

درمان توأم گلی بن کلامید با انسولین در درمان بیماران دیابتی غیر وابسته به دیابت

دکتر حسن صفایی^۱؛ دکتر مسعود امینی؛ دکتر حسن رضوانیان؛ دکتر علی کجویی؛ دکتر اشرف امین‌الرعايا؛ دکتر مهرداد حسین‌پور

چکیده مقاله

سولفونیل اوره در بیماران NIDDM براساس مشاهدات موجود مبنی بر وجود کاهش نسبی انسولین، و مقاومت به این دارو در بیماران تیپ ۲ بیماری می‌باشد (۶ و ۷). استفاده از انسولین باعث جبران کاهش نسبی شده و استفاده از سولفونیل اوره نیز باعث افزایش ترشح انسولین و کاهش مقاومت به این دارو می‌گردد (۸-۱۰). مطالعات مختلفی نیز این درمان توأم را در سالهای متعددی مورد بررسی قرار داده (۱۱-۱۹) و در مجموع نتایج متفاوتی را نشان داده‌اند. در این راستا، مطالعه حاضر نیز با استفاده از بیماران NIDDM مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم که حتی با استفاده از انسولین، قند خون آنها تحت کنترل نبود، کارآیی درمان توأم انسولین با قرص گلی بن کلامید را در مقایسه با درمان انسولین مقایسه می‌کند.

روشها

این مطالعه در سال ۱۳۷۶ به صورت یک مطالعه متقاطع (Cross over) انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه ۳۰ بیمار دیابتی غیر وابسته به انسولین بودند که با وجود مصرف انسولین قند خون آنها کنترل نشده بود. در صورت وجود عوارض دیابت، همچنین در صورت وجود موارد منع مصرف قرص گلی بن کلامید (حاملگی، شیردهی و یا نارسایی کلیه) بیمار از مطالعه خارج می‌گردید.

پس از مشخص شدن افراد، بیماران در حال ناشتا در یک روز مشخص به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم مراجعه کرده و در آنجا ۵cc خون وریدی از ورید آرنج دست راست در نوبت اول گرفته شد. نمونه خون دوم، همان روز و ۲ ساعت پس از مصرف صبحانه به روش مشابه جمع‌آوری گردید. نمونه‌های موجود از لحاظ قند خون ناشتا (FPG)، قند پس از غذا (Post meal) و HbA1 مورد ارزیابی قرار گرفت. روش اندازه‌گیری قند خون در آزمایشگاه روش بیوشیمیایی بود. هموگلوبین A1 نیز با استفاده از روش کالریمتری اندازه‌گیری شد. وزن و قد هر یک از بیماران در این مرحله ثبت گردید. سپس بیماران برحسب نیاز، داروی گلی بن کلامید (ساخت کارخانه تهران شیمی - ایران) به مدت ۲ ماه دریافت کردند. در این مدت بیماران به صورت دوره‌ای هر دو هفته یکبار ویزیت شده

مقدمه. این مطالعه، اثرات درمان توأم انسولین با قرص گلی بن کلامید را در درمان بیماران دیابتی کنترل نشده نوع NIDDM بررسی می‌کند. روشها. مطالعه بر روی ۱۸ بیمار بالای ۴۰ سال مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین که تحت درمان با انسولین بوده‌اند ولی قند آنها تحت کنترل در نیامده بود، انجام شد. بیماران پس از جمع‌آوری نمونه قند خون، به مدت ۳ ماه تحت درمان با قرص گلی بن کلامید، توأم با انسولین قرار گرفتند و پس از پایان مطالعه مجدداً نمونه خون آنها جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون از لحاظ قند خون ناشتا، دو ساعت پس از غذا و HbA1 بررسی گردید.

نتایج. درمان توأم قرص انسولین باعث کاهش معنی‌داری در مقادیر قند ناشتایی خون ($70/7 \pm 230/5$ در برابر $11/11 \pm 133/22$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، قند ۲ ساعت پس از غذا ($66/9 \pm 202/73$ در برابر $15/6 \pm 146/4$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و HbA1 ($11/54 \pm 2/06$ در برابر $11/11 \pm 9/26$ درصد) شد (مقادیر P کمتر از ۰/۰۰۵).

بحث. این مطالعه نشان می‌دهد که درمان توأم قرص گلی بن کلامید با انسولین در بیماران مبتلا به NIDDM که حتی با انسولین نیز کنترل نشده‌اند، باعث کاهش مقادیر قند خون و بهبود وضعیت کنترل می‌شود.

مقدمه

با وجود آن که در برخی از بیماران مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین (NIDDM)، با استفاده از داروهای کنترل‌کننده قند خون، می‌توان به کنترل مطلوب قند دست یافت، لیکن پس از گذشت ۱۰ سال در درمان، تنها در ۵۰ درصد بیماران، این وضعیت باقی می‌ماند (۱) و به عبارت دیگر در نیمی از بیماران پس از گذشت ۱۰ سال، برای حفظ وضعیت قند خون بایستی یا مقدار دارو را افزایش داد و یا از انسولین استفاده نمود. از طرف دیگر مشخص گردیده که در صورت استفاده از انسولین نیز با گذشت زمان، مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود که این امر مربوط به اتفاقات پس - گیرنده‌ای (Post - receptor) می‌باشد (۲-۵).

بدین ترتیب فرضیه استفاده توأم انسولین و یک داروی

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده امین، خیابان ابن‌سینا، اصفهان

انسولین با قرص‌های گلی بن کلامید پس از گذشت ۳ ماه می‌تواند باعث بهبود وضعیت کنترل قند خون و HbA1c در بیماران مبتلا به NIDDM گردد. برای توجیه این اثر می‌توان از دو تئوری سود جست: اول آن که شاید استفاده توأم از دو داروی فوق باعث افزایش ترشح انسولین شود و مکانیسم دوم آن که درمان توأم انسولین با قرص گلی بن کلامید، اثرات سنیرزیست دارند. مطالعات قبلی Garvey و همکاران (۲۱) نشان داده است که در بیماران مبتلا به NIDDM، درمان شدید (intensive) با انسولین می‌تواند باعث کاهش مقاومت به انسولین گردد و این اثر را مربوط به افزایش ترشح انسولین دانسته است. از طرف دیگر سایر مطالعات نشان داده‌اند که مصرف ترکیبات سولفونیل اوره مانند گلی بن کلامید چه به صورت واحد و چه به صورت توأم با انسولین می‌تواند مقاومت پس گیرنده‌ای نسبت به انسولین را در بیماران NIDDM کاهش دهد (۲۲-۲۳). در مطالعات آزمایشگاهی نیز اثر سولفونیل اوره‌ها بر افزایش اثر انسولین در سنتز گلیکوژن (۲۴) پیرووات دئیدروژناز (۲۵) و افزایش برداشت گلوکز (۲۶) مشاهده شده است که همگی دلالت بر افزایش حساسیت به انسولین در بافتهای محیطی می‌کند.

در مطالعات osei (۲۷) و groop و همکاران (۲۸) نیز در بررسی درمان توأم نشان داده‌اند که در طی درمان توأم، مقادیر پپتید C افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند ولی در مطالعات Allen و همکاران (۲۹)، مسأله افزایش پپتید C رد شده است.

به طور خلاصه، به نظر می‌رسد که درمان توأم انسولین با گلی بن کلامید باعث تقویت اثر انسولین (چه بصورت افزایش ترشح انسولین و چه به صورت کاهش مقاومت به انسولین) در بیماران مبتلا به دیابت غیروابسته به انسولین، مقاومت به انسولین به ویژه در سنین بالاتر و کنترل بیماری می‌گردد.

و در هر ویزیت سعی می‌گردید که وزن، فشارخون و سایر عوامل مخدوش‌کننده، از جمله تغییر در رژیم غذایی کنترل شود. پس از گذشت ۳ ماه مجدداً بیماران فوق به آزمایشگاه مراجعه کرده و نمونه‌های خون به روش قبل جمع‌آوری گردید.

برای تجزیه و تحلیل متغیرهای قند خون ناشتا، قند خون پس از غذا و HbA1c ابتدا میانگین (\pm انحراف معیار) موارد فوق محاسبه شده و با استفاده از آزمون t دانشجویی جفت (Paired students t-test) استفاده شد. آنالیز اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS (۲۰) در یک کامپیوتر سازگار با IBM انجام گرفت. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

از ۳۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۸ نفر در تجزیه و تحلیل نهایی باقی ماندند. ۱۱ نفر از افراد مطالعه مرد و مابقی زن بودند. میانگین سنی بیماران ($57/5 \pm 14/21$ سال) و مدت دیابت در حدود ($10/16 \pm 5/9$ سال) و میانگین قند خون ناشتا قبل از قرص ($230/52 \pm 70/78$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و پس از آن $133/22 \pm 25/1$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود ($P < 0/005$). میانگین قند خون پس از غذا ($2012/7 \pm 66/9$) و پس از آن $146/72 \pm 15/62$ در دسی‌لیتر بود ($P < 0/005$). مقادیر HbA1c قبل از درمان با قرص ($11/52 \pm 2/06$ درصد و پس از آن $9/26 \pm 1/11$ درصد بود ($P < 0/005$). میانگین انسولین مصرفی در حالت قبل از درمان با قرص $31/7 \pm 8/79$ واحد و پس از آن $29/22 \pm 8/26$ واحد بود. در بیماران مصرف‌کننده قرص، میانگین مصرف قرص در پایان سه ماه در حدود $1/12 \pm 0/26$ قرص در روز بود. میانگین BMI در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

بحث

مهمترین یافته این مطالعه حاکی از آن است که درمان توأم

منابع

1. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. N. Engl J Med. 1989; 321: 1231-45.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Koivisto V. New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin - dependent diabetes mellitus. Am J Med. 1983; 74: 52-81
3. Reaven GM. Therapeutic approaches to reducing insulin resistance in patients with noninsulin - dependent diabetes mellitus. Am J Med. 1983; 4: 109-112
4. Truglia JA, Livingston JN, Lockwood DH. Insulin resistant receptors and postbinding defects in human obesity and noninsulin - dependent diabetes mellitus. Am J Med 79 1985 (Suppl 2B): 13-22
5. West KM. Diet therapy of diabetes. Ann Intern Med. 1973; 79: 425-434
6. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, et al: Non ketotic diabetes mellitus: Insulin deficiency or insulin resistance? Am J Med. 1976; 60: 80-88.
7. Kolterman QG, Grary RS, Griffn J, et al: Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in

- noninsulin - dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981; 68: 957-969.
8. Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M, et al. Effect of sulfonyluree treatment on in vivo insulin secretion and action in patients with non-insulin - dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 307-312.
 9. Elkeles RS, Heding LG, Paisey RB: The longterm effects of chlorpropamide on insulin, C-pep - tide, and proinsulin secretion. *Diabetes Care*, 1982; 5: 427-429.
 10. Maloff BL, Lockwood DH: In vitro effects of a sulfonylurea on insulin action in adipocytes. *J Clin Invest* 1981; 68: 85-90.
 11. Osei K, O'Dorisio TM, Falko JM: Concomitant insulin and sulfonylurea therapy in patients with type II diabetes: Effects of supplemental therapy in patients with type II diabetes: Effects of glucoregulation and lipid Metabolism. *Am J Med* 1984; 77: 1002-1009.
 12. Fabrykant M: Favorable effects of supplemental orinase in insulin. treated labile diabetes. *Metabolism* 1957; 6: 509: 517.
 13. Fabrykant M: Use of orinase as a basic adjuvant in management of insulin resistant diabetes. *Acto Endocrinol* 1979; 91: 29-34.
 15. Allen BT, Feinglos MN, Lebovitz HE: Treatment of poorly regulated non-insulin-dependent diabetes mellitus with combination insulin - sulfo - nylurea. *Arch intern Med* 1985; 145: 1900-1903.
 16. Lardinois CK, Lin GC, Reaven GM: Glyburide in non - insulin - dependent diabetes: Its therapeutic effect in patients with diseases poorly controlled by insulin aslone. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1023-1031.
 17. Longnecker MP, Elsenhans VD, Leiman SM: insulin and a sulfonylurea agent in non - insulin. dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1986; 146: 673-676.
 18. Boden G: Treatment strategies for patients with non - insulin - dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1985; 979: 23-26.
 19. Firth RG, Bell PM, Rizza RA: Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non - insulin - dependent diabetes in patients with non - insulin - dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 20: 1280-1286.
 20. SPSS inc. SPSS package - Ver 6. Jun 1993.
 21. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OS: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222-234.
 22. Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S, Smith D, Barrett E, Carlson R, et al RA: Mechanism of improvement in glucose Metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes* 1984; 33: 838-845.
 23. Kabadi UM: Adjuvant therapy with tolazamide and insulin improves metabolic control in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1985; 8: 440-446.
 24. Altan N, Altan VM, Mikolay L, Lanrner J, Schwartz CFW: Insulin - like and dinsulin - enhancing effects of the sulfonylurea glyburide on rat adipose glycogen synthase. *Diabetes*, 1985; 34: 281-290.
 25. Buffington CK, Kitabchi AE: Activation of pyruvate dehy. drogenase complex of rat heart mitochondria by glyburide. *Biochem Biophys Res Comm* 1984; 12: 202-209.
 26. Maloff BL; Lockwood DH: In vitro effects of a sulfonylurea on insulin adipocytes. *J Clin Invest* 1981, 68: 85-90.
 27. Osei K, O'Dorisio TM, Falko JM: Concomitant insulin and sulfonylurea therapy in patients with type II diabetes. *Am J Med* 1984; 77: 1002-1009.
 28. Groop L, Harno K, Tolppanen E: The combination of insulin and sulfonylurea in the treatment of secondary drug failure in patients with type II diabetes. *Acta Endocrinol* 1984; 1066 97-101.
 29. Allen T, Feinglos M, Lebovitz H: Treatment of poorly regulated nonisulin-dependent diabetes mellitus with combination insulin-sulfonylurea. *Arch Intern Med* 1985; 147: 1900-1903.