

فارماکولوژی بالینی داروهای ضد دیابت:

انسولین :

این دسته از داروها با فعال کردن گیرنده های انسولینی باعث کاهش گلوکز در گردش ، سنتز گلیکوژن ، لیپید ، پروتئین و تنظیم بیان ژنی می شوند. انسولین در دیابت نوع ۱ و ۲ کاربرد داشته و از عوارض مهم آن هایپوگلیسمی و افزایش وزن را میتوان نام برد.

دسته اول داروهای موثر بر قند خون فرآورده های انسولین می باشند که به ۵ دسته کلی تقسیم می شوند:

❖ انسولین سریع الاثر: اسپارت ، لیسپرو و گلوлизین

شروع اثر این دسته در حدود ۱۵ دقیقه است و طول اثر آنها به ندرت بیش از ۵-۴ ساعت می باشد. امروزه در مارکت دارویی ایران انسولین اسپارت با نام تجاری Novorapid® وجود دارد.

❖ انسولین کوتاه اثر: رگولار

این انسولین برای جلوگیری از خطر هایپوگلیسمی ۳۰-۴۵ دقیقه قبل از غذا خوردن تزریق شود. نکته مهم در مورد این انسولین نوع تزریق آن است که علاوه بر SC میتواند بصورت IV در بیماران DKA انجام شود ، این انسولین ظاهری شیری رنگ ندارد و شفاف است. شروع اثر این دسته در حدود ۳۰ دقیقه است و طول اثر آنها ۶ ساعت می باشد .

❖ انسولین متوسط الاثر: انسولین NPH یا ایزوفار

انسولین NPH دارای پروتامین در ساختار خود می باشد که باعث افزایش طول اثر آن می شود شروع اثر این دسته در حدود 60 دقیقه است و طول اثر آنها حدود ۲۰ ساعت می باشد .

❖ انسولین طولانی الاثر: گلازژین و دنمیر

انسولین گلازژین سطح پلاسمایی کفنه ای دارد و بی نهایت طولانی الاثر است. این انسولین معمولاً یک بار در روز داده می شود. انسولین گلازژین را به هیچ وجه نباید با دیگر انسولین ها مخلوط کرد و معمولاً با سرنگ های جداگانه استفاده می شود. شروع اثر این دسته در حدود ۹۰ دقیقه است و طول اثر آنها حدود ۲۴ ساعت می باشد. در مارکت دارویی ایران انسولین گلازژین با نام تجاری Lantus® و Lantus SoloStar® حضور دارد.

❖ مخلوط انسولین:

فرآورده های مخلوط انسولین هم در بازار دارویی ایران حضور دارند که شامل انسولین 70/30 و Novomix® می باشند. انسولین 70/30 یا Mixtard® یا lansulin® حاوی مخلوط 70% انسولین NPH و 30% انسولین رگولار می باشد. انسولین پروتامین آسپارت/آسپارت با نام تجاری Novomix®. غلظت تمامی انسولین ها 100U/ml می باشد.

داروهای خوراکی و غیر انسولینی ضد دیابت:

امروزه ۸ دسته کلی از داروهای آنتی دیابت خوراکی و تزریقی غیر انسولینی وجود دارد که در درمان بیماران مبتلا به تایپ ۲ دیابت مورد استفاده قرار می گیرند:

❖ سولفونیل اوره ها:

سولفونیل اوره ها با اثر بر روی سلول های بتای پانکراس باعث افزایش رهاسازی انسولین و متعاقباً کاهش قند خون می شوند، این داروها به دو نسل اول و نسل دوم تقسیم می شوند که نسل اول به خاطر قدرت اثر کمتر و عوارض بیشتر تقریباً از بازار دارویی خارج شده است. از عوارض مهم این دسته از داروها هایپوگلیسمی می باشد.

نسل اول شامل: تولبوتامید، کلرپروپامید، تولازومید.

نسل دوم شامل: گلی بوراید (یا همون گلی بنکلاماید خودمون با نام تجاری Glynase®) ، گلی پیزاید گلی میپراید و گلی کلزاید.

داروی گلی بنکلاماید معمولاً نیم ساعت قبل از غذا مصرف می شود و در مورد داروی گلی کلزاید توصیه به مصرف دارو بعد از غذا می باشد.

❖ مکلیتینیدها:

مکانیزم اثر مکلیتینیدها هم تقریباً شبیه سولفونیل اوره ها هست و حتی در برخی از جایگاه های اتصال هم پوشانی هم دارند. این داروها شروع اثر بسیار سریعی داشته و می توانند هایپوگلیسمی ایجاد کنند پس بهتر است نیم ساعت قبل از غذا مصرف شوند.

از داروهای این دسته **ریپاگلینید** با نام تجاری **Novonorm®** و **ناتاگلینید** در مارکت دارویی حضور دارند.

❖ بی گوانیدها:

داروهای این دسته بر خلاف دو دسته قبلی محرک ترشح انسولین نیستند و اثر خود را با کاهش گلوکز کبدی از راه فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده با AMP انجام میدهند. دیگر مکانیسم ها شامل کاهش گلوکونئوژنز کلیوی ، کاهش سرعت جذب گلوکز از دستگاه گوارش ، تحریک مستقیم گلیکولیز در بافت ها ، افزایش برداشت گلوکز از خون و افزایش حساسیت به انسولین می باشد. عمل کاهش دهندگی قند خون در این داروها به عملکرد سلول های بتای پانکراس وابسته نیست. این داروها خط اول درمان در دیابت نوع ۲ هستند ، حسن بی گوانیدها در این است که باعث افزایش وزن و هایپوگلیسمی نمی شوند . بی گوانیدها معمولاً قبل از غذا مصرف می شوند. عارضه مهم بی گوانیدها عوارض گوارشی و اسیدوز لاکتیک می باشد. جهت کاهش عوارض گوارشی دارو توصیه می گردد دارو همراه و یا بعد از غذا مصرف گردد و نیز از دوز پایین شروع شود و به آهستگی افزایش دوز داده شود.

از این دسته ، داروی **متفورمین** با نام تجاری **Glucophage®** و **Glumetza®** در مارکت دارویی ایران وجود دارد.

❖ نیازولیدیر دیور ها:

داروهای این دسته باعث کاهش مقاومت به انسولین بدون تاثیر بر ترشح انسولین از سلول های بتای پانکراس می شوند. تiazولیدین دیون ها با اتصال به رسپتور γ -PPAR باعث تنظیم بیان ژن می شوند این گیرنده های PPAR در عضله، چربی و کبد وجود دارند. این داروها طول اثر بالایی (بیش از ۲۴ ساعت) دارند. عوارض جانبی این دسته از داروها مهم بوده و شامل احتباس مایع، ادم، آنمی، افزایش وزن، شکستگی استخوان در زنان و بدتر کردن بیماری های قلبی می باشد.

دو تiazولیدین دیون امروزه در دسترس است. **پیوگلیتازون** با نام تجاری **Actos®** و **روسیگلیتازون** با نام تجاری **Avandia®**.

❖ مهار کننده ها آلفا-گلوکوزیداز:

داروهای این دسته مهار کننده رقابتی آلفا-گلوکوزیداز روده ای و آلفا-آمیلاز پانکراسی می باشند و هضم و جذب بعد از خوردن نشاسته و دی ساکارید ها را کاهش می دهند. عوارض جانبی این دسته از داروها شامل نفخ، اسهال و دردهای شکمی ناشی از حضور کربوهیدرات های هضم نشده در کولون است که تخمیر شده و گاز تولید می کنند. این داروها در IBD منع مصرف دارند.

از داروهای این دسته میتوان **آکاربوز** و **میگلیتول** را نام برد.

❖ آنالوگ آمیلین:

پراملینتاید آنالوگ صناعی آمیلین[†] می باشد و به گیرنده آمیلین متصل می شود. پراملینتاید بعد از غذا مصرف می شود. این دارو آزادسازی گلوکاگون را مهار می کند. تخلیه معده را به تعویق می اندازد و دارای اثرات ضد اشتها می باشد. پراملینتاید فقط فرم تزریقی دارد.

[†] پپتیدی که همراه انسولین از سلول های بتای پانکراس ترشح می شود

❖ آنالوگ گیرنده پله پپتید متناوبه گلوکاگون (GLP-1):

در دیابت نوع ۲ ترشح GLP-1 (نوعی اینکرتین[†]) پس از مصرف غذا کاهش می یابد که سبب سرکوب ناکافی گلوکاگون و افزایش برون ده گلوکز کبدی می شود. ۲ آنالوگ صناعی GLP-1، *اگزوناتاید* و *لیراگوتاید* به صورت تجاری موجود بوده که سبب بازیابی فعالیت GLP-1 می شوند. عوارض جانبی این دسته بیشتر شامل عوارض گوارشی و سردرد می باشد.

[†] انواعی از هورمون های گوارشی که میتوانند ترشح انسولین را تحریک کنند

❖ مهارکننده هاد پپتیدیل پپتیداز (DPP-4):

این داروها با مهار DPP-4 (آنزیمی که تخریب کننده اینکرتین ها مانند GLP-1 و GIP می باشد). از تخریب اینکرتین ها جلوگیری کرده و باعث افزایش سطوح GLP-1 و GIP (پلی پپتید وابسته به گلوکز) در گردش می شوند. همچنین به واسطه افزایش GLP-1 باعث کاهش گلوکز در گردش، افزایش ترشح انسولین از سلول های بتای پانکراس، کاهش ترشح گلوکاگون از سلول های آلفای پانکراس و کاهش اشتها می شوند. این داروها نیمه عمر حدوداً ۱۲ ساعت داشته و از عوارض جانبی آنها میتوان رینیت، عفونت های تنفسی فوقانی و واکنش های آلرژیک را نام برد.

داروهای این دسته شامل *سیتاگلیپتین*، *ساکساگلیپتین* و *لیناگلیپتین* می باشند.

سهیل روتنر ضمیر

Ref:

1) Basic and Clinical Pharmacology 12 Edition-McGraw-Hill Medical (2011)

2) Uptodate