مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال چهارم، شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۲۱۶ ـ ۲۱۳ (زمستان ۱۳۸۱)

مقالهٔ پژوهشی

بررسی اثر کلروکین بر کنترل بیماری دیابت در بیماران دیابتی نوع دو مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان در سال ۷۹-۱۳۷۸

دکتر منیژه محمدی[۱]، دکتر مسعود امینی[۱]، دکتر تقی قفقازی[۲]

چکیده

مقدمه: اهمیت کنترل بیماری دیابت و کشف راه‌هایی که بتواند درمان بیماران را تسهیل کند از ضروریات تحقیق در این زمینه است. کلروکین به دلیل اثرات هیپوگلسیمیک یکی از داروهایی است که برای درمان دیابت مورد توجه قرار گرفته است. این مطالعه با هدف تعیین اثر کلروکین بر کنترل بیماری دیابت طراحی شده است. مواد و روش‌ها: در یک مطالعهٔ کارازمایی بالینی، بیماران دیابتی نوع دو مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان در سال ۷۹-۱۳۷۸ که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، به روش غیراحتمالی انتخاب شدند. بیماران انتخاب شده ۳۰ فرد دیابتی تحت درمان با داروهای خوراکی ضد دیابت بودند که قند خونشان تحت کنترل نبود و کاندیدای انسولین درمانی بودند. برای این گروه به مدت دو ماه یک قرص کلروکین علاوه بر سایر داروها تجویز شد. در بیماران تحت بررسی، قبل و دو ماه پس از تجویز دارو، وزن، فشارخون، FBS، قند خون دو ساعت بعد از صبحانه، HbA1c و لیپیدهای خونی اندازه‌گیری و مقایسه شد. یافته‌ها: میانگین FBS و HbA1c بعد از درمان کاهش معنی‌داری یافته بود (۶۵/۱۲±۱۸۳/۰۷=(۱)FBS، ۲۶/۵۹±۱۳۱/۹۲=(۲)FBS و p<۰/۰۵) و (۲/۰۵±۱۰/۳۶=(۱)HbA1c، ۱/۳۲±۸/۳۶=(۲)HbA1c، p<۰/۰۵). سایر مقادیر اندازه‌گیری شده تغییر معنی‌داری نداشت. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد کلروکین در بیماران دیابتی نوع دو مقاوم به داروهای خوراکی ضد دیابت باعث کاهش قندخون می‌شود. این اثر کلروکین از طریق کاهش تجزیه و افزایش ترشح انسولین و در نتیجه افزایش عرضهٔ گلوکز به سلول اعمال می‌شود.

واژگان کلیدی: کلروکین، دیابت نوع دو، کنترل قندخون

مقدمه

مطالعات In vivo و In vitro بیانگر آن است که بیماری دیابت غیروابسته به انسولین ممکن است همراه با اختلالات خفیف در باند انسولین یا تغییر حوادث بعد از باند شدن باشد که حالت اخیر، علت اصلی مقاومت به انسولین در بیشتر بیماران دیابتی نوع دو است.[۱]

کلروکین به دلیل دخالت در عوامل پس رسپتوری مقاومت به انسولین در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است.[۲] این دارو از طریق چند سازوکار درون سلولی جدا عمل می‌کند که عبارتند از: افزایش pH داخل لیزوزمی و در نتیجه کاهش فعالیت پروتئازها که حداکثر فعالیت آنها در محیط اسیدی است؛ کند کردن تجزیهٔ کمپلکس‌های انسولین ـ رسپتور که به این ترتیب مانع انتشار انسولینِ داخل شده به سمت محل‌های تجزیهٔ سیتوزولی می‌شود و نیز مهار اتصال وزیکول‌های اندوسیتوتیک با ارگان‌های داخل سلولی شامل لیزوزوم‌ها و اجسام گلژی.[۳]

(۱) مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم ،
(۲) دانشکدهٔ داروسازی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اصفهان
نشانی مکاتبه: اصفهان، بیمارستان امین، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20]

در بیماران دیابتی کلروکین با کاهش کلیرانس انسولین و اثرات دیگری از جمله افزایش ترشح انسولین و افزایش عرضهٔ گلوکز به سلول توسط انسولین می‌تواند به عنوان یک عامل در کنار سایر درمان‌ها در کنترل قند خون استفاده شود.[۴]

این مطالعه نیز بر همین اساس و برای تعیین اثر کلروکین بر قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله ـ که از معیارهای مهم کنترل دیابت محسوب می‌شوند ـ طراحی و اجرا شده است. در این مطالعه کلروکین با دوز پایین‌تر و به مدت طولانی‌تری نسبت به مطالعات دیگر تجویز شده است تا اثردهی آن در استفادهٔ دراز مدت تعیین شود.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعهٔ کارازمایی بالینی از بین بیماران دیابتی نوع دوی مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان (IEMRC)، بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به روش نمونه‌گیری غیراحتمالی (متوالی) انتخاب شدند.

معیارهای ورود: بیماران دیابتی نوع دو تحت درمان با داروهای خوراکی پایین آورندهٔ قند خون که با وجود مصرف دارو با دوز بالا قند خونشان کنترل نبود و کاندیدای انسولین درمانی شده بودند، و تمایل به شرکت در مطالعه داشتند.

معیارهای خروج: بیماری‌های کبدی و کلیوی، مشکلات چشمی به ویژه رتینوپاتی، و بیماری‌های قلبی ـ عروقی؛ برای رد بیماری‌های ذکر شده از اطلاعات پروندهٔ بیماران استفاده شد و در صورتی که معاینات جدیدی در هر یک از این موارد موجود نبود، آزمون‌ها و معاینه‌های مربوط انجام می‌شد و در صورت وجود هر یک از این مشکلات بیمار از مطالعه حذف می‌شد.

به این ترتیب ۳۰ فرد دیابتی وارد مطالعه شدند. برای این گروه به مدت دو ماه یک قرص کلروکین (۱۵۰mg) روزانه علاوه بر سایر داروهای قبلی تجویز شد.

قبل از شروع درمان با کلروکین آزمایش‌های قند خون ناشتا (FBS)، قند خون دو ساعت بعد از صبحانه (BS2hpp)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_1c) و تری‌گلیسرید (TG) و کلسترول انجام شد. تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان انجام شد. آزمایش گلوکز با روش Colorimetric-CHOD-PAP و Enzymatic و با استفاده از کیت زیست شیمی (Cat no.10-505) انجام شد. خصوصیات علمی این کیت عبارت است از: خطی بودن[i] تا ۴۰۰ میلی‌گرم درصد، صحت: در مقایسه با کیت‌ها و کنترل تجارتی $r=۰/۹۹۰$، دقت: در ۱۵۰ نمونهٔ سرم در غلظت‌های طبیعی، کم و زیاد به صورت سه‌گانه[ii] و دفعات مختلف $CV<۴/۱٪$، حساسیت: ۳/۳ میلی‌گرم درصد؛ آزمایش تری‌گلیسرید به روش Colorimetric-GPO-PAP و Enzymatic و با کیت زیست شیمی (Cat no.10-525) انجام شد. خصوصیات علمی این کیت عبارت است از: خطی بودن تا ۸۰۰ میلی‌گرم درصد، صحت: در مقایسه با کیت‌ها و کنترل تجارتی $r=۰/۹۹$، دقت: در ۱۲۰ نمونهٔ سرم در غلظت‌های طبیعی، کم و زیاد به صورت سه‌گانه و دفعات مختلف $CV<٤٪$، حساسیت: ۵ میلی‌گرم درصد؛ آزمایش کلسترول به روش Colorimetric-CHOD-PAP و Enzymatic و با کیت زیست شیمی (Cat no.10-508) انجام شد. خصوصیات علمی این کیت عبارت است از: خطی بودن تا ۵۰۰ میلی‌گرم درصد، صحت: در مقایسه با کیت‌ها و کنترل تجارتی $r=۰/۹۹$، دقت: در ۵۰ نمونهٔ سرم در غلظت‌های طبیعی، کم و زیاد به صورت سه‌گانه و دفعات مختلف $CV<٤/۵٪$، حساسیت: ۴ میلی‌گرم درصد.

بیماران بعد از یک ماه مصرف دارو به پزشک مراجعه کردند و در صورت بروز عوارض گوارشی، کلروکین قطع شد. در این مرحله یک بیمار به علت عدم تحمل گوارشی از مطالعه حذف شد. مصرف دارو به مدت یک ماه دیگر نیز ادامه یافت و آزمایش‌های ذکر شده در بالا پس از پایان دو ماه مصرف دارو مجدداً توسط همان آزمایشگاه چک شد. در پایان دو ماه ۲۸ بیمار مطالعه را به پایان رساندند (به مدت دو ماه به طور منظم روزانه ۱ عدد قرص کلروکین در کنار درمان‌های قبلی مصرف کردند). بدین ترتیب در مجموع میزان ریزش حدود ۶٪ (دو بیمار) بود. همچنین در ویزیت اول و نهایی معاینه‌های کلی شامل اندازه‌گیری فشارخون و وزن انجام شد و این مقادیر نیز با هم مقایسه شدند.

اطلاعات گرداوری شده از بیماران با استفاده از نرم‌افزار SPSS آنالیز گردید. برای مقایسهٔ میانگین مقادیر اندازه‌گیری شده در شروع و پایان مطالعه از آزمون آماری t زوجی استفاده شد. یکی از مشکلات این مطالعه، نداشتن گروه کنترل است. به طوری که مطالعه به روش کارازمایی بالینی از نوع

i- Linearity
ii- Triplicate

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20]

مقایسهٔ مقادیر قبل و بعد از مصرف دارو در یک گروه انجام شده است.

یافته‌ها

۳۰ بیمار دیابتی، ۱۹ زن و ۱۱ مرد به مدت دو ماه ترکیبی از یک قرص کلروکین ۱۵۰ mg و داروهای خوراکی پایین آورندهٔ قند خون را (با همان دوز قبلی) دریافت کردند. میانگین سنی آنها ۸/۹۱±۵۸/۰۸ و میانگین مدت ابتلا به بیماری دیابت ۳/۳±۶/۸ سال بود.

مقادیر وزن و فشارخون قبل و بعد از درمان مقایسه شد (جدول ۱). این مقادیر تغییر معنی‌داری نداشت ($p>۰/۰۵$). کلروکین کاهش معنی داری در مقادیر قند خون ناشتا، قند خون دو ساعت بعد از صبحانه و HbA1c در افراد تحت درمان ایجاد کرد (جدول ۲) ولی مقادیر کلسترول و تری‌گلیسرید تغییر معنی‌داری ننمود (جدول ۲).

جدول ۱ـ مقایسهٔ میانگین وزن و فشارخون (سیستولی و دیاستولی) بیماران دیابتی نوع ۲ قبل و بعد از درمان

	قبل‌ازدرمان	بعدازدرمان	P-value
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲/۴۸±۱/۸۰	۱۲/۷۳±۲/۰۰	>۰/۰۵
فشارخون دیاستولی(mmHg)	۸/۲۳±۰/۹۲	۸/۱۵±۰/۸۰	>۰/۰۵
وزن (Kg)	۶۷/۰۷±۹/۰۵	۶۶/۵±۹/۳۰	>۰/۰۵

جدول ۲ـ مقایسهٔ میانگین **FBS**، قند خون دو ساعت بعد از صبحانه، **HbA1c**، کلسترول و تری‌گلیسرید قبل و بعد از درمان

	قبل‌ازدرمان	بعدازدرمان
FBS	۱۸۳/۰۷±۶۵/۲۰	۱۳۱/۹۲±۲۶/۵۹*
BS2hpp	۲۵۴/۷۰±۱۰۴/۲۰	۱۹۵/۵۴±۵۹/۸۰*
HbA1c	۱۰/۳۶±۲/۰۵	۸/۳۶±۱/۳۶†
تری‌گلیسرید	۲۵۶/۹±۱۹۹/۷۰	۱۸۹/۵۴±۶۳/۹۰
Cholostrol	۲۲۱/۵۴±۷۳/۳۳	۲۰۶±۴۴/۶۷

* $p<۰/۰۵$ † $p<۰/۰۰۵$

بحث

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر کلروکین در درمان بیماری دیابت نوع دو بود. برای این منظور در بیماران مقاوم به درمان با قرص‌های خوراکی ضد دیابت به مدت دو ماه، کلروکین به درمان قبلی اضافه شد.

در این مطالعه در بیماران دیابتی نوع دو که تحت درمان با قرص بودند ولی قند خونشان کنترل نشده بود، بعد از اضافه کردن روزانه یک قرص کلروکین به درمان، قندخون ناشتا (FBS)، قند خون بعد از صبحانه (BS2hpp) و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بعد از دو ماه درمان چک شد که مقادیر بعد از درمان کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد ($p<۰/۰۵$).

مطالعه‌های دیگری نیز در این زمینه انجام شده است؛ از جمله بررسی آساموا و همکاران. در این تحقیق، بعد از ۱۲ هفته درمان با کلروکین، سطح پلاسمایی گلوکز و HbA1c در رت‌های دیابتی کاهش یافت ولی در رت‌های طبیعی تغییری ایجاد نشد.[۵]

همچنین در مطالعهٔ کواترارو و همکاران بر ۱۶ بیمار دیابتی تحت درمان با گلی‌بنکلامید که قند خونشان کنترل نبود، در ۸ بیمار روزانه ۲۰۰ mg هیدروکسی کلروکین و در ۸ نفر دیگر پلاسبو به گلی‌بنکلامید اضافه شد. بعد از ۶ هفته بیماران درمان شده با ترکیب گلی‌بنکلامید و هیدروکسی کلروکین، کاهش قابل توجهی در سطح گلوکز و HbA1c پلاسما نشان دادند. در صورتی که در بیماران درمان شده با پلاسبو به اضافهٔ گلی‌بنکلامید تغییری در سطح گلوکز و HbA1c ایجاد نشد. وزن بیماران نیز در طول مطالعه تغییر معنی‌داری نداشت.[۶] نتایج مطالعه‌های قبلی انجام شده با نتایج مطالعهٔ ما در این زمینه همخوانی دارد و همه بیانگر آن است که کلروکین در بیماران دیابتی باعث کاهش قند خون و HbA1c می‌شود.[۵-۷]

اثرات کلروکین از طریق کاهش تجزیه و افزایش ترشح انسولین و در نتیجه افزایش عرضهٔ گلوکز به سلول توسط انسولین اعمال می‌شود.[۴] عمل ضد پروتئولیز کلروکین در کاهش تجزیهٔ انسولین باعث افزایش کارایی آن در درمان دیابت شده است. کلروکین هم بر فعالیت پروتئاز اسیدی و هم خنثی (انسولیناز) در بافت زیر جلدی چربی و کبد اثر می‌گذارد و باعث مهار فعالیت تجزیهٔ انسولین در چربی و کبد و در نتیجه بهبود نسبی مقاومت به انسولین می‌شود.[۲] از

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20]

دیگر اثرات کلروکین این است که باعث افزایش نیمه عمر بیولوژیک کمپلکس انسولین ـ رسپتور و در نتیجه طولانی شدن مدت عمل انسولین می‌شود.[۸]

مقادیر تری‌گلیسرید و کلسترول در هر سه گروه اندازه‌گیری و قبل و بعد از درمان مقایسه شد که هیچ‌کدام تغییر معنی‌داری نشان نمی‌دهد. در مطالعهٔ پووری و همکاران، مقادیر کلسترول تام و LDL کلسترول (لیپوپروتئین با دانسیتهٔ پایین) بعد از مصرف کلروکین در بیماران دیابتی کاهش معنی‌داری داشته است.[۹] با توجه به تناقض نتایج مطالعهٔ ما و مطالعهٔ قبلی انجام شده در این زمینه و اهمیت نقش کلروکین در کاهش دیس‌لیپیدمی، پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با حضور گروه کنترل مصرف‌کنندهٔ پلاسبو جهت بررسی این اثر کلروکین طراحی شود.

نتایج این مطالعه و تحقیقات مشابه دیگر بیانگر اثر کلروکین در افزایش تأثیر انسولین در بیماران دیابتی و به ویژه بیماران دیابتی نوع دو است. از آنجایی که سازوکار (مکانیسم)های مقاومت به انسولین پس رسپتوری از عوامل مهم در بیماریزایی دیابت نوع دو به شمار می‌آید، مصرف کلروکین با دخالت در عوامل داخل سلولی می‌تواند به عنوان یک عامل کمکی در کنترل قند خون این بیماران به کار رود.

سپاسگزاری

از همکاری‌های ارزندهٔ دکتر مریم محمدی که در تهیهٔ مقالات و اطلاعات علمی این تحقیق کمک بسیار نمودند و همچنین از تمامی پرسنل محترم مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان که در انجام این تحقیق ما را یاری رساندند، قدردانی می‌شود.

References

1. Aus A, Arizza R. Insulin resistance and its role in the pathogenesis of impaired glucose tolerance and NIDDM: perspectives gained from in vivo studies. In: Moller DE. (ed) Insulin resistance. John Wiley & sons; 1993. p.143-6.
2. Blazar BR, Whitley CB, Kitabchi AE, Tsai MY, Santiago J, White N, Stentz FB, Brown DM. In vivo chloroquine-induced inhibition of insulin degradation in a diabetic patient with severe insulin resistance. Diabetes. 1984; 33:1133-7.
3. Jochen AL, Berhanu P, Olefsky JM. Insulin internalization and degradation in adipocytes from normal and type II diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 62:268-74.
4. Barrett EJ, et al. Chloroquine does not exert insulin-like actions on human forearm muscle metabolism. The Americal Physiological Society. 1995; 820-823.
5. Asamoah KA, et al. Attenuation of streptozotocin-induced diabetes in rats by pretreatment with chloroquine. Clinical Science. 1989; 79:137-41.
6. Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardozza A, Ceriello A, Giugliano D. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? Ann Intern Med. 1990; 112:678-81.
7. Smith GD, Amos TA, Mahler R, Peters TJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homoeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Br Med J. 1987; 294:465-7.
8. Emami J, Gerstein HC, Pasutto FM, Jamali F. Insulin-sparing effect of hydroxychloroquine in diabetic rats is concentration dependent. Can J Physiol Pharmacol. 1999; 77:118-23.
9. Powrie JK, Shojaee-Moradie F, Watts GF, Smith GD, Sonksen PH, Jones RH. Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism. 1993; 42:415-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20]