

اثر درمان سه دارویی خوراکی در کنترل قند و لیپید بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲

دکتر وحدت زنبوری*، دکتر صدرالدین کلانتری**، دکتر فرانک شریفی***

نویسنده مسئول: زنجان، بیمارستان ولی عصر (عج)، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک faranaksharifi@hotmail.com

دریافت: ۸۶/۸/۲ پذیرش: ۸۶/۱۲/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: از آنجا که برخی بیماران با تیپ ۲ دیابت علی‌رغم مصرف هم‌زمان دوزهای بالای سولفونیل‌اوره و متفورمین و رعایت رژیم غذایی به اهداف درمانی نمی‌رسند، این مطالعه تأثیر افزودن آکاربوز به عنوان داروی سوم را بر روی متغیرهای کنترل قند خون و چربی این بیماران مورد بررسی قرار می‌دهد.

روش بررسی: در این مطالعه نیمه‌تجربی، تعداد ۲۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ ۲ کنترل نشده که عدم تمایل به درمان با انسولین داشتند، پس از یک دوره‌ی سه ماهه اولیه تشدید آموزش‌های رژیم و ورزش وارد مطالعه شده و آکاربوز با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه به رژیم درمانی قبلی آنان افزوده شد. پس از گذشت ۱۲ هفته، متغیرهای مربوط به کنترل متابولیک بیماران، مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفت. در مرحله‌ی سوم در یک دوره‌ی دوازده هفته‌ای washout، آکاربوز قطع و به دارونما تبدیل شد. در پایان هر یک از مراحل سه‌گانه‌ی فوق میزان قند ناشتا و دو ساعت بعد از صبحانه، پروفایل لیپید و HbA1c اندازه‌گیری شد. از آزمون‌های T زوج، Repeated Measure Analysis، کای دو و دقیق فیشر و ضریب همبستگی اسپیرمن برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: افزودن آکاربوز موجب کاهش بیشتری در میانگین قندخون ناشتا (10 ± 25 - میلی‌گرم در دسی‌لیتر با آکاربوز در مقابل 6 ± 10 میلی‌گرم در دسی‌لیتر با دارونما و $P = 0.021$) و قند خون دو ساعت پس از صرف غذا (8 ± 24 - میلی‌گرم در دسی‌لیتر با آکاربوز در مقابل 5 ± 15 میلی‌گرم در دسی‌لیتر با دارونما، $P = 0.001$) در بیماران شد. میانگین سطح هموگلوبین A1c بیماران نیز کاهش داشت ($2 \pm 1/3$ - درصد با آکاربوز در مقابل $1 \pm 2/2$ درصد با دارونما و $P = 0.03$). به علاوه، استفاده از آکاربوز موجب کاهش معنی‌دار شاخص توده‌ی بدنی (BMI) بیماران شد ($32 \pm 0/5$ - کیلوگرم بر متر مربع با آکاربوز در مقابل $29 \pm 0/42$ کیلوگرم بر متر مربع با دارونما، $P = 0.01$).

نتیجه‌گیری: افزودن آکاربوز به ترکیب یک سولفونیل‌اوره و متفورمین موجب بهبود کنترل قند خون در بیماران با تیپ ۲ دیابت می‌شود و به عنوان یک درمان آلترناتیو برای انسولین در این‌گونه بیماران توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت تیپ ۲، آکاربوز، قند خون، هموگلوبین A1c، متغیرهای لیپید.

مقدمه

میزان شیوع و بروز این بیماری در اغلب کشورها
هم‌چنان بدون توقف در حال افزایش است (۲). تعداد افراد

کشورهای در حال توسعه و توسعه‌یافته، همگی در حال
تجربه‌ی همه‌گیری دیابت، به ویژه دیابت تیپ ۲ می‌باشند (۱).

* متخصص داخلی، بیمارستان ولی عصر (عج)

** دکترای بیوشیمی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

*** فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

استفاده از داروی سوم خوراکی در راستای بهبود وضعیت کنترل قند خون مورد توجه و استقبال قرار گرفته است. در حال حاضر با وجود داروهای خوراکی مؤثر بر مقاومت به انسولین در سطح سلول‌های محیطی، بسیاری از محققین درمان ترکیبی سه دارویی را به صورت ترکیب سولفونیل‌اوره، بی‌گوانید و تiazolidinedione مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۴، ۱۵). مطالعات معدودی با ترکیب سولفونیل‌اوره، بی‌گوانید و مهارکننده‌ی آلفاگلوکوزیداز وجود دارد (۱۶، ۱۷). با توجه به دسترسی مشکل به تiazolidinedione‌ها در ایران تنها ترکیب دارویی در دسترس برای استفاده به عنوان داروی سوم آکاربوز از دسته‌ی داروهای مهارکننده‌ی آلفاگلوکوزیدازها می‌باشد. با توجه به تجارب درمانی ناکافی با این ترکیب سه دارویی، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر افزودن آکاربوز، به عنوان داروی سوم، به درمان دو دارویی با سولفونیل‌اوره و متفورمین، در کنترل قند خون بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ پایه‌ریزی شد.

روش بررسی

در این مطالعه‌ی نیمه‌تجربی، تعداد ۲۰ بیمار (۱۵ زن و ۵ مرد) مبتلا به دیابت تیپ ۲ مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق‌تخصصی غدد بیمارستان آموزشی، درمانی ولی‌عصر (عج) شهر زنجان که علی‌رغم توصیه‌های لازم به رعایت رژیم غذایی و انجام ورزش و مصرف گلی‌بنکلامید از گروه سولفونیل‌اوره به همراه متفورمین از گروه بی‌گوانید (با حداقل دوز ۱۵ میلی‌گرم روزانه گلی‌بنکلامید و متفورمین ۷۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز)، سطح قند خون آن‌ها کنترل نشده بود (در طی شش ماه گذشته دارای HbA1c بالاتر از ۸ درصد بودند) و با وجود این امر تمایلی برای استفاده از انسولین نداشتند، به طور سریال با نمونه‌گیری مبتنی بر هدف انتخاب شدند. لازم به ذکر است که تنها آن دسته از بیماران مرد و زنی که سطح کراتینین آن‌ها به ترتیب کمتر یا

مبتلا به دیابت از ۱۱۸ میلیون نفر در سال ۱۹۹۵ به ۲۲۰ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ و ۳۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ خواهد رسید (۳-۴). در حداث سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۰، میزان شیوع کلی دیابت به میزان ۵۵ درصد افزایش یافته و از ۲/۱ درصد به ۳/۲ درصد خواهد رسید (۳). اکثر این افراد مبتلا به دیابت تیپ ۲ خواهند بود (۵). نتایج مطالعات و بررسی‌های متعدد نشان داده است که افزایش قندخون با گذشت زمان اثرات سویی بر روی عروق کوچک (نروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی) و عروق بزرگ (قلبی و مغزی) ایجاد می‌کند و کنترل سطح قند خون این بیماران در محدوده‌ی درمانی مورد نظر، نقش بسزایی در تأخیر بروز میزان مرگ و میر و موربیدیتی ناشی از دیابت دارد (۶، ۷). به این دلیل هدف اصلی تمام درمان‌های ضددیابتی بهبود کنترل سطح گلوکز خون به منظور حفظ و نگهداری سلامت فرد و کاهش عوارض بالقوه‌ی دیابت می‌باشد (۸). هرچند رعایت رژیم غذایی و ورزش، کلید همه‌ی رژیم‌های ضددیابتی است، اما این دو به تنهایی برای دستیابی به یک سطح مطلوب کنترل گلوکز ناکافی بوده و استفاده از دارو اغلب ضروری می‌باشد (۹-۱۱).

بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ معمولاً توسط عوامل خوراکی کاهنده‌ی قند خون نظیر سولفونیل‌اوره یا بی‌گوانیدها درمان می‌شوند (۱۲). به طور معمول، در صورتی که رعایت رژیم غذایی، ورزش و درمان تک‌دارویی ناتوان از کنترل سطح گلوکز خون باشد، رویکرد استفاده از درمان ترکیبی با اولویت انتخاب عامل دوم ضددیابت خوراکی بر پایه‌ی ویژگی‌ها و شرایط فردی بیمار صورت می‌گیرد (۱۳). اما این درمان‌ها اغلب در نهایت باعث کنترل سطح گلوکز نمی‌شوند و ۲۵ درصد بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ نیازمند تجویز انسولین خواهند بود (۱۴). با این وجود اکثر بیماران از درمان با انسولین اجتناب می‌کنند و یا تا حد امکان آن را به تعویق می‌اندازند (۱۵). در این شرایط

مساوی ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر و ۱/۴ میلی گرم در دسی لیتر بود، فاقد سابقه‌ی مشکلات گوارشی نظیر (Inflammatory Bowel Disease [IBD]) و سیروز بودند و تمایل خود را برای شرکت در مطالعه ابراز می کردند، وارد مطالعه می شدند. پس از یک دوره‌ی سه ماهه‌ی اولیه تشدید آموزش‌های رژیم غذایی و ورزش بیماران با عدم تغییر معنی دار HbA1c وارد مطالعه شده و یک نمونه از خون وریدی بیماران در حالت ناشتا (حداقل به مدت ۱۲ ساعت) جهت انجام آزمایشات در یک مرکز واحد و مشخص گرفته شد. قند خون ناشتا (Fasting Blood Sugere [FBS]) و قند خون دو ساعت پس از صرف غذا (Blood Sugar 2 Hours Post- Prandial [BS2hPP]) با روش گلوکز اکسیداز، کلسترول با روش کلسترول اکسیداز (CHOD)، تری گلیسرید با روش گلیسرول پراکسیداز (GPO)، هموگلوبین A1c (HbA1c) با استفاده از دستگاه DREW DS5 و با روش کروماتوگرافی تعویض یونی و قد و وزن بیماران با استفاده از قدسنج دیواری و ترازوی سکا (ژاپن) که دارای دقت ۰/۱ کیلوگرم بود، اندازه گیری شد. تمامی این بیماران بدون تغییر در دوز سایر داروهای مصرفی و میزان فعالیت بدنی، تحت درمان با قرص آکاربوز (بایر آلمان) به میزان ۲۵ میلی گرم در شروع هر وعده‌ی غذایی قرار گرفتند. دوز آکاربوز مصرفی بیماران به تدریج در طی یک دوره‌ی یک ماهه به میزان ۵۰ میلی گرم سه بار در روز سپس در صورت تحمل تا ۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز افزایش می یافت. چک لیستی که حاوی علایم مربوط به عوارض احتمالی آکاربوز (عوارض گوارشی و کاهش قند خون) بود، تهیه و در اختیار بیماران گذاشته شد تا در صورت بروز مشکل، در آن ثبت گردد. قرص آکاربوز مورد نیاز بیماران توسط مرکز دیابت بیمارستان و در قبال دریافت بلیستر قرص‌های مصرف شده‌ی قبلی، جهت نظارت بر مصرف صحیح قرص‌ها توسط بیماران و سؤال از بیماران در

خصوص عوارض ناخواسته‌ی دارویی، ارایه شد. پس از گذشت ۱۲ هفته از شروع درمان با حداکثر دوز آکاربوز (۱۰۰ میلی گرم، سه بار در روز) مجدداً سطح قند خون ناشتا، قند دو ساعت پس از صرف غذا، کلسترول تام، تری گلیسرید و High Density Lipoprotein (HDL) و Low Density Lipoprotein (LDL) و وزن بیماران در همان مرکز و توسط همان فرد قبلی اندازه گیری گردید. در مرحله‌ی سوم در یک دوره‌ی ۱۲ هفته‌ای آکاربوز قطع و به دارونما تبدیل شد و سپس متغیرهای مربوط به کنترل متابولیک بیماران، مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه مجوز مربوطه از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان را داشته و از تمام بیماران رضایت نامه اخذ شد.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ۱۱/۵ و آزمون‌های T زوج، Repeated Measure Analysis. کای دو و دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین برای بررسی ارتباط بین متغیرها از ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع تعداد ۲۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ ۲ (۱۵ زن و ۵ مرد) مطالعه را به اتمام رساندند. سه نفر از بیماران دوز کلی ۱۵۰ میلی گرم در روز و بقیه ۳۰۰ میلی گرم در روز را دریافت نمودند. میانگین سن این بیماران ۵۱/۶±۱۰/۵ سال (۳۴ تا ۷۰ سال) بود. در ابتدای مطالعه HbA1c بین ۸ تا ۱۵ درصد متفاوت بود (میانگین: ۹/۵ درصد). در انتهای مرحله‌ی اول با رعایت رژیم غذایی و ورزش تغییر معنی داری در HbA1c دیده نشد و بین ۸/۱ تا ۱۵ درصد و با میانگین ۹/۹ درصد بود. با شروع آکاربوز این میانگین به ۸/۵ درصد کاهش یافت (P= ۰/۰۰۱) و سطح HbA1c ۴۰ درصد از بیماران مورد مطالعه به کمتر از ۸ درصد کاهش یافت (P= ۰/۰۰۷). در جدول ۱ میانگین متغیرهای

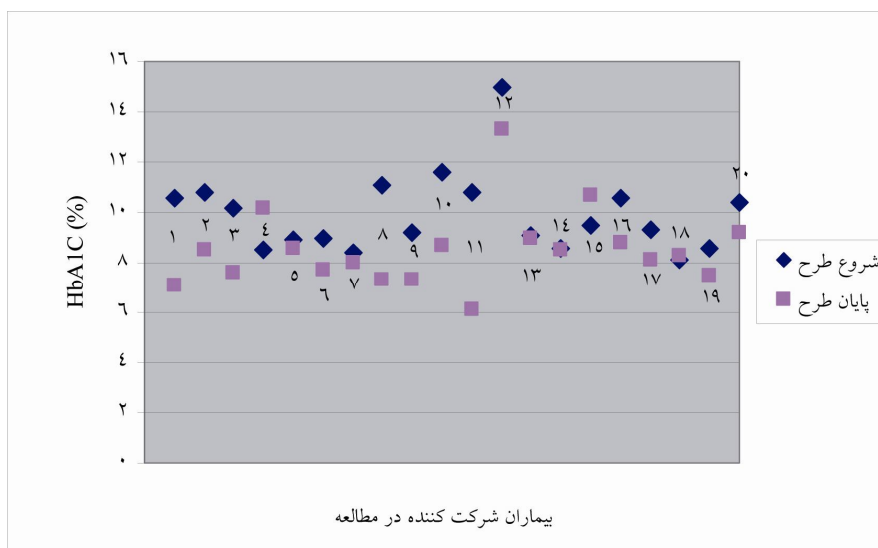
مرتبط با سطح قند و چربی خون بیماران، قبل و بعد از افزودن آکاربوز به رژیم درمانی، با یکدیگر مقایسه شده است.

جدول ۱: مقایسه‌ی میانگین متغیرهای مرتبط با سطح قند و چربی خون بیماران، قبل و بعد از افزودن آکاربوز به رژیم درمانی آنها

P-Value	میزان کاهش (درصد)	میانگین $\pm$ انحراف معیار		متغیرهای مورد مطالعه
		انتهای تجویز آکاربوز	شروع آکاربوز	
0/021	13/3	164/6 $\pm$ 63/1	189/9 $\pm$ 51	قند ناشتا (mg/dl)
0/031	9/2	238/3 $\pm$ 52/3	262/4 $\pm$ 60/2	قند دوساعت پس از غذا (mg/dl)
0/002	14	8/5 $\pm$ 1/5	9/9 $\pm$ 1/6	HbA1c (درصد)
0/295	10/8	169/3 $\pm$ 16/9	189/8 $\pm$ 15/4	تری‌گلیسرید (mg/dl)
0/341	6/4	191/8 $\pm$ 40/5	204/9 $\pm$ 46/7	کلسترول (mg/dl)
0/868	0/7	39/2 $\pm$ 4/4	39/5 $\pm$ 4/9	HDL (mg/dl)
0/550	5/7	120/3 $\pm$ 42/8	127/5 $\pm$ 37	LDL (mg/dl)
0/001	1/7	29/1 $\pm$ 4	29/6 $\pm$ 4/1	BMI (kg/m2)

پس از صرف غذا با آکاربوز (8 ± 24 میلی‌گرم در دسی‌لیتر) کاهش بیشتری را در مقابل (5 ± 15 میلی‌گرم در دسی‌لیتر) دارونما ($P=0/001$) نشان داد. میانگین سطح HbA1c بیماران نیز کاهش داشت ($2 \pm 1/3$ درصد با آکاربوز در مقابل $1 \pm 0/2$ درصد با دارونما و $P=0/03$). به علاوه، استفاده از آکاربوز موجب کاهش معنی‌دار شاخص توده‌ی بدنی بیماران شد ($32 \pm 0/5$ - کیلوگرم بر مترمربع با آکاربوز در مقابل $29 \pm 0/42$ کیلوگرم بر مترمربع با دارونما، $P=0/01$). در انتهای تجویز آکاربوز کلسترول به 26 ± 195 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و تری‌گلیسرید به 20 ± 180 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و HDL به $4 \pm 39/4$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید که تفاوت آماری مهمی را نشان نداد. در نمودار ۱ مقادیر HbA1c هر یک از بیماران، در زمان شروع و پایان طرح، با یکدیگر مقایسه شده است.

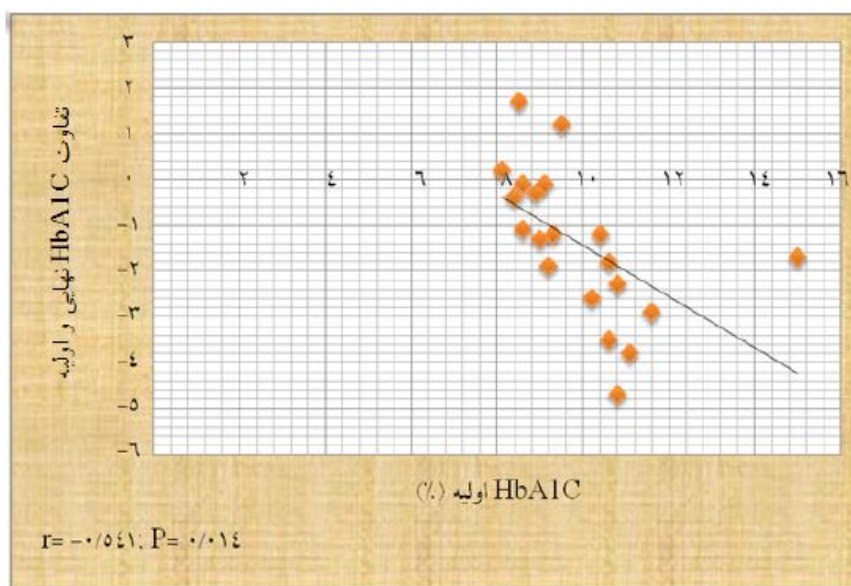
طبق اطلاعاتی که در این جدول مشهود است، سطح قند خون ناشتا (FBS)، قند دو ساعت بعد از غذا (BS2hPP)، HbA1c و شاخص توده‌ی بدنی (Body Mass Index [BMI]) بیماران پس از افزوده شدن آکاربوز به رژیم درمانی قبلی آنها، به طور معنی‌داری کاهش یافته بود، اما تغییرات هیچ‌یک از متغیرهای چربی شامل کلسترول تام، HDL، LDL و تری‌گلیسرید از نظر آماری معنی‌دار نبود. در پایان مطالعه پس از دریافت دارونما مجدداً HbA1c به $9 \pm 0/4$ ، قند خون ناشتا به 56 ± 183 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قند دوساعته به 69 ± 256 میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید که افزایش معنی‌داری را در هر سه مورد نشان می‌دهد ($P=0/01$). به عبارت دیگر افزودن آکاربوز به رژیم درمانی قبلی موجب کاهش بیشتری در میانگین قند خون ناشتا (10 ± 25) در مقابل دارونما (6 ± 10 میلی‌گرم در دسی‌لیتر) ($P=0/021$) شد. قند خون دو ساعت



نمودار ۱: مقایسه‌ی مقادیر $HbA1c$ اولیه و نهایی بیماران

هرچه $HbA1c$ اولیه بالاتر بود درصد کاهش آن به دنبال درمان سه دارویی بیشتر بود (نمودار ۲).

از بین فاکتورهای FBS ، $BS2hPP$ و $HbA1c$ اولیه‌ی بیماران تنها ارتباط خطی معنی‌داری بین $HbA1c$ اولیه‌ی بیماران با درصد کاهش آن دیده شد.



نمودار ۲: ارتباط بین میزان $HbA1c$ اولیه بیماران با اختلاف مقادیر نهایی و اولیه آن

اسهال خفیف (۱۶ درصد) بود که هیچ یک منجر به قطع دارو نشد. کاهش قند خون شدید در هیچ موردی دیده نشد.

عارضه‌ی جانبی در ۸ بیمار (۴۰ درصد) یافت شد که بیشترین شکایت از نفخ شکم (۶۳ درصد) و درد شکم (۲۱ درصد) و

بحث

طبق نتایج پژوهش حاضر، افزودن آکاربوز به میزان ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم روزانه به رژیم دارویی بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲، که قند خون آن‌ها علی‌رغم رعایت رژیم غذایی و ورزش و نیز استفاده از حداکثر دوز متفورمین و گلی‌بنکلامید تحت کنترل نبود، موجب کاهش معنی‌دار میزان FBS، BS2hPP، سطح HbA1c و نیز BMI بیماران مورد مطالعه شد. همانطوری که می‌دانیم ماهیت طبیعی دیابت تیپ ۲ ترکیبی از نقص در عملکرد انسولین و ترشح آن می‌باشد. تفاوت‌های فردی زیادی در بین بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ وجود دارد، به طوری که این تفاوت‌ها موجب شده است که برخی از این بیماران، بیشتر مقاومت به انسولین را تجربه کنند و برخی دیگر دچار نقص سلول‌های بتا، به همراه مقاومت نسبت به انسولین شوند. این تفاوت‌ها موجب بروز چالش‌های عمده‌ای در اداره‌ی بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ می‌شود (۱۷). تخریب پیشرونده‌ی سلول‌های بتا در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ منجر به کاهش ترشح انسولین می‌گردد. در واقع، در زمان تشخیص بیماری، تنها ۵۰ درصد از سلول‌های بتای افراد مبتلا به دیابت تیپ ۲ دارای عملکرد ترشحی می‌باشند (۱۰). از این‌رو برای کاهش بروز عوارض میکرو و ماکروواسکولار، کنترل بسیار دقیق سطح قند خون توصیه می‌شود (۸، ۶)، انسیتوهای مختلف پزشکی رویکردهای متفاوتی را برای اداره‌ی بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ پایه‌ریزی کرده‌اند. اما، تفاوت‌های نژادی موجود در میزان شیوع دیابت تیپ ۲ و مقاومت به انسولین چالش دیگری را بر سر راه انتخاب رویکرد درمانی قرار می‌دهد (۱۸). نتایج برخی مطالعات صورت گرفته نشان داده‌اند که گاهی درمان بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲، تنها با یک دارو در طی یک دوره‌ی طولانی، موفقیت‌آمیز نیست و استفاده از داروی دوم یا سوم اغلب برای نگهداشتن سطح قند خون در یک حد مطلوب ضروری است. اما، برخی پزشکان به دلیل نگرانی در

خصوص اثرات نامطلوب و نیز هزینه‌ی زیاد، تمایلی به تجویز داروی اضافی ندارند (۱۹).

داروهای گروه سولفونیل‌اوره از طریق افزایش تولید انسولین موجب بهبود کنترل قندخون می‌شوند. متفورمین تولید گلوکز توسط کبد را کاهش و برداشت گلوکز توسط بافت‌های محیطی را افزایش می‌دهد (۲۰). آکاربوز نیز موجب تأخیر در هضم کربوهیدرات‌های پیچیده و کاهش جذب گلوکز می‌شود (۲۱). داشتن مکانیسم‌های عملکرد مختلف موجب گردیده است که فکر استفاده‌ی ترکیبی از این داروها برای ایجاد اثرات مطلوب در کنترل قند خون بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ به وجود آید. اثرات مطلوب حاصل از ترکیب دو مورد از این داروها در مطالعات متعددی اثبات گردیده است (۲۲). هم‌چنین آکاربوز در تیپ ۱ دیابت همراه با انسولین به کار رفته است (۲۳)، اما مطالعاتی که به بررسی ترکیب سه داروی فوق در تیپ ۲ دیابت پرداخته‌اند، انگشت‌شمار می‌باشند.

یافته‌های مطالعه‌ی مرتز در کشور آلمان (۲۱) و سانگیورگیو و همکارانش در کشور ایتالیا (۱۷) نیز حاکی از تأثیر معنی‌دار ترکیب سه دارویی متفورمین، گلی‌بنکلامید و آکاربوز بر سطح FBS و BS2hPP بودند. علاوه بر دو مطالعه‌ی فوق، نتایج مطالعه‌ی کای در کشور آمریکا (۱۵) نیز با یافته‌های مطالعه‌ی اخیر در خصوص تأثیر مثبت درمان سه دارویی فوق بر روی سطح HbA1c همسو بود. از طرفی میزان کاهش قند با دوز مورد استفاده ما قابل مقایسه با مطالعاتی است که از دوزهای بالاتر استفاده کرده‌اند (۲۵، ۲۴). نتایج برخی مطالعات در مورد عدم پاسخ به آکاربوز را می‌توان به کوتاه بودن دوره‌ی پی‌گیری بیماران در آن‌ها نسبت داد (۲۶). بر خلاف انتظار ما و یافته‌های مطالعه‌ی سانگیورگیو (۱۷) و مرتز (۲۱)، نتایج این مطالعه حاکی از کاهش معنی‌دار شاخص توده‌ی بدنی بیماران به دنبال افزوده شدن آکاربوز به رژیم درمانی آن‌ها بود. البته مطالعاتی نیز در گذشته بر اثر مطلوب آکاربوز بر

کاهش وزن تأکید داشته‌اند (۲۸، ۲۷). هر چند که آموزش این بیماران در خصوص رعایت رژیم غذایی، از حدود ۶ ماه قبل از شروع مطالعه و در طی مرحله‌ی اول شروع شده بود و علی‌رغم توصیه‌های مؤکد، تا پیش از شروع مطالعه هیچ‌گونه تغییری در وضعیت کنترل قند خون آن‌ها حاصل نشده بود و در طی مدت انجام این مطالعه نیز هیچ‌گونه تغییر جدیدی در رژیم غذایی بیماران مورد مطالعه داده نشده بود، می‌توان کاهش شاخص توده‌ی بدنی مشاهده شده در پایان دوره‌ی سه ماهه‌ی درمان خوراکی سه دارویی را، اگر چه به دلیل نداشتن گروه شاهد نه به طور قطع و با صراحت کامل، ولی با احتمال زیاد به آکاربوز نسبت داد. کاهش وزن با آکاربوز شاید ناشی از کاهش هیپرانسولینمی بعد از صرف غذا به دنبال کاهش جذب گلوکز باشد. نظر به این که وزن بدن به عنوان یک عامل خطر مستقل بیماری عروق کرونر شناخته شده‌است، لذا پیشگیری از افزایش وزن یک رویکرد مؤثر در اداره‌ی بیماران مبتلا به دیابت خواهد بود (۲۹).

با توجه به اندک بودن مطالعات صورت گرفته در خصوص استفاده از درمان سه دارویی خوراکی با ترکیب سولفونیل‌اوره، بی‌گوانید و آکاربوز در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ و عدم بررسی تأثیر استفاده از این درمان ترکیبی بر روی متغیرهای لیپید بیماران در اکثر آن‌ها، امکان مقایسه‌ی نتایج مطالعه‌ی اخیر با سایر مطالعات در این خصوص کم بود. در این مطالعه با افزودن آکاربوز به رژیم دارویی قبلی بیماران، تغییر معنی‌داری در سطح هیچ‌یک از متغیرهای چربی خون شامل کلسترول تام، HDL، LDL و تری‌گلیسرید مشاهده نشد، که با اکثر مطالعات قبلی همخوانی دارد. برخی گزارشات کاهش سطح تری‌گلیسرید به دنبال استفاده از

آکاربوز در حالت ناشتا و نیز بعد از غذا (۲۸) را نشان داده‌اند که می‌تواند ثانویه به بهتر شدن کنترل قند باشد. در مطالعه‌ی حاضر میزان عوارض گوارشی کمتر از برخی مطالعات دیگر بود (۲۵، ۲۴). این مسأله می‌تواند به دلیل شروع دارو با دوزهای پایین‌تر و افزایش تدریجی آن در طی چهار هفته و نیز دوز کلی کمتر (۳۰۰ میلی‌گرم) در مقایسه با ۶۰۰ میلی‌گرم مصرفی در آن مطالعات باشد. البته مسایل نژادی را نمی‌توان نادیده گرفت. از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر نداشتن گروه شاهد بود که سعی شد با سه مرحله‌ای کردن مطالعه، از هر فرد به عنوان شاهد خودش برای رفع تفاوت‌های فردی در پاسخ به دارو استفاده شود تا این نقص تا حد امکان جبران شود. با توجه به یافته‌های این پژوهش، استفاده از رژیم سه دارویی سولفونیل‌اوره، بی‌گوانید و آکاربوز در درمان بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ که قند خون آن‌ها علی‌رغم استفاده از حداکثر دوز سولفونیل‌اوره و بی‌گوانید تحت کنترل مطلوب نیست و این بیماران تمایلی به استفاده از انسولین ندارند، توصیه می‌شود. انجام مطالعات تکمیلی جهت بررسی تأثیر آکاربوز، در قالب رژیم‌های ترکیبی، بر روی وزن، شاخص توده‌ی بدنی و نیز متغیرهای لیپید با حجم نمونه بیشتر و با داشتن گروه شاهد توصیه می‌گردد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق توسط مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان مورد تصویب و حمایت مالی قرار گرفته است که بدین‌وسیله مراتب قدردانی به عمل می‌آید. هم‌چنین از زحمات جناب آقای دکتر موسوی نسب برای کمک به تجزیه و تحلیل آماری تشکر می‌شود.

منابع

- 1- Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Domsday scenario be averted? *J Intern Med.* 2000; 247: 301-10.

- 2- Simpson RW, Shaw JE, Zimmet PZ. The prevention of type 2 diabetes lifestyle change or pharmacotherapy? A challenge for the 21st century. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 59(3): 165-80.
- 3- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetes Med.* 1997; 14(Suppl. 5): S1-85.
- 4- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21(9): 1414-31.
- 5- Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research and care. *Diabetologia.* 1999; 42: 499-518.
- 6- Fonseca V. Effect of intensive treatment on vascular and other complications of diabetes mellitus. *Clin Cornerstone.* 2004; 6(2): 40-50.
- 7- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 115(12): 1544-50.
- 8- Camacho P, Pitale S, Abaira C. Beneficial and detrimental effects of intensive glycaemic control, with emphasis on type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 2000; 17(6): 463-76.
- 9- Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, et al. Diabetes intervention study: multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care.* 1991; 14(4): 308-17.
- 10- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the diabetes intervention study, 11-year followup. *Diabetologia.* 1996; 39: 1577-83.
- 11- U.K. Prospective Diabetes Study Group, U.K. prospective diabetes study 16: Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995; 44(11): 1249-58.
- 12- Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Eng J Med.* 1989; 321(18): 1231-45.
- 13- Riddle M. Combining sulfonylurease and other oral agent. *Am J Med.* 2000; 108, Suppl 6a: 15S-22S.
- 14- Ovalle F, Bell DS. Triple oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 1998; 4(3): 146-7.
- 15- Kaye TB. Triple oral antidiabetic therapy. *J Diabetes Complications.* 1998; 12(6): 311-3.
- 16- Halimi S, Le Berre MA, Grange V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 50(1): 49-56.
- 17- Sangiorgio L, Attardo T, Condorelli L, Lunetta M. Effects of the treatment with acarbose in elderly overweight type 2 diabetic patients in poor glycemic control with oral hypoglycemic agents or insulin. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000; 31(1): 27-34.
- 18- Hsu YH, Niu T, Song Y, Tinker L, Kuller LH, Liu S. Genetic variants in the UCP2-UCP3 gene cluster and risk of diabetes in the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes.* 2008; 57(4): 1101-7.

- 19- Panneerselvam A. Drug management of type 2 diabetes mellitus-clinical experience at a diabetes center in south India. *Int J diab Dev Ctries*. 2004; 24: 40-46.
- 20- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333(9): 541-9.
- 21- Mertes G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study. *Diabet Res Clin Pract*. 2001; 52(3): 193-20.
- 22- Haupt E, Knick B, Koschinsky T, Liebermeister H, Schneider J, Hirche H. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabete Metab*. 1991; 17: 224-31.
- 23- Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak M, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care*. 2006; 29(3): 554-9.
- 24- Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1994; 121(12): 928-35.
- 25- Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA. Multicenter, place-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide plus acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1995; 98: 443-451.
- 26- Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diab Rev*. 1998; 6: 132-145.
- 27- Banz K, Dinkel R, Hanefeld M, Schwanebeck U. Evaluation of the potential clinical and economic effects of bodyweight stabilization with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus. a decision analytical approach. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13(4): 449-59.
- 28- Maruhama Y, Sasaki M, Ninomiga K, et al. Efficacy of acarbose in hyperinsulinemia and hyperlipidemia of obesity. *Clin Rep*. 1995; 29: 172-180.
- 29- Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC). Design implementation and preliminary results of long term follow up of the diabetes control and complications trial cohort. *Diabetes Care*. 1999; 22(1): 99-111.

The Effects of Triple-Therapy in Metabolic Control of Patients Suffering from Type 2 Diabetic Mellitus (DM)

Zanburi V, Kalantari S, Sharifi F

Corresponding Author 's Address: Vali-e-Asr Hospital, Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Email: faranaksharifi@hotmail.com

Background and Objective: Although patients with uncontrolled type 2 Diabetes mellitus(DM) despite conventional treatment with oral hypoglycemic agents eventually require insulin to achieve glycemic control, most of them reject use of insulin. To evaluate the efficacy of adding acarbose to full doses of conventional oral hypoglycemic agents on the metabolic control of the patients this study was designed.

Materials and Methods: In this uncontrolled follow-up study, 20 patients with type 2 DM and persistent poor glycemic control despite maximal doses of sulfonylurea and metformin were recruited to receive additional treatment with acarbose. Insulin therapy was rejected by all the patients and 12 weeks of dietary reinforcement and supervision for their diet and exercise programs failed to improve their glycemic control. An active treatment period with acarbose 100 mg thrice daily was followed by a 12-week of placebo. Efficacy was assessed by changes in HbA1c, fasting and 2-h postprandial plasma glucose and fasting plasma lipid levels.

Results: Acarbose treatment was associated with significantly greater reductions in HbA1c ($-1.3 \pm 0.2\%$ vs. placebo $0.2 \pm 0.1\%$, $P = 0.038$), Fasting Plasma Glucose(FPG)(-25.3 ± 10 mg/dl vs. placebo 10 ± 6 mg/dl , $p:0.019$), 2-h postprandial glucose (-24 ± 8 mg/dl vs. placebo 15 ± 7.5 mg/dl, $P :0.001$) and body mass index(BMI) (-0.5 ± 0.32 kg/m² vs. placebo 0.42 ± 0.29 kg/ m², $P: 0.01$). There were no significant changes in plasma lipids levels.

Conclusion: In patients with type 2 DM inadequately controlled on conventional oral agents, acarbose resulted in beneficial effects on glycemic control and mean body weight. Additional use of acarbose can be considered as a useful alternative in such patients if they are reluctant to accept insulin therapy.

Key Words: Type 2 Diabetes mellitus, Acarbose, Blood Sugar, HbA1C, Lipid profile