون ها علاوه بر توانایی شان در کاهش سطح انسولین، دارای پاره ای آثار مفید بر لیپیدها نیز هستند؛ مثلاً غلظت HDL با تiazولیدین دیون ها افزایش یافته و غلظت تری گلیسیریدها اغلب سقوط می کند. اثر دارو بر LDL کمتر قابل پیش بینی بوده، و مواردی از نیز افزایش آن با برخی از داروها (اما نه همه آن ها) گزارش شده است. افزایش HDL ممکن است، به خاطر تبدیل و تعویض ذرات لیپوپروتئین کوچک متراکم با ذرات بزرگتر و با دانسیته پایین تر باشد؛ می دانیم که ذرات اخیر کمتر آتروژنیک هستند (۱۱۱-۱۰۱).

تiazولیدین دیون ها فشار خون را اندکی پایین می آورند، فیبرونولیز را افزایش می دهند و کارکرد سلول های آندوتلیال را بهبود می بخشند. همچنین به نظر می رسد که در محیط آزمایشگاه از شدت التهاب عروق و تکثیر سلول های عضله صاف دیواره عروق می کاهد؛ که هر دو این ها در روند ایجاد اسکروز حائز اهمیت بسیارند. مطالعات بر روی حیوانات، آثار ضد اسکروتیک این داروها را نشان داده اند (۱۱۶-۱۱۲). با این حال، این که چنین تغییراتی نهایتاً و در مراحل انتهایی بیماری به نفع بیمار تمام خواهد شد یا خیر، هنوز روشن نیست. تنها ۳ مطالعه بر روی انسان، از بررسی اثرات بیوشیمیایی صرف این داروها بر بیماری های قلبی-عروقی فراتر رفته اند. در یک مورد در ژاپن، troglitazone از ضخامت انتیمای دیواره شریانهای کاروتید در بیماران دیابتیک کاست (اندازه گیریها با اشعه اولتراسون صورت گرفت). به تازگی، تغییرات مشابهی با استفاده از pioglitazone در همین گروه از بیماران گزارش شده است. در مطالعه ای دیگر، troglitazone از سرعت تکثیر سلول های انتیما پس از آنژیوپلاستی کاست. هم اکنون چندین مطالعه دیگر در جریانند، که پی آمدهای بالینی این یافته ها را مورد بررسی قرار می دهند و داده هایشان احتمالاً تا چندین سال دیگر منتشر خواهند شد. به نظر می رسد که دو تiazولیدین دیون موجود در بازار - یعنی pioglitazone, rosiglitazone - دارای آثار یکسانی بر قند خون هستند. یک عارضه نامطلوب تiazولیدین دیون ها افزایش وزن است، که می تواند به اندازه یا بیشتر از سولفونیل اوره ها باشد. به نظر می رسد که افزایش وزن بیشتر با تجمع چربی در نواحی زیرجلدی محیطی پیش می آید و برعکس ذخیره چربی در احشاء کاهش می یابد؛ پدیده ای که خود رابطه مستقیمی با مقاومت به انسولین دارد. ادم نیز ممکن است پیش آید ادم و افزایش وزن، هر دو در بیماران که تiazولیدین دیون ها و انسولین را توأم دریافت می کنند بیشتر است. آئمی نیز گاه پیش می آید گرچه FDA هنوز توصیه می کند که کارکرد کبد را به طور منظم و در فواصل زمانی بررسی کنیم، تiazولیدین دیون هایی که هم اکنون در بازار موجودند (برخلاف troglitazone) هیچگاه با آسیب کبدی همراه نبوده اند. بیمارانی که دچار اشکال پیشرفته نارسایی احتقانی قلب و اختلال در کارکرد هستند نباید از تiazولیدین دیون ها استفاده کنند. تiazولیدین دیون ها جزء گران ترین داروهای ضد دیابت اند و به صورت تک درمانی یا همراه با متفورمین، سولفونیل اوره ها، و انسولین (فقط pioglitazone) اندیکاسیون دارند (۱۲۰-۱۱۷).

**محرک های ترشح انسولین (غیر از سولفونیل اوره ها).** نحوه عمل این دسته از داروها (repaglinide) یک مشتق اسید بنزوتییک، و nateglinide یک مشتق فنیل آلانین) شبیه سولفونیل اوره هاست؛ واکنش با کانال های KATP وابسته به ولتاژ در سلول های بتا. فرق عمده آن ها با سولفونیل اوره ها نیمه عمر متابولیک کوتاه شان است، که موجب تحریک کوتاه مدت ترشح انسولین می شود. این تفاوت دارای دو پیامد است: نخست آن که سطح قند خون بلافاصله پس از صرف غذا، به دلیل افزایش بیشتر ترشح انسولین، کاهش می یابد؛ و ثانیاً، به دلیل آن که انسولین کمتری چند ساعت پس از صرف غذا ترشح می شود، خطر افت قند خون در این مرحله کمتر خواهد بود. یکی از داروها، به نام nateglinide، اثر تحریکی کمی بر ترشح انسولین در حالت ناشتا دارد. میزان کارایی repaglinide مشابه سولفونیل اوره است، ولی به نظر می رسد nateglinide محرک ضعیف تری برای ترشح انسولین است. سه کارآزمایی مقایسه ای بین repaglinide و سولفونیل اوره ها منتشر شده، که نشان می دهند هر دو سطح قند خون را به یک اندازه پایین می آورند (۱۳۱-۱۲۰). در یک مطالعه، میزان کارایی repaglinide به اندازه متفورمین ولی بیشتر از trogliazone بود. داروهای مذکور، از نظر میزان کار آیی شان برای کاهش درازمدت خطر بروز عوارض میکرو- و ماکروواسکولر، مورد مطالعه قرار نگرفته اند. عوارض نامطلوب آن ها عبارتند از هیپوگلیسمی و افزایش وزن، ولی شدت این عوارض احتمالاً کمتر از سولفونیل اوره هاست (۱۳۴-۱۲۹). یک اشکال و ایراد این دسته دارویی این است، که برنامه دوزاژ آن باید به طور مکرر با غذا تنظیم و تعدیل شود. repaglinide و nateglinide در کبد متابولیزه و توسط کلیه ها دفع می شوند، از این رو زمانی که کارکرد کبد با کلیه مختل است، باید با احتیاط مصرف شوند. استفاده از هر دو این داروها به تنهایی یا همراه با متفورمین، پذیرفته شده است.

### توصیه هایی برای تک درمانی

باتوجه به انبوه روش های موجود درمان بیماری دیابت نوع ۲، این امکان وجود دارد که روش درمانی مناسب و دلخواه خود را انتخاب کنیم. چگونه می توان بهترین دارو را برای یک بیمار خاص پیدا کرد؟ به جز مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز و nateglinide که به طور کلی از کارایی کمتری برخوردارند، تمام داروهای دیگر می توانند سطح HbA<sub>1c</sub> را کاهش دهند. آیا بالاخره هیچ یک از دسته های دارویی به دیگران مزیت دارد؟ از آنجا که متفورمین تنها دارویی است که با کاهش وزن همراه بوده (یا لاقلاً نقشی در تغییر وزن ندارد)، لذا به عنوان داروی ضد افزایش قند خون در درمان های تک دارویی بیش از سایرین نسخه می شود، و عموماً آن را بهترین داروی قدم اول درمان (لاقل برای بیماران دچار چاقی و فاقد کنتراندیکاسیون) تلقی می کنند. نتایج خوبی نیز که از استفاده از این دارو (در مطالعه ای که در انگلستان انجام شده) به دست آمده، این نظر را تایید می کنند. به علاوه، همین که عملاً هیچ موردی از افت قند خون در درمان با متفورمین مشاهده نشده، این گزینه را برای بسیاری از پزشکانی که قصد رسیدن به وضعیت مطمئن و طبیعی قند خون بیمار را دارند، بسیار جذاب ساخته است.

نقش دقیق داروهای محرک ترشح انسولین، هنوز کاملاً روشن نیست. احتمال افت قند خون و افزایش وزن مسئله سازنده و نگرانی ها نسبت به خطر هیپرانسولینی و از بین رفتن کارکرد (exhaustion) سلول های بتا نیز همچون گذشته وجود دارند. مصرف این داروها گرچه مقرون به صرفه است، ولی امروز کمتر از گذشته به عنوان داروی خط اول به کار می روند؛ با این حال، مقام خود را در رژیم های درمانی چند دارویی همچنان حفظ کرده، و داروی مهمی به حساب می آید. حتی هنوز هم که بیش از گذشته بر نقش مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ تاکید می شود، کمبود انسولین همچنان یکی از نکات در خور توجه در درمان بیماری به حساب می آید (۱۳۶-۱۳۵).

به علاوه، برخی انسولین را بهترین و نخستین دارو در درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ - که چاق نیستند و بیشتر اختلال در کارکرد پانکراس را نشان می دهند تا مقاومت به انسولین - می دانند. گرچه اثر مفید متفورمین در کاستن از عوارض قلبی-عروقی نهایی دیابت نوع ۲ تنها در بیماران چاق نشان داده شده، تاثیر آن در کاستن از سطح گلوکز چندان ارتباطی با وزن بیمار ندارد. (به طور کلی، عوامل پیش بینی کننده پاسخ به دیگر دسته های دارویی به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته اند. دریک متا آنالیز، بهترین پاسخ دهنده به تیاژولیدین دیون ها بیمارانی بودند که دارای بالاترین غلظت C-peptide [که نشانه مقاومت بیشتر به انسولین است]، کارکرد بهتر سلول های بتا، یا هر دو بودند (۱۳۸-۱۳۷).

موارد مصرف این داروها نیز چندان روشن نیست؛ ولی احتمالاً، برای کسانی که به داروهای محرک ترشح انسولین نیاز ولی برنامه غذایی نامنظمی دارند، داروی انتخابی به شمار می روند. با این حال، در استفاده از آن ها باید به هزینه بیشترشان نسبت به سولفونیل اوره های ژنریک (که هم اکنون در بازار موجودند) و نیز برنامه دوزاژ داروهای اخیر (که چندان دشوارتر نیست) توجه نمود. گرچه تیاژولیدین دیون ها داروهای جالب تر و دارای آینده درخشان تری هستند ولی اطلاع چندانی از خطرات بالقوه میکرو- و ماکروواسکولر درازمدت آن ها را نداریم. ممکن است این طور فکر کنیم که هر دارویی که سطح گلوکز خون را پایین می آورد، نهایتاً از خطرات میکروواسکولر بیماری دیابت خواهد کاست. در واقع، با وجود آن که امروز همگان بر آثار سودمند داروهای رایج بر عوارض نهایی میکروواسکولر بیماری ادعان دارند، بررسی دراز مدت داروهای جدید عملاً غیر ممکن است. پیش بینی آثار این داروها بر عوارض



ماکروواسکولر، به دلیل فقدان اطلاعات قانع کننده در پاسخ به این پرسش که بروز این گونه عوارض صرفاً در ارتباط با قند خون است یا خیر، دشوارتر است. شواهد بیشتر و بیشتری پیرامون اثر آنتی اسکروتیک بالقوه تiazولیدین دیون ها به دست می آید، ولی هزینه روزافزون این دسته از داروها، لزوم پایش مداوم کارکرد کبد، و خطر بالقوه افزایش وزن و ادم، موجب شده عموماً از آن ها به عنوان تک درمانی انتخابی و ایده آل استفاده نشود. با این حال، این نکته قدری عجیب به نظر می رسد که تiazولیدین دیون ها بر اشکال ابتدایی تر بیماری دیابت (مثلاً در بیمارانی که تاکنون دارویی دریافت نکرده اند، یا هنگامی که هنوز هم انسولین در توجیهی ترشح می شود) بیشترین تاثیر را دارد. همچنان که اطلاعات بیشتر و بیشتری پیرامون محافظت از سلول های بتا (که احتمالاً یک اثر مفید منحصر به فرد این دسته دارویی است) و کاهش خطر بیماری های قلبی-عروقی به دست می آید، ممکن است روزی تiazولیدین دیون ها و داروهای مشابه آن ها به عنوان بهترین داروهای خط اول درمان بیماری دیابت مطرح شوند. با وجود این، برخلاف سایر داروها، هفته ها و گاه ماه ها طول می کشد که تiazولیدین دیون ها آثار خود بر قند خون را به طور کامل بروز دهند. از این رو، هنگامی که در نظر داریم سطح گلوکز خون را به سرعت به حد مطلوب برسانیم، چندان مفید به نظر نمی رسند.

در مجموع، اگر بخواهیم تنها به اثر ضد افزایش قند خون بیاوریم، هیچ دلیل قانع کننده ای وجود ندارد که بخواهیم یک دسته از داروهای ضد دیابت (سولفونیل اوره ها، ییگوانیدها، و تiazولیدین دیون ها) را بر اساس آن بردیگری ترجیح دهیم. ولی طرز عمل متفورمین در مطالعه بزرگی که در انگلستان بر روی بیماران چاق صورت گرفت (یعنی فقدان عوارضی چون افت قند خون و افزایش وزن)، آن را به صورت یک انتخاب جذاب و قابل قبول -لااقل برای بیماران چاق مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲، اما بدون شرایط منع مصرف- در آورده است. گروه تiazولیدین دیون ها ممکن است علاوه بر این، قلب و عروق این دسته بیماران را نیز در برابر عوارض بیماری مصون نگه دارد، ولی هزینه بالای آن ها موجب شده که به عنوان داروی مصرفی در موارد تک درمانی طرفداران چندانی نداشته باشند؛ مگر آن که مصرف متفورمین ممنوع یا تحمل آن برای بیمار دشوار باشد. با این حال، انتخاب دارو در عمل باید براساس عوامل بالینی گوناگون و ویژگی های فردی بیمار (از جمله میزان احتمال بروز عوارض نامطلوب، شدت افت قند خون، و هزینه درمان) صورت گیرد. تمام دل مشغولی پزشک باید کنترل کامل قند خون با هر دارو یا رژیم درمانی ممکن و مناسب برای بیمار باشد.

### درمان ترکیبی

باتوجه به ضایعات پاتوفیزیولوژیک متعدد در بیماری دیابت نوع ۲، درمان ترکیبی یک رویکرد قابل قبول و منطقی برای کنترل و درمان بیماری به نظر می رسد. "مطالعه آینده نگر بیماری دیابت در انگلستان" این نکته را به وضوح نشان داد که دیابت نوع ۲ یک بیماری پیشرونده است؛ مثلاً پس از سه سال تنها ۵۰٪ از بیماران تنها با یک دارو به قدر کافی کنترل می شوند، و پس از گذشت ۹ سال این درصد به ۲۵٪ تنزل می کند (۱۳۹).

در همه کارآزمایی های بالینی، که یک داروی خوراکی به داروهای دیگر افزوده شده، کاهش بیشتری در سطح HbA<sub>1c</sub> مشاهده شده؛ ولی به جز در چند مورد استثنایی، سطح HbA<sub>1c</sub> با افزودن یک دارو در مقایسه با دارونما چندان تفاوتی را نشان نمی داد. معمول ترین ترکیبات دارویی عبارتند از سولفونیل اوره و تiazولیدین دیون ها، و سولفونیل اوره و متفورمین و تiazولیدین دیون ها. در مطالعاتی که با دارونما کنترل شده اند (placebo-controlled)، درمان های دارویی (معمولاً سولفونیل اوره، متفورمین، و تiazولیدین دیون ها) سطح قند خون را بهبود داده، ولی رسماً از سوی FDA پذیرفته نشده اند. از آن جا که هدف اصلی در تمام درمان ها کاهش سطح HbA<sub>1c</sub> است، ممکن است ترکیب دقیق داروها آن قدر اهمیت نداشته باشد که سطح قند خون حاصل از کاربرد آن ها. هیچ دلیلی در دست نداریم، که تصور کنیم یک ترکیب خاص در کاهش سطح قند خون یا پیشگیری از عوارض بیماری موثرتر از دیگران است؛ لذا همان معیارهای مربوط به بیماران که در تصمیم گیری ها پیرامون تک درمانی کاربرد دارند، در رژیم های ترکیبی نیز صادق اند. با این حال، در "مطالعه آینده نگر بیماری دیابت در انگلستان" گروهی از بیماران که با سولفونیل اوره ها به کنترل قابل قبولی دست نیافتند، به صورت تصادفی متفورمین نیز دریافت کردند. نتایج حاصل از این مطالعه قدری غیرمنتظره بود، چرا که درمان ترکیبی با ۹۶٪ افزایش مرگ و میر مرتبط با بیماری دیابت همراه بود. پژوهشگران یک تحلیل اییدمیولوژیک بر روی تمام افرادی که درمان ترکیبی دریافت کرده بودند انجام دادند، و در مجموع هیچ افزایشی در میزان خطر بروز عوارض در آن ها مشاهده نشد. از آن جا که از نظر بیولوژیک هیچ آثار نامطلوبی برای چنین درمان ترکیبی متداولی قابل تصور نیست، کنار گذاشتن آن توصیه نمی شود؛ در واقع، یک ترکیب ثابت شامل glyburide و متفورمین نیز اخیراً رایج شده است. درمان با ترکیبی از داروها در ۲ یا ۳ دسته دارویی که مکانیسم های متفاوتی دارند، موجب کنترل بهتر قند خون نمی شود. ولی با این کار، می توانیم در مجموع و در برخی از موارد از میزان مصرف مورد نیاز دارو کاسته و بدین ترتیب و در نهایت با عوارض دارویی کمتری مواجه شویم. اگر نتوانستیم تنها با داروهای خوراکی قند خون را کنترل کنیم، نباید در استفاده از انسولین به تنهایی یا همراه با سایر داروها تردید کنیم. روش اخیر قابل قبول تر است، چرا که در این صورت کنترل قند خون بهتر، و دوز انسولین در مقایسه با مواردی که از انسولین به تنهایی استفاده می کنیم کمتر خواهد بود (۱۴۶-۱۴۰).



## نتیجه

دیابت نوع ۲ بیماری پیچیده ای است، که دشواری های بسیاری را از نظر بهداشتی و اقتصادی موجب می شود. حفظ سطح قند خون در حدود نزدیک به طبیعی، از خطر بروز عوارض بیماری می کاهد، و از این رو یک هدف مهم در استراتژی درمان بیماری دیابت به شمار می رود. طی چند سال اخیر داروهای متعددی برای کاهش دادن سطح قند خون وارد بازار شده اند، که هر یک طرز عمل مختص به خود را دارند. این داروها از کارایی یکسانی در کاهش غلظت گلوکز سرم و HbA<sub>1c</sub> برخوردارند؛ به استثنای مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز و nateglinide (که به نظر می رسد از قدرت اثر کمتری برخوردارند) تنها سولفونیل اوره ها و متفورمین از عوارض میکروواسکولر بیماری دیابت می کاهند؛ و متفورمین به علاوه دارای آثار سودمندی نیز بر عوارض ماکروواسکولر بیماری است.

با این حال، از آن جا که همه این دارو ها قند خون را کاهش می دهند، احتمالاً به همین اندازه نیز دارای آثار مثبت بر عوارض میکروواسکولر بیماری دیابت هستند؛ ولی تاثیرشان بر عوارض ماکروواسکولر بیماری چندان روشن نیست. انتخاب یک داروی ضد دیابت مناسب براساس چندین عامل صورت می گیرد. هر دسته دارویی عوارض نامطوب مخصوص به خود را دارد، و تذکرات مربوط به رعایت جوانب احتیاط به بیمار در هر مورد خاص ممکن است با موارد دیگر تفاوت داشته باشند. محبوبیت داروهای حساس کننده بافت ها به انسولین (بیشتر متفورمین و تiazolidinediones) رو به افزایش است، چراکه این داروها با خطر افت قند خون (که معمولاً در درمان با محرک های ترشح انسولین همواره موجب نگرانی است) همراه نیستند. از این رو، می توان بیمارانی را که هم اکنون سطح قند خون شان در حدود طبیعی است، با این داروها درمان نمود. بیشتر بیماران با پیشرفت بیماری شان نیاز به درمان های ترکیبی پیدا خواهند کرد.

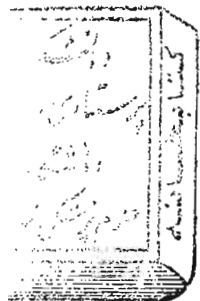
## درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با داروهای خوراکی

### کاربردهای بالینی

داروهای خوراکی ستون فقرات درمان دارویی بیماری دیابت نوع ۲ به شمار می روند. در حال حاضر پزشکان داروهای زیادی را در اختیار دارند که می توانند از بین آن ها انتخاب کنند، اما هرچه تعداد گزینه ها بیشتر باشد تصمیم گیری نیز دشوارتر و پیچیده تر خواهد بود. بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت هم زمان دچار بیماری های دیگری نیز هستند و بیشتر آن ها برای رسیدن به سطح مطلوبی از قند خون به بیش از یک دارو نیازمندند. در این مقاله، به چند رویکرد دارویی در درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در ۴ موقعیت بالینی برپایه اصول پزشکی مبتنی بر شواهد می پردازیم. همچنین به برخی دشواری ها در انتخاب بهترین رژیم درمان دارویی، در هر مورد و هر بیمار به تنهایی و به صورت فردی، نیز نظر داریم. به علاوه، لازم است پزشکان به این نکته نیز توجه داشته باشند که بیماری دیابت نوع ۲ چندین سیستم را به طور هم زمان درگیر می سازد، لذا مراقبت از بیماران نیز باید به همین نحو و به صورت درگیر کردن چندین تخصص پزشکی و غیر پزشکی باشد؛ از جمله و مهم تر از همه آموزش و مشاوره مداوم، برای آن که بیماران بتوانند به نحو موثری خود بیماری شان را کنترل کنند. سرانجام، توجه به آنچه که خود بیمار بدان علاقه دارد یا آن را ترجیح می دهد، جزء اساسی وجدایی ناپذیر هر روند تصمیم گیری است که لازم است با آگاهی کامل بیمار پیرامون نحوه درمان دارویی بیماری دیابت صورت گیرد در حال حاضر، چندین رهنمود عملی بالینی برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در اختیار داریم. همگان بر این باورند که سطح HbA<sub>1c</sub> باید در حدی کمتر از ۷٪ حفظ شود، و لااقل یکی از سازمان ها هدف را ۶/۵٪ در نظر گرفته است. با وجود تعداد زیاد داروهایی که در اختیار داریم و می توانیم داروی مورد نظر خود را از میان آن ها انتخاب کنیم، به عقیده Inzucchi تنها داروهایی که از کارآزمایی های کنترل شده (randomized controlled) سربلند بیرون آمده اند، عبارتند از انسولین، متفورمین، و سولفونیل اوره ها. دو کارآزمایی بالینی مهم نشان داده اند که کنترل شدیدتر قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، از عوارض میکروواسکولر بیماری می کاهد، لیکن در مورد کاستن از عوارض میکروواسکولر هنوز پرسش هایی مطرح هستند (۱۵۴-۱۴۷).

پزشکان مراقبت های اولیه، با بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ زیاد برخورد می کنند. گرچه این مقاله بیشتر به درمان دارویی بیماری دیابت می پردازد، ولی آموزش، تغذیه، و ورزش از مواردی هستند که توجه بسیاری را به خود می طلبند، بسیار موثرند، و برای همه بیماران توصیه می شوند.

در استفاده از داروهای خوراکی، توصیه ما این است که از بهترین شواهد موجود و رهنمودهای کاملاً پذیرفته شده استفاده کنید. با این حال، تصمیم گیری با دانش کافی و اطلاع کامل بیمار نیز باید همواره مد نظر باشد؛ و در هر مورد لازم است دلایل انتخاب خود را برای وی



تشریح کنیم، نحوه درک و نکات مورد علاقه او را مورد توجه قراردهیم، مضار و منافع احتمالی را در هر مورد به طور مشروح با وی درمیان گذاریم.

بدیهی است که همکاری فعالانه بیمار و پزشک، درمان این بیماری پیچیده و چند چهره را آسان تر می کند (۱۶۰-۱۵۴).

## زمینه بالینی

### بیمار ۱

یک زن ۴۹ ساله نسبتاً چاق (نمایه توده بدنی  $29 \text{ kg/m}^2$ ) از تشنگی زیاد، پلی اوری، و خستگی شاکی است. در تاریخچه خانوادگی وی، مواردی از دیابت در مادر و دو برادر بزرگتر وی ذکر شده است. یک نمونه تصادفی پلازما سطح گلوکز را  $480 \text{ mg/dl}$  ( $26/6 \text{ mmol/L}$ ) نشان داده است. الکترولیت های سرم و شکاف آنیونی، در حدود طبیعی هستند.

این بیمار دارای معیارهای "انجمن دیابت امریکا" برای ابتلا به بیماری دیابت است. با توجه به علائم و قند خون بالای وی، این سؤال مطرح می شود که لازم است درمان را با یک داروی خوراکی شروع کنیم یا با انسولین. در این مورد، رهنمودهای چندان روشنی وجود ندارند نکته ای که بر تصمیم گیری پیرامون شروع درمان با انسولین یا داروی خوراکی تأثیر گذار است، توکسیته گلوکز است. مقادیر بالای گلوکز برای سلول های بتای پانکراس سمی است، و ترشح آن ها را حتی با وجود کمبود نسبی انسولین مختل می سازد. شروع درمان با انسولین گرچه با کارآزمایی های کنترل شده (randomized controlled) مورد بررسی قرارنگرفته، ولی به عقیده بسیاری قند خون را سریعاً کنترل می کند. کارکرد سلول های بتا را به وضع طبیعی باز می گرداند و علاوه بر همه این ها موجب پاسخ های بهتر و مناسب تر به داروهای خوراکی در آینده خواهد شد. به علاوه، دوز انسولین را می توان به سرعت تنظیم کرد، و به این ترتیب موارد افزایش قند خون و علائم همراه آن را نیز با سرعت و سهولت بیشتری مهار نمود. پس از آن که به حد ثابتی از غلظت گلوکز درخون رسیدیم، می توانیم داروی خوراکی را برای بیمار شروع کنیم. اما درمان با انسولین نیازمند آموزش بیمار پیرامون نحوه صحیح تزریق و استفاده از گلوکزسنج های خانگی، و آشنایی با علائم و طرز درمان افت قند خون است. در صورت امکان، حضور یک پرستار آموزش دیده درمورد بیماران مبتلا به دیابت، می تواند بسیار سودمند باشد. همچنین برای تصمیم گیری پیرامون شروع درمان با انسولین، کاملاً ضروری است که از نحوه درک و خواسته های بیمار خویش اطلاع کاملی داشته باشیم. اگر بخواهیم از همان ابتدا از داروهای خوراکی استفاده کنیم، بیشتر سولفونیل اوره ها یا متفورمین را توصیه می کنند؛ ولی اگر بیمار قدری چاق باشد بهتر است با متفورمین شروع کنیم، چرا که وزن را کاهش می دهد و به علاوه به همان اندازه سولفونیل اوره ها یا تiazolidinedione ها در پایین آوردن غلظت HbA1c موثر است. و بالاخره با در نظر گرفتن میزان افت قند خون، ممکن است در نهایت برای کنترل مطلوب آن استفاده همزمان از دو دارو لازم شود (۱۶۵-۱۶۱).

### بیمار ۲

یک بیمار ۵۷ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲، مدت ۹ سال است که تحت درمان با داروهای خوراکی بوده، و در حال حاضر نیز روزانه ۱۰ میلی گرم glyburide دریافت می کند. یک هفته قبل، سطح هموگلوبین A1c وی ۸/۵٪ بود. به نظر شما بیمار باید متفورمین هم دریافت کند، ولی خود بیمار می خواهد بداند که به چه دلیل نباید دوز داروی خود را اضافه کند؛ چرا که هموگلوبین A1c بیمار همواره با این دارو به خوبی کنترل شده، و نیز اطلاع دارد که این مقدار از دارو تنها نیمی از حداکثر دوز آن است.

گرچه روزانه تا ۲۰ میلی گرم glybride و تا ۴۰ میلی گرم glipizide پذیرفته شده و می توان به همین مقدار به بیمار تجویز نمود، ولی اطلاعات موجود به وضوح نشان می دهد که در دوزهای بالاتر از ۱۰ تا ۱۲ میلی گرم، نتایج ناچیزی افزون بر آنچه که تاکنون به دست آورده ایم، حاصل می شوند. به علاوه، میزان شکست در درمان با سولفونیل اوره ها سالانه ۵٪ است، و این بیمار نیز تا این لحظه ۹ سال است که glybride دریافت کرده، از این رو افزایش دوز دارو به احتمال زیاد کمک چندانی به او نخواهد کرد. همین طور، استفاده از یک داروی دیگر مثل متفورمین، تiazolidinedione ها، یا meglitinide یا هر داروی محرک ترشح انسولین دیگر، احتمالاً با توجه به دوره طولانی بیماریش موجب نخواهند شد که قند خون وی به حد کافی کنترل شود؛ لذا باید به فکر داروی دیگری بود. در "مطالعه آینده نگر بیماری دیابت در انگلستان" و کارآزمایی های دیگر مشخص شده که افزودن متفورمین به سولفونیل اوره سطح HbA1c را کاهش می دهد. با این حال، "مطالعه آینده نگر بیماری دیابت در انگلستان" افزایش غیرمنتظره ای در مرگ و میر مرتبط با بیماری دیابت که بدین نحوه درمان شده را نشان داد؛ گرچه تحلیل آماری تمام بیمارانی که با متفورمین درمان شده اند ۱۹٪ کاهش در عوارض ناشی از بیماری دیابت را نشان می دهد.

انتخاب دیگر افزودن یک تiazolidinedione دیون است، ترکیبی که ثابت شده موجب کاهش اساسی در غلظت هموگلوبین A1c می شود. هرچند که هیچ گونه شواهد قطعی موید هیپاتوکسیسیته شدید pioglitazone و rosiglitazone در دست نیست، ولی پایش مکرر آنزیم های کبدی همچون گذشته لازم است، چرا که هیپاتوتوکسیسیته troglitazone قطعی و مسلم است (۱۶۸-۱۶۶).

## بیمار ۳

یک زن ۵۵ ساله حدود ۱۰ سال پیش با تشخیص دیابت تحت درمان قرار گرفت، و هم اکنون روزانه ۲۰ میلی گرم *glipizide* و ۱۰۰۰ میلی گرم متفورمین دو بار در روز دریافت می کند. سطح هموگلوبین  $A_{1c}$  وی،  $8/5$  درصد است. بیمار علاقه ای به استفاده از انسولین ندارد، چرا که بر این باور است که در این صورت تنها یک گام با مرگ فاصله خواهد داشت. انتخاب شما چیست؟ پیش از شروع بحث پیرامون نحوه درمان، لازم است پزشک نخست نگرانی های بیمار در رابطه با درمان انسولین را درک کرده با او به گفتگو بنشیند.

آیا هیچ کدام از داروهای خوراکی می توانند سطح هموگلوبین  $A_{1c}$  را در این بیمار کاهش دهند؟ *acarbose* به دلیل توانایی نسبتاً ناچیزش در پایین آوردن سطح هموگلوبین  $A_{1c}$  انتخاب مناسبی نیست. *meglitinides* محرک های ترشح انسولین هستند، از این رو در بیماری که پیش از این سولفونیل اوره دریافت می کرده موثر نخواهند بود. تنها داروهای مناسب و ممکن *rosiglitazone* و *pioglitazone* هستند، که استفاده از هر دوی آن ها همراه با متفورمین یا سولفونیل اوره ها پذیرفته شده است. در مطالعه ای که اخیراً صورت گرفته، ۴۳٪ بیماران که از درمان توام با سه داروی سولفونیل اوره، متفورمین، و *trogliatone* استفاده می کردند، به سطح مطلوبی از هموگلوبین  $A_{1c}$  (کمتر از ۸٪ در مقایسه با ۶٪ در بیماران که متفورمین و سولفونیل اوره دریافت می کردند) دست یافتند. صرف نظر از نحوه درمان، هدف اصلی درمان در این بیمار نسبتاً جوان همانا کنترل مطلوب قند خون، و هموگلوبین  $A_{1c}$  در حد کمتر از  $6/5$ ٪ است. استفاده از انسولین یک انتخاب معقول، و در عین حال با صرفه تر از افزودن یک تiazولیدین دیون است. در صورتی که *rosiglitazone* و *pioglitazone* به درمان افزوده شود، ممکن است اثر تiazولیدین دیون تا ۴ تا ۱۲ هفته دیگر هم به طور کامل آشکار نشود، ولی سطح هموگلوبین  $A_{1c}$  را باید پس از سه ماه اندازه گرفت. گرچه این بیمار مایل به استفاده از انسولین نیست، ولی در "مطالعه آینده نگر بیماری دیابت در انگلستان" و کارآزمایی *Kumamoto* کنترل بهتر قند خون به کمک انسولین موجب کاهش عوارض میکرووواسکولر شد. اگر به هدف خود در غلظت هموگلوبین  $A_{1c}$  با افزودن یک تiazولیدین دیون دست پیدا نکنیم، آنگاه تنها راه باقی مانده افزودن انسولین به رژیم دارویی بیمار است. بسیاری از بیماران سرانجام به انسولین نیاز پیدا خواهند کرد، مثلاً در "مطالعه آینده نگر بیماری دیابت در انگلستان"، تقریباً ۱۰ درصد بیماران که در ابتدا از داروهای دسته سولفونیل اوره استفاده می کردند، سرانجام ناچار شدند انسولین دریافت کنند. با صحبت کردن با بیمار، ممکن است بتوان بر بی میلی وی برای شروع درمان با انسولین فائق آمد (۱۶۹-۱۷۲).

## بیمار ۴

یک مرد ۷۲ ساله با سابقه فشار خون بالا، انفارکتوس میوکارد، و نارسایی کلاس II در طبقه بندی انجمن قلب نیویورک، به منظور پیگیری معمول وضعیت سلامتی خویش به درمانگاه مراجعه می کند. ۶ ماه قبل، در آخرین ویزیت، سطح قند خون تصادفی بیمار  $180 \text{ mg/dl}$  ( $10 \text{ mmol/L}$ ) بود. به دنبال آن سطح قند ناشتای بیمار اندازه گیری نشد، ولی به وی توصیه شد که ورزش را کم و از رژیم مناسب استفاده کند. اکنون بیمار از پلی اوروی و تشنگی مداوم، لاقط طی دو ماه اخیر، شاکمی است. قند خون تصادفی بیمار در مطب شما،  $260 \text{ mg/dl}$  ( $14/4 \text{ mmol/L}$ ) است. شش ماه قبل، سطح کراتینین وی  $1/7 \text{ mg/dl}$  ( $129/63 \mu \text{mol/L}$ ) بود. وزن بیمار،  $82/3$  کیلوگرم است. بیمار هم اکنون اسپرونولاکتون و فوروزماید برای فشار خون بالا، و یک *angiotensin converting inhibitor* برای نارسایی قلبی مصرف می کند. انتخاب های درمانی شما کدامند؟

گرچه اندازه گیری سطح قند خون ناشتا و هموگلوبین  $A_{1c}$  پایه مفید است، ولی در هر حال بیمار هم اکنون نیز دارای علائم آشکار دیابت است؛ لذا درمان وی ضرورت تام دارد. گرچه به نظر می رسد رژیم غذایی و شیوه زندگی مناسب نتوانسته اند به کنترل قند خون بیمار کمک کنند، ولی این چیزی از لزوم و اهمیت آن ها نمی کاهد، و لازم است که باز هم روی آن ها تاکید کرد. شواهدی وجود دارند، حاکی از آن که مشاوره با متخصص تغذیه یا مربی بیماری دیابت، می تواند کمک شایانی به بهبود کنترل قند خون بیمار کند. در مورد درمان دارویی باید نکاتی را در این بیمار دیابتی مسن در نظر داشت. نخست آن که سطح مطلوب هموگلوبین  $A_{1c}$  در این بیمار چقدر باید باشد؟ هنوز در مورد بیماران مسن اطلاعات چندانی در دست نداریم، ولی در چندین مطالعه نشان داده شده که سطوح پائین تر هموگلوبین  $A_{1c}$  بیماران در هر گروه سنی، به ویژه بیماران قلبی-عروقی، با هزینه های کمتری همراهند، و کنترل بهتر دیابت کیفیت بهتری به زندگی این گروه از بیماران می بخشد.

ثانیا، داروهای خوراکی مناسب برای این بیمار کدامند؟ باتوجه به بیماری قلبی-عروقی زمینه ای متفورمین داروی ایده آل به شمار می رود ولی نارسایی قلبی و سطح بالای کراتینین سرم جزء موارد منع مطلق مصرف به حساب می آیند. داروهای دیگری که قند خون را کاهش می دهند عبارتند از سولفونیل اوره ها، محرک های سریع الاثر ترشح انسولین، و یا یک تiazولیدین دیون. یک نگرانی جدی در شروع درمان با سولفونیل اوره ها در بیماران مسن خطر افت قند خون است، که می تواند به دلیل نیمه عمر طولانی داروهای نسل دوم عمیق و طولانی شود. در صورتی که از یک سولفونیل اوره طولانی اثر استفاده می کنید، باید از پائین ترین دوز ممکن (مثلاً  $2/5$  میلی گرم *glipizide*) شروع کنید، و به خوبی پیرامون واکنش های افت قند خون و درمان آن ها به بیمار آموزش دهید (۱۷۲-۱۸۰).

نارسایی ملایم کلیوی نیز، بیمار را در معرض خطر هیپوگلیسمی قرار می دهد. چنانچه نگرانی جدی در مورد بیماری های زمینه ای احتمالی دیگر نیز داریم (مثلاً این که بیمار جداً در معرض خطر سقوط از بلندی قرار دارد، یا تنها زندگی می کند)، بهتر است استفاده از یک محرک سریع الاثر ترشح انسولین هنگام صرف غذا را توصیه کنیم. تنها اشکال این است، که ناچاریم دوز داروها را به دفعات تکرار کنیم. بد نیست acarbose را نیز امتحان کنیم، ولی کاهش سطح قند خون با این دارو کمتر از داروهای دیگر است، و به علاوه عوارض گوارشی آن نیز می توانند در این بیمار مسن و مبتلا به نارسایی قلبی مشکل ساز باشند. در ضمن، این دارو نیز باید به دفعات مورد استفاده قرار گیرد. می توان از یک تiazolidinedion دیون استفاده کرد، ولی استفاده از این دارو در بیمار دچار نارسایی قلبی کلاس II باید توأم با احتیاط باشد. کاربرد تiazolidinedion دیون ها به دلیل آن که ممکن است بر حجم پلازما بیافزاید، در بیماران کلاس های II و III قطعاً ممنوع است؛ لذا ممکن است بهترین انتخاب از میان داروهای خوراکی در این بیمار نباشد، و در واقع با خطراتی نیز همراه است، چرا که بیمار هم زمان دچار گرفتاری های دیگری نیز هست. انسولین، علیرغم افزایش اندک قند خون، بهترین انتخاب به عنوان نخستین گام در درمان به حساب می آید. استفاده از این دارو چندین مزیت را در بر دارد، و انعطاف پذیری در رابطه با تعداد دفعات تجویز و اشکال متعدد موجود در بازار این امکان را به پزشک می دهد که نحوه درمان را به دلخواه و با توجه به وضعیت فردی بیمار طراحی کند.

### نتیجه گیری ها

در تصمیم گیری پیرامون نحوه درمان با داروهای خوراکی، توجه به برخی ملاحظات مهم -از جمله قدرت اثر دارو و عوارض ناخواسته آن، شواهد موجود پیرامون کارکرد آن، خواسته ها و تمایلات بیمار، هزینه های درمان، و یا استفاده موثر از درمان های غیر دارویی، مانند رژیم های غذایی و انجام تمرینات ورزشی- بسیار ضروری است. دخالت بیمار در درمان خویش برای کسب موفقیت در کنترل قند خون حائز اهمیت فراوان است، و در تمام انتخاب های درمانی باید بخش بزرگی را اختصاص به گفتگو و مذاکره متقابل بین پزشک و بیمار دهیم. در مورد اکثر بیماران، مهم ترین هدف عبارت است از پایین آوردن سطح هموگلوبین A1C، حتی المقدور تا حدود نزدیک به طبیعی و با کم خطر ترین شیوه ممکن.

### References :

- 1) Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998;21(suppl 3):C11-C14.
- 2) Lindeman RD, Romero LJ, Hundley R, et al. Prevalences of type 2 diabetes, the insulin resistance syndrome, and coronary heart disease in an elderly, biethnic population. *Diabetes Care*. 1998;21:959-966.
- 3) Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22:345-354.
- 4) Herman WH, Eastman RC. The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(suppl 3):C19-C24.
- 5) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
- 6) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the 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;28:103-117.
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
- 8) Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev*. 1998;19:477-490.
- 9) Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329:988-1992.
- 10) Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2000;49:2094-2101.
- 11) Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, et al. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes*. 1997;46:1001-1009.
- 12) Ishikawa M, Pruneda ML, Adams-Huet B, et al. Obesity-independent hyperinsulinemia in nondiabetic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998;47:788-792.
- 13) Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, et al. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 1999;131:27-31.

- 14) Stern M. Natural history of macrovascular disease in type 2 diabetes: role of insulin resistance. *Diabetes Care*. 1999;22(suppl 3):C2-C5.
- 15) Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med*. 1998;105:77S-82S.
- 16) Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism: implications for the development of new therapies. *Diabet Med*. 1997;14(suppl 3):S32-S37.
- 17) Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785-789.
- 18) Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996;97:2859-2865.
- 19) Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:351-356.
- 20) American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24(suppl 1):S33-S43. 21. ACE Consensus Conference on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr Pract*. In press. 22. American Diabetes Association. Translation of the diabetes nutrition recommendations for health care institutions. *Diabetes Care*. 1997;20:106-108.
- 21) Tinker LF, Heins JM, Holler HJ. Commentary and translation: 1994 nutrition recommendations for diabetes: Diabetes Care and Education, a practice group of the American Dietetic Association. *J Am Diet Assoc*. 1994;94:507-511.
- 22) Cohen KL, Harris S. Efficacy of glyburide in diabetics poorly controlled on first-generation oral hypoglycemics. *Diabetes Care*. 1987;10:555-557.
- 23) Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:511-521.
- 24) Doar JW, Thompson ME, Wilde CE, et al. Diet and oral antidiabetic drugs and plasma sugar and insulin levels in patients with maturity-onset diabetes mellitus. *BMJ*. 1976;1:498-500.
- 25) Kolterman OG, Prince MJ, Olefsky JM. Insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus: impact of sulfonylurea agents in vivo and in vitro. *Am J Med*. 1983;74:82-101.
- 26) Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S, et al. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes*. 1984;33:838-845.
- 27) Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:636-641.
- 28) Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, et al. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials: the Glipized Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care*. 1997;20:597-606.
- 29) Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1996;19:1194-1199.
- 30) Kilo C, Meenan A, Bloomgaren Z. Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther*. 1992;14:801-812.
- 31) Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, et al. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther*. 1993;15:1031-1040.
- 32) Carlson RF, Isley WL, Ogrinc FG, et al. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Ther*. 1993;15:788-796.
- 33) Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, et al. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide: glycemic control and insulin secretion during 15 months. *Diabetes Care*. 1994;17:45-49.
- 34) Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glipizide in NIDDM in a double-blind comparative study: Glimepiride/Glyburide Research Group. *Horm Metab Res*. 1996;28:426-429.
- 35) Kitbachi AE, Kaminska E, Fisher JN, et al. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2000;319:143-148.
- 36) Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J*. 1999;20:403-405.
- 37) Henry RR. Type 2 diabetes care: the role of insulin-sensitizing agents and practical implications for cardiovascular disease prevention. *Am J Med*. 1998;105:20S-26S.
- 38) Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:119-124.
- 39) Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes, III: clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971;218:1400-1410.
- 40) Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The crux of the UGDP: spurious results and biologically inappropriate data analysis. *Diabetologia*. 1980;18:179-185.

- 41) Stenman S, Melander A, Groop PH, et al. What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? *Ann Intern Med.* 1993;118:169-172.
- 42) Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574-579.
- 43) Kolata GB. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? *Science.* 1979;203:1094-1096.
- 44) Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333:550-554.
- 45) Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. *Diabetes Care.* 1999;22:33-37.
- 46) Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1998;338:867-872.
- 47) Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;49:2063-2069.
- 48) Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabet Rev.* 1998;6:89-130.
- 49) Yu JG, Kruszynska YT, Mulford MI, et al. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 1999;48:2414-2421.
- 50) DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541-549.
- 51) Dornan T, Heller S, Peck G, et al. Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care.* 1991;14:342-344. 54. Nagi D, Yudkin J. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care.* 1993;16:621-629.
- 52) Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19:64-66.
- 53) Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103:491-497.
- 54) Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med.* 1997;103:483-490.
- 55) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-865.
- 56) Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care.* 1999;22:33-37.
- 57) Tessier D, Maheux P, Khalil A, et al. Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metab Clin Exp.* 1999;48:897-903.
- 58) Campbell IW, Menzies DG, Chalmers J, et al. One year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabete Metab.* 1994;20:394-400.
- 59) Hermann LS. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: a double-blind controlled study. *Diabetes Care.* 1994;17:1100-1109.
- 60) Clarke BF, Campbell IW. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese, maturity-onset diabetics uncontrolled by diet. *BMJ.* 1977;2:1576-1578.
- 61) Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution: BIGPRO Study Group. *Diabetes Care.* 1996;19:920-926.
- 62) Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1344-1350.
- 63) Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med.* 1998;338:265-266.
- 64) Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study: a review. *Diabetes Care.* 1998;21(suppl 3):C35-C38. 68.
- 65) Goke B, Herrmann-Rinke C. The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Res Rev.* 1998;14 Suppl 1:S31-S38.
- 66) Lebowitz HE. [alpha]-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev.* 1998;6:132-145.
- 67) Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care.* 1991;14:732-737.
- 68) Hotta N, Kabuta H, Sano T, et al. Long-term effect of acarbose on glycaemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study. *Diabet Med.* 1993;10:134-138.
- 69) Santeusano F, Ventura MM, Contandini S, et al. Efficacy and safety of two different doses of acarbose in non-insulin-dependent diabetic patients treated by diet alone. *Diabetes Nutr Metab.* 1993;6:147-154.
- 70) Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1994;154:2442-2448.
- 71) Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:928-935.



- 72) Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM: a placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care*. 1995;18:817-824.
- 73) Braun D, Schonherr U, Mitzkat H-J. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind study conducted in general practice. *Endocrinol Metab*. 1996;3:275-280.
- 74) Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, et al. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol*. 1998;35:34-40.
- 75) Johnston PS, Feig PU, Coniff RF, et al. Chronic treatment of African-American type 2 diabetic patients with alpha-glucosidase inhibition. *Diabetes Care*. 1998;21:416-422.
- 76) Scott R, Lintott CJ, Zimmet Campbell L. Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:179-185.
- 77) Hasche H, Mertes G, Bruns C, et al. Effects of acarbose treatment in Type 2 diabetic patients under dietary training: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, 2-year study. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12:277-285.
- 78) Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, et al. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1995;98:443-451.
- 79) Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients: the Essen Study. *Diabetes Care*. 1994;17:561-566.
- 80) Segal P, Feig PU, Scherthaner G, et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care*. 1997;20:687-691.
- 81) Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, et al. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17:20-29.
- 82) Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes*. 1987;36:689-692.
- 83) Murphy EJ, Davern TJ, Shakil AO, et al. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure: Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci*. 2000;45:549-553.
- 84) Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med*. 2001;52:239-257.
- 85) Frias JP, Yu JG, Kruszynska YT, et al. Metabolic effects of troglitazone therapy in type 2 diabetic, obese, and lean normal subjects. *Diabetes Care*. 2000;23:64-69.
- 86) Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*. 1994;331:1188-1193.
- 87) Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1998;128:176-185.
- 88) Petersen KF, Krssak M, Inzucchi S, Cline GW, Dufour S, Shulman GI. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:827-831.
- 89) Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest*. 2000;106:1221-1228. 93. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307-312.
- 90) Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, et al. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest*. 1997;100:530-537.
- 91) Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Response of pancreatic beta-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:782-788.
- 92) Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, et al. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats: rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes*. 2001;50:1021-1029.
- 93) Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia*. 1996;39:701-709.
- 94) Fonseca VA, Valiquett TR, Huang SM, et al, Whitcomb RW. Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled study: the Troglitazone Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3169-3176.
- 95) Phillips LS, Grunberger G, Miller E, et al. The Rosiglitazone Clinical Trials Study Group: once- and twice-dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:308-315.
- 96) Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, et al. The Rosiglitazone Clinical Trials Study Group: rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:280-288.
- 97) Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study: the Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1605-1611.
- 98) Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1998;338:867-872.



- 99) Kirk JK, Pearce KA, Michielutte R, et al. Troglitazone or metformin in combination with sulfonylureas for patients with type 2 diabetes? *J Fam Pract.* 1999;48:879-882.
- 100) Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, et al. Troglitazone in combination with sulfonylureas restores glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Troglitazone Study Group. *Diabetes Care.* 1998;21:1462-1469.
- 101) Imano E, Kanda T, Nakatani Y, et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1998;21:2135-2139.
- 102) Ginsberg H, Plutsky J, Sobel BE. A review of metabolic and cardiovascular effects of oral antidiabetic agents: beyond glucose-level lowering. *J Cardiovasc Risk.* 1999;6:337-346.
- 103) Campbell IW. Antidiabetic drugs present and future: will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? *Drugs.* 2000;60:1017-1028.
- 104) Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001;134:61-71.
- 105) Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:1695-1702. 11
- 106) Tack CJ, Smits P, Demacker PN, et al. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care.* 1998;21:796-799.
- 107) Sunayama S, Watanabe Y, Ohmura H, et al. Effects of troglitazone on atherogenic lipoprotein phenotype in coronary patients with insulin resistance. *Atherosclerosis.* 1999;146:187-193. 112. Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P, Wilson MF. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension.* 1999;34:83-88. 113. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes.* 2000;49:633-639. 114. Kotchen TA, Zhang HY, Reddy S, Hoffmann RG. Effect of pioglitazone on vascular reactivity in vivo and in vitro. *Am J Physiol.* 1996;270(suppl 3, pt 2):R660-R666.
- 108) Hsueh WA, Jackson S, Law RE, et al. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma: a new approach to the macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:392-397. 116. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:365-371.
- 109) Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1818-1820.
- 110) Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3452-3456.
- 111) Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1529-1535.
- 112) Gegich CG, Altheimer MD. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice. *Endocr Pract.* 2001;7:162-169.
- 113) Kelly IE, Han TS, Walsh K, et al. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:288-293.
- 114) Perfetti R, Ahmad A. Novel sulfonylurea and non-sulfonylurea drugs to promote the secretion of insulin. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:218-223.
- 115) Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, et al. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care.* 2000;23:349-353.
- 116) Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(suppl 3):S21-S31.
- 117) Keilson L, Mather S, Walter YH, et al. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1081-1086.
- 118) Jovanovic L, Dailey G III, Huang WC, et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:49-57.
- 119) Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1897-1903.
- 120) Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, et al. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care.* 2000;23:202-207.
- 121) Marbury T, Huang WC, Strange P, et al. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:155-166.
- 122) Landgraf R, Bilo HJ, Muller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharm.* 1999;55:165-171.
- 123) Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes: Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:463-477.

- 124) Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:119-124.
- 125) Raskin P, Jovanovic L, Berger S, et al. Repaglinide/troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:979-983.
- 126) Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1660-1665.
- 127) Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104:787-794.
- 128) Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr*. 2001;131:354S-360S.
- 129) Pigeon J, Giacca A, Ostenson CG, et al. Normal hepatic insulin sensitivity in lean, mild noninsulin-dependent diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3702-3708.
- 130) Kuzuya T, Kosaka K, Akanuma Y, et al. Baseline factors affecting the efficacy of troglitazone on plasma glucose in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;41:121-129.
- 131) Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. and the UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 1999;281:2005-2012.
- 132) Erle G, Lovise S, Stocchiero C, et al. A comparison of preconstituted, fixed combinations of low-dose glyburide plus metformin versus high-dose glyburide alone in the treatment of type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 1999;36:61-65.
- 133) Costa B, Pinol C. Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated to imminent sulfonylurea failure: a randomized-multicentric trial in primary health-care: Diabetes and Acarbose Research Group. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;38:33-40.
- 134) Rosenstock J, Brown A, Fischer J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:2050-2055.
- 135) Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, et al. The effectiveness, safety and epidemiology of the use of acarbose in the treatment of patients with type II diabetes mellitus: a model of medicine-based evidence. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;43:179-185.
- 136) Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care*. 1999;22:960-964.
- 137) Willms B, Ruge D. Comparison of acarbose and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study. *Diabet Med*. 1999;16:755-761.
- 138) Standl E, Schernthaner G, Rybka J. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51:205-213.
- 139) Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T. Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphylurea therapy alone. *Diabet Med*. 1996;13:365-370.
- 140) Buysschaert M, Bobbioni E, Starkie M. Troglitazone in combination with sulphonylurea improves glycaemic control in type 2 diabetic patients inadequately controlled by sulphonylurea therapy alone: Troglitazone Study Group. *Diabet Med*. 1999;16:147-153.
- 141) Bando Y, Ushioji Y, Okafuji K. Troglitazone combination therapy in obese type 2 diabetic patients poorly controlled with alpha-glucosidase inhibitors. *J Int Med Res*. 1999;27:53-64.
- 142) Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study: the Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther*. 2000;22:1395-1409.
- 143) Wolffenbittel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2000;17:40-47.
- 144) Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:737-745.
- 145) Berger M, Jorgens V, Muhlhauser I. Rationale for the use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(suppl 3):C71-C75.
- 146) Buse J. Combining insulin and oral agents. *Am J Med*. 2000;108(suppl 6):23S-32S.
- 147) American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24(suppl 1):S33-S43.
- 148) American Association of Clinical Endocrinologists. The AACE medical guidelines for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2000;6:1-5.
- 149) Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Bloomington, Minn: Institute for Clinical Systems Improvement; 2000. *ICSI guideline GOH07*.

- 150) Inzucchi S. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002;287:360-372.
- 151) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-117.
- 152) UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
- 153) UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-865.
- 154) Griffin S, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance for people with diabetes mellitus [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: *Cochrane Library, Update Software; 2000;issue 4*.
- 155) Norris SL, Engelgau MM, Venkat Narayan KMV. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:561-587.
- 156) Braddock CH, Edwards KA, Hasenberg NM, et al. Informed decision making in outpatient practice. *JAMA*. 1999;282:2313-2320.
- 157) Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, II: how to use an article about therapy or prevention, B: what were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*. 1994;271:59-63.
- 158) Deber RB, Kraetschmer N, Irvine J. What role do patients wish to play in treatment decision making? *Arch Intern Med*. 1996;156:1414-1420.
- 159) Wagner EH, Davis C, Schaefer J, et al. A survey of leading chronic disease management programs. *Managed Care Q*. 1999;7:56-66.
- 160) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24(suppl):S5-S20.
- 161) DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 1999;131:281-303.
- 162) Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism. *Diabet Med*. 1997;14(suppl 3):S32-S37.
- 163) Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13:610-630.
- 164) Kayashima T, Yamaguchi K, Konno Y. Effects of early introduction of intensive insulin therapy on the clinical course in non-obese NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:119-125.
- 165) Stenman S, Melander A, Groop PH. What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? *Ann Intern Med*. 1993;118:169-172.
- 166) Hermann LS. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care*. 1994;17:1100-1109.
- 167) Erle G, Lovise S, Stocchiero C, et al. A comparison of preconstituted, fixed combinations of low-dose glyburide plus metformin versus high-dose glyburide alone in the treatment of type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 1999;36:61-65.
- 168) Palumbo PJ. Editorial. *Endocr Pract*. 1998;4:428-429.
- 169) Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1998;24:311-320.
- 170) Yale J-F, Valiquett TR, Ghazzi MN, et al. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin. *Ann Intern Med*. 2001;134:737-745.
- 171) Snoek FJ. Barriers to good glycemic control. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(suppl):S12-S20.
- 172) Maazuca SA, Moorman NH, Wheeler ML, et al. The diabetes education study. *Diabetes Care*. 1986;9:1-10.
- 173) Peyrot M, Rubin RR. Modeling the effects of diabetes education on glycemic control. *Diabetes Educ*. 1994;20:143-148.
- 174) Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*. 1995;95:1009-1017.
- 175) Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG. The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care*. 1997;20:1847-1853.
- 176) Wagner EH, Sandhu N, Newton KM, et al. Effects of glycemic control on healthcare costs and utilization. *JAMA*. 2001;285:182-189.
- 177) Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 1998;280:1490-1496.
- 178) Wandell PE, Tovi J. The quality of life of elderly diabetics. *J Diabetes Complications*. 2000;14:25-30.
- 179) Goddijn PP, Bilo HJ, Feskens EJ, et al. Longitudinal study on glycemic control and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus referred for intensive control. *Diabet Med*. 1999;16:23-30.
- 180) Jennings PE. Oral antihyperglycaemics: considerations in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 1997;10:323-331.

### پرسش ها

۱\_ کدامیک از داروهای زیر درمان انتخابی در افراد دیابتی چاق محسوب می شود؟

- الف- گلی بن کلامید
- ب- متفورمین
- ج- تیازولیدین دیون ها
- د- مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز

۲\_ تمام موارد زیر در پاتوژنز دیابت نقش دارند، بجز:

- الف- گاو کو تو کسپسته
- ب- مقاومت به انسولین
- ج- کاهش نسبی ترشح انسولین
- د- کاهش تولید کبدی گلوکز

۳\_ کدامیک از داروهای خوراکی ضد دیابت در کوتاه مدت قند خون را کاهش می دهد؟

- الف- repaglinide
- ب- rosiglitazone
- ج- متفورمین
- د- glyburide

۴\_ مهمترین عارضه ییگوانیدها کدامست؟

- الف- افت قند خون
- ب- اسیدوز لاکتیک
- ج- افزایش وزن
- د- ادم

۵\_ کدامیک از ترکیبات زیر عوارض قلبی-عروقی کمتری دارد؟

- الف- glimepiride
- ب- glyburide
- ج- tolbutamide
- د- tolazemide

۶\_ کدامیک از داروهای ضد دیابت در درمان تخمدان های پلی کیستیک به کار می روند؟

- الف- acarbose
- ب- glyburide
- ج- metformin
- د- glipizide

۷\_ تمام موارد در مورد ترکیبات تیازولیدین دیون صحیح است، بجز:

- الف- فشار خون را افزایش می دهد
- ب- فیبرینولیز را افزایش می دهد
- ج- انسولین سرم را کاهش می دهد
- د- غلظت HDL را افزایش می دهد

۸\_ کدامیک از عوارض زیر در درمان با ترکیبات سولفونیل اوره رخ می دهد؟

- الف- افزایش وزن
- ب- اسهال
- ج- نارسایی سلول های کبدی
- د- دردهای شکمی

۹\_ مصرف متفورمین در تمام موارد زیر ممنوع است، بجز:

- الف- نارسایی قلبی
- ب- مصرف مواد حاجب رادیولوژیک
- ج- نارسایی کلیوی
- د- سندرم روده تحریک پذیر

۱۰\_ در تک درمانی کدامیک از داروهای زیر اثر کمتری دارد؟

- الف- سولفونیل اوره ها
- ب- تiazolidin دیون
- ج- مهار کننده های آلفاگلوکوزیداز
- د- بیگوانید ها

۱۱\_ تمام موارد زیر در سندرم مقاومت به انسولین دیده می شود، بجز:

- الف- دیس لیپیدمی
- ب- اختلال در فیبرینولیز
- ج- افت فشار خون
- د- هیپرپورسمی

۱۲\_ در مورد مکانیسم اثر سولفونیل اوره ها تمام موارد زیر صحیح است بجز :

- الف- باعث بسته شدن کانال های پتاسیمی غشاء سلول می شوند
- ب- ورود کلسیم به درون سلول بتا را تسهیل می کنند
- ج- سبب کاهش ترشح انسولین می شوند
- د- سبب پلاریزه شدن غشاء سلول بتا می شوند

۱۳\_ کدامیک از داروهای خوراکی ضد دیابت زیر اختصاصا سبب تأخیر در جذب گلوکز می شوند؟

- الف- metformin
- ب- تiazolidin دیون ها
- ج- repaglinide
- د- مهار کننده های آلفاگلوکوزیداز

۱۴\_ در تک درمانی کدام دارو کارایی کمتری دارد؟

- الف- سولفونیل اوره
- ب- nateglinde
- ج- متفورمین
- د- تiazolidin دیون

۱۵\_ کدامیک از داروهای زیر جزء تیازولیدین دیون ها است؟

الف- nateglinide

ب- pioglitazone

ج- repaglinide

د- glimepiride

۱۶\_ کدامیک از ترکیبات سولفونیل اوره با عوارض قلبی \_ عروقی کمتری همراه هستند؟

الف- glimepiride

ب- تولیوتامید

ج- استوهگزامید

د- glipizide

۱۷\_ کدامیک از داروهای زیر به دلیل عوارض کبدی از بازار حذف شده اند؟

الف- متفورمین

ب- فنفورمین

ج- glipizide

د- troglitazone

۱۸\_ در درمان دیابت نوع ۲ تمام موارد صحیح است بجز :

الف- از رژیم غذایی و ورزش می توان استفاده کرد

ب- می توان بیماران را با داروهای مختلف درمان کرد

ج- فقط باید از انسولین در درمان استفاده نمود

د- می توان از تک درمانی استفاده کرد

۱۹\_ گلوکز درمان انتخابی افت قند خون ناشی از کدام داروست؟

الف- آکاربوز

ب- nateglinide

ج- repaglinide

د- متفورمین

۲۰\_ کدامیک از داروهای زیر اثر مشابه سولفونیل اوره ها را دارند؟

الف- مهارکننده های آلفاگلوکزیداز

ب- meglitinide

ج- تیازولیدین دیون ها

د- متفورمین