

مقایسه اثرات گلی بن کلامید و گلی کلایزید (دیامیکرون) در بیماران دیابتی*

لیدا نوایی** و دکتر فریدون عزیزی***

خلاصه

برای مقایسه اثر دو داروی سولفانامید- یعنی گلی بن کلامید و گلی کلایزید که قند خون را پایین می آورند، ۷۲ بیمار دیابتی (۲۱ زن و ۵۱ مرد) مورد بررسی قرار گرفتند. سن افراد بین ۳۸ تا ۷۶ سال ($51 \pm 8/6$) بود. غلظت قند، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL سرم پس از آنکه هر یک از دو قرص یک ماه مصرف شد در نمونه خون ناشتا اندازه گیری شد. ۵ میلی گرم گلی بن کلامید مساوی ۸۰ میلی گرم گلی کلایزید در نظر گرفته شد و تعداد قرص های هر یک از دو دارو در هر بیمار به طور مساوی انتخاب شد. ۱۷ بیمار یک قرص، ۳ نفر ۱/۵ قرص و ۷ بیمار روزانه ۲ قرص مصرف کردند. اگر چه پس از مصرف گلی کلایزید نمایه توده بدن (BMI) کاهش نیافت ولی، در مقایسه با مصرف گلی بن کلامید، فشار خون دیاستولیک (11 ± 67 در برابر 12 ± 76 میلیمتر جیوه) کاهش نشان داد ($P < 0/005$). همچنین غلظت قند سرم پس از مصرف گلی کلایزید 180 ± 62 در مقایسه با گلی بن کلامید 222 ± 93 میلی گرم در دسی لیتر، کاهش نشان می داد ($P < 0/01$). غلظت تری گلیسرید پس از مصرف دو قرص تفاوتی نکرد، ولی غلظت کلسترول 227 ± 41 در برابر 28 ± 239 میلی گرم در دسی لیتر ($P < 0/01$)، HDL $32/8 \pm 7$ در مقابل $8 \pm 34/5$ میلی گرم در دسی لیتر ($P < 0/07$) و LDL 144 ± 24 در برابر 161 ± 25 میلی گرم در دسی لیتر ($P < 0/002$) پس از مصرف گلی کلایزید، در مقایسه با

* مرکز تحقیقات غدد درون ریز و انسیتو تحقیقات تغذیه (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

** عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

گلی بن کلامید، کاهش یافت. نسبت LDL به HDL با گلی بن کلامید $1/9 \pm 4/7$ و با گلی کلایزید برابر $1/3 \pm 4/4$ بود که از نظر آماری این تفاوت معنی دار نبود. نتایج این بررسی نشان می دهد که اثر کاهنده قند خون قرص گلی کلایزید به میزان مصرف شده از گلی بن کلامید بیشتر است و سبب کاهش بیشتر فشار خون دیاستولیک، کلسترول، HDL و LDL کلسترول می شود.

مقدمه

از سال ۱۹۵۷، که تولبوتامید به عنوان اولین داروی خوراکی پائین آورنده قند خون شناسایی شد، برای کنترل دیابت غیر وابسته به انسولین (NIDDM) داروهای زیادی از گروه سولفانیل اوره تجویز می شود. گروه جدید (Second generation) این داروها به علت اثر بهتر و دوام بیشتر، جایگزین داروهای قدیمی (First generation) شدند. تنها داروی خوراکی جدید ضد دیابتی در ایران گلی بن کلامید است که سالهاست مورد استفاده قرار می گیرد. گلی کلایزید داروی دیگری از گروه جدید سولفانیل اوره است که در برخی از بررسیها اثرات آن شبیه یا حتی بیشتر از گلی بن کلامید بوده، ادعا شده است که عوارض دیابت را نیز کاهش می دهد (۱-۴). این تحقیق در سال ۱۳۷۳ به منظور مقایسه اثرات قرص گلی بن کلامید با قرص گلی کلایزید در گروهی از مبتلایان به دیابت ساکن اسلام شهر انجام شد.

روش تحقیق

۲۷ بیمار دیابتی (۱۲ زن و ۱۵ مرد) بین ۳۸ تا ۶۷ (با میانگین $51 \pm 8/6$) سال در آذر ۱۳۷۳ مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران از مجموع بیماران دیابتی که در طرح اپیدمیولوژی دیابت در اسلام شهر شناسایی شده بودند (۵) برگزیده شدند. همگی آنان قرص گلی بن کلامید مصرف می کردند. ضمن مراجعه به افراد نمونه و توجیه طرح از آنان درخواست شد جهت

نتایج

مصرف دارو. تمام افراد مورد بررسی قرص کاهنده قند خون مصرف می کردند. ۱۷ نفر یک قرص، ۳ نفر $1/5$ قرص و ۷ نفر ۲ قرص در روز مصرف می کردند. ۶ نفر از قرص کاهنده فشارخون استفاده می کردند. پیشینه خانوادگی. از ۲۷ نفر، ۲۰ نفرشان پیشینه دیابت خانوادگی داشتند که از این تعداد، ۱۴ نفر بستگان درجه یک آنان، ۴ نفر بستگان درجه دو و ۲ نفر بستگان

درجه سه آنان مبتلا به دیابت بودند. ۷ نفر سابقه دیابت خانوادگی نداشتند.

نمایه توده بدن و فشارخون. با مصرف گلی بن کلامید BMI در ۲ بیمار بین ۲۰-۲۴/۹ (طبیعی)، در ۱۷ نفر بین ۲۵-۲۹/۹ (چاقی خفیف) و در ۸ نفر از بیماران بین ۳۰-۳۹/۹ (چاقی متوسط) بود. یک ماه پس از مصرف گلی کلایزید ۱۷ نفر دارای چاقی خفیف و ۱۰ نفر دارای چاقی متوسط بودند. نتایج حاصله از نمایه توده بدن، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در جدول ۱ آورده شده است.

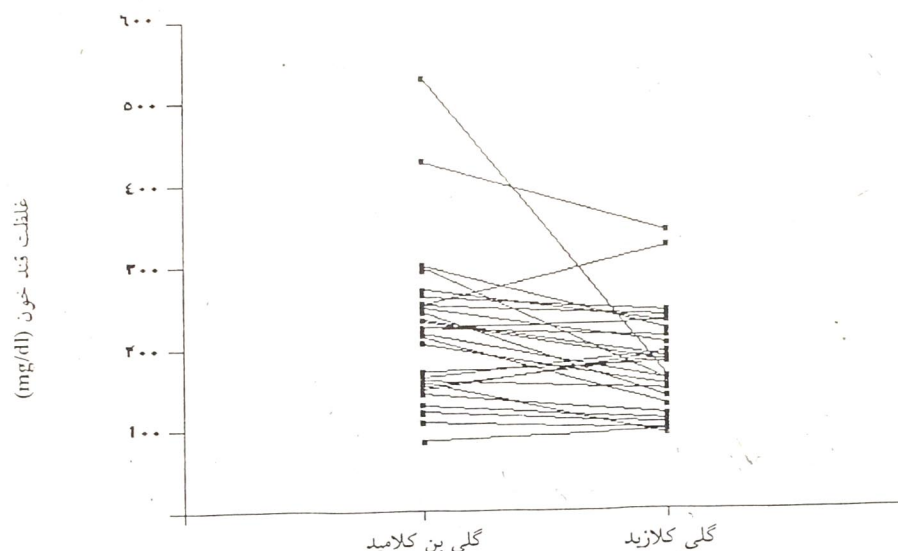
قرص گلی بن کلامید و ۶ نفر از افرادی که قرص گلی کلایزید مصرف می کردند فشارخون سیستولیک آنان غیرطبیعی (بیشتر از ۱۴۰ میلی متر جیوه) شد. ۲ نفر از افرادی که قرص گلی بن کلامید مصرف می کردند فشارخون دیاستولیک غیرطبیعی (بیشتر از ۹۰ میلی متر جیوه) داشتند، ولی فشارخون دیاستولیک تمام افراد مورد بررسی پس از مصرف قرص گلی کلایزید طبیعی شد. قند خون. غلظت قندخون ناشتا پس از مصرف گلی بن کلامید 93 ± 222 و پس از مصرف گلی کلایزید 62 ± 180 ($P < 0/01$) بود. حداقل و حداکثر قندخون

جدول (۱) نمایه توده بدن و میزان فشارخون در بیماران دیابتی مورد بررسی با گلی بن کلامید و گلی کلایزید (سال ۱۳۷۳)

میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	P Value		
۲۸/۸	۲/۸	۲۴/۵	۳۴/۹	<0/001	گلی بن کلامید	BMI
					گلی کلایزید	
۱۳۱	۲۰	۱۰۰	۱۷۵	<0/04	گلی بن کلامید	فشارخون سیستولیک (mmHg)
					گلی کلایزید	
۷۶	۱۲/۱	۵۵	۱۰۰	<0/005	گلی بن کلامید	فشارخون دیاستولیک (mmHg)
					گلی کلایزید	

همان گونه که مشهود است، با مصرف گلی کلایزید نمایه توده بدن به مقدار کم ولی از نظر آماری با اهمیت افزایش یافته است؛ حال آنکه، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک کاهش نشان می دهد. ۶ نفر از افرادی که

ناشتا با مصرف گلی بن کلامید به ترتیب ۸۴ و ۵۲۷ و با مصرف گلی کلایزید ۹۱ و ۳۳۹ میلی گرم در دسی لیتر بود. نمودار ۱، غلظت قندخون ناشتا را پس از مصرف گلی بن کلامید و گلی کلایزید نشان می دهد.

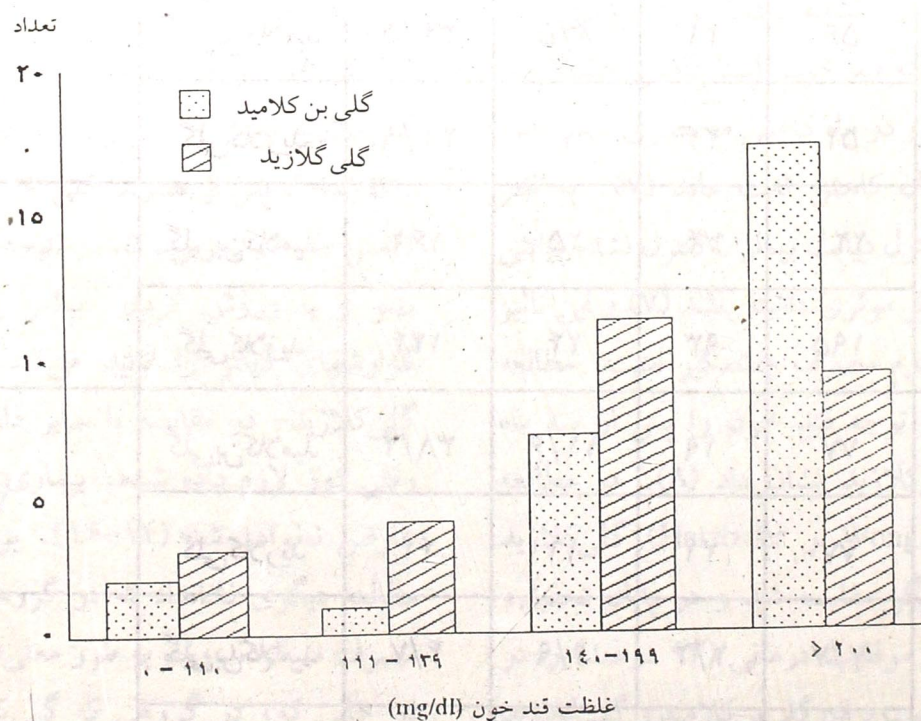


* متوسط قند خون پس از مصرف گلی کلازید کاهش با اهمیتی را نشان می دهد ($P < 0.01$).

نمودار ۱) تغییرات قند خون ناشتا پس از مصرف گلی بن کلامید و گلی کلازید

نشد. توزیع فراوانی قند در بیماران دیابتی با مصرف هر دو نوع قرص در نمودار ۲ آمده است. کاهش تعداد بیماران با غلظت قندهای بالا پس از مصرف گلی کلازید مشهود است. تعداد افرادی که غلظت قند خون بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند در ۱۷ نفر پس از مصرف گلی بن کلامید و در ۹ بیمار در پی مصرف گلی کلازید این وضعیت بروز کرد.

همان طور که در نمودار ۱ دیده می شود کاهش غلظت قند خون پس از مصرف گلی کلازید- در مقایسه با گلی بن کلامید- نمایان است. ۱۹ نفر از افراد تحت بررسی کاهش غلظت خون بیش از ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر، ۶ نفر افزایش بیش از ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند و در دو نفر پس از مصرف گلی کلازید- در مقایسه با گلی بن کلامید- هیچ گونه تغییری در قند خون آنان دیده



نمودار ۲) توزیع بیماران دیابتی بر حسب قند خون ناشتا و نوع قرص مصرفی

لیپیدهای خون. تغییرات لیپیدهای خون با مصرف گلی بن کلامید در مقایسه با گلی کلایزید در جدول ۲ نشان داده شده است.

کلسترول بیماران، HDL و LDL پس از مصرف گلی کلایزید از نظر آماری کاهش با اهمیتی را نشان می دهد ولی تغییر در نسبت LDL/HDL از نظر آماری معنی دار نبود. تغییرات تری گلیسرید بیماران از نظر آماری

جدول ۲) تغییرات لیپیدهای خون بیماران دیابتی با مصرف قرص گلی بن کلامید و گلی کلایزید

نوع لیپید (میلیگرم در دسی لیتر)	قرص مصرف شده	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	P Value
کلسترول	گلی بن کلامید	۲۳۹	۲۸	۱۷۷	۳۱۳	<۱/۰۱
	گلی کلایزید	۲۲۷	۴۱	۱۷۴	۳۷۴	
تری گلیسرید	گلی بن کلامید	۲۹۶	۱۴۷	۹۵	۶۳۱	NS
	گلی کلایزید	۳۳۲	۲۰۵	۱۰۳	۹۸۸	
HDL	گلی بن کلامید	۳۴/۵	۸/۵	۲۱	۵۶	<۰/۰۷
	گلی کلایزید	۳۲/۸	۷	۲۴	۵۲	
LDL	گلی بن کلامید	۱۶۱	۲۵	۷۴	۲۲۱	<۰/۰۰۲
	گلی کلایزید	۱۴۴	۲۴	۹۳	۱۹۵	
VLDL	گلی بن کلامید	۳۸/۲	۱۱/۶	۱۹	۷۷	NS
	گلی کلایزید	۴۲	۱۱	۲۱	۷۷	
نسبت LDL/HDL	گلی بن کلامید	۴/۷	۱/۹	۲/۲	۷/۷	NS
	گلی کلایزید	۴/۴	۱/۳	۲/۲	۷/۲	

با اهمیت نبود. کلسترول در ۹ نفر با مصرف گلی بن کلامید و در ۴ نفر با مصرف گلی کلایزید به میزان غیرطبیعی بروز کرد.

بحث

این بررسی نشان می‌دهد که پس از مصرف قرص گلی کلایزید، گرچه افزایش وزن بدن دیده شد، ولی میزان غلظت قند خون ناشتا و درصد غلظت‌های قندهای بالا در مقایسه با قرص گلی بن کلامید کاهش نشان داد. همچنین، میزان فشار خون سیستولیک و دیاستولیک؛ کلسترول، LDL و HDL کاهش یافت.

اثر گلی کلایزید در مقایسه با گلی بن کلامید در کاهش قند خون توسط دیگران نیز گزارش شده است. در یک مطالعه قند خون ناشتا و دو ساعت بعد از صرف غذا پس از یک ماه مصرف قرص گلی کلایزید، در مقایسه با گلی بن کلامید، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. عدم تفاوت بعد از ۶ و ۱۲ ماه نیز ثابت باقی ماند (۶). در مطالعه دیگری اثر گلی کلایزید در افرادی که با قرصهای کاهنده قند خون کنترل نشده بودند مورد بررسی قرار گرفت. پس از ۲ هفته قند خون ناشتا کاهش چشمگیری داشت و پس از یک و دو ماه کاهش مختصری دیده شد؛ و در ماه سوم میزان کاهش ثابت ماند (۷). به نظر می‌رسد که جهت کنترل دیابت بیماران کنترل نشده دیابتی نوع II گلی کلایزید اثر موثری داشته باشد (۷) و این تاثیر در ماههای اول و دوم مصرف چشمگیر است. مطالعه دیگری کاهش قابل توجه قند خون را پس از سه ماه مصرف قرص گلی کلایزید نشان داد (۸). در مطالعه وونگ و هاروئر (Wong و Harrower) گلی کلایزید با دو سولفانامید دیگر مقایسه شد و در پایان تحقیق، گلی کلایزید بالاترین موفقیت درمانی (۹۳ درصد) را در پی داشت و این موفقیت برای گلی بن کلامید و گلی کلایزید به ترتیب ۸۲ درصد و ۷۴ درصد بود (۹). کاهش قند

خون ناشتا در مطالعه Guillausseau پس از ۵ سال درمان با گلی کلایزید روی گروهی از بیماران دیابتی نوع II دیده شد (۱۰). در یک پژوهش مقایسه‌ای کیفیت کنترل گلیسمی دراز مدت توسط چند سولفانامید از جمله گلی کلایزید بررسی شد. نتیجه آنکه، در کنترل قند خون گلی کلایزید بیشترین اثر را داشت (۱). گلی کلایزید قند خون ۲۴ ساعته را در دراز مدت کنترل می‌کند و مطالعات متعدد نشان می‌دهد که گلی کلایزید قند خون را با طبیعی شدن اندازه پارامترهای بیوشیمیایی و کم شدن عوارض ثانویه کنترل می‌کند (۱۱). اساس اختلال در دیابت غیر وابسته به انسولین کاهش ترشح انسولین در پاسخ به غلظت گلوکز می‌باشد. همچنین آسیبی است که در مرحله دوم ترشح وجود دارد. گلی کلایزید به طور مستقیم روی سلولهای بتای لوزالمعده اثر کرده، بر ترشح انسولین تاثیر می‌گذارد. علاوه بر این، گلی کلایزید ترشح مرحله دوم را بدون تولید بیش از حد انسولین، بیشتر می‌کند (۱۲). بنابراین، درمان با گلی کلایزید منجر به کاهش هیپوگلیسمی می‌شود که این امر، بویژه برای بیماران مسن با اهمیت است (۱۳).

در این بررسی نمایه توده بدن پس از مصرف گلی کلایزید بیشتر از گلی بن کلامید بود و با توجه به اینکه وزن بیماران پس از مصرف گلی کلایزید کاهش نیافت، لذا کاهش قند خون نمی‌تواند در نتیجه داشتن برنامه غذایی بهتر و یا ورزش کردن بیشتر باشد. این مطالعه، گزارشهای دیگر را تأیید می‌کند که اضافه وزن با گلی کلایزید- در مقایسه با سایر داروهای کاهنده قند- وقتی دوز لازم داده شده، بیماری کنترل شود مشکلی عارض نخواهد شد (۱۴-۱۶). برعکس این بررسی، مطالعه دیگری نشان داد که در گروهی که گلی بن کلامید مصرف می‌کردند وزن به طور معنی‌داری افزایش یافت؛ در حالی که، در گروهی که گلی کلایزید مصرف کرده بودند هیچ‌گونه اختلاف وزنی دیده نشد (۱). در مطالعه‌ای

که روی بیماران دیابتی نوع II و برای اثبات اثر گلی کلازید بر میزان وزن و اثر هیپوگلیسمیک آن انجام شد، در وزن بدن تغییر عمده‌ای مشاهده نشد (۱۴). مطالعات دیگر که روی بیماران دیابتی نوع II پس از مصرف گلی کلازید انجام شد کاهش وزن را به طور معنی‌دار نشان نداد (۸ و ۱۳). در مطالعه‌ای که روی بیماران دیابتی که ۶ ماه گلی کلازید دریافت کرده بودند انجام شد اثر مطلوبی روی وزن بدن دیده شد (۱۱). ادعا شده است که گلی کلازید از اثر ناسازگاری سولفانیل اوره‌ها در افزایش وزن بدن مستثنی است چون ترجیحاً بر روی ترشح انسولین (بدن تولید انسولین بیشتر) عمل می‌کند پس بیماران دیابتی با وزن بالا قادرند که وزنشان را کم کنند (۱، ۷ و ۱۱).

بررسی فاگربرگ حاکی از آن است که پس از یک ماه مصرف قرص گلی کلازید فشار خون دیاستولیک و سیستولیک به گونه معنی‌داری کاهش یافت (۶). در بررسی کنونی نیز در میزان فشار خون سیستولیک و دیاستولیک کاهش معنی‌داری مشاهده شد؛ در حالی که، در مطالعه دیگری در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بعد از ۲، ۱۰، ۱۲ و ۲۰ هفته هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (۱۳).

در این بررسی، پس از مصرف قرص گلی کلازید کاهش میزان کلسترول تام و HDL دیده شد ولی غلظت تری‌گلیسرید تغییری نکرد. در بررسی دیگری کاهش غلظت تری‌گلیسرید مشاهده شد ولی در HDL و LDL هیچ تغییر معنی‌داری بروز نکرد، که به نظر می‌رسد این کاهش به دلیل اثر هیپوگلیسمی دارو بوده باشد (۱۷). در بررسی که توسط بابا (Baba) و همکاران

روی افراد دیابتی نوع II انجام شد، در گروهی که گلی کلازید مصرف کرده بودند در هفته‌های هشتم و شانزدهم پس از دارو درمانی کلسترول خون کاهش یافت. ولی در گروه گلی بن‌کلامید این کاهش در هفته ۲۴ بروز کرد. کاهش متوسط کلسترول خون در گروه گلی کلازید نسبت به گلی بن‌کلامید بیشتر بود. پژوهشگران نتیجه‌گیری کردند که گلی کلازید اثرات مطلوبتری روی متابولیسم چربی‌ها در دیابت در مقایسه با گلی بن‌کلامید دارد (۲).

در بیشتر مطالعاتی که روی بیماران غیروابسته به انسولین تحت درمان با گلی کلازید انجام شد غلظت کلسترول پلاسما و سطح تری‌گلیسرید به طور چشمگیری کاهش داشت (۷، ۱۱ و ۱۸). در بیمارانی که روزانه ۱۶۰ میلی‌گرم گلی کلازید دریافت می‌کردند افزایش معنی‌دار HDL کلسترول و کاهش معنی‌دار LDL کلسترول پس از سه ماه گزارش شد (۱۸). مع‌هذا، یک نوشتار تغییرات با اهمیت کلسترول و تری‌گلیسرید سرم را گزارش نکرده است (۱۹).

مزایای مصرف گلی کلازید شامل کاهش فشار خون، کاهش گلوکز، به ویژه در غلظت‌های قندهای بالا، کاهش کلسترول و LDL کلسترول طی برنامه کوتاه مدت می‌تواند بیانگر آن باشد که گلی کلازید برای درمان بیماران غیروابسته به انسولین یک داروی خوراکی آرمانی است. و از آنجا که این یافته‌ها در مورد پائین آورنده قند خون- که با اهمیت و درخور توجه می‌باشد- لزوم پژوهش گسترده‌تری را به صورت دراز مدت به روش کور متقابل روی تعداد بیشتری از بیماران دیابتی غیروابسته به دیابت ضروری می‌سازد.

مراجع

- 1) Harrower ADB. Comparison of diabetic control in type II(non-insulin-dependent) diabetic patients treated with different sulfonylureas. *Curr Med Res* 1985;9:676-80.
- 2) Baba S, et al. Comparison of gliclazide and glibenclamide treatment in NIDDM. *Tohoku J Exp Med* 1983;141(suppl):693-706.
- 3) Rifkin H. Current status of non-insulin-dependent diabetes mellitus (type II) management with gliclazide. *Am J Med* 1991; 90(supple 6 A):3s-7s.
- 4) Alberti KGMM, et al. Gliclazide: metabolic and vascular effects-A perspective. *Metabolism* 1992; 41(suppl 1):40-5.
- 5) نوایی ل، کیمیاگر م، نقیبی ع و عزیزی ف: بررسی شیوع دیابت و IGI در اسلام شهر تهران. اولین کنگره سراسری دیابت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۲۵-۲۷ آبانماه ۱۳۷۲.
- 6) Fagerberg SE, and Gamstedt A. Paired observations between different sulphonylureas in antidiabetic treatment In: Keen et al.(Eds) *Gliclazide and the treatment of diabetes. International congress and symposium series n20. Proceedings of international symposium, London, April, 5-6,1979: 143-150. Academic Press and Royal Society of Medicine, London, 1980.*
- 7) Haupt E, Bad Kissinger. Results of a multicenter diamicron study: Complementary action of education and self-monitoring of blood glucose in the treatment of type II diabetic with diamicron. *IDF Bull.* 1987; 1:33-6.
- 8) Brogard JM, Pinget M, Dorner M. Effect of middle-term gliclazide treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent diabetics. *Curr Med Res Opin* 1984;9:56-63.
- 9) Harrower ADB, Wong C. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulfonylureas. *Diabetes Res* 1990;13:19-21.
- 10) Guillausseau PJ. An evaluation of long-term glycemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relevance of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1991; 90(suppl 6 A): 46s-49s.
- 11) Zurro-Hernandez J, Lavielle R, Valladolid. Is sulphonylurea therapy effective long-term? A 3-year with gliclazide. *Curr Med Res Opin* 1986; 10:351-8.
- 12) Matthews D, Hosker J, Frank M. Effects of gliclazide on insulin secretion induced by glucose and amino acids. *IDF Bull* 1987; 32:12-5.
- 13) Martin BJ, Kesson CM. Dietary control of elderly diabetics: a case for review. *Pract Diabetes* 1986; 3:146-8.
- 14) Robb GH and Lowe SM. Lack of weight gain with gliclazide treatment for 30 month in type II diabetes. *Curr Med Res Opin* 1984; 7-9.
- 15) Charbonnel B. Clinical and metabolic effects of the treatment of diabetic patients with gliclazide. In: *Gliclazide and the Treatment of Diabetes. Keen H, Caldwell ADS, Murphy M and Bowker CH (Eds) R Soc Med Int Congr Symp. Series No. 20. Academic Press London. 1980, PP 123-8.*
- 16) Donnet JP. Evaluation metabolique et ponderale de 1, efficacite a long terme du Diamicon dans le diabete non-insulin-dependent. *Vie Med* 1982; 10:725-8.
- 17) Delargy M, McGovern M, Johnson A and Tomkin GH. Gliclazide: The effects on lipids in type II diabetes. *IR J Med Sci* 1985; 154:102-5.
- 18) Fu ZZ, Chen YJ, et al. Thromboxane/prostaglandin balance in type II diabetes: gliclazide effects. *Metab* 1992; 41(suppl 1): 33-5.
- 19) Lague G, Riveline B. Effects of long-term administration of gliclazide on proteinuria and renal function in patients with diabetic nephropathy. *Proceeding of international symposium, London, April 5-6, 1979, PP 219-225. Academic press and Royal Society of Medicine, London, UK 1980.*