

برنام خدا

۱. ترشح پایه انسولین

فیزیولوژی ترشح انسولین

۲. ترشح انسولین القا شده بوسیله گلوکز (بطور معمول بعد از وعده های غذایی)

در کل ، متوسط ترشح روزانه انسولین $5 \frac{u}{kg}$ - $25 \frac{u}{kg}$ است.

در حالت تحریک شده	در حالت پایه	غلظت انسولین ($\frac{\mu u}{ml}$)
۲۰۰	۵۰-۱۰۰	در ورید پورت
۱۰۰	۱۲	در عروق محیطی

انسولین در حالت پایه ، در طول ۲۴ ساعت به صورت یکنواخت ترشح میشود و مهمترین اثرش را روی کبد اعمال میکند و

باعث مهار گلوکونئوژنز میگردد. نسبت $\frac{\text{غلظت انسولین}}{\text{غلظت گلوکاگون}}$ در حالت تحریک شده نسبت به حالت پایه افزایش می یابد.

مکانیسم القای ترشح انسولین بوسیله گلوکز:

گلوکز از طریق GLUT2 وارد سلولهای β میشود و از طریق افزایش $\frac{ATP}{ADP}$ و متعاقب آن بسته شدن کانالهای پتاسیمی و باز

شدن کانالهای کلسیمی سبب افزایش ترشح انسولین میشود.

نکته: اگر غلظت گلوکز افزایش یابد GLUT2 نیز افزایش فعالیت می یابد

و گلوکز بیشتری را وارد سلولهای بتا میکند درحالی که GLUT4

در غلظتهای بالای گلوکز مهار خواهد شد.

 $(K_{mGLUT4} = 1 \frac{mmol}{l}$ و $K_{mGLUT2} = 10 \frac{mmol}{l}$ است.)

Km همان حداکثر غلظت گلوکز است.

تقویت ترشح انسولین القا شده توسط گلوکز : هنگامی که گلوکز را بصورت

خوراکی تجویز کنیم انسولین بیشتری نسبت به حالتی که

همان مقدار گلوکز را تزریق کنیم ترشح میشود و این امر نشان دهنده هورمون هایی است (همانند: GLP-1, GIP) که از

دستگاه گوارش ترشح شده و سبب تقویت ترشح انسولین میگردد.

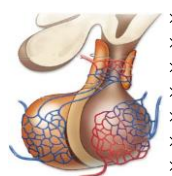
بطور کلی هورمون هایی که باعث افزایش ترشح انسولین میشوند شامل : ۱. Glucagon. ۲. β_2 -agonist. ۳. GIP

۴. GLP-1. ۵. Theofilin هستند. مکانیسم عمل این هورمونها افزایش cAMP است. (سیستم cAMP)

نکته جالب : گلوکاگون و بتا آگونیستها با اثرات انسولین در تقابل اند (چون سیستم cAMP ، مخالف انسولین عمل میکند،

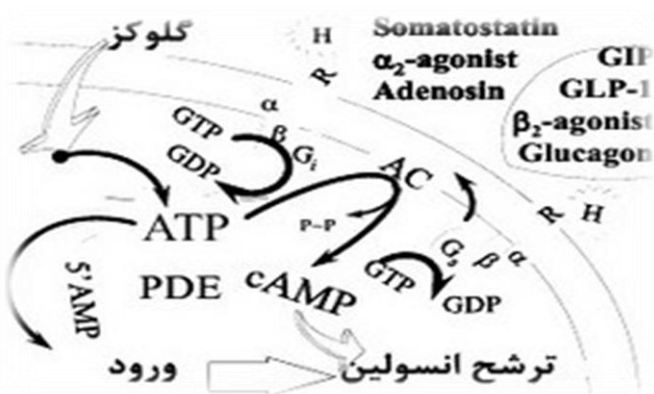
یعنی باعث افزایش گلوکونئوژنز خواهد شد) ولی همان طور که گفته شد باعث افزایش ترشح آن میشوند.

نکته : برای ترشح انسولین توسط سلولهای بتا وجود سلولهای آلفا نیز ضروری است.



و یک نکته دیگر این که : تتوفیلین با مهار PDE (فسفودی استراز) باعث افزایش انسولین میشود. همان طور که میدانید فسفودی استراز سبب شکسته شدن cAMP میشود.

- | | |
|---|--|
| ۱. α_2 -agonist و آدنوزین ← با مکانیسم مهار آدنیلیل سیکلاز و کاهش cAMP | } و اما مواردی که ترشح انسولین را کاهش میدهند. |
| ۲. somatostatin , galamin ← مهار آدنیلیل سیکلاز و تثبیت غشا | |
| ۳. diazoxide ← بازکننده کانال های پتاسیمی | |
| ۴. phenytoin , vinblastine , colchicine ← مهار سیستم ترشحی | |



شکل ۲: نحوه عمل سیستم cAMP و هورمون های موثر بر آن

- | | |
|---|-------------------|
| <p>۱. درکبد: مهار گلیکوزنولیز و گلوکوئتوژنز و مهار تولید اجسام کتونوی *</p> <p>افزایش ذخایر گلیکوژن - افزایش سنتز TG و VLDL (اثرات آنابولیک)</p> <p>۲. در عضلات: افزایش انتقال آمینواسیدها و افزایش سنتز ریبوزومی پروتئین (افزایش سنتز پروتئین)</p> <p>افزایش ناقل گلوکز (GLUT-4) - افزایش آنزیم گلیکوژن سنتتاز و مهار فسفریلاسیون (افزایش گلیکوژن)</p> <p>این اثر انسولین در عضلات باعث شده ، گاهی افراد دوپینگ در دوپینگ از آن استفاده کنند!</p> <p>۳. در بافت چربی : افزایش ناقل گلوکز و مهار لیپاز داخل سلولی (افزایش TG) و تحریک لیپوپروتئین لیپاز پلاسمایی.</p> | } اثرات انسولین : |
|---|-------------------|

فارماکولوژی انسولین:

اگر انسولین تجویزی به صورت کاملاً فعال باشد هر واحد از آن برابر با 40 μg انسولین فیزیولوژیک است.

* برای پایش اثر انسولین تجویزی میتوان از ۳ مارکر استفاده کرد: ۱. مقدار هیپوگلیسمی ۲. مقدار کاهش اجسام کتونوی و ۳. PH پلاسما

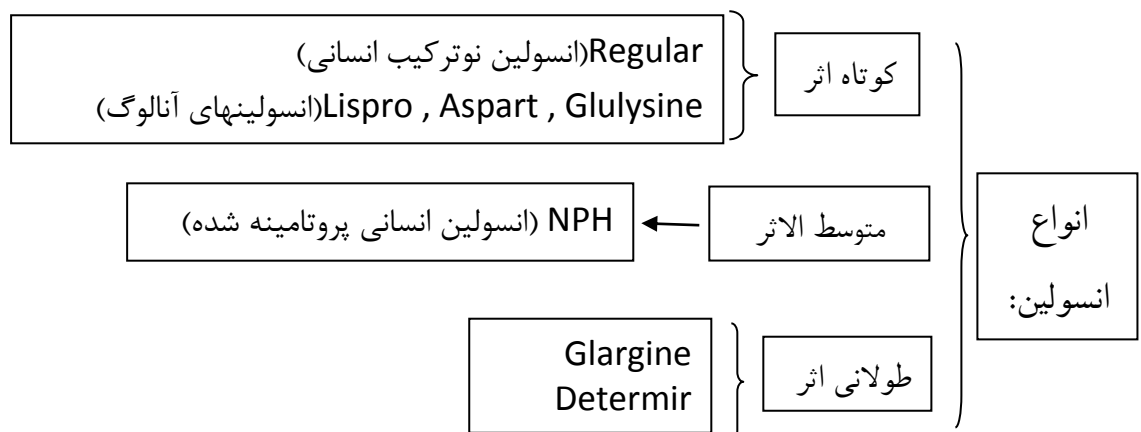


عوارض دارو وابسته به دوز است و با توجه به کلیرانس کبدی و کلیوی بایستی دوز موثر را تجویز کرد.

کلیرانس	فیزیولوژیک	فارماکولوژیک
کبدی	٪۶۰	٪۳۰-۴۰
کلیوی	٪۴۰	٪۶۰

نکته: در صورت اختلال در کارکرد یک عضو، عضو دیگر نمیتواند نقص را جبران کند مثلاً در برخی از افراد دیابتیک که دچار نارسایی کلیوی میشوند کلیرانس کبدی نمیتواند اختلال را جبران کند و اثر انسولین طولانی میشود و هیپوگلیسمی ایجاد میکند.

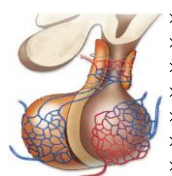
نکته: نیمه عمر ($T_{1/2}$) انسولین بسیار کوتاه است و در حدود ۵ دقیقه میباشد و ترشح آن بصورت پالسی میباشد (پالس های ۹۰ دقیقه ای) به همین دلیل است که برای تستهای تشخیصی دیابت از مقدار خود انسولین استفاده نمیکند.



انسولینهای انسانی بصورت هگزامرند در صورتی که فرم فعال و اثر بخش انسولین باید به صورت مونومر باشد و این تبدیل هگزامر به مونومر در حدود ۳۰ دقیقه به طول می انجامد. و این در حالی است که انسولین های آنالوگ از همان ابتدا به صورت مونومرند، پس تفاوت انسولینهای آنالوگ و انسانی (regular) در آغاز اثر و طول اثر آنهاست:

PH	طول اثر (ساعت)	ماکزیم اثر (ساعت)	آغاز اثر (ساعت)	Insulin
۷	۵ - ۸	۲ - ۴	۰.۵ - ۰.۷	Regular
۷	۲ - ۵	۰.۵ - ۱/۵	۰.۲۵	Lispro
۷	۳ - ۵	۰.۶ - ۰.۸	۰.۲۵	Aspart
۷	۱ - ۲	۰.۵ - ۱/۵	-	Glulysine
۷	۱۸ - ۲۴	۶ - ۱۲	۱ - ۲	NPH
۴	< ۲۴ ساعت	-	۲ - ۴	Glargine

پس میتوان نتیجه گرفت که انسولینهای آنالوگ، چون آغاز اثر سریع و طول اثر کمی دارند (بعلت مونومر بودنشان) میتوان آنها را همزمان با آغاز غذا در افراد دیابتیک تجویز کرد.



نکته: قند خون ۱۰ دقیقه بعد از صرف غذا بالا می‌رود و تا حدود ۲ ساعت بالا خواهد ماند.

مقایسه ساختمان انسولینهای کوتاه اثر و طولانی اثر:

Lispro: در زنجیره B جای آمینواسیدهای Lys با Pro عوض شده که همین امر باعث مونومر بودن آنها می‌گردد.

Aspart: در زنجیره B, Asp (آسپاراتات) جای Pro را می‌گیرد.

Glulysine: Glu (گلوتامین) بجای لیزین و لیزین جایگزین گلایسین میشود.

Glargine: در زنجیره A این انسولین Gly جایگزین Asn شده است و در زنجیره B دو آمینواسید Arg اضافه شده

است و همین امر سبب شده تا میل (affinity) گلاژزاین به گیرنده های IGF-1 افزایش یابد که این افزایش افینیتی

باعث افزایش احتمال اثرات زیان بار گلاژزاین روی بدن شده است. (آترواسکلروز و بدخیمی ها) البته این اثرات زیان بار

به جد ثابت نشده است و فقط در حد احتماله.

گلاژزاین دارای PH=4 است در حالی که دیگر انسولینها PH=7 دارند.

این pH=4 به چه کار می آید(به چه درد می‌خورد)؟ بعد از تزریق گلاژزاین به صورت زیرجلدی چون PH آن از ۴ به ۷

تغییر میکند، بنابراین انسولین رسوب کرده و بصورت کاملاً یکنواخت جذب می شود و هیچ عاملی جذب آنرا تحت تاثیر

قرار نمیدهد. (فاکتورهای موثر بر جذب در ادامه طرح شده است).

نکته: همین PH=4 باعث شده تا گلاژزاین را نتوان با هیچ انسولین دیگری مخلوط کرد چون بلافاصله رسوب میکند.

نکته: از بین انسولینهای طولانی اثر، گلاژزاین تنها انسولینی است که آنرا میتوان فقط یکبار در روز تجویز کرد و همان طور

هم که در جدول دیده میشود پیک اثر ندارد.

Determir: در این انسولین به زنجیره B یک اسید چرب به نام myristic acid اضافه شده که باعث گردیده تا انسولین

به آلبومین متصل شود و طول اثرش افزایش یابد.

انسولینی که برای جایگزینی انسولین بازال فیزیولوژیک باید تجویز کرد چه خصوصیاتی داشته باشد خوبه؟

۱. تا حد ممکن مشابه ترشح انسولین بازال فیزیولوژیک باشد. (یعنی ترشح یکنواخت داشته باشد)

۲. پیک مشخصی نداشته باشد. (باز هم یعنی یکنواخت باشد ترشحش)

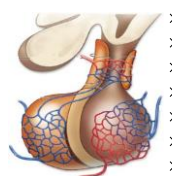
۳. هیپوگلیسمی شبانه را کاهش دهد.

۴. برای راحتی بیمار روزی یکبار تجویز شود.

۵. و سرعت جذبش قابل پیش بینی باشد.

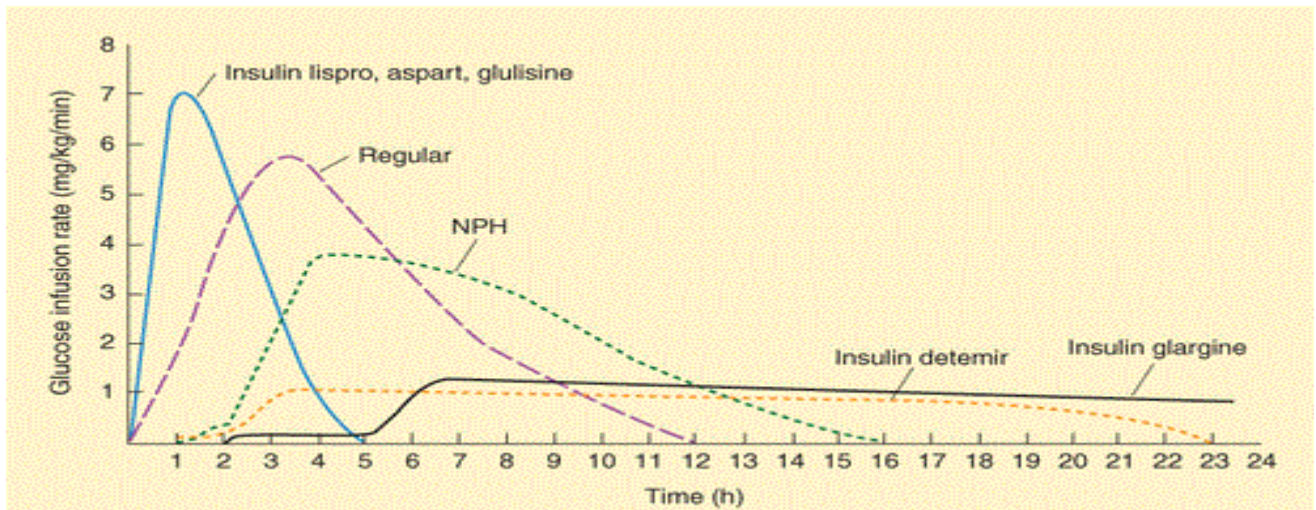
پس میتوان اینطور نتیجه گرفت که برای جایگزینی انسولین بازال بهترین انتخاب انسولینهای طولانی اثر است و از بین

انسولینهای طولانی اثر هم، گلاژزاین از همه بهتره. (به دلایلی که قبلاً ذکر شد).



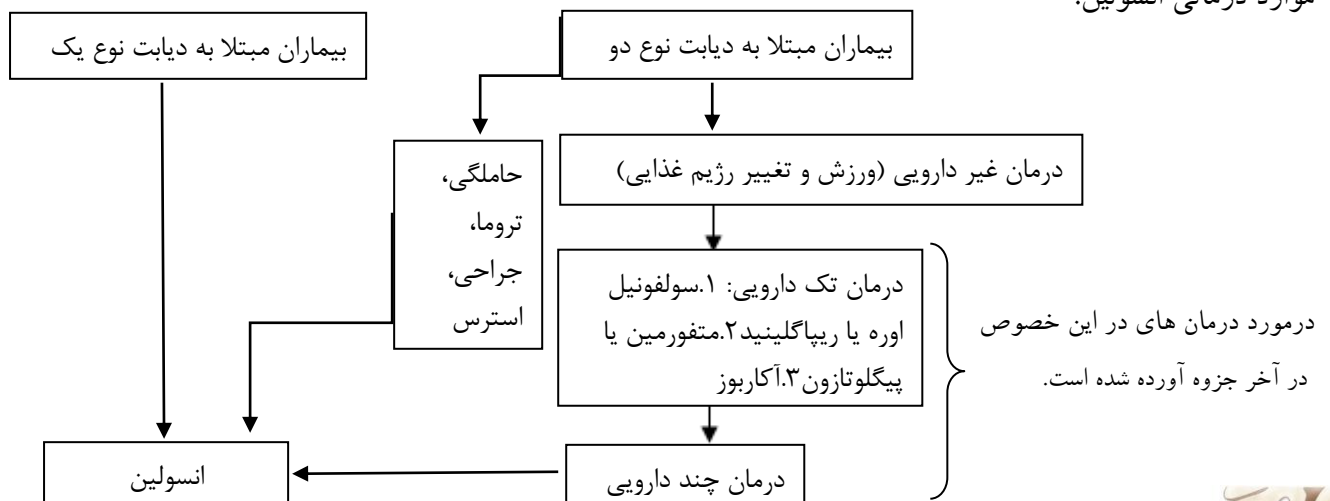
انسولین انسانی (رگلولار) برای انتخاب بعنوان انسولین بازال خوب نیست، چرا؟ چون محل تزریق از جذب متفاوت است و شرایط مختلف سرعت جذب را تغییر میدهد و طول اثر کمی هم دارد.

اما بطور کلی این را باید در نظر گرفت که حتی انسولین گلازاین هم به خوبی ترشح انسولین بازال فیزیولوژیک عمل نمیکند چون همانطور که در ابتدای بحث ذکر شد هدف اصلی ترشح پایه انسولین، کبد و مهار گلوکوتئوز است و به همین خاطر است که در ورید پورت بیشترین غلظت انسولین وجود دارد ولی در تزریق گلازاین این دوز از انسولین بطور یکنواخت بین عروق محیطی و ورید پورت توزیع میشود و مسلماً گلوکوتئوز را به خوبی انسولین فیزیولوژیک مهار نخواهد کرد. پس اینطور میتوان گفت که بطور کلی در نوع فیزیولوژیک رابطه دقیقی بین مقدار گلوکز و انسولین برقرار است و محل اصلی اثر هورمون در کبد است ولی در انسولین فارماکولوژیک رابطه موثری بین گلوکز و انسولین نمیباشد و محل اصلی اثر در بافتهای محیطی است و این که هنگام تجویز، جذب آن متغیر است. پس تزریق انسولین بطور کامل جبران کمبود آنرا نمی کند.

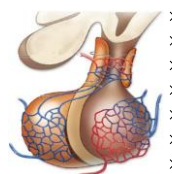


شکل ۳: مقایسه فارماکوکینتیک انسولینهای نامبرده شده در یک نگاه

موارد درمانی انسولین:



پس اگر فردی مبتلا به NIDDM بود و در معرض استرس و تروما و حاملگی قرار گرفت باید انسولین تجویز شود.



قبل از بحث در مورد روشهای تجویز انسولین باید این مطلب را ذکر کرد که یک سری فرآورده های مخلوط از انسولین موجود است که شامل :

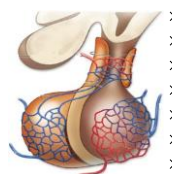
۱. NPH % ۷۰ و Regular % ۳۰ (بیشترین کاربرد را در ایران ، همین نوع انسولین دارد).	انواع انسولینهای مخلوط
۲. NPH % ۵۰ و Regular % ۵۰	
۳. aspart protamine % ۷۰ و aspart % ۳۰	
۴. lispro protamine % ۷۵ و lispro % ۲۵	

و انواع روشهای تجویز انسولین :

- تجویز انسولین مخلوط قبل از صبحانه و قبل از شام (روش ۲ بار در روز) ، ترجیحاً انسولینی که در این روش استفاده میشود مورد اول است. در صورت نیاز میتوان به این روش یک انسولین طولانی اثر را هم قبل از خواب اضافه کرد اما سوالی که پیش می آید این است که چه موقع بایستی انسولین طولانی اثر را همراه با این روش تجویز کرد؟ در بعضی از افراد دیابت یک حالتی پیش می آید که فرد دچار هیپرگلیسمی ناشتا می شود در صورتی که قند خون وی تا قبل از خواب و تا اوایل صبح کاملاً طبیعی بوده است ، اصطلاحاً به این پدیده سندرم طلوع آفتاب گفته میشود (sunrise or dawn phenomenon). علت احتمالی این پدیده بخاطر افزایش هورمون رشد و گلوکوکورتیکوئیدها بیست که در حین خواب ترشح می شود و در اوایل صبح سبب مقاومت به انسولین شده و هیپرگلیسمی ایجاد میکنند. پس درخصوص افرادی که به سندرم طلوع آفتاب مبتلا هستند علاوه بر روش دو بار در روز باید یک انسولین بلند اثر هم قبل از خواب تجویز شود و نکته مهمتر اینکه بین انسولین قبل از شام و انسولین بلند اثر قبل از خواب باید حداقل ۴-۵ ساعت فاصله باشد در غیر اینصورت تداخل دارویی پیش می آید.

- روش ۳ بار در روز (basal/bolus) . یعنی قبل از هر ۳ وعده غذایی یک بار تزریق انسولین سریع الاثر را خواهیم داشت و قبل از خواب هم یک انسولین طولانی اثر (شد ۴ بار که!) میزنیم. از معایب این روش این است که احتمال هیپوگلیسمی بعلت تعدد دفعات تزریق افزایش می یابد .

- با استفاده از پمپ انفوزیون (CSII=Continious Subcutaneous Insulin Infusion) : در این روش انسولین را داخل یک دستگاه دیجیتالی به نام پمپ انفوزیون گذاشته و برحسب برنامه ای که به دستگاه داده میشود ترشح پایه (basal) و تحریک شده بعد از هر وعده غذا (bolus) را تنظیم خواهد کرد. این روش معایب و محاسنی دارد که محاسنش شامل: عدم تزریق مکرر و تنظیم ورود انسولین متناسب با نیاز بدن است. معایبش : گران بودنش ، ایجاد آبه و سلولیت در محل تزریق ، کم بودن انسولین ذخیره بدن و کتواسیدوز و هیپرگلیسمی. (چرا



هیپرگلیسمی؟ چون انسولینی که توسط پمپ تزریق میشود دقیقاً متناسب با نیاز بدن است و گاهی اوقات پیش می آید انسولین در مسیر تزریق رسوب میکند و ورودی به بدن کاهش می یابد، از آنجایی هم که نیمه عمر انسولین بسیار کوتاه است، کاهش انسولین خیلی سریع خود را به صورت کتواسیدوز و هیپرگلیسمی نشان می دهد.

چه مقدار از دوز انسولین برای تجویز مناسب است؟

تجویز انسولین برای هر فرد بسته به شرایط بالینی خاصش متغیر است، بطورکلی مقدار قند ناشتا تعیین کننده دوز انسولین طولانی اثر و مقدار قند بعد از غذا مشخص کننده دوز تجویزی انسولین کوتاه اثر خواهد بود.

مقدار تقریبی تجویز روزانه انسولین $1 - \frac{u}{kg} / 2$ است. ولی به این نکته هم باید توجه داشت که انسولین را در سه ماهه دوم و سوم بارداری و در افرادی که در معرض عفونت و آسیب روحی قرار میگیرند بایستی افزایش داد.

البته این نکته هم مهمه که تجویز انسولین قبل از زایمان و جراحی با روش معمول آن متفاوت است، به گونه ای که در این

موارد باید انسولین را همراه با پتاسیم و گلوکز به بیمار تزریق کرد. (GIK Glucose-Insulin-Potassium infusion)

نکته: در شروع درمان و در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی و کلیوی باید تجویز را با دوز کم آغاز کرد.

نکته ای دیگر: در بیماران دچار IDDM، بعد از شروع درمان، مدت کوتاهی قند خون فرد حتی بدون تجویز انسولین

بصورت نرمال میشود که اصطلاحاً ماه عسل (honey moon) بیمار دیابتیک گفته میشود.؛ اما بعد از این ماجرا گلوکز

بلافاصله شروع به افزایش میکند که همراه با این افزایش، باید دوز انسولین را هم بالا برد.

در مورد هدف از تجویز دوز خاصی از انسولین، ۳ استراتژی مطرح است:

HbA _{1c} *	قند ۲ ساعت بعد غذا	FBS ($\frac{mg}{dl}$)	استراتژی
> ۶/۵ %	> ۱۵۰	۹۰ - ۱۲۰	۱
> ۷ %	> ۱۸۰	۷۰ - ۱۳۰	۲
> ۷/۵ %	۲۰۰ - ۲۵۰	۱۴۰	۳

در استراتژی اول برای رسیدن به نتایج، باید از روش سه بار در روز یا پمپ انفوزیون استفاده کنیم.

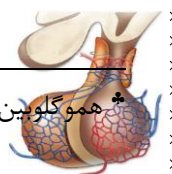
استراتژی ۳ را برای افرادی در نظر میگیریم که مشکل متابولیکی دارند یا بیمار، همکاری نمیکند و همچنین در افراد حامله، باز سوالی که پیش می آید این است که چرا در افراد حامله؟ چون در دوران بارداری، هیپوگلیسمی اثرات تراتوژن روی جنین میگذارد پس ما استراتژی ۳ را برای فرد حامله در نظر میگیریم.

نکته: آنتی بادی هایی که در بدن علیه انسولین تزریقی تولید میشوند طول اثر انسولین را افزایش میدهد، چون این Ab ها

انسولین را نمیشکنند بلکه با آنها کمپلکس شده و بعد از مدتی آزادشان میکنند.

نکته: انسولینهای دنا توره شده باعث ایجاد حساسیت در بدن میشوند.

* هموگلوبین گلیکوزیله است و متناسب با قند خون، افزایش میابد.



فاکتورهای موثر بر جذب انسولین :

- ✓ ناحیه تزریق : بیشترین جذب در ناحیه زیر شکم .
 - ✓ نوع انسولین تزریقی : کینتیک انسولینهای مختلف همان طور که اشاره شد متفاوت است.
 - ✓ جریان خون زیر جلدی : بخصوص برای NPH بسیار موثر است. یعنی هر چه جریان خون زیر جلدی افزایش یابد جذب هم افزایش می یابد.
 - ✓ روش تزریق: اگر دارو عمیقتر تزریق شود، خوب جذب هم قاعداً افزایش می یابد.
 - ✓ فعالیت عضلانی در ناحیه تزریق : همان طور که بیشتر ذکر شد این مورد روی گلارزاین تاثیری ندارد.
 - ✓ حجم و غلظت تزریق شده : اگر دارو رقیق شود جذب بیشتری خواهد داشت.
- بطور کلی موادی که باعث هیپو گلیسمی و هیپر گلیسمی میشوند :

هیپو گلیسمی	هیپر گلیسمی
گلوکوکورتیکوئیدها	آنتاگونیستهای آدرنرژیک (بخصوص غیرانتخابیها)
آگونیستهای آدرنرژیک	اتانول سالیسیلات
فنی توئین	NSAIDs
اُپیوئیدها	ACE inhibitor (مانند کاپتوپریل)
نیکوتینیک اسید	تتوفیلین
هورمونهای تیروئیدی	لیتیوم کلراید
آمفوتریسین B	میندازول

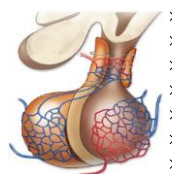
پس باید دقت کرد، داروهایی را که باعث هیپوگلیسمی میشوند هیچگاه همراه با انسولین بکار نبرد.

عوارض انسولین :

مهمترین عارضه انسولین هیپوگلیسمی است.

- علل هیپوگلیسمی متعاقب مصرف انسولین : ۱. تزریق بیش از حد انسولین ۲. عدم تطابق زمان پیک انسولین و مصرف غذا. ۳. افزایش جذب گلوکز غیروابسته به انسولین مثلاً هنگام ورزش (هنگام فعالیت ، جذب گلوکز توسط عضلات ۱۰ برابر میشود). ۴. افزایش حساسیت به انسولین
- اثرات هیپوگلیسمی :

- زمانی که قند خون هنوز بالاتر از $70 \frac{mg}{dl}$ است (هیپوگلیسمی خفیف) فقط مهار ترشح انسولین اتفاق می افتد. در این حالت اگر هیپوگلیسمی در طول شب اتفاق بیافتد ۳ تظاهر خواهد داشت : ۱. تعریق شبانه ۲. سردرد صبحگاهی ۳. هیپوترمی (در این حالت قند خون ناشتا میتواند طبیعی یا کاهش یافته باشد).



- هنگامی که قند خون به زیر ۷۰ سقوط میکند، ترشح هورمونهای مخالفت کننده هم افزایش می یابد. مانند: کورتیزول و کاتکول آمینها، گلوکاگون و هورمون رشد.
 - زمانی که هیپوگلیسمی شدیدتر میشود سیستم اتونوم وارد عمل شده و موجب احساس گرسنگی، تپش قلب، تعریق، لرز، اضطراب و گیجی میگردد.
 - و بالاخره در هیپوگلیسمی های خیلی شدید این علائم بروز میکند: عدم تمرکز، ضعف، تاری دید و عدم هوشیاری که در نهایت فرد به شوک هیپوگلیسمیک میرود.
- درمان شوک هیپوگلیسمیک: تزریق وریدی گلوکز هیپرتونیک با دوز 5 g/kg/h . دقت شود که گلوکز را باید از طریق وریدهای مرکزی تزریق کرد، چون تزریق آن توسط وریدهای محیطی احتمال ترومبوامولی را افزایش میدهد.

اشکال جدید درمان با انسولین

نیاز برای روشهای جدید جهت تجویز انسولین

- روشهای جدید انسولین رسانی:
 - خوراکی، داخل بینی، رکتال، تنفسی،
 - تجویز انسولین به صورت اسپری تنفسی موثرترین روش است
 - قابل مقایسه با تزریق زیرجلدی انسولین ریگولار است.
- روشهای دیگر کاشتن صفحات زیرجلدی و انفوزیون انسولین از طریق ورید پورتال است

• مشکلات روش رایج تزریق زیرجلدی:

- ناراحت کننده است
- مشکل ساز است
- انسولین در کل بدن آزاد می شود
- فارماکوکینتیک آن نامنظم است
- بعد از تزریق اثر آن غیرقابل برگشت است .

در مورد علل هیپرگلیسمی صبحگاهی ۳ مورد مطرح است:

- ✓ کم بودن دوز شبانگاهی طولانی اثر
- ✓ افزایش ترشح هورمونهای مخالفت کننده (somogyi phenomenon)
- ✓ سندرم طلوع آفتاب (dawn phenomenon)

یکی از عوارض هیپرگلیسمی، کتواسیدوز دیابتیک (DKA) است.

درمان DKA:

- ۱) درمان اولیه، تزریق مایعات و الکترولیت (HCO_3^- , k) است.
- ۲) آغاز انفوزیون انسولین کوتاه اثر با دوز 1 u/kg/h . بصورت داخل وریدی
- ۳) با پایش سطح گلوکز پلاسما، در صورت نیاز یک تزریق bolus از انسولین اضافه میکنیم.
- ۴) تجویز گلوکز جهت کلیرانس کامل کتونها(به این علت که اسیدوز و کتوز دیرتر از هیپرگلیسمی بهبود می یابد).



۵) تزریق زیرجلدی انسولین طولانی اثر یا متوسط الاثر، نیم ساعت قبل از قطع انفوزیون . چرا نیم ساعت قبل؟ چون تبدیل هگزامر به مونومر نیم ساعت وقت میبرد.

:NIDDM & IGT

همان طور که مطلعید در فردی که مستعد به NIDDM است ابتدا مقاومت به انسولین وجود دارد ، سپس برای جبران کاهش انسولین ، ترشح آن توسط سلولهای β افزایش می یابد و به تدریج بعلت غیرحساس شدن سیستم ترشحی سلولهای بتا ، انسولین خون بسیار کاهش خواهد یافت که در آن هنگام علائم دیابت بروز میکند. پس در این فاصله در غلظت گلوکز یک سری اختلالاتی ایجاد میشود (IGT=Impaired glucose tolerance) که بد نیست به بررسی آن بپردازیم:

NIDDM	IGT	نرمال	قند ناشتا (mg/dl)
>130	100-126	<100	
>200	140-199	<120	قند دوساعت بعد از غذا

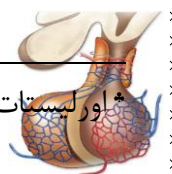
داروهایی که درمرحله IGT بکار میروند تا از پیشرفت آن به سمت دیابت جلوگیری کنند، عبارتند از:

نام دارو	دوز دارو	میزان جلوگیری از پیشرفت IGT
متفورمین	1700 mg/d	31%
آکاربوز	100 mg/tid	25%
پیگلوتازون	30 mg/d	60%
اورلیستات*	120 mg/tid	37%
تروگلیتازون	400 mg/d	55%

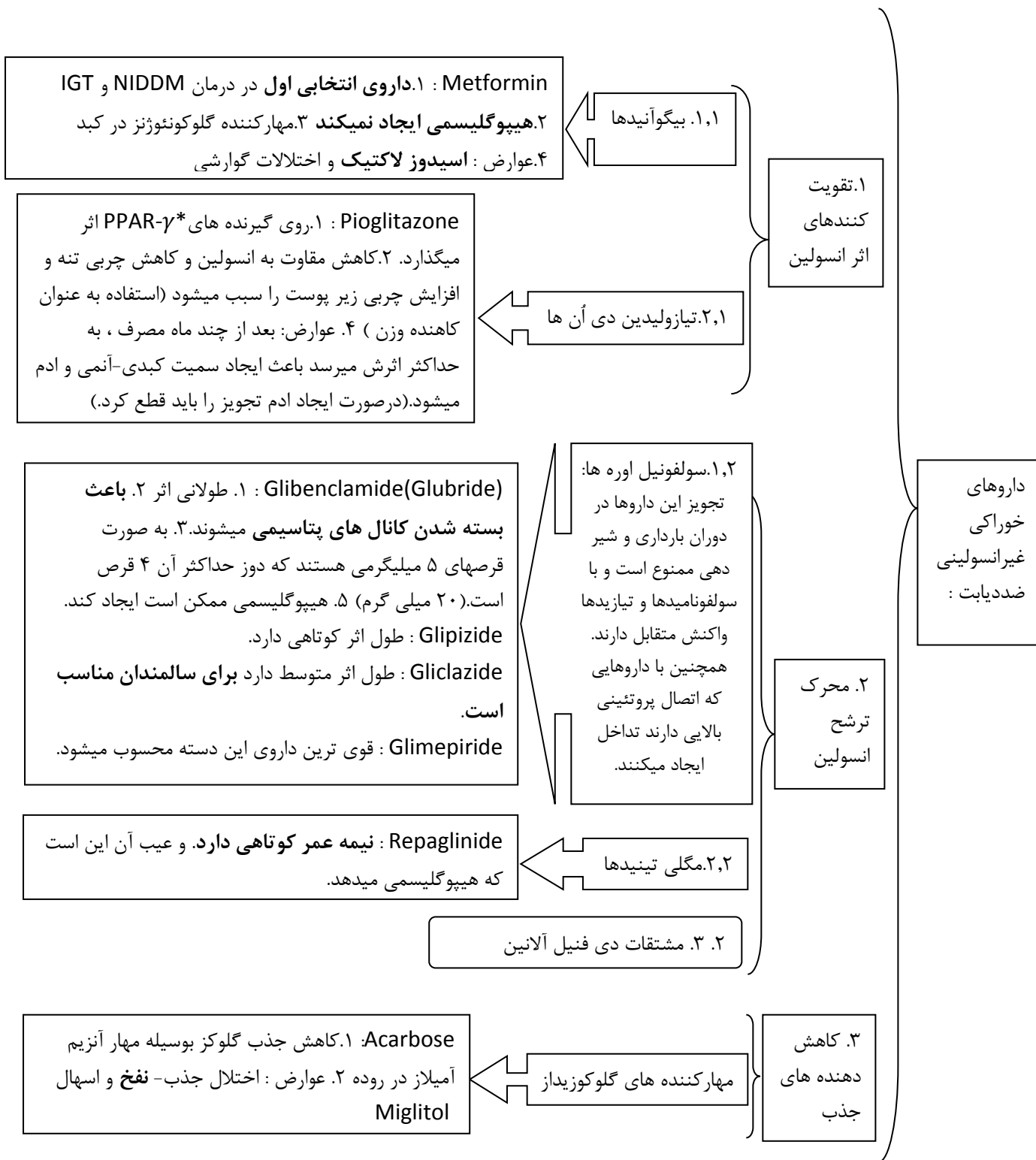
حال اگر این داروها کارساز نبود و بیمار ، مبتلا به دیابت شد درمان دیابت را درپیش میگیریم.

درمان دیابت دو توسط داروهای خوراکی غیرانسولینی در ادامه آمده است:

*اورلیستات مانع جذب چربی از روده میشود و از عوارض آن استئاتوره می باشد.



درمان های غیرانسولینی NIDDM :



نکته : سولفونیل اوره ها ۲ نسل دارند، در نسل اول داروهایی همچون : تولبوتامید، کلرپروپامید، تولازامید، استوهگزامید وجود دارند اما در نسل دوم که کاربردشان هم بیشتر است همانطور که ذکر شده: گلیبن کلامید، گلیپیزاید، گلیکلازاید و

گلیمپیراید هستند.



*توضیح مختصری راجع به گیرنده های PPAR (Peroxisome proliferator Activated receptor):

تحریک این رسپتورها باعث افزایش نسخه برداری از ژنهای کدکننده پروتئینهای انتقال دهنده گلوکز میشود که حاصل آن، افزایش انتقال دهنده های گلوکز و افزایش ورود آن به بافتهاست. این رسپتور ۳ نوع مختلف دارد که شامل: PPAR- α : در کبد وجود دارد و به واسطه تحریک فیبراتها فعال میشود. PPAR- β . PPAR- γ : این رسپتور بیشتر در بافت چربی وجود دارد و همان طور که گفته شد توسط پیوگلیتازون تحریک میشود. نحوه تجویز انسولین به همراه داروهای غیرانسولینی:

۱. اگر فردی به تازگی دچار دیابت دو شده و قبلاً متفورمین مصرف میکرده بایستی تجویز متفورمین را ادامه داد و به

همراه آن انسولین قبل از خواب و سولفونیل اوره ها را هم به روند درمانی وی اضافه کرد که اصطلاحاً این روش BID therapy (bed time insulin & day time sulfonylureas) نام گرفته است.

۲. اگر فرد دیابتی به انسولین مقاومت پیدا کرده میتوان دوز متفورمین را افزایش داد یا پیگلیتازون را به درمان اضافه کرد.

۳. تجویز همزمان انسولین و آکاربوز باعث کاهش قند بعد از غذا میشود.

دسته دیگری از داروهای غیرانسولینی ضد دیابت هم وجود دارند که شامل GLP-1 و آنالوگ های آن هستند. که صرفاً به منظور بیشتر دانستن میتوانید اسلایدها را در ادامه مطالعه کنید.

محمدرضا اشتر

زاهد نکلند که که قماری تو ما غرق کنایم که غفاری تو

او قمارت خواند و ما غفارت آیامه کدام نام خوش داری تو؟ (شیخ بهائی)

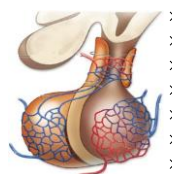
Glucagon-like peptide-1

• Injection of GLP-1:

- ترشح انسولین افزایش می یابد
- ترشح گلوکاگون مهار می شود
- سرعت تخلیه معده کند می شود
- مصرف غذا کاهش می یابد
- طبیعی شدن ترشح انسولین ناشتا و بعد از غذا

Glucagon-like peptide-1

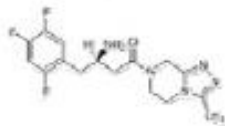
- یک پپتید (۳۰ اسید آمینه) که در طی جذب غذا از روده ترشح می شود
- موجب تقویت ترشح انسولین الفاء شده توسط و مهار گلوکاگون می شود
- تعداد سلولهای مترشحه انسولین و مقدار ترشح انسولین را افزایش می دهد



Exenatide

- A synthetic version of exendin-4
- Long acting analog of GLP-1
- approved in April 2005 for the treatment of diabetes mellitus type 2
- Treatment of NIDDM in combination with metformin or a thiazolidinediones

Sitagliptin



- An oral medicine
- Inhibitor of dipeptyl peptidase-4 (DPP-4)
- Treatment of NIDDM in combination with metformin or a thiazolidinediones
- Others: Saxagliptin, vildagliptin



Exenatide



- should not be used in type 1 diabetes mellitus
- increased risk of hypoglycaemia with sulfonylurea
- twice daily within 60 minutes before meals

Pramlintide



- Analogue of amylin
- No amyloidogenic action
- slowing gastric emptying and promoting satiety, thereby preventing post-prandial spikes in blood glucose levels.
- inhibiting inappropriate secretion of glucagon
- use with mealtime insulin

Amylin

- **Islet Amyloid Polypeptide (IAPP)**
- A small peptide hormone
- Co-secreted with insulin, after a meal (100:1)
- Completely absent in Type 1 diabetes
- Treatment type 2 diabetes = decrease Hg A_{1c} and weight loss have been shown
- Amyloidogenic (aggregation of proIAPP)

