

میزان موفقیت در جایگزینی انسولین با داروهای خوراکی ضد دیابت در بیماران دیابتی نوع ۲

دکتر محمد افخمی اردکانی^{*}، دکتر حمید رضا جعفری زاده^{**}

^{*} مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد،
دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای داخلی
^{**} متخصص داخلی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۲/۱۱/۲۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۹/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: تا قبل از اضافه شدن متفورمین به داروهای خوراکی ضد دیابت، در صورتی که بیماران دیابتی نوع ۲ به سولفونیل اوره پاسخ نمی دادند، از انسولین جهت کنترل دیابت استفاده می شد و به همین علت مصرف انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ بیشتر از حال حاضر بود. هدف از این مطالعه بررسی میزان موفقیت جایگزینی انسولین با داروهای خوراکی ضد دیابت در بیماران دیابتی نوع ۲ که با انسولین درمان می شدند، می باشد.

مواد و روش کار: این مطالعه بر روی ۳۲ بیمار دیابتی نوع ۲ که با انسولین درمان می شدند و دارای مدت بیماری کمتر از ۳۰ سال و مدت استفاده از انسولین کمتر از ۱۰ سال بوده و کمتر از ۴۰ واحد انسولین دریافت می کردند انجام شد. در این بیماران درمان ترکیبی متفورمین و گلی بن کلامید جایگزین انسولین شد. این بیماران به روش نمونه گیری غیر احتمالی آسان انتخاب شدند.

یافته ها: در این مطالعه از ۳۲ بیمار، در ۲۰ بیمار (۶۲/۵٪) موفق به تبدیل انسولین به داروهای خوراکی ضد دیابت شدیم و در ۱۲ بیمار (۳۷/۵٪) این امر موفقیت آمیز نبود ($P=0/014$). در بیمارانی که کمتر از ۱۰ سال سابقه دیابت داشتند، ۱۳ نفر از ۱۶ نفر و در بیمارانی که بیش از ۱۰ سال سابقه دیابت داشتند، در ۷ نفر از ۱۶ نفر تبدیل انسولین به قرص های خوراکی ضد دیابت موفقیت آمیز بود ($P=0/028$). در بیمارانی که ۱۰ تا ۲۵ واحد انسولین دریافت می کردند، میزان موفقیت ۷۶/۵٪ و در گروهی که ۲۶ تا ۴۰ واحد انسولین دریافت می کردند موفقیت ۴۶/۷٪ بود ($P=0/05$). بین موفقیت در کنترل قند خون با داروهای خوراکی ضد دیابت با سن، مدت انسولین درمانی، میزان انسولین مصرفی و شاخص توده بدنی رابطه ای وجود نداشت.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد هر چه طول مدت دیابت نوع ۲ و میزان مصرف انسولین کمتر باشد، احتمال جایگزینی با داروهای خوراکی ضد دیابت بیشتر است. (مجله طبیب شرق، سال هفتم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۴، ص ۹ تا ۱۴)

کل واژه ها: دیابت نوع ۲، گلی بن کلامید، متفورمین، درمان ترکیبی

مقدمه

داروهای خوراکی نیستند، استفاده می شود.^(۱) درمان بیماران دارای دیابت نوع ۲ در سال های اخیر دچار تحول عظیمی شده که با تحقق یافتن کنترل هیپرگلیسمی شدید در جلوگیری از عوارض بیماری و با در دسترس بودن گروه های جدیدی از داروهای خوراکی ضد دیابت صورت گرفته^(۲) و درمان های ترکیبی با داروهای خوراکی به صورت یک درمان معمولی در

دیابت شایع ترین بیماری مزمن متابولیک است که با مقاومت به انسولین، اختلال در ترشح انسولین و یا افزایش تولید گلوکز کبدی مشخص می شود. درمان اصلی این نوع از دیابت داروهای خوراکی ضد دیابت هستند. انسولین معمولاً برای افرادی که با وجود درمان ترکیبی خوراکی، قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله طبیعی نمی شود و یا قادر به تحمل

آمده است. در گذشته بسیاری از بیماران دیابتی نوع ۲ که با شکست درمان سولفونیل اوره مواجه می شدند نیاز به درمان با انسولین نداشتند. دسترسی به داروهای جدید پایین آورنده قند خون که به روش های مختلف عمل می کنند امکان اجتناب از انسولین درمانی را با استفاده از درمان ترکیبی خوراکی افزایش داده است.^(۳) تا قبل از اضافه شدن متفورمین به داروهای خوراکی ضد دیابت، در امریکا و تقریباً در همه دنیا استفاده از انسولین جهت کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ بیشتر از حال حاضر بود. این افزایش مصرف ممکن است قسمتی به علت افزایش بروز دیابت نوع ۲، بروز بیشتر چاقی، مصرف بالای چربی و شیوه زندگی غیر متحرک بوده و یک علت مهم آن دسترسی نداشتن به سایر داروهای پایین آورنده قند خون به غیر از سولفونیل اوره ها بوده است.^(۲) تا سال ۱۹۹۵ تنها داروی خوراکی سولفونیل اوره بوده و زمانی که درمان با سولفونیل اوره با شکست مواجهه می شد، به اجبار انسولین درمانی شروع می گردید. در این موارد دیابت با استفاده از سولفونیل اوره و انسولین NPH در هنگام خواب یا مخلوط انسولین کوتاه اثر و متوسط الاثر در ساعات عصر کنترل می شد، ولی در اکثر موارد رسیدن به کنترل کافی، نیاز به تزریق دو بار در روز از انسولین مخلوط داشت.^(۱و۲)

با وجودی که کنترل هیپرگلیسمی در این بیماران با انسولین می تواند بهبود یابد، ولی انسولین یک درمان ایده آل در دیابت نوع ۲ نیست. مصرف انسولین خارجی به علت مهار تولید انسولین داخلی باعث پایین آمدن سطح انسولین کبد شده و در نتیجه تولید گلوکز کبدی مهار نمی شود. برای رسیدن به کنترل هیپرگلیسمی طبیعی یا نزدیک به طبیعی، دوزهای بالای انسولین باید مصرف گردد و زمانی که سطوح سرمی بالای انسولین ناشی از انسولین خارجی وجود داشته باشد، ممکن است باعث تسریع در افزایش فشار خون و آترواسکلروز شود.^(۲و۳) همچنین مصرف دوز بالای انسولین خارجی همراه با افزایش وزن نیز می باشد.

ولی با این وجود زمانی که سایر درمان ها با شکست مواجه شوند، مصرف انسولین جهت کاهش هیپرگلیسمی مورد نیاز است. بعد از این که متفورمین در دسترس قرار گرفت، در سراسر جهان در صورتی که درمان تک دارویی با شکست مواجه می شد، درمان ترکیبی با متفورمین و سولفونیل اوره شروع می گشت. این درمان ترکیبی منجر به کاهش ۶۰ mg/dl در گلوکز ناشتا و کاهش ۱/۷ درصد در هموگلوبین A_{1C} و به تاخیر انداختن درمان با انسولین برای ۳ تا ۵ سال شد. به عنوان نتیجه درمان ترکیبی، شروع درمان با انسولین ۵۰ درصد کاهش یافت.^(۴و۵) در این مطالعه با توجه به وجود متفورمین و عوارض کم این دارو تصمیم گرفته شد در افرادی که به علت عدم وجود متفورمین بعد از شکست درمان تک دارویی با سولفونیل اوره تحت درمان با کمتر از ۴۰ واحد انسولین قرار گرفته اند از نظر امکان جایگزینی انسولین با قرص های خوراکی ضد دیابت مورد بررسی قرار گیرند.

روش کار

این مطالعه در سال ۱۳۸۰ به روش مداخله ای انجام شد. از بین بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت یزد، ۳۲ بیمار دیابتی نوع ۲ که قند خون آنها با درمان تک دارویی با سولفونیل اوره کنترل نبوده و برای آنها انسولین شروع شده بود و در حال حاضر کمتر از ۴۰ واحد انسولین دریافت می کردند، به صورت نمونه گیری غیر احتمالی آسان انتخاب شدند. منظور از کنترل قند خون، قند خون ناشتا کمتر یا مساوی ۱۲۶ mg/dl می باشد. افرادی که سابقه نفروپاتی دیابتی، طول دوره بیماری بیشتر از ۳۰ سال و سابقه عوارض با داروهای خوراکی ضد دیابت داشتند، از مطالعه خارج شدند. در این بیماران طی سه نوبت ویزیت، به فواصل هر دو هفته از میزان انسولین کاسته و متفورمین و گلی بن کلامید اضافه شد.

دراولین معاینه از انسولین به میزان یک سوم کاسته شد و متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز شروع گردید،

اگر بیمار از ترکیب انسولین NPH و کریستال استفاده می کرد از هر کدام به میزان یک سوم کاسته و اگر بیمار دو نوبت انسولین دریافت می کرد، ابتدا انسولین عصر بیمار کاهش داده شد. در معاینه دوم، دو هفته بعد، در صورتی که قند خون ناشتا کمتر از ۱۴۰ و قند دو ساعت پس از غذا کمتر از ۲۰۰ mg/dl بود، از انسولین به میزان یک سوم کاسته و گلی بن کلامید به میزان ۵ mg، یک بار در روز شروع گردید. در سومین معاینه دو هفته بعد در مواردی که قند خون ناشتا کمتر از ۱۴۰ و قند دو ساعت پس از غذا کمتر از ۲۰۰ mg/dl بود، انسولین قطع شد و دوز متفورمین و گلی بن کلامید تعدیل گردید. در صورتی که در هر معاینه میزان قند خون ناشتا بیشتر از ۱۴۰ و قند دو ساعت بعد از خوردن غذا بیشتر از ۲۰۰ mg/dl بود، دوز داروهای خوراکی بدون کاهش دوز انسولین افزایش داده شد و در مواردی که در طی دو معاینه قند خون ناشتا بیشتر از ۱۴۰ و قند دو ساعت پس از صرف غذا بیشتر از ۲۰۰ بود، بیماران از مطالعه خارج شدند و انسولین درمانی مجدداً آغاز گشت. در چهارمین معاینه که دو هفته بعد از قطع انسولین انجام گرفت، دوز داروهای خوراکی تصحیح شد. در این مطالعه موفقیت در تبدیل انسولین به قرص های خوراکی ضد دیابت به این معناست که علی رغم قطع انسولین، با استفاده از قرص های خوراکی ضد دیابت، قند خون بیماران کنترل باشد. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار spss win و آزمون آماری paired t-test استفاده شد.

یافته ها

در این مطالعه ۳۲ بیمار بررسی شدند که در ۲۰ بیمار (۶۲/۵٪) موفق به تبدیل انسولین به قرص های خوراکی ضد دیابت شده و در ۱۲ بیمار (۳۷/۵٪) این عمل موفقیت آمیز نبود (P=۰/۰۱۴).

بیمارانی که در گروه با سابقه بیماری کمتر از ۱۰ سال قرار گرفتند، ۱۶ نفر بودند که در ۱۳ نفر از آنان انسولین به قرص های

خوراکی ضد دیابت تبدیل شد و در گروه با سابقه بیماری بیشتر از ۱۰ سال نیز ۱۶ نفر قرار گرفتند که در ۷ مورد تبدیل انسولین به قرص های خوراکی ضد دیابت موفقیت آمیز بود (P=۰/۰۲۸).

بیماران به دو گروه کمتر از ۶۴ سال و بیشتر از ۶۴ سال تقسیم شدند که در گروه کمتر از ۶۴ سال ۱۵ مورد و در گروه بیشتر از ۶۴ سال ۱۷ بیمار قرار گرفتند که موفقیت در گروه اول ۹ مورد (۶۰٪) و در گروه دوم ۱۱ مورد (۶۴/۷٪) بوده که ارتباط معنی دار نیست (P=۰/۷۸۴). هم چنین با توجه به تقسیم بندی بیماران به گروه BMI کمتر از ۲۵ kg/m² و BMI بیشتر از ۲۵ kg/m²، میزان موفقیت در گروه اول، ۱۱ مورد (۵۷/۹٪) و در گروه دوم، ۸ مورد (۴۲/۱٪) بود که مشخص می کند بین BMI و موفقیت در جایگزینی انسولین با داروهای خوراکی ضد دیابت ارتباط وجود ندارد (P=۰/۵۱۵).

در بیمارانی که ۱۰ تا ۲۵ واحد انسولین دریافت می کردند میزان موفقیت ۷۶/۵ درصد و در گروهی که ۲۶ تا ۴۰ واحد انسولین دریافت می کردند موفقیت ۴۶/۷ درصد بود که نشان می دهد در افرادی که انسولین کمتری دریافت می کردند، میزان موفقیت در جایگزینی انسولین با قرص های خوراکی بیشتر است (P=۰/۰۵).

بحث

در این مطالعه مشخص شد که می توان در بیماران دیابتی نوع ۲ که کمتر از ۴۰ واحد انسولین دریافت می کنند با شرایط خاص و تحت کنترل دقیق، انسولین را تبدیل به داروهای خوراکی ضد دیابت به روش درمان ترکیبی نمود. در گذشته، قبل از اضافه شدن متفورمین به داروهای خوراکی، بیمارانی که با سولفونیل اوره کنترل نبودند بلافاصله تحت درمان با انسولین قرار می گرفتند.^(۶)

پس از این که متفورمین در دسترس قرار گرفت مشخص شد بسیاری از بیماران دیابتی که میزان قند خونشان با

سولفونیل اوره کنترل نیست می توان با افزودن متفورمین، قند خون آنان را کنترل کرد.^(۷) در مطالعه حاضر از بین ۳۲ بیمار، در ۲۰ بیمار (۶۲/۵٪) انسولین قطع و کنترل بیماری با داروهای خوراکی صورت گرفت. گرچه در مطالعه مشابهی، موفقیت در تبدیل انسولین به داروهای خوراکی ۷۶ درصد بود که علت این تفاوت احتمالاً ناشی از نحوه انتخاب نمونه ها برای ورود به مطالعه می باشد، چرا که در آن مطالعه علاوه بر معیارهای مطالعه حاضر سطح C-Peptide ناشتا نیز اندازه گیری شده بود.^(۸)

موفقیت در کنترل قند خون با داروهای خوراکی ضد دیابت در این مطالعه با طول دوره بیماری رابطه معکوس داشت هر چه طول دوره بیماری کمتر بود، موفقیت تبدیل انسولین به قرص های خوراکی بیشتر بود که این مسئله با توجه به اطلاعات موجود نشان دهنده مقاومت ثانویه می باشد که حدود ۵ تا ۱۰ درصد در سال نسبت به سولفونیل اوره قابل انتظار است.^(۹)

در مطالعه ای طول مدت انسولین درمانی و میزان انسولین دریافتی با پاسخ به درمانهای خوراکی رابطه معکوس داشت^(۸)، ولی در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین آنها مشاهده نشد. در بررسی پارامتریک اطلاعات، مشاهده شد که تفاوت بین دو گروه مورد مطالعه (گروه ۱۰ تا ۲۵ واحد انسولین روزانه در مقابل گروه ۲۶ تا ۴۰ واحد انسولین روزانه) وجود دارد ($P=0/06$) ولی از نظر آماری معنی دار نیست که این امر احتمالاً ناشی از تعداد کم نمونه می باشد.

چاقی معمولاً به عنوان عاملی جهت پاسخ به درمان خوراکی در نظر گرفته می شود^(۱۰) در مطالعه حاضر گرچه در گروه چاق موفقیت در تبدیل قرصهای خوراکی بیشتر بود ولی از نظر آماری معنی دار نبود. انتظار می رفت میزان پاسخ به داروهای خوراکی در بیماران با سن بالاتر، کمتر باشد^(۱۱)، ولی در این مطالعه ارتباطی بین سن بیماران و موفقیت در تبدیل انسولین به داروهای خوراکی مشاهده نشد. علی رغم ذکر عوارض برای داروهای خوراکی در مورد گلی بن کلامید، در هیچ مورد عارضه ای مشاهده نشد و همه بیماران دارو را به خوبی تحمل کردند، ولی در مورد متفورمین در یک بیمار به علت عوارض گوارشی (تهوع و استفراغ) دارو قطع شد. در انتها می توان نتیجه گرفت در افراد دیابتی نوع ۲ که پس از شکست سولفونیل اوره تحت درمان با انسولین قرار گرفته اند و میزان انسولین دریافتی کمتر از ۴۰ واحد است و در حال حاضر تحت کنترل هستند، می توان قطع انسولین و درمان ترکیبی به روشی که در این مطالعه پیشنهاد شده را انجام داد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از بیمارانی که در انجام این مطالعه با ما همکاری داشته اند و کارکنان درمانی و کارمندان آزمایشگاه مرکز تحقیقات دیابت یزد و کارکنان خدمات پژوهشی مرکز تحقیقات، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Koski RR. Oral antidiabetic agents. J Phar Prac 2004; 17: 39-48.
2. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. JAMA 2002; 287:360-72.
3. White JR, Campbell RK. Recent developments in the pharmacological reduction of blood glucose in patients with type 2 diabetes. Clinical Diabetes 2001; 19:153-8.

منابع

4. David SH, Bell MB. Converting patients with type 2 diabetes from insulin requiring to non insulin requiring. *Clinical Diabetes* 1997; 15:205.
5. Defronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:541-9.
6. Clements RS Jr, Bell DSH, Benbarka A, Capper SA. Rapid insulin initiation in non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1987; 82:415-20.
7. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:752-8.
8. David SH, Bell MB, et al. Outcome of metformin-facilitated reinitiation of oral diabetic therapy in insulin-treated patients with NIDDM. *Endocr Pract* 1997; 3:73-6.
9. Farghanel G, Sanchez-Rey L, et al. Metformins effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Care* 1996; 19:1185-9.
10. Defronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifactorial syndrom responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-7.
11. Gumbiner B, Polonsky KS, Beltz WF, et al. Effect of aging on insulin secretion. *Endocrinl Metab* 1985; 60:13-6.

Outcome of reinitiation of combination anti diabetic oral therapy in insulin treated patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Afkhami-ardekani M., MD*; Jafaryzadeh HR., MD**

Background: Before adding metformin to oral anti diabetic drugs, only sulfonylureas were available. When sulfonylureas failed, insulin therapy had to be initiated. For this reason utilization of insulin was more than now. The purpose of this study is evaluation of success in reinitiation of oral therapy in insulin treated patients with type 2 diabetes.

Methods and Materials: This study is an outcome study, we attempted reinitiation of combination oral therapy with metformin and a sulfonylurea in 32 patients who had type 2 diabetes for less than 30 years and had received less than 40U insulin for less than 10 years.

Results: Of 32 patients, reinitiation of oral therapy was successful in 20 patients and unsuccessful in 12 ($P=0.014$). In 13 of 16 patients with less than 10 years diabetes duration, and in 7 of 16 patients with more than 10 years diabetes duration, reinitiation of oral therapy was successful ($P=0.028$). In patients who received 10-25 U/day, %76, and in patients who received 26-40 U/day, %46.7, reinitiation of oral therapy was successful ($P=0.05$). There was not association between reinitiation of oral therapy and age, duration of insulin therapy, dose of insulin and BMI.

Conclusions: This study shows reinitiation of combination oral therapy in insulin treated patients with type 2 diabetes, is most likely to be successful with a shorter duration of diabetes and lower insulin requirements.

KEY WORDS: Diabetes Type II, Glybenclamid, Metformin, Combination Therapy

*Diabetic Research Senter, Internal disease Dept, Faculty of Medicine, Yazd University of Medical Sciences and health services, Yazd, Iran.

** Internist.