

C.P.C

گزارش کنفرانس کلبینیکال پاتولوژی

بیمارستان امام خمینی

(۷۰،۳،۱)

\* بحث پاتولوژی: آقای دکتر جمالی \*

\* بحث بالینی: آقای دکتر دریانی \*

\* \* \* بحث جراحی: آقای دکتر میرشریفی \* \* \*

\* \* \* بحث جراحی: آقای دکتر میرشریفی \* \* \*

## معرفی بیمار:

بیمار شدت پیدا می کند. در این مدت بیمار کاهش وزن، بمقدار نامعلومی داشته است. بیمار بتدریج بی اشتها شده و در ۱۰ روز اخیر دچار بیروست شدید گشته است و ضعف و بی حالی و سرگیجه و تب به تابلوی بیماری اضافه شده است. یکبار استفراغ بیمار حاوی کرم قرمز رنگ بطول ۵ سانتیمتر بوده است که تحت درمان با داروهای ضد انگلی قرار گرفته است.

بیمار پسر بچه ای ۸ ساله، محصل و اهل نیشابور و ساکن تهران است که به دلیل درد شکمی و استفراغ مراجعه نمود و در این مرکز بستری گردید.

ناراحتی بیمار، از ۴ ماه پیش بصورت دردهای شکمی آغاز گردیده که ماهیت کولیکی داشته، ۳-۴ بار در روز و بطور گهگاهی بوده و درد وی نیمساعت بعد از غذا خوردن تشدید پیدا می کرده است. این درد گاهی همراه با حالت تهوع و استفراغ بوده است و بعد از استفراغ، درد شکمی بیمار کاهش می یافته است. استفراغ های بیمار حاوی غذای خورده شده و صفرآ بود. درد شکمی بیمار کماکان ادامه داشته تا اینکه ۱۰ روز قبل از مراجعه، درد شکمی وی تشدید یافته و استفراغ

ناراحتی بیمار، از ۴ ماه پیش بصورت دردهای شکمی آغاز گردیده که ماهیت کولیکی داشته، ۳-۴ بار در روز و بطور گهگاهی بوده و درد وی نیمساعت بعد از غذا خوردن تشدید پیدا می کرده است. این درد گاهی همراه با حالت تهوع و استفراغ بوده است و بعد از استفراغ، درد شکمی بیمار کاهش می یافته است. استفراغ های بیمار حاوی غذای خورده شده و صفرآ بود. درد شکمی بیمار کماکان ادامه داشته تا اینکه ۱۰ روز قبل از مراجعه، درد شکمی وی تشدید یافته و استفراغ

در معاینه کودک کاشکتیک و شدیداً بی حال به نظر می رسید و گاهی از درد شکم به خود می پیچید.

درد شکمی بیمار کماکان ادامه داشته تا اینکه ۱۰ روز قبل از مراجعه، درد شکمی وی تشدید یافته و استفراغ

- متخصص گوارش - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- • متخصص جراحی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- • • متخصص آسیب شناسی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- • • • • ریزیدنت داخلی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

نتایج آزمایشاتی که از بیمار بعمل آمده شرح زیر است.

<u>CBC</u>	
$P=82\%$	
$L=10\%$	
$M=8\%$	
$Hb=11.8$ , $Hct=34\%$	
$MCV=97$ , $MCH=33$ , $MCHC=37$	
$Platelete=550.000$	$ESR=36$ (اول)
$Na=126$	$K=5$
$B.S.=162$	$BUN=7$
$Creatinin=0/6$	$PT=12"$ (100%)
$U/A,U/c=$ نرمال	

علامت حیاتی در بلبو ورود به شرح زیر بوده است:

$BP=100/60mm.Hg$
$T=37.8\text{ }^{\circ}C$
$RR=25/min$
$PR=100/min$
$Wt=14kg$
$Ht=109cm$
$Hc=49cm$

ملتمحه pale بود و ساب-ایکتر وجود نداشت. در معاینه ENT نکته پاتولوژیکی وجود نداشت. JVP نرمال، تیرویید بزرگ نبود و تراشه در خط وسط بود.

در معاینه قلب و تاکی کاردی ورسوفل سیستریک 1/4 در آپکس بلبون انتشار به کانون‌های دیگر وجود داشت.

در معاینه ریتمین نکته پاتولوژیکی مشهود نبود. در نگاه شکم آسیمتريك بود و برجستگی در اپیگاستر و ساب کویستال چپ وجود نداشت.

در لمس عمق توده ای حدود نامشخص به ابعاد 5\*0 سانتیمتر و تندتر و با قوام متوسط و متحرک که با نفس چابجا نمی شد و در ناحیه اپیگاستر و ساب کویستال چپ قابل لمس بود و در سمع آن bruit وجود نداشت و کبید و طحال بزرگ نبود.

B.S در حد طبیعی بود و آسیت و کولترال وجود نداشت. در معاینه رکتال، آمپول رکتوم خالی بود. در معاینه اندام‌ها، آتروفی عضلات مشهود بود و کلایینگ و سیانوز انتهاها وجود نداشت.

معاینه عصبی در حد طبیعی بود.

در آزمایش مدفوعی که ۲ ماه پیش انجام شده بود در سه نوبت از نظر انگل منفی بوده است.

رادیوگرافی قفسه صدري: طبیعی

عکس ایستاده شکم: طبیعی

باريوم انما: مسئله‌ای وجود ندارد

در تزریق کنتراست از طریق N.G tube اتساع قسمت

دوم و سوم دئودنوم مشهود بود. و ماده حاجب از این

ناحیه عبور ننموده است. يك defect در این ناحیه بنظر

می‌رسید وجود داشته باشد.

در معاینه ای که روز دوم بستری انجام شد توده

شکمی از بین رفته بود ولی بیمار از درد شکمی همچنان

شکایت داشت ولی درد وی بصورت دائمی شده بود.

### آقای دکتر دریانی:

با عرض سلام .

بیمار پسر بچه ۸ ساله‌ای است که تا چهار ماه قبل هیچ مشکلی نداشته و از آن زمان دچار دردهای شکمی با ماهیت کولیکی می‌گردد. درد شکم بیمار با خوردن غذا تشدید پیدا می‌کند و با استفراغ برطرف می‌شده است. استفراغ وی حاوی مواد غذایی و صفرا بوده و مواد مدفوعی (فکالریید) نداشته است. درد شکمی وی ادامه یافته تا اینکه از ۱۰ روز قبل علائم بیمار تشدید پیدا می‌کند و به این مرکز مراجعه می‌نماید. در زمان تشدید درد شکمی توده‌ای با حدود نامشخص در ناحیه اپی گاستر و زیردنده‌ای (ساب کوستال) چپ ظاهر شده ولی روز بعد خودبخود این توده از بین رفته و حتی در سونوگرافی نیز اثری از این توده مشهود نبوده است و بالاخره مسئله ۱۰ روز اخیر بیمار، که با تابلوی بیوست شدید، تب، حساسیت عمومی شکم (تندرنس ژنرالیزه) و لکوسیتوز همراه بوده است. درد شکم بیمار با خوردن غذا تشدید و با استفراغ برطرف می‌شده است و وجود توده‌ای که گاه به‌گاه ظاهر می‌شده و از بین می‌رفته است با توجه به نکات فوق انسداد ناکامل (پاراشیل) در لوله گوارشی مطرح است و با در نظر گرفتن حمله‌های متعدد درد شکمی، استفراغ‌های حاوی صفرا بدون مدفوع و عدم اتساع (دایستاسیون) مسئله انسداد در قسمتهای فوقانی روده باریک مطرح است و در گزارش رادیوگرافی روده به طریقه Enteroclysis نیز انسداد در انتهای قسمت سوم اثنی عشر مطرح می‌باشد. انسداد بیمار ابتدا ناکامل بوده و در اواخر به صورت کامل در می‌آید و با وجود توده لمس شده در شکم و محور این توده روز بعد از بستری Intussusception در رأس تشخیص‌ها مطرح است.

جدول شماره ۱ مشخصات انسداد روده باریک در

قسمتهای فوقانی (پروگزیمال) و تحتانی (دیستال) را

نتایج آزمایشات روز دوم بستری شرح زیر است:

<u>CBC</u>	
P=94%	
WBC=18000	L=4%
	B=2%
Hb=8.9,	Hct=27%
Na=134	K=4.5
FBS=88	Blood.Urea=17
PT=14"(70%)	PPD=Neg
<u>ABG</u>	
PH=7.51	PCO2=34mmHg
HCO3= 27mmol/lit	PO2=95mmHg
O2.Sat=98%	

در سونوگرافی شکم کبد، طحال، و ریتین طبیعی است ناحیه پارآورتیک و مزاتریک نرمال است و در لگن نیز ضایعه‌ای دیده نشد. آسیت خفیف در لابلای لوپ‌ها روده‌ای وجود داشت.

در روز چهارم بستری بیمار بدلیل بدی حال عمومی، تب، تندرنس ژنرالیزه و ریباند، گاردینگ، استفراغ‌های مکرر و عدم دفع گاز و مدفوع و وجود B.S به طور اورژانس تحت عمل جراحی قرار گرفت،

حال عمومی بیمار بعد از جراحی، بتدریج بهبود یافت و در نهایت با حال عمومی خوب از بیمارستان مرخص گردید.

و اما در مورد این علل بحث می‌شود:

انگل‌ها: در بین آنان از آسکاریس باید نام برد خصوصاً که در بیمار مورد نظر ما یکبار استفراغ حاوی آسکاریس بوده است.

طبق آمار، حدود ۱۰ تا ۱۵٪ موارد اورژانس شکمی در بچه های ۴ تا ۸ ساله در آفریقای جنوبی ناشی از آسکاریس بوده است. در مملکت ما نیز در برخی نواحی شیوع آسکاریس بالا می‌باشد. علاوه بر آسکاریس باید از تنیا، تریکوسفال، و اکسیبور که باعث انسداد می‌شوند نیز نام برد ولی عدم وجود انوزیونیوزی در بیمار، انسداد ناکامل ۴ ماه قبل و نتیجه رادیوگرافی روده باریک که یک Filling Defect را نشان داده و محل انسداد در قسمت فوقانی روده باریک بر علیه این تشخیص است.

سنگهای صفراروی: در مورد سنگهای صفراری باید یادآوری نمود که در حدود ۳٪ تا ۵٪ موارد انسداد روده ناشی از سنگ صفراری است و اغلب این تابلو در زنان میانسال یا مسن‌تر دیده شود. اغلب انسداد در قسمت‌های انتهایی ایلئوم است و در این بیماران ممکن است سابقه حمله‌های کولیکی صفراری وجود داشته باشد ولی در اغلب بیماران چنین سابقه‌ای نمی‌دهند و ضمناً بدلیل وجود سوراخ‌شدگی (فیستول) روده، اغلب برفان وجود ندارد و اغلب سنگها ۲،۵ سانتی متر یا بیشتر قطر دارند. وجود هوا در راههای صفراری در رادیوگرافی از علائم تشخیصی است. بهر حال با توجه به سن بیمار و انسداد در رادیوگرافی روده باریک و عدم وجود هوا در مجاری صفراری این مسئله منتفی می‌شود.

**BEZOAR**: در مورد Bezoar تابلوی کلبینیکی به صورت احساس پری در قسمت‌های فوقانی شکم و حلات تنابنی (پریودیک) تهوع و استفراغ و وجود توده‌ای در لمس شکم می‌باشد، از دیگر علل انسداد در

نشان می‌دهد.

انسداد در قسمتهای تحتانی روده باریک

#### A: low Small Bowel Obstruction

- 1- ONSET LESS ACUTE
- 2- VOMITING PRESENT , LESS PROMINENT
- 3- WOMITING OFTEN FECULENT
- 4- PAIN AT LESS FREQUENT INTERVAL
- 5- DISTENSION NOTICEABLE

انسداد در قسمت فوقانی روده باریک

#### B: HIGH BOWEL OBSTRUCTION

- 1- ONSET ACUTE
- 2- VOMITING PROMINENT
- 3- VOMITING NOT FECULENT
- 4- PAIN AT FREQUENT INTERVAL
- 5- DISTENSION MINIMAL OR ABSENT

بحث خود را از انسداد روده شروع می‌کنیم. بیمار ما احتمالاً انسدادی در روده باریک داشته، حال در مورد علل آن بحث می‌شود. شایعترین علل انسداد روده باریک چسبندگی (Addhision) می‌باشد که معمولاً بعد از جراحی ایجاد می‌شود. و در مراحل بعدی فتق‌ها (هرنی‌ها) و بعد تومورها مطرح می‌گردد.

سوالی در اینجا مطرح می‌شود: انسداد بیمار داخل مجرای روده‌ای (اینترالومینال) یا خارج آن (اکسترالومینال) است؟

در مورد علل انسداد مکانیکی داخل مجرای روده‌ای موارد زیر را می‌توان نام برد .

- ۱- انگل‌ها (پارازیت‌ها) ۲- سنگهای صفراری
- ۳- Bezoar- ۴- اجسام خارجی ۵- تومورها
- ۶- Intussusception

دستگاه گوارش است و به دو شکل Trichobezoar, Phytobezoar دیده می شود.

نوع Phytobezoar که از انواع گیاهان شامل فیبرهای هضم شده بعلاوه برگ و ریشه و پوست بسیاری از گیاهان می باشد، تشکیل شده اغلب در زنان بالای ۴۰ سالگی دیده می شود و متعاقب برداشتن معده (گاسترکتومی) دیده می شود که کاهش اسید معده (هیپوکلتریدری) و کاهش حرکات معده (موتیلیته آتزی) و عدم جرمیدن کافی از فاکتورهای مساعدکننده آتزی (مورد تریکوینوز آتزی صحبت نشده است که اغلب در زنان زیر ۳۰ ساله پیدا می شود در گذشته شایع تر بوده ولی درسالهای اخیر کم شده اند و از خوردن مو ایجاد می شود) با توجه به شرح حال بیمار و یافته های رادیولوژیک و سن بیمار این مسئله نیز کنار گذاشته می شود.

تومورهاها: اما در مورد تومورهای روده باریک اصولاً تومورهای روده باریک نادر هستند و علت نادر بودن سرطان (نتزیلاسم) در روده باریک عبارتند از: ۱- زمان کوتاه تماس مواد سرطان زا (کارسینوزن) قوی با روده باریک بدلیل ترانزیت سریع روده باریک ۲- سیستم ایمنی ترشح IgA ۳- وجود فلور ناچیز باکتریال روده باریک برای شکستن مواد به کارسینوزن های قوی ۴- وجود CHYME مایع که باعث کاهش ترومای مکانیکی می شود ۵- وجود PH قلیائی روده باریک

تومورهای خوش خیم روده باریک شایعتر از تومورهای بدخیم می باشند. بطور کلی تومورهای روده باریک تنها ۵٪ سرطان های خوش خیم و بدخیم دستگاه گوارش را تشکیل می دهند و تنها ۱٪ از تومورهای بدخیم GI (Gastrointestinal) در روده باریک قرار دارد.

تومورهای بدخیم : تومورهای بدخیم روده باریک یا اولیه بوده و یا متاستاتیک می باشند.

از تومورهای بدخیم اولیه روده باریک باید از آدنوکارسینوم، لنفوم التور، کارسینوئید و ندرتاً سارکوم و لیومیوسارکوم می باشند.

از تومورهای متاستاتیک که با گسترش تومور، روده باریک درگیر می شود می توان کانسر کولون، پانکراس و یا تومورهای خلف صفاتی مثل تومور کلیه و غدد لنفاری خلف صفاق نام برد و ملانوم، کوریکارسینوم، کارسینوم پستان بوده، مری و تخمدان نیز می توانند به طریقه انتشار خونی، روده باریک را درگیر نمایند.

تومورهای بدخیم اولیه روده باریک عبارت است:

آدنوکارسینوم: تقریباً نیمی از تومورهای بدخیم روده باریک را تشکیل می دهد و شایعترین محل آن دندونوم خصوصاً قسمت دوم آن و در اطراف آمپول واتر و سپس ژوژنوم و ایلئوم می باشد. قبل از سن ۳۰ سالگی نادر هستند و حداکثر شیوع سنی آن در حدود ۶۰ تا ۷۰ سالگی است و در مردها شیوع بیشتری از زنان دارد. از نظر اپیدمیولوژی موازی کارسینوم کولون می باشد، بطوریکه در جوامع غربی بیشتر دیده می شود. نادر بودن این تومورها در سنین قبل از ۳۰ سالگی و عدم شیوع آن در جوامع شرقی و نادر بودن انسداد روده باریک در این تومور، بر علیه این تشخیص است.

کارسینوئید: با توجه به اینکه شایعترین محل این تومورها در ایلئوم است و همچنین عدم وجود تابلی سندرم کارسینوئید و عدم وجود یاخته های خاص رادیولوژیک (بدلیل رآکسیون Desmoplastic که منجر به فیبروز و تراکسیون روده های و ایجاد Kinking می شود) و بالاخره سن بیمار، این تشخیص مطرح نیست.

لنفوم: شیوع این تومور از نظر سنی Bimodal است و در سنین کمتر از ۱۰ سالگی و در افراد مسن تر دیده می شود. این تومورها می توانند بصورت

نظر بافت شناسی کاملاً شبیه غدد برنر طبیعی بنظر می‌رسد. برای بیمار با توجه وجود Filling defect رادیوگرافی این تشخیص مطرح است ولی سن بیمار پائین‌تر از سن شایع آن می‌باشد.

لیومیوم روده باریک: این تومور در ژوژنوم شیوع بیشتری دارد. در زمان جراحی لیومیوم کاملاً شبیه لیومیوسارکوم می‌باشد و تنها از طریق هیستولوژیک می‌توان این دو را از هم جدا نمود. تظاهرات بیماری بیشتر بصورت خونریزی است و معمولاً تظاهر آن بصورت انسداد روده ای و Intussusception کمتر دیده می‌شود. هر دو جنس یکسان دیده می‌شود و اغلب بصورت اتفاقی در ضمن جراحی یافت می‌شود و یا در بررسی علت خونریزی نهفته گزارش کشف می‌شود. با توجه به تابلوی انسداد کلبیکی روده باریک در دندونم این تشخیص را کنار می‌گذاریم.

لیپوم روده باریک: بعد از آدنوم و لیومیوم، لیپوم شایع است (حدود ۸ تا ۲۰٪ تومورهای خوش خیم روده باریک را تشکیل می‌دهند و لیپوم روده باریک اغلب در قسمت دیستال ایلئوم یا در درجه ایلئوسکال قرار دارند و در ۱۰ تا ۱۵٪ موارد لیپوم‌ها متعدد هستند.

اغلب اندازه این تومورها حدود ۴cm روده و بصورت زیر مخاطی یا لومینال می‌باشند. علائم بیماری ناشی از خونریزی یا Intussusception است. با توجه به محل تومور و سن بیمار مسئله لیپوم روده باریک بعید است.

تومورهای نوروژنیک: تومورهای خوش خیم روده باریک در زن و مرد یکسان هستند و اغلب در سنین بین ۵۰ تا ۸۰ سالگی خود را نشان می‌دهند و علائم اغلب خفیف و انترمیانت می‌باشد. بندرت تومور در لس شکم بدست می‌خورد و زمینه نوریفیروماتوز اغلب وجود دارد. با توجه به سن بیمار و عدم وجود علائم زمینه نوریفیروماتوز این تشخیص بعید

اولسراتیو ندولر یا Constrictive یا کاملاً شبیه کرون باشد. فرم غریبی لنفوم روده‌ای اغلب در سنین بالاست و در ایلئوم شایعتر است و فرم شرقی لنفوم روده‌ای اغلب در دهه دوم تا سوم یا تابلوی اسهال و کلاینگ مراجعه می‌کند که بیمار هیچکدام از این علائم را نداشته است. در بچه‌ها لنفوسارکوم می‌تواند با توده‌های شکمی تظاهر کند ولی باید برای این نکته، که چرا توده شکمی بیمار بعد از بستری خودبخود از بین رفته نیز جراحی پیدا کرد؟ به‌رحال این تشخیص نیز خیلی مطرح نیست.

تومورهای خوش خیم روده باریک: در این مورد آدنوم لیومیوم، لیپوم و با شیوع کمتر از هامارتوم، فیبروم، آنژیوم و تومورهای نوروژنیک نام برد بطور کلی تومورهای خوش خیم در دندونم خیلی نادر هستند و در ایلئوم بیشتر دیده می‌شوند. تومورهای خوش خیمی که در قسمت ثابت دندونم قرارگرفته باشند اغلب ایجاد تهوع، استفراغ و درد زودرس بعد از غذا خوردن می‌کنند، در حالیکه تومورهای پولیپوئید بعد از لیگامان Treitz انسداد متناوب روده‌ای و Intussusception ایجاد می‌کنند که با تابلوی کلبیکی بیمار ما مطابقت دارد.

آدنوم روده باریک: به سه شکل است. ۱- آدنوم غدد برنر ۲- Adenoma islet cell ۳- Papillary- Polypoid Adenoma. آدنوم‌ها حدود ۲۵٪ تمام تومورهای خوش خیم روده باریک را تشکیل می‌دهند در واقع شایعترین تومور خوش خیم روده باریک است. بیماران اغلب در سنین ۳۰ تا ۶۰ سالگی با علائم خونریزی با انسداد انترمیانت روده‌ای بدلیل Intussusception مراجعه می‌کنند همچنین به طور کلی آدنوم‌ها در ایلئوم شایعتر هستند.

آدنوم غدد برنر ممکن است با آندوسکوپ تشخیص داده نشود زیرا این ضایعه اغلب زیر مخاطی بوده و از



### □ بحث پاتولوژیک: آقای دکتر جمالی

نمونه ارسالی شامل قسمتی از روده باریک به طول ۲۲cm است که در فاصله ۲،۵ سانتی مری تا دهانه کوچکتر رنگ روده قهوه‌ای تیره می‌باشد که این تغییر رنگ تا ۸ سانتی متر جلوتر نیز مشهود است. در همین قسمت روده برش خورده و باز شده که توده پرلیپ‌مانندی تقریباً استرنه‌ای شکل به طول ۶ سانتی متر و قطر ۲،۵ سانتی متر قهوه‌ای رنگ دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک برش‌های تهیه شده از ناحیه توده‌مانند نمای پرولیفراسیون بافت چربی عروقی در زیر پوشش سطحی روده مشاهده می‌شود. عروق اکثراً دیلاته و پرخون و دارای جداری ظریف می‌باشند و پوشش سطحی توده دچار تغییرات ایسکمیک شده است.

برش‌های تهیه شده از ناحیه قهوه‌ای رنگ روده، نمای از بین رفته مخاط روده و چایگزینی آن را با سلولهای آماسی حاد و خونریزی نشان می‌دهد.

در بررسی میکروسکوپیک برش‌های تهیه شده از دو سه قطعه برداشته شده نمای آماسی خفیف، در لامینا پرویریای روده مشاهده شود.

تشخیص: هامارتوم بعلاوه گانگرن روده است  
هامارتوما رشد اضافی و موضعی نسوج و بافت‌های طبیعی یک عضو است، گر چه سلول‌های طبیعی هستند ولی نمی‌توانند نسوجی شبیه به نسوج طبیعی آن عضو را بسازند. بین نسوج طبیعی و هامارتوم معمولاً حدود واضحی وجود ندارد. شیوع هامارتوم در سنین کودکی این عقیده را به ذهن می‌آورد که هامارتوم یک عیب شده developmental است عقیده بر این است که هامارتوم‌ها اغلب در هنگام تولد وجود دارند و بتدریج که بزرگ می‌شوند دارای علائم کلبینکی می‌گردند.

پارازیت‌ها مطرحند.

### □ آقای دکتر میروشرفی:

تابلوی بیمار همان طور که ذکر شد انسداد ناقص دستگاه گوارش (پارشیل) بوده است و به دلیل همراهی استفراغ با دفع آسکاریس ابتدا به فکر انسداد ناشی از آسکاریس بودیم ولی به دلیل اینکه انسداد ناشی از آسکاریس بیشتر در ناحیه ایلئوم است و استفراغ بیمار صفرای بوده و نکالوئید نبوده و انسداد قسمت‌های فوقانی را مطرح می‌کرده، ما از این تشخیص دور شدیم.

تابلوی بیماری ابتدا پر سر و صدا نبوده، بیمار را تحت نظر نگه داشتیم و اقدامات تشخیص در بیمار انجام شد و با توجه به اینکه در (upper GI series) در ناحیه دئودنوم انسداد داشتیم و توده شکمی خودبخود از بین رفته و برگشت پیدا می‌کرد در درجه اول Intussusception مطرح شد و با توجه به سن بیمار و خصوصاً محل آن (که خیلی شایع نیست) وجود مسائل زمینه‌ای مطرح شد در مورد علت intussusception بچه‌ها (بخصوص زیر دو سال) معمولاً علت خاصی را نمی‌توان یافت و بعنوان Primary intussusception تلقی می‌شود. در این بیماران مالفورم‌های لوله گوارش، بانکراس آنولر نیز جزء تشخیص‌های مطرح‌جده بود.

بالاخره بیمار به دلیل شکم حاد عمل جراحی شد که در ناحیه انتهای دئودنوم و ابتدای ژوژنوم انواژیناسیون داشت و حدود ۳۰cm از روده بدلیل گانگرن رزکسیون شد و در داخل لومن جسمی پرلیپوئید وجود داشت که نمونه جهت آزمایشگاه پاتولوژی فرستاده شد.



Mechanical Intestinal Obstruction

- 1- Obturation Obstruction
- A. Polypoid tumors
  - B. Intussusception
  - C. Gallstone
  - D. Foreign bodies
  - E. Bezoars
  - F. Feces
- 2- Intrinsic bowel lesions
- A. Atresia
  - B. Stenosis
  - C. Strictures
    - 1- Neoplastic
    - 2- Inflammatory
    - 3- Chemical
    - 4- Anastomotic
  - D. Vascular abnormality
    - 1- Arterial occlusion
    - 2- Venous occlusion
- 3- Extrinsic bowel lesions
- A. Adhesions
    - 1- Previous surgery
    - 2- Previous peritonitis
  - B. Hernias
    - 1- Internal
    - 2- External
  - C. Neoplasm
  - D. Abscesses
  - E. Volvulus
  - F. Congenital bands

Causes of obturation obsrtuction

- 1- Gallstone
- 2- Parasites
  - A- Ascaris
  - B- Taenia
  - C- Trichocephalus(Trichuris)
  - D - Oxyuris
- 3 - Fecaliths
- 4 - Enteroliths
  - A - cholesterol and bile acids
  - B - calcium carbonate and phosphate
- 5 - concretions
  - A - sheila
  - B - casein
  - C - Bismuth and magnesium carbonate
- 6 - Bezoars
- 7 - Food boli
- 8 - miscellaneous
  - A - Metal
  - B - glass
  - c - Bone
- 9 - Meconium

Distribution of Malignant Neoplasms in the Small Intestine.

tumor	percentage by regions		percentage of total by tumor type
	Duodenum	Jejunum	
Adenocarcinoma	40	38	22
Carcinoid	6	10	84
Sarcoma	10	36	54
Lymphoma	5	47	48
Percentage of total by region	22	28	50
			45
			34
			18
			3
			-

## Intestinal obstruction of Infancy (beyond the neonatal period) and Childhood

Intraluminal	Extraluminal (bowel-wall diseases or extrinsic compression)	Paralytic Ileus
Foreign body	Hernia	Trauma Surgery
Bezoar	Intussusception	Perforation of hollow Viscus
Fecolith	Duplication	Rupture of a solid Viscus
Gallstone	Adhesions	Hypokalemia
Parasite	Granulomatous Process	Shock, Intravascular Mesenteric Arterial or Venous thrombosis.
Meconium Ileus- equivalent.	Infection or abscess formation Tumor	Renal or Gallbladder stones.
Tumor	Mesenteric cyst Superior Mesenteric artery syndrom	Diabetic acidosis. Sepsis, Pneumonia. Sever Gastroenteritis in the young Infant. Pyelonephritis. Pelvic inflammatory disease.
		Primary Peritonitis

## REFERENCES

- 1) Gastrointestinal Disease Text Book Sleisenger/Fordtman Fourth edition
- 2) Gastroenterology Text Book Bockus Fourth edition vol:3
- 3) Meckel's diverticulum (55 years of clinical and surgical experience)  
Weinstein EC, Cainyc. Jama 1962: 182:251-3
- 4) Meckel's diverticulum: report of Two unusual cases:  
Moseswr N.Engl J Med 1947 237:118-22
- 5) A case report of young Man With recurrent Bouts of Abdominal Pain  
N. Engl J Med 1989 V:320 N:3
- 6) Gastroenterology Text Book BoucMier. All an second published.
- 7) Adenomyomatous hamartoma of small intestine: a rare cause of intussusception in an  
adult. An. J. Gastroente Vol. 1986 Dec;81 (12):1209-11
- 8) Tumors of the small intestine , a review article. Gastrointes test  
Radiol.1987;12(3):2379

## داروهای خوراکی پائین آورنده قند خون Oral Hypoglycemic Agents

دکتر باقر لاریجانی - دکتر مؤید علویان

درمان دیابت ناهب<sup>۲</sup> که در اکثر موارد همراه چاقی است در وهله اول کاهش وزن و ورزش است. سپس داروهای خوراکی پائین آورنده قند خون برای درمان NIDDM مورد استفاده قرار می‌گیرد. در ضمن مصرف باید سعی در کاهش ریسک فاکتورهای نظیر استعمال سیگار، افزایش فشارخون، چاقی و مهبلیبیدمی گردد.

برخی از این داروها با اثر مستقیم بر روی سلولهای پانکراس و بافتهای خارج از پانکراس سبب افزایش ترشح انسولین و افزایش حساسیت نسوج، به آن می‌گردند. این داروها بهتر است ۱۵ تا ۳۰ دقیقه قبل از غذا خورده شوند که تقریباً نمار آنها به پروتئین‌های بلاسما متصل گردیده و در کبد متابولیزه شده و اکثراً به ترکیباتی با فعالیت کمتر تبدیل می‌گردند. در مصرف طولانی مدت این عوامل باید عوارض و تداخلات دارویی و موارد منع مصرف موثره فراگیرند.

متابولیک طبیعی با بهبود اختلال در ترشح انسولین و کاهش مقاومت به انسولین می‌باشد و چون چاقی خود زمینه‌ساز مقاومت به انسولین می‌باشد اولین اقدام پیشنهادی رژیم غذایی مناسب و ورزش است و اگر کنترل قند خون بطور کافی مقدور نشد از داروهای پائین آورنده قند خون استفاده می‌شود.

بیماران NIDDM که چاق نمی‌باشند ممکن است یک نقص اولیه در ترشح انسولین داشته باشد. همچنین افزایش گلوکز پلاسما که خود می‌تواند باعث مقاومت به انسولین و اختلال در فونکسیون سلولهای بتا پانکراس شود، رژیم درمانی کاربردی در بیماران دیابتی باید براساس سن وزن، اعتقادات و پذیرش بیمار تعیین شود.

در بیماران مبتلا به NIDDM رژیم غذایی شامل محدودیت کالری دریافتی به منظور کاهش وزن بیمار است. در هر حال تاکید بر کاهش مصرف کلی کالری همراه با کاهش چربی است. برخلاف برخی از تاکیدات بر

دیابت ملیتوس یکی از شایعترین بیماریهای آندوکراین است. این بیماری بطور کلی به دو نوع تایپ ۱ یا وابسته به انسولین (IDDM) و تایپ ۲ یا غیر وابسته به انسولین (NIDDM)\* تقسیم بندی می‌شود.

از نظر شیوع NIDDM بسیار شایعتر از IDDM می‌باشد و ۸۰٪ مبتلایان به بیماری دیابت از نوع NIDDM می‌باشند. ۵٪ از بیماران که بنظر NIDDM می‌آیند را افرادی تشکیل می‌دهند که بطور آهسته به طرف IDDM پیشرفت می‌کنند و به انسولین وابسته می‌شوند. اهداف درمان در بیماران دیابتی را کم کردن نشانه‌های بیماری با برطرف کردن گلپکوزوری و تنظیم قند خون در حد طبیعی، جلوگیری از عوارض حاد و مزمن دیابت و بهبود کیفیت زندگی تشکیل می‌دهند.

از آنجائیکه مقاومت به انسولین و اختلال نسبی در ترشح انسولین از فاکتورهای اساسی در پاتوژنز NIDDM میباشند درمان در جهت بازگرداندن وضعیت

ولی در مورد عوارض ماکروواسکولار مشخص نمی‌باشد و چون این عوارض به فاکتورهای فراوانی وابسته هستند که باید به اصلاح آنها پرداخت و لذا در بیماران دیابتی ضمن کنترل دیابت باید سعی در کاهش ریسک فاکتورهایی نظیر کشیدن سیگار، هیپرتانسیون، چاقی و هیپرلیپیدمی کرد.

در همه بیماران NIDDM که علامت دار نباشند ابتدا توصیه به کاهش وزن و انجام ورزش گردد. اگر با این توصیه قند بیمار به میزان مناسب کاهش نیافت، با داروهای پائین آورنده قند خون درمان می‌شوند. داروهایی که در امریکای شمالی جهت درمان NIDDM بکار می‌رود شامل انسولین، سولفونیل اوره و متفورمین می‌باشد. عوامل هیپرگلیسمیک به دو دسته کلی سولفونیل اوره‌ها و بی‌گوانیدها تقسیم می‌شوند. سولفونیل اوره‌ها نیز به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند

۱- عوامل نسل اول: شامل تولبرتامید- استروگزامید- تولازامید و کلرپروپامید ۲- عوامل

نسل دوم شامل گلی‌بوراید و Glipizid

بطور کلی بدلیل قدرت بیشتر و عوارض جانبی کمتر، سولفونیل اوره‌ها بر بی‌گوانیدها ترجیح داده می‌شوند گاهی ممکن است یک داروی بی‌گوانیدی بعنوان درمان خط اول در بیماران چاق به کار رود، زیرا این دارو بمقدار کمی به کاهش وزن کمک می‌کند. علاوه بر این اگر سولفونیل اوره به تنهایی موثر نباشد معمولا یک داروی بی‌گوانیدی به آن اضافه می‌شود. نسل دوم سولفونیل اوره‌ها در مقایسه با نسل اول، دارای قدرت بیشتر و مدت اثر طولانی‌تر و سریع‌ال‌اثرتر هستند.

### سولفونیل اوره

❖ تاریخچه: فعایت هیپرگلیسمیک ترکیبات سولفوندار سنتتیک مدتی است که شناخته شده است آقای Jabone و همکارانش وقتی از ترکیب Isopropyl-

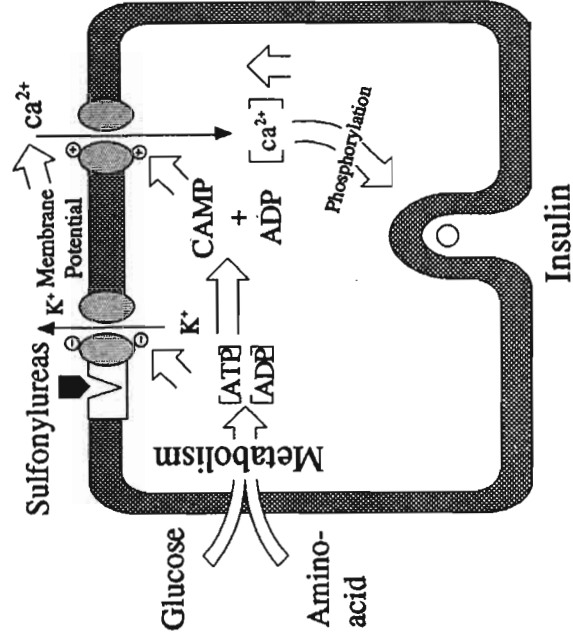
عدم مصرف کربونیدرات، می‌تواند ۵۵٪ تا ۶۰٪ کل کالری در رژیم دیابتی‌ها را کربونیدرات، و ۱۵٪ پروتئین و حداکثر ۲۵٪ از چربی تأمین شود. کربونیدرات باید از نوع کمپلکس باشد (نشاسته، اولیگو ساکاریدها و فیبرهای حاوی کربونیدرات مثل هویج، پیاز، نخودفرنگی، کدو حلزایی و شلغم)

اکثر متخصصین، وعده‌های غذایی را به سه وعده اصلی و سه وعده مختصر (snak) تقسیم می‌کنند که ۲۵٪ کالری در صبحانه، ۲۰٪ در نهار و ۳۰٪ در شام قرار می‌گیرد و ۳۰٪ بقیه در وعده‌های مختصر (تدبندی) استفاده می‌شوند. از آنجائیکه مقادیر گلوکز خون و نیازمندی به انسولین در بین صبحانه تا نهار در حداکثر خود قرار دارد پیشنهاد می‌شود که در صبحانه کربونیدرات کمتر و در شام کربونیدرات بیشتر میل شود. علیرغم نقش عمده کربونیدرات در رژیم غذایی افراد دیابتی، با این وجود مریا، عسل، آب‌نیات و بیسکویت‌های شیرین نباید مصرف شود.

رژیم درمانی حاوی مقادیر زیاد فیبر با ارزش است و اگر به مقدار کافی مصرف شود احتمالاً به کاهش غلظت‌های گلوکز خون کمک می‌کند. سیوس غلات، نان تهیه شده از آرد سبوس‌دار، فیبر نسبتاً زیادی دارند و بنابراین مصرف آنها توصیه می‌شود، گر چه برخی مطالعات نقش میزان متعارف فیبر در غذا را مورد سؤال قرار داده است و نوعاً اثراتی را که برای آن ذکر می‌شود مربوط به مصرف بسیار زیاد آن می‌دانند.

\* برای کنترل هیپرگلیسمی باید تمام کوشش را نمود ولی عاقلانه نیست که به امید به اثبات نرسیده جلوگیری از عوارض دیررس، وضعیتی برای بیمار پیش بیاوریم که موجب آسیب جدی و غیر قابل برگشت برای بیمار شود. در زمینه دخالت هیپرگلیسمی در عوارض مزمن دیابت اختلاف نظر وجود دارد. احتمال دارد که با کنترل جدی دیابت اکثر عوارض میکروواسکولار کاهش مشخص یابند

با سولفونیل اوره در خیلی از بیماران NIDDM، (نه همه آنها) دیده می‌شود. با مصرف کوتاه مدت سولفونیل اوره‌ها در افراد نرمال و یا بیماران IDDM سطح گلوکاگون تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. این اثر سولفونیل اوره در کاهش سطح گلوکاگون احتمالاً در رابطه با بهبودی عمل سلولهای بتا می‌باشد.



مکانیسم اثر سولفونیل اوره در ترشح انسولین

❁ ۲- اثر بر روی بافت‌های خارج از

**پانکراس:** این ترکیبات باعث افزایش Insulin receptor binding و افزایش حساسیت نسوج به انسولین می‌شود. بعضی مطالعات نشان داده‌اند که این داروها اثر مستقیم بر روی بافت‌های حساس به انسولین دارند و از طرفی استخراج کبدی انسولین را نیز کاهش می‌دهند. افزایش حساسیت بافتها به انسولین در پی مصرف طولانی مدت سولفونیل اوره مشاهده شده است. مصرف طولانی مدت سولفونیل اوره توانایی انسولین را در مهار تولید گلوکز در کبد و تحریک مصرف گلوکز در محیط افزایش می‌دهد. نتیجه اثر مستقیم سولفونیل اوره روی بافت‌های حساس به انسولین به سختی قابل تفسیر می‌باشد. ریسپتورهای سولفونیل اوره در عضله کبد و احتمالاً در بافت چربی وجود دارند البته در این

thiazole, P-amino sulfonamide در بیماران مبتلا به تب حصبه استفاده می‌کردند، توانایی آنرا در ایجاد هیپوگلیسمی شدید مشاهده کردند اگر این ترکیب در حیواناتی که پارشیل پانکراتکتومی شده‌اند مصرف شود قند خون را پائین می‌آورد. در سالهای اخیر مشتقات گوناگونی از این ترکیبات شناخته شده است .

مکانیسم اثر:

❁ 1- اثر بر روی پانکراس، سولفونیل اوره در vitro باعث تحریک ترشح انسولین در غیاب سایر محرکها می‌شود. اثر اصلی آن افزایش حساسیت سلولهای بتای پانکراس به گلوکز می‌باشد، نتیجه اینکه انسولین بیشتری در حضور هر سطحی از گلوکز خون ترشح می‌شود. البته این داروها سنتز انسولین را افزایش نمی‌دهند. هیچیک از ترکیبات سولفونیل اوره از نظر روش اثر با یکدیگر تفاوت نمی‌کنند و همگی مستقیماً خروج یون پتاسیم را از سلولهای بتا مهار می‌کنند. پتانسیل سولفونیل اوره در وصل شدن به سلولهای بتا تعیین کننده قدرت آن در جهت آزاد کردن انسولین و مهار خروج پتاسیم می‌باشد. ریسپتور سولفونیل اوره در رابطه با پتاسیم ATP Sensitive Channel است و مهار خروج پتاسیم بوسیله سولفونیل اوره ممکن است باعث دیپولاریزاسیون غشای سلولهای بتا شده و به دنبال آن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ باز می‌شوند و اجازه ورود به Ca<sup>2+</sup> را می‌دهند. بعد از ورود به سلولهای بتا به کالمودولین وصل می‌شود، سپس کمپلکس‌های کلسیم - کالمودولین کیناز (از جمله - light myosin chain - kinase که در رابطه با گرانولهای ترشعی هستند فعال شده و نهایتاً باعث اگزوسیتوز گرانولهای ترشعی حاوی انسولین می‌شود. سولفونیل اوره همچنین در vitro نیز ممکن است آزاد شدن گلوکاگون را مهار کند. کاهش گلوکاگون پلاسما بعد از درمان طولانی مدت

### فارماکولوژی بالینی:

این داروها وقتی همراه غذا خورده شوند، به خوبی جذب می گردند و پاسخ آنان (وقتی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه قبل از غذا خورده شود) بهتر می شود و اوج اثرشان تا ۴ ساعت بعد از مصرف غذا می باشد.

بخش اعظم آنها به پروتئین های پلاسما متصل می شوند و در کبد به فرم غیر فعال یا کمتر فعال درمی آیند (به استثنای Acetohexamide که به متابولیت های فعالیت تبدیل می شود) و از طریق ادرار و مدفوع (بخصوص ادرار) از بدن دفع می گردند.

### داروهای تسلسل اول سولفونیل اوره

#### \* ۱-Chlorpropamide

این دارو از بین تمامی داروهای این گروه (سولفونیل اوره) مدت اثر بیشتری دارد. طول مدت اثر آن بیشتر از ۷۲ ساعت می باشد بنابراین می توان آن را یکبار در روز تجویز کرد. بیش از ۱۵٪ از هر دوز دارو به پروتئین های پلاسما متصل می شود (۱۵٪ آن به البومین و بقیه به گلبولین ها). آنها در کبد به Chlorbenzensusulfonamide - Hydroxychlorpropamide

#### Chlorbenzensusulfonamide - Hydroxychlorpropamide

متابولیزه شده و این متابولیت ها که قدرت کمتری از کلروپروپامید دارند، سریعتر توسط کلیه دفع می شوند. ۲۰٪ دوز دارو بدون تغییر، وارد ادرار می شود. در نتیجه، نقص فونکسیون کلیه می تواند باعث تجمع آنها در بدن و افزایش اثر هیپوگلیسمیک آنها شود. نیمه عمر دارو بطور نرمال ۲۵ تا ۶۰ ساعت می باشد حدود ۵۰٪ دوز آن در طی ۲۴ ساعت وارد ادرار می شود با تجویز دوز معین میزان پلاسما آن در عرض ۷-۱۰ روز به سطح ثابت خود خواهد رسید (تا قبل از آن سطح پلاسمایی آن متغیر خواهد بود): بنابراین دوز دارو نباید بیش از یکبار در هفته تغییر کند. همچون سایر ترکیبات سولفونیل اوره، کلروپروپامید هم دارای عوارضی می باشد

مطالعات غلظتی از سولفونیل اوره (که بسیار بیشتر از دوز مصرفی در *invivo* می باشد) مصرف شده است. هیپرگلیسمی اثر انسولین را کاهش می دهد و کاهش هیپرگلیسمی که به علت بهبود ترشح انسولین متعاقب مصرف طولانی مدت سولفونیل اوره هست احتمالاً باعث افزایش حساسیت عضله و کبد به انسولین می شود.

بازرترین شاخص عدم تاثیر مستقیم خارج پانکراس این داروها نداشتن اثر قابل قبول آنها در درمان بیماران IDDM است. اولین اثر سولفونیل اوره ترشح انسولین توسط سلولهای بتا می باشد. چند ماه بعد از درمان در حالیکه مقدار قند خون بهبودی حاصل می کند میزان انسولین به مقادیر قبل از درمان برمی گردد. پس سطح متوسط انسولین پلاسما افزایش پیدا نمی کند. اگر گلوکز خون به مقادیر قبل از درمان افزایش یابد، انسولین پلاسما نیز به سطحی بالاتر از سطح قبل از درمان افزایش خواهد یافت. بنابراین اثر اولیه این داروها عبارتست از افزایش آزاد شدن انسولین و با پائین آوردن گلوکز پلاسما محرك ترشح انسولین نیز کم شده و سبب کاهش سطح انسولین می شود و به همین دلیل، اثرات تحریکی اولیه بر ترشح انسولین پنهان می ماند.

\*\*\*

در کل عمل این دارو عبارتست از:

اثر بر روی پانکراس:

۱- کاهش ترشح گلوکاگون

۲- افزایش ترشح انسولین

اثر بر روی بافتهای خارج از پانکراس

۱- بهبودی حساسیت بافتی به انسولین

الف: مستقیم

افزایش اتصال گیرنده ها receptor binding

بهبود واکنشهای متعاقب اتصال post binding

ب: غیر مستقیم

کاهش هیپرگلیسمی

کاهش غلظت اسیدهای چرب پلاسما

۲- کاهش استخراج کبدی انسولین

که در بین آنها هیپرگلیسمی طولانی مدت و واکنشهای شبیه دی سولفیرام و هیپوناترمی شدید مهمتر می باشد. بسیاری از بیماران دیابتی که کلرپروپامید مصرف می کنند يك گُرگرفتگی ناخوشایند صورت را در فاصله بسیار کوتاه بعد از نوشیدن حتی مقادیر جزئی از الکل تجربه می کنند و تابلوی کامل آن راکسیون شبیه دی سولفیرام با تهوع، استفراغ، ضعف و حتی سنکوپ دیده می شود. بنظر می رسد که استعداد ژنتیکی برای بروز این راکسیون وجود دارد.

در مواردی که با حداکثر دوز تولبوتامید، تولازامید و استرگزامید پاسخ دیده نمی شود (شکست درمانی) می توان از کلرپروپامید استفاده کرد.

کلرپروپامید هم باعث تحريك ADH شده و هم اثرات آنرا در تیولهای کلیه تشدید می کند و از همین طریق سبب هیپوناترمی می شود که معمولاً خوش خیم است.

#### \* ۲-Tolbutamide:

دارای کوتاهترین مدت اثر بوده و ضعیف ترین سولفونیل اوره می باشد. بالغ بر ۹۸٪ این دارو به پروتئین های پلاسما خصوصاً آلبومین باند می شوند این دارو در کبد به نیدروکسی تولبوتامید متابولیزه می شود. نیمی از دوز تجویزی در عرض ۴ ساعت از بدن حذف می شود. نیمه عمر تولبوتامید ۶ ساعت است و متابولیت های آن در ادرار با سولفاسالیسیلیک اسید تولید رسوب می کند که نباید با آلبومین اشتباه شود. این دارو در مقایسه با سایر داروهای این گروه عوارض کمتری دارد. برخی اطباء در بیماران دارای اختلال کار کلیه و در افراد پیر این دارو را کم خطرتر می دانند.

#### \* ۳-Acetohehexamide: بیشترین اثر هیپرگلیسمیک

این دارو متابولیت فعال کبدي آن است.

#### \* ۴-Tolazamide این دارو در مقایسه با سایر

سولفونیل اوره ها آهسته تر جذب می شود و تا ساعت ها بر مقدار قند خون اثری ندارد. مدت اثر آن ۲۰ ساعت

می باشد و بیشترین اثر هیپرگلیسمیک دارو ۴ تا ۱۴ ساعت بعد از مصرف رخ می دهد.

#### سولفونیل اوره های نسل دوم

\* این گروه موثرتر از گروه اول بود و به استثناء، هیپرگلیسمی، دارای عوارض جانبی کمتر از گروه اول می باشد. عارضه هیپرگلیسمی خصوصاً در افراد پیر و کسانی که بیماری قلبی عروقی دارند اهمیت خاصی دارد. گاهی بیماران دیابتی که به تولبوتامید و حتی تولازامید پاسخ نمی دهند به قوی ترین سولفونیل اوره نسل اول، کلرپروپامید و یا سولفونیل اوره های نسل دوم جواب خواهند داد که البته این مسئله همیشگی نمی باشد. (جدول ۲)

#### \* ۱-Glyburide این داروها در کبد به سه نوع

متابولیت اصلی خود تبدیل می شوند یکی از آنها 4-hydroxyglyburide است که قدرت آن ۱۵٪ قدرت گلی بوراید است. ۵۰٪ دوز دارو در مدفوع ترشح و بقیه وارد ادرار می شود. ۲۶٪ به صورت

4-Hydroxyglyburide و ۳٪ به صورت

glyburide و بقیه به صورت سایر متابولیت ها وارد

ادرار می شوند. نیمه عمر آن ۱۰ ساعت می باشد و

مدت زمان تاثیر آن بیش از ۲۴ ساعت است بنابراین

می توان آن را یکبار در روز تجویز کرد. در عمل وقتی

دارو با دوز توتال بیشتر از ۱۰ میلی گرم تجویز شود باید

به دوزهای کوچکتری منقسم گردد و دوز شروع ۲،۵

میلی گرم روزانه و دوز متوسط ۵ تا ۱۰ میلی گرم در

روز است.

این دارو دارای نیمه عمر بی فایزیک است. اولین نیمه

عمر ۵ ساعت و دومین نیمه عمر ۱۰ ساعت است. مدت

اثر این دارو طولانی تر از glypizide است. این دارو

باعث دیورز ملایم با افزایش در کلیرانس آب آزاد

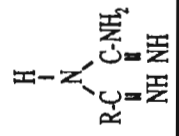

می شود.

\* ۲-Glipizide جذب این دارو با مصرف غذا

بیماریهایی که فرد در طی درمان دیابت بدان مبتلا می شود) از یکدیگر متمایز کرد.

برای کنترل خوب قند دوز اثر دارو باید هر ۱ تا ۲ هفته افزایش یابد و اگر حداکثر دوز اثر یک دارو مؤثر واقع نشد باید آن دارو را قطع کرد و از داروی دیگری استفاده شود و در صورت عدم کنترل با این دارو هم از انسولین استفاده می شود. مصرف توأم دو داروی سولفونیل اوره توصیه نمی شود. در مواقعی که فرد به طور موقت به سولفونیل اوره مقاوم شده است باید انسولین تراپی را شروع کرد. بعد از بهبود بیماری می توان دوباره سولفونیل اوره را تجویز کرد. در بیماری که خوب به کلروپروپامید و گلی بن کلامید پاسخ نمی دهند، معمولا سایر داروها مؤثر نمی باشد.

#### Biguanides in clinical use outside the USA

		Daily Dose	Duration of Action (hours)
Phenformin		0.05-0.1 g as single dose or in divided doses as timed disintegration capsules	8-14
Buformin	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{-NH-}$	0.05-0.3 g in divided doses	...
Metformin	$(\text{CH}_2)_7\text{-N-}$	1-3 g in divided doses	...

Basic & Clinical Pharmacology, 2nd ed. Lange, 1984.

#### متابولیسم چربی:

❖ میزان چربیها در خون از معیارهای بررسی نحوه کنترل بیمار دیابتی می باشد. در بیمار مبتلا به NIDDM میزان گلوکز ناشتای پلاسما و HbA1C ، ارتباط مستقیمی با سطح کلسترول ، VLDL,LDL ، تری گلیسرید و رابطه معکوس با HDL دارد. برخی از مطالعات نشان داده اند که HDL در بیماری که با

مختل می شود و باید این دارو با معده خالی مصرف گردد و بدلیل شروع سریع اثر این دارو به بیماران توصیه می شود که نیم ساعت بعد از مصرف دارو، غذا میل کنند. این دارو در کبد به متابولیت های غیر فعال تبدیل می شود حداکثر دوز این دارو ۴۰mg می باشد و برای جلوگیری از عارضه هیپوگلیسمی توصیه می شود که در موارد مصرف بالاتر از ۱۵ mg در روز، دوز اثر در طول روز منقسم شود.

حدود ۱/۳ بیماران مبتلا به NIDDM که در ابتدا با سولفونیل اوره درمان می شوند، کنترل مناسبی پیدا نمی کنند. از طرف دیگر بسیاری از بیماران NIDDM که با انسولین متوسط اثر درمان شده اند، ممکن است کنترل مناسبی را نیز با سولفونیل اوره به دست آورند. دلیل اصلی برای failure اولیه در درمان با سولفونیل اوره احتمالاً فقدان رژیم غذایی مناسب و نقص شدید در فونکسیون سلولهای بتا می باشد. معیارهای رضایت بخش بودن پاسخ در درمان با سولفونیل اوره:

- ۱- سن بالاتر از ۴۰ سال -۲ طول مدت دیابت کمتر از ۵ سال -۳ وزن بدن بین ۱۱۰ تا ۱۶۰ درصد ایده ال -۴ انسولین تراپی تاکنون نشده است یا اینکه با معرف کمتر از ۴۰ واحد روزانه کنترل مناسب شده است -۵ گلوکز ناشتای پلاسما کمتر از ۳۰۰mg/dl.

اگر بر این اساس بیماران انتخاب شوند احتمال failure اولیه به کمتر از ۱۵٪ می رسد. ۵ تا ۱۰٪ بیماراتی که در ابتدا کنترل مناسب با دارو پیدا می کنند هر سال failure ثانویه پیدا می کنند به طوری که بعد از ۱۰ سال فقط ۵۰٪ کنترل مناسب دارند.

failure ثانویه به علت انتخاب نامناسب بیمار، رژیم نامناسب غذایی، خرابی بیش از حد سلولهای بتا یا مصرف داروهای دیگر همراه سولفونیل اوره (مانند تیازید، آنتاگونیست های رسپتور بتا) می باشد. باید بین failure ثانویه و از بین رفتن موقتی اثر داروها (مانند



هیپوناترمی بیشتر می باشد، هیپوگلیسمی شایعترین عارضه آن می باشد و فرکانس آن بستگی به قدرت و مدت اثر دارو دارد.  
در مطالعه‌ای که در بریتانیا انجام شده است ۲۰٪ بیماران درمان شده با سولفونیل اوره حداقل یک مرحله علامت دار هیپوگلیسمی در طی ۶ ماه مصرف دارو خواهند داشت (این زود ماهانه ۶٪ می باشد).

در پی مصرف سولفونیل اوره وقوع هیپوگلیسمی شدید که منجر به کما با اختلال هوشیاری (به حدی که فرد احتیاج به همکاری فرد دیگری داشته باشد) می شود، سالیانه ۲۲ نفر در ۱۰۰۰ بیمار است در حالیکه با مصرف انسولین ۱۰۰ نفر در ۱۰۰۰ است و بالاترین وقوع، در مصرف کلروپروپامید و گلی بن کلامید است.

ریسک فاکتورهای بروز هیپوگلیسمی در پی مصرف سولفونیل اوره، شامل سن بالای ۶۰ سال، نارسایی کلیه، تغذیه بد و درمانهای همراه سولفونیل اوره می باشند. سولفونیل اوره از جفت رد می شود و باعث تحریک آزاد شدن انسولین از سلولهای بتای جنین می شود و متعاقب آن در نوزادی که متولد می شود هیپوگلیسمی شدید مشاهده خواهد شد.

شیوع هیپوگلیسمی با مصرف این داروها کمتر از انسولین است ولی اگر هیپوگلیسمی ایجاد کند، شدید و طولانی خواهد بود. بهمین دلیل مبتلایان به هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل اوره را اجباراً باید در بیمارستان بستری نمود.

بیمارانی که خوب به کلروپروپامید و کلی بن کلامید پاسخ نمی دهند معمولاً در مقابل سایر داروهای خوراکی نیز مقاوم هستند.

دیورز خفیف با مصرف tolbuamide و actohexamide دیده می شود. مصرف کلروپروپامید یرقان کلستاتیک شایعتر است. اگر بیماری با هر کدام از

سولفونیل اوره درمان شده اند کاهش یافته است (در مقایسه با مصرف انسولین)، در مطالعات دیگری نشان دادند که بهبود کنترل قند خون با استفاده از سولفونیل اوره در رابطه با کاهش کلسترول پلاسما یا تری گلیسرید، VLDL و LDL می باشد و همراه با عدم تغییر یا افزایش در HDL می باشد. البته مطالعات در این زمینه چواب قطعی نداده اند.

### عوارض ترکیبات سولفونیل اوره:

۱- هیپوگلیسمی ۲- عوارض دستگاه گوارش ۳- عوارض خونی ۴- واکنش های پوستی ۵- واکنش های شبیه دی سولفیرام و هیپوناترمی ۶- واکنش منتشر ریوی ۷- فعالیت ضد تیروئیدی

کمتر از ۲٪ بیماران، دارو را به خاطر عوارضش قطع می کنند. عارضه های غیر شایع آن ( که در مورد مصرف تمامی داروهای این گروه یکسان است) شامل عوارض پوستی و خونی ( کمتر از ۱٪ ) می باشد، واکنشهای پوستی شامل راش، خارش، اریتم ندوزوم، اریتم مولتی فرم، درماتیت اگزوفلیتاریو، آنمی همولیتیک و لکوپنی، آپلازی مغز استخوان می باشد. عوارض دستگاه گوارش به صورت تهوع، استفراغ، سوء هاضمه ، اختلال در آزمونهای فونکسیونل کبدی و کلستاز می باشد.

افزایش وزن همگام با بهبود کنترل قند در بیماران مشاهده می شود. البته افزایش وزن در پی مصرف انسولین نیز مشاهده می شود که احتمالاً کاهش از دست رفتن کالری به دلیل کاهش گلیکوزوری می باشد.

واکنشهای شبیه دی سولفیرام و هیپوناترمی (Disulfirame like reaction and Hyponatremia) را فقط کلروپروپامید در این گروه ایجاد می کند. ۵٪ بیماران درمان شده با کلروپروپامید سدیم کمتر از ۱۲۹ meq/lit دارند ولی معمولاً بدون علامت هستند اگر فردی بالای ۶۰ سال سن داشته باشد و یا همزمان از تیازیدها نیز استفاده کند و همچنین در زنها، احتمال

بیماران نارسائی کلیوی (متوسط یا شدید) ترجیح داده می شود.

### واکنشهای متقابل دارویی

☆ داروهایی که در عمل هیپوگلیسمیک سولفونیل

اوره اثر می گذارند از دو طریق عمل می کنند:

☆ الف) واکنشهای متقابل فارماکودینامیک

۱- کورتیکواستروئیدها که اثر هیپرگلیسمیک دارند.

۲- پروپرانولول که اثر هیپرگلیسمیک دارد.

۳- الکل که اثر هیپوگلیسمیک دارد.

۴- انسولین که اثر هیپرگلیسمیک دارد.

☆ ب) واکنشهای متقابل فارماکوکینتیک

۱- با سولفونیل اوره در اتصال به پروتئینهای پلاسما رقابت می کنند مثل کلوفیرات، فنیل بوتازون، سالیسیلات، سولفونامید.

۲- کاهش متابولیسم داروها را در کبد باعث می شوند مثل کلرامفنیکل MAO-Inhibitor و

فنیل بوتازون.

۳- باعث کاهش ترشح ادراری سولفونیل اوره می شوند

مثل پروپنسید آلپورینول، سالیسیلات،

فنیل بوتازون، سولفونامید.

مطالعه ای که در مقایسه با اثرات کلروپروپامید و

تولبوتامید (invitro) انجام شد، نشان داد که glyburide

در حضور سولفانفازول، وارفارین، سالیسیلات، و

فنیل بوتازون کمتر از آلپومین جدا می شود. عارضه این

است که glyburide و همچنین glipizide با واکنش غیر

یونی به پروتئینهای پلاسما متصل می شوند. بنابراین در

حضور داروهایی که به صورت یونیک به پروتئینهای

پلاسمایی متصل می شوند، کمتر تحت تأثیر قرار

می گیرند، تولبوتامید، تولازامید، کلروپروپامید و

استوهگزامید با واکنش یونی و غیر یونی به پروتئینهای

این داروها دچار برقان کلسیاتیک شد توصیه می شود که از داروهای دیگر خوراکی نیز استفاده نگردد و جهت درمان از انسولین استفاده شود.

### اثر بیماری کبد و کلیه در عمل سولفونیل اوره:

☆ این داروها در کبد متابولیزه می شوند (از طریق

مکانیسم اکسیداسیون) و به صورت فرم کمتر فعال یا

غیرفعال تبدیل می شوند. (البته استثناء

acetohexamide که به متابولیت های فعال تر تبدیل

می شود). نتیجتاً در بیماریهای کبدی افزایش اثر این

دارو (به استثنای استوهگزامید) را مشاهده خواهیم نمود.

از طرف دیگر هیپوآلبومینی ناشی از بیماریهای کبدی

باعث افزایش سطح آزاد داروها می شوند. الکل باعث

تحریک آنزیمهایی می شود که در متابولیسم این داروها

اثر دارند. متأسفانه هیچکدام از آزمونهای معمول بررسی

فونکسیون کبد، رابطه دقیقی با توانایی متابولیسم داروها

در کبد ندارند، پس در نهایت این گروه از داروها را در

بیماران کبدی باید با دوز پایین تجویز کرد.

در بیماریهای کلیوی کاهش دفع سولفونیل اوره و

متابولیت های آنها مشاهده می شود که در نتیجه اثر این

داروها را افزایش می دهد. مصرف داروهای تولبوتامید و

glipizide همزمان با بیماری کلیوی ممنوعیت کلینیکی

چندانى ندارد چون فقط میزان کمی از این داروها از راه

ادرار دفع می شوند و متابولیت های آنها که از راه ادرار

دفع می شوند فعالیت کمی دارند.

استوهگزامید (که متابولیتش فعال تر می باشد) از

راه ادرار دفع می شود. بنابراین در بیماران کلیوی نباید

تجویز شود.

گلی بن کلامید و تولازامید متابولیت های فعالی دارند

پس در بیماران مبتلا به نارسائی کلیه که کلیرانس

کراتینین در آنها کمتر از ۳۰cc/min می باشد،

تجمع می یابند. نهایتاً Tolbutamide و Glipizide در

پلازما متصل می شوند.

کنترانداندیکاسیون مصرف ترکیبات

سولفونیل اوره:

(۱) IDDM (۲) افرادی که نسبت به ترکیبات

سولفات آلزئی دارند، (۳) در زن حامله و شیرده، (۴) در شرایط استرس مثل عفونت، تروما و انفارکتوس قلبی.

انتخاب نوع دارو

در انتخاب نوع دارو فاکتورهای مختلفی دخیلند

شامل: (۱) قدرت دارو (۲) مدت اثر دارو (۳) میزان دارو

(۴) متابولیسم دارو (۵) عوارض دارو (۶) واکنشهای

متقابل دارویی (۷) نحوه تغذیه (۸) سن (۹) سایر

داروهای مصرفی توسط فرد (۱۰) بیماریهای همراه دیابت. مثلاً فرد پیر یا رژیم غذایی نامناسب (poor) نباید دارویی که خیلی طولانی الاثر است، مصرف کند.

### مکانیسم عمل:

\* کاملاً شناخته نشده است و احتمالاً ولی باعث

تحریک ترشح انسولین نمی شود. بر خلاف سولفونیل

اوره ها باعث کاهش جذب قند از دستگاه گوارش، تحریک

گلیکولیز بی هوازی، مهار گلوکونئوزتر، تحریک جذب

گلکز توسط سلولها و افزایش اتصال انسولین به

رستورها می شود و در ۵۰٪ از مواردی که بیماران به

سولفونیل اوره جواب نداده اند مؤثر بوده است. فن فورمین

ممکن است در چند بافت تعداد گیرنده های انسولین را

زیاد کند، این داروها معمولاً فقط همراه با

سولفونیل اوره ها بکار می روند، و تنها در شرایطی که

سولفونیل اوره ها به تنهایی قادر نمی باشند دیابت را

خوب کنترل نمایند، کاربرد دارند.

failure ثانویه در درمان با متفورمین کمتر از

سولفونیل اوره می باشد. این داروها باعث کاهش

تری گلیسرید، VLDL و LDL در بیماران می شوند ولی

### :Biguanides

\* شامل "متفورمین" فن فورمین" و بوفورمین

است. فن فورمین قبلاً مورد استفاده قرار می گرفت ولی به

خاطر نقش زیاد در بروز لاکسیک اسیدوز کنار گذاشته شده

می توان Midaglizole را نام برد که با تحریک ترشح انسولین آندوزن عمل می کند.

۲- داروهایی که باعث افزایش پاسخ نسجهی به انسولین می شوند.

۴- مهارکننده گلیکوزیداز روده‌ای که باعث تاخیر در جذب کربوهیدرات‌ها می شود.

### نحوه برخورد در شکست درمانی با

#### سولفونیل‌اوره در بیماران NIDDM

درمان NIDDM بطور کلی آسانتر از درمان IDDM میباشد چه آنکه با توجه به تولید میزانی انسولین از پانکراس بیماران NIDDM در حالت عدم کنترل هم وضعیت نسبتاً ثابت تری نسبت به NIDDM دارند البته باید اذعان کرد که بسیاری از مبتلایان به NIDDM حتی با درمان انسولین هم ممکن است هیپرگلیسمیک باقی بمانند اخیراً در تحقیقی نشان داده شده است که متوسط هموگلوبین A<sub>1c</sub> گلیکوزیده در بیماران NIDDM که با تغذیه و داروی سولفونیل‌اوره کنترل میشود ۱۰.۲٪ و در کسانی که با درمان انسولین کنترل میشوند ۱۱.۸٪ می باشد.

شکست درمانی در شروع درمان NIDDM در ۲۵-۳۰٪ گزارش شده است. پس از این دوره احتمال شکست حدود ۱۰٪-۵٪ در سال یا بطور ۵۰٪ در طی یکدوره ۵ ساله می باشد. برخی از دلایل عدم موفقیت درمانی آشکار و برخی مبهم اند بدون کنترل کالریک و در بیماران چاق مصرف سولفونیل‌اوره‌ها به مدت طولانی موفقیت آمیز نخواهد در حقیقت عدم پذیرش تغذیه دلیل شکست درمانی است. در انسولین‌تراپی نیز گاهی عدم مناسب تغذیه سبب شکست درمانی می شود البته در مورد بیمارتی که علائم واضح کمبود انسولین را نشان میدهند مانند کتونوری، کاهش وزن، گلوکز ناشتای بالای ۲۰۰mg/dl و C. Peptide تحریک شده کمتر از

HDL تغییری نمی کند.

### عوارض:

- ۱) در دستگاه گوارش: تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال را باعث می شود در ۵ تا ۲۰٪ بیماران این عوارض موقتی است و باید با دوز کم دارو را شروع کرد، (همراه باغذا)
- ۲) عارضه نادر ولی مهم آنها لاکتیک اسیدوز می باشد که در ۳۰٪ از موارد کشنده است.

### کنتراندیکاسیون مصرف آنها:

- ۱) نارسایی کلیه (۲ زن حامله (۳ نارسایی قلبی و ربوی (۴ الکلیسم (۵ در مواردی که نقص پرفوروزین نسجهی وجود دارد ( چون احتمال لاکتیک اسیدوزیس را افزایش می دهد).
- در تمامی بیمارانی که به دنبال مصرف متفورمین دچار لاکتیک اسیدوزیس شده اند مشاهده شده که علت آن یا به دلیل مصرف دوز بالای متفورمین بوده است یا به دلیل مصرف دارو در بیمارانی که کنتراندیکاسیون مصرف متفورمین را داشته اند.

خطر مورتالیتی ناشی از متفورمین با هیپرگلیسمی ناشی از سولفونیل‌اوره فرق زیادی ندارد. در مورد مصرف بی‌گوانیدها درمواقعی که اثر مطلوب از سولفونیل‌اوره‌ها حاصل نمی‌شود مجدداً بحث خواهد شد.

### سایر داروهای پائین آورنده قند خون:

- ۱- مهار کننده‌های اکسیداسیون اسید چرب که سبب افزایش مصرف گلوکز می شود.  
از نمونه این داروها می توان Etomoxir را نام برد. با اضافه کردن اسید نیکوتینیک به این درمان از آنبورم‌الیتی‌های لیپید جلوگیری کرد و اثرات هیپرگلیسمیک دارو دو برابر می شود.  
۲- آنتاگونیست‌های آلفا-۲ آدرنوریک: از این داروها

**دلیل شکست درمان با سولفونیل اوره (اولیه****و ثانویه)**

\* ۱ : علل اولیه شکست درمانی SU

a - انتخاب نامناسب بیمار از کاتابولیک دچار کمبود

انسولین

b - عدم تطابق مناسب در تغذیه (عدم درمان با

سولفونیل اوره به دلیل نامناسب بودن تغذیه نه

اثر خود دارو)

\* ۲ : علل ثانویه شکست درمانی SU

a - بیماریهای همراه: سکنه قلبی- بیماریهای

جراحی- عفونت مغزی- تیروتوکسیکوز

b- داروها : گلوکوکورتیکوئیدها- تiazیدها-

بتا بلوکرها- اسید نیکوتینیک

c- عدم پذیرش دارو

d- اضافه وزن

e- تاکسی فیلاکسی؟ در درمان مزمن با

سولفونیل اوره

f- از بین رفتن توانایی ترشعی سلولهای بتا

**چگونگی برخورد با شکست درمانی با****سولفونیل اوره ها:**

\* با روشن شدن عدم موفقیت درمانی با مصرف

سولفونیل اوره ها می توان به روش های زیر توجه نمود:

تجدید نظر تغذیه ای، ورزش ، کاهش برای کاهش

وزن، تغییر یک داروی سولفونیل اوره به داروی دیگر،

استفاده از انسولین با استفاده ترکیبی از انسولین و

داروهای سولفونیل اوره. در مورد تغذیه و ورزش و سعی

در کاهش وزن معمولاً اثر دراز مدت مناسبی ندارد و

تغییر مصرف نوع دارو سولفونیل اوره حتی از رده اول به

نسل دوم آنها نیز اغلب موثر نیست چون همه آنها

مکانیسم اثر یکسانی دارند ، بطور عملی تغییر

سولفونیل اوره برای ۴ تا ۸ هفته خصوصاً در بیمارانی

۲٪ قطعاً درمان با سولفونیل اوره ها با شکست

مواجه میشود که نتیجه درمان نامناسب است.

علل ثانویه عدم موفقیت درمانی با سولفونیل اوره ها

به دو دسته تقسیم میشوند:

\* (۱) علل آشکار : عفونتهای واضح و سکنه

قلبی و یا مشکلات جراحی عفونتهای مغزی و

تیروتوکسیکوزی قرار می گیرند همچنین داروها در

هیپرگلیسمیک مانند گلوکوکورتیکوئیدها، دیورتیکهای

تiazیدی و بتا بلوکرها و اسید نیکوتینیک و عدم تحمل

خوراکی و وزن گرفتن جدید را میتوان برشمرد .

\* (۲) علل مبهم : مکانیسم اثر سولفونیل اوره ها

همانطور که شرح داده شد از طریق تحریک ترشح انسولین

میباشد و لذا نمیتواند باعث سنتز و هیپرپلازی سلولهای

بتا شود. در حقیقت علل شکست ثانویه در این موارد در

اختلال سلولهای هدف (یا سلولهای بتا ) نهفته است که

سلولهای بتا در القاء ژن انسولین ناتوان و یا از تکثیر

باز مانده اند و یا بعلت رسوب آمیلوئید عملکرد مختل

یافته اند و در حقیقت شکست اصلی در سلولهای بتا

نهفته است نه در دارو .

کاهش انسولین و کاهش پاسخ C - Peptide بر

گلوکز مؤید این عوامل در شکست ثانویه است و بالاخره

گاهی افرادی که وزن طبیعی دارند هم اتراکتی بادی

برعلیه سلولهای بتا در NIDDM شبیه به IDDM دیده

می شود.

آنچه به عنوان مقاومت به دارو یا تاکسی فیلاکسی

گفته می شود تاکنون بطور مشخص تأیید نشده است

شریختی ترک دارو در روزی از هفته و یا استفاده از

داروهای کوتاه اثرتر برای جلوگیری از این مشکلات نیز

مسلم نیست .

که احتمالاً انسولین هم نیاز دارند انجام میشود. دلایل کمی وجود دارد که پایرفته شود در ۱۵٪ - ۱۰٪ بیماران با تغییر دارو سولفونیل اوره نتیجه طولانی مطلوبی عاید میشود.

در برخی موارد قبل از درمان با انسولین از روش‌های دیگری کمک میگیرند. مثلاً استفاده از Acarbose و Miqitol که مهار کننده گلیکوزیداز می باشد و با کم کردن مقدار هضم و بنابر این جذب کربوهیدرات‌ها عمل میکند اثر عمده آنها کاهش افزایش قند پس از غذا میباشد که حدود ۶۰-۵۰ mg-dl میزان افزایش می دهند. این ترکیبات در میزان قند ناشتا اثر اندکی دارند و صورتیکه به تنهایی استفاده شوند میزان هموگلوبین گلیکوزیده را ۱٪ تا ۰.۵٪ کاهش می دهند. عوارض گوارشی آنها شایع و مزاحم هستند اگرچه چندان شدید نمی باشند.

متفورمین که یکی از بیگوانیدها مانند فن فورمین است باعث اسیدوز لاکتیک می شود و در بررسی متعدد اثرات آن با انسولین و سولفونیل اوره‌ها مطالعه شده است. متفورمین کم عارضه تر از فن فورمین است و اگر بیماران بدستی انتخاب شوند میزان موثر بودن آن شبیه سولفونیل اوره‌ها می باشد ولی معلوم نیست که بی گوانیدها بتوانند اثرات مضاعفی مصرف همراه با سولفونیل اوره‌ها باشند.

#### درمان با انسولین:

\* بالاخره حدود ۲۰٪ از مبتلایان به NIDDM تحت درمان با انسولین هستند و در حدود ۷۵٪ از مصرف کنندگان انسولین در برخی موارد از مبتلایان NIDDM تشکیل می شوند.

تولید بیش از حد کبدی گلوکز و اشکال در مصرف بافتی آن و اختلال در پاسخ به انسولین منجر به افزایش قند خون در این بیماران می باشد. همراه شدن این اختلالات با اختلالات عملکرد و عدم نظم زمانی در

ترشح انسولین منجر به کمبود کامل و یا نسبی آن در بیماران می شود.

این اختلالات بدنیاال جذب انسولین بهبود می یابد و سطح گلوکز پلاسما کاهش یافته و خصوصاً مقاومت به انسولین تعدیل می شود. این نتایج در اثر عمل خود انسولین است که قادر به تنظیم رسته‌هایش می شود و در این صورت و حتی علی رغم اثر مهارتی انسولین در ترشح سلولهای بتا باعث افزایش ترشح آندوزن آن بشود. گرچه اختلال اولیه در متابولیسم گلوکز در NIDDM ناشناخته باقی مانده است ولی درمان با انسولین اگرگون بعنوان یک درمان تسکینی مطرح است.

در برخی از بیماران یک تجویز صبحگاهی با انسولین‌های متوسط‌ال اثر برای کاهش گلوکز ناشتای بیمار کافی به نظر میرسد. و در صورت عدم موفقیت دوز صبحگاهی به ۳۰-۱۰٪ دوز عصرانه تقسیم می شود. و در نهایت می توان از دیگر روش‌های تزریق انسولین و زمانهای اثر گوناگون استفاده کرد. کاربرد پمپ نیز در شرایط عدم کنترل نیازمند بررسی بیشتری است.

استفاده از انسولین‌های نازال استنشاقی و یا آنالوگ‌های منومریک زیر جلدی انسولین نیز در دست بررسی است.

البته می توان با دوز ۵۰/۵۰ u/Kg - ۰/۲ از انسولین NPH در افراد با وزن طبیعی قند خون را کنترل نمود. در مواردی که افراد قند بالاتری داشته و یا چاق باشند دوز را می توان ۱۰٪ تا ۲۰٪ یک بار یا دوبار در هفته افزایش داد تا وقتی که به کنترل لازم رسید فرمول‌های زیر شاید برای محاسبه میزان انسولین تجویز کمک کننده باشند.

۰-۰ (mg/dt) - گلوکز نانتا صبحگاهی] \* ۰۸ = میزان انسولین (u)

۲ (in mM) - میزان انسولین (u) \* ۳ =

در زنان به دلیل کمتر بودن توده بدنی باید دوز انسولین را ۲۰٪ کاهش، محاسبه نمود. البته در صورت

### اثر سوء درمان با انسولین

✦ از جدی‌ترین عوارض جانبی درمان با انسولین هیپوگلیسمی است که احتمال آن در NIDDM کمتر از IDDM است چندین عامل بیمارار NIDDM در مقابل هیپوگلیسمی شدید محافظت می‌نمایند: (۱) ورزش کردن در افراد مسن کمتر بطور شدید انجام می‌شود (۲) اترومیو پیک نورویپاتی در آنها کمتر است (۳) پاسخ به گلوکاگون (گرچه مبهم است) نسبت به هیپوگلیسمی از IDDM بیشتر است.

البته افراد مسنی که تغذیه نامنظمی دارند و به تنهایی زندگی می‌کنند ممکن است در معرض خطر هیپوگلیسمی شدید شبانه هستند.

در یک گزارش، ۲۵٪ از حملات هیپوگلیسمی که نیازمند بستری در بیمارستان بوده‌اند را افراد بالای ۷۰ سال تشکیل داده است، همچنین افراد چاقی که دارای رژیم‌های شدید تغذیه‌ای هستند نیز در معرض این عارضه‌اند.

درمان با انسولین ممکن است باعث افزایش وزن در بیمارانی NIDDM شود و چون این افزایش وزن بطور عمده باعث چربی چربی است ممکن است خود منجر به مقاومت به انسولین شود در برخی مطالعات انسولین باعث افزایش وزن بدن بطور متوسط ۴ تا ۵ کیلوگرم در ماه اول درمان شده است. انسولین بطور مستقیم هیپوفیز را تحریک می‌کند در مطالعه حیوانی حتی با کنترل مطلوب فعالیت و تغذیه انسولین منجر به افزایش توده بافت چربی شده است.

برخی از مدارک وجود دارد که وقتی انسولین پلاسما بطور حاد افزایش می‌یابد در گرسنگی و احساس طعم شیرینی دریافت شده و جذب خود بخودی غذا حتی با ثبات میزان گلوکز پلاسما افزایش می‌یابد.

از طرف دیگر انسولین به صورت یک عامل مصرف انرژی می‌تواند عمل کند گر چه با درمان معمول

بروز کتوزیس باید از سایر روش‌ها استفاده نمود.

بدلیل افزایش گلوکز هنگام شام و تولید گلوکز شبانه و پائین بودن گلوکز پلاسما ناشتا در NIDDM می‌توان با تزریق انسولین تنها در عصر، قند خون را در مطالعاتی که با تزریق  $0.35 \text{ w/kg}$  به تنهایی در عصر قادر به کنترل مطلوب می‌باشند و در متوسط گلوکز پلاسمایی ۲۴ ساعته و یا هموگلوبین گلیکوزیله تغییر مشخصی رخ نداده است.

در مطالعاتی که از انسولین انسانی ultralente استفاده شده است توانسته‌اند به تنهایی HbA1C را بیشتر مصرف از سه یا چهار دوز انسولین رگولار کاهش دهند.

### درمان متناوب با انسولین:

✦ گروهی از محققین با این دیدگاه که کنترل دوره کوتاه مدت درمان با انسولین قویا سبب بهبود عملکرد سلولهای بتا در رسپتورهای انسولین شود توصیه به درمان متناوب با انسولین نموده‌اند. بطور معمول گلوکز پلاسما بیش از ۲ هفته با انفوزیون انسولین و بیش از ۳ تا ۵ ماه در خارج بیمارستان با دوزهای بالای انسولین برای نرمال شدن قند خون ناشتا، فرصت می‌خواهد. در برخی گزارشات بدنبال قطع انسولین در این بیماران بهبود وضعیت قند خون تا چندین ماه باقی می‌ماند ولی در اکثر موارد هیپوگلیسمی همراه با تولید گلوکز کبدی افزایش یافته برگشت می‌کند و سبب تشدید مقاومت به انسولین می‌شود به گونه‌ای که اگر قبلا فقط به داروهای نسل اول مقاوم بود اینبار به نسل دوم نیز مقاوم خواهد شد و بنظر نمی‌رسد که این روش قابل توصیه باشد.

داده نشود درمان این دو با هم سبب بهبود چندی تر درمیزان قند نخواهد شد و فقط ممکن است با میزان دوز کمتری از انسولین همان کنترل گلوکز حاصل شود.

همچنین در درمان توأم با اختلال لیپیدهای خون نسبت به انسولین ارجحیتی ندارد. البته در اکثر مطالعات از glyburide استفاده شده است ولی سایر داروها (su) نیز دارای اثرات مشابهی کاربرد glyburide در بیماریاتی که در درمان su شکست خورده و تحت درمان با انسولین هستند ۱۰mg - ۵ شروع می شود و هر هفته می توان ۵mg افزود. تا زمانی که پاسخ مناسب عاید گردد و یا اینکه دوز ۲۰mg برسد. این دوز را میتوان در صبح یا عصر به بیمار تجویز نمود. همچنین می توان با شروع (su) دوز انسولین در صورت کنترل ۱۰٪ کاهش داد. در بیماریاتی که به su پاسخ نمی دهند همچنین می توان دوز ماکزیم دارو را تجویز و سپس انسولین را به آن افزود. مصرف انسولین NPH با دوز ۰/۲۷u/kg - ۰/۱۵ در زمان خواب و می توان هر ۵ تا ۷ روز دوز مصرفی را افزایش داد. میزان گلوکز پلاسمایی ناشتا معیار کنترل و پاسخ درمانی است و باید به رژیم نیز توجه کافی شود.

**در برخورد با شکست درمانی با سولفونیل اوره باید بطور خلاصه نکات زیر توجه نمود.**

- \* تغذیه بیمار در صورتیکه بعلی نامناسب باشد (استرس شغلی و ...) باید در تماس با متخصصین تغذیه شرایط مناسبی را پیدا نماید.
- \* عفونت مخفی - هیپرتیروئیدسم - تجویز برخی داروها باید بررسی مجدد شود.
- \* اگر شکست واقعی درمانی بطور ثانویه وجود دارد باید درمان با انسولین به تنهایی شروع شود.

\* اگر بیمار درمان با انسولین را به هر دلیلی نپذیرد استفاده از یک داروی نسل دوم مورد آزمایش قرار می گیرد

انسولین تغییری در میزان متابولیسم پایه یا ترموزیز ناشی از دارو گزارش نشده است. با توجه به افزایش عوارض ناشی از مشکلات کاردیواسکولار و ریوی ناشی از مصرف انسولین در افراد NIDDM مسئله کنترل وزن باید جدی تلقی گردید و ارتباط درمان با انسولین و افزایش ریسک اترواسکلروزیس باید بررسی شود. امروزه مدارکی در این زمینه وجود دارد و با مشخص شدن مطالعات اپیدمیولوژیک در رابطه هیپرانسولینمی و افزایش بیماریهای قلبی عروقی همراه بوده است این احتمال را مطرح می کند با در نظر گرفتن این مطلب که اثر سولفونیل اوره روی بافتهای هدف انسولین ممکن است باعث افزایش اثر انسولین اگزوزن در بیماران مقاوم به انسولین شود.

درمان ترکیبی انسولین به همراه سولفونیل اوره در سال ۱۹۸۰ به عنوان یک درمان آلترناتیو توسط مقداری از محققین دوباره مطرح شد. تنها یک مطالعه کنترل شده نشان داد که اثر انسولین بوسیله glipizide تشدید می یابد. با اندازه گیری C-peptide میتوان به این نتیجه رسید که اضافه کردن (su) به انسولین اکثرا باعث افزایش میزان انسولین پس از وعده های غذا بدنبال تحریک با گلوکز می شود. ممکن است (su) اثر مهار کننده انسولین اگزوزن را روی سلولهای بتا مهار کند یا احتمال دارد انسولین اگزوزن اثر توکسیک هیپرگلیسمیک سلولهای بتا را کاهش دهند و به آنان مجددا اجازه پاسخگویی به (su) را بدهند.

بررسی مطالعات کنترل شده با پلاسبو پیشنهاد می کند که درمان ترکیبی، سرانجام منجر به یک کاهش متوسط و گذرا حدود ۰/۵ - ۰/۳۰ در میزان گلوکز پلاسما و یک کاهش متقارن در گلیکوهموگلوبین حدود ۱/۵-۱٪ می شود.

همراهی (su) و انسولین در کنترل گلوکز ممکن است مفید باشد ولی در مواردی که به (su) پاسخ



و این کار پذیرش بیمار به انسولین را خواهد افزود. تزریق انسولین امکان پذیر نبود، یا اینکه رسیدن به \* اگر درمان مطلوب با انسولین در رسیدن به اهداف، فقط با مقادیر خیلی بالای انسولین مقدور شد هدفهای درمانی با شکست مواجه شد یا اگر چندین تجویز انسولین به همراه su مطرح می شود.

جدول ۲

Sulfonylureas

	Chemical Structure	Daily Dose	Duration of Action (hours)
Tolbutamide	<chem>CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC(=O)N(C)C</chem>	1500-3000 mg in divided doses	6-12
Tolazamide	<chem>CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC(=O)N(C)C2=CC=CC=C2</chem>	200-1000 mg as single dose or in divided doses	12-24
Acetohexamide	<chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC(=O)N(C)C2=CC=CC=C2</chem>	250-1500 mg as single dose or in divided doses	12-24
Chlorpropamide	<chem>ClC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC(=O)N(C)C</chem>	100-500 as single dose	Up to 60
Glyburide (glibenclamide)	<chem>ClC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)NC(=O)N(C)C</chem>	2.5-20 mg	10-24
Glipizide	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)NC(=O)N(C)C</chem>	2.5-40 mg	3-8

Basic & Clinical Pharmacology, 2nd ed. Lange, 1984.

نتایج درمانی

نوع آزمایش	خوب	قابل قبول	متوسط	بد
Fasting Plasma Glucose (mg/dl)	۸۰-۱۲۰	۱۲۰-۱۴۰	۱۴۰-۱۸۰	>۱۸۰
Post prandial Plasma Glucose (mg/dl)	۸۰-۱۴۰	۱۴۰-۱۸۰	۱۸۰-۲۳۵	>۲۳۵
Hb A <sub>1c</sub>	<۶	۶-۷,۵	۷,۵-۹	>۹
Total Plasma Cholesterol (mg/dl)	<۲۰۰	۲۰۰-۲۲۰	۲۰۰-۲۴۰	>۲۴۰
Plasma HDL (mg/dl)	>۴۰	۳۵-۴۰	۳۰-۳۵	<۳۰
Plasma Triglyceride	<۱۵۰	<۱۵۰-۲۰۰	<۲۰۰-۲۴۰	>۲۴۰

- 1- Newyork American Diabet Association 1984. pp7-112
- 2- Pharmacotherapy A Patho Physiologic Approach josephite Dipivi 1989P.809-811
- 3- New England vol.321.NOV2 Num18 1989
- 4- Text book in Endocrinology 1992
- 5- Text book in Endocrinology
- 6- Harison Internal Medicine 12 edition 1991
- 7- A.B.C in Diabete B.M.G 1988
- 8- Cecil Internal Medicine edition 1992

\*) IDDM = Insulin Dependent Diabetus Miltus

\*\*) NIDDM = Non Insulin Dependent Diabetus

دکتر باقر لاریجانی : استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران  
 دکتر مویذ علویان : رزیدنت دانشگاه علوم پزشکی تهران

