

شماره ششم، تابستان ۱۴۰۳

دارونامه

فصلنامه علمی-فرهنگی کمیته تحقیقات و فناوری
دانشجویی دانشکده داروسازی علوم پزشکی اردبیل

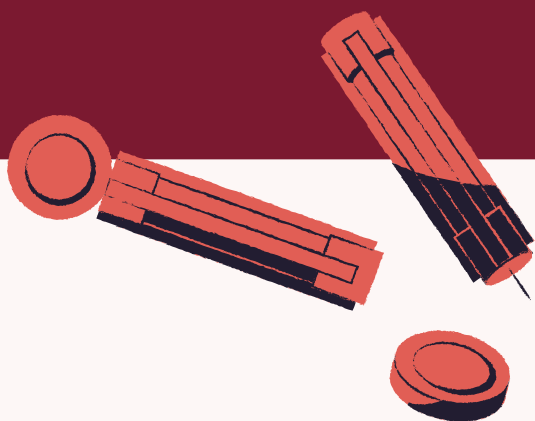
سیر تایپاز

دیابت

متفورمین؛

پرفروش ترین داروی

کشور در سال!



معرفی اعضا

HELP

سخن مدیر مسئول

به نام خداوند نون و قلم
خداوند آزادی و عشق و غم

با درود و احترام به حضور شما مخاطبان گرامی، شماره جدید مجله دارونامه به شما تقدیم می‌شود. هرچند که این شماره را با دلی محزون و غمی جانکاه منتشر می‌کنیم، چرا که اخیراً برادر عزیزم را از دست داده‌ام، اما با تکیه بر همراهی شما و حمایت‌های بیش از پیش سرپرست محترم کمیته تحقیقات، سرکار خانم دکتر سپهری، همچنان به تلاش خود در ارائه مطالب علمی و مفید ادامه می‌دهیم. این شماره از دارونامه، همچون همیشه، حاوی مقالاتی تخصصی و به‌روز در حوزه داروسازی و پزشکی است که با تلاش تیم تحریریه و در راس آن سردبیر محترم تهیه شده است. امیدواریم بتوانیم همچنان با اتکاء به همدلی و حمایت شما، به رسالت علمی و آموزشی خود ادامه دهیم.

با آرزوی سلامتی و کامیابی برای شما عزیزان،
نیما پژوهی

مدیر مسئول نشریه دارونامه

سخن سردبیر

به نام آن‌که جان را فکرت آموخت
چراغ دل به نور علم برافروخت

با افتخار شماره‌ی جدید مجله «دارونامه» را به دست شما می‌سپاریم. در این شماره تلاش کرده‌ایم تا با گردآوری مطالبی جامع و به‌روز، گامی دیگر در جهت ارتقاء سطح آگاهی شما خوانندگان گرامی در حوزه داروسازی و علوم مرتبط برداریم. در این مسیر، از اعتماد و حمایت بی‌دریغ سرکار خانم دکتر سپهری، سرپرست محترم کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، و جناب آقای نیما پژوهی، دبیر محترم کمیته تحقیقات، نهایت تشکر و قدردانی را داریم. امیدواریم مطالب این شماره بتواند نیازهای شما را برآورده کند و به توسعه دانش شما در حوزه کاری‌تان یاری رساند. همواره منتظر پیشنهادهای و انتقادات سازنده شما هستیم تا در مسیر رشد و بهبود مستمر این نشریه، همراهان باشید.

با احترام و آرزوی سلامتی،

امیرحسین ترابی

سردبیر مجله دارونامه

نیما پژوهی
مدیر مسئول
ویراستار علمی و ادبی



امیرحسین ترابی
سردبیر
ویراستار علمی و ادبی



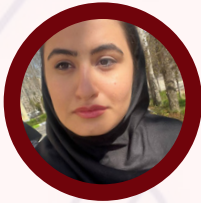
سروش رجبی مقدم
ویراستار علمی و ادبی



غزاله فرهادی
ویراستار علمی و ادبی



آرمینا دارائی
عضو هیئت تحریریه
گرافیک و صفحه‌آرا



رضا عیسی‌زاده
ویراستار علمی و ادبی



مبین قنبری
عضو هیئت تحریریه



امیررضا ذوقی
عضو هیئت تحریریه



مهتا میریوسفی
عضو هیئت تحریریه



فاطمه قدوسی
عضو هیئت تحریریه



حمیدرضا نامجو
عضو هیئت تحریریه



هدیه الهی‌نژاد
عضو هیئت تحریریه



میینا طهماسب‌زاده
عضو هیئت تحریریه



شرمین معروفی
عضو هیئت تحریریه



فاطمه اسلامی
طراح دیجیتال



فهرست

۳ کاربری مجدد دارویی رالوکسیفن، مروری بر اثرگذاری داروی غیردیابتی رالوکسیفن بر فعالیت ضددیابتی

۹ طبیعت؛ منبعی غنی برای توسعه داروهای ضددیابت

۱۳ فارماکولوژی و هیپوگلیسمی

۱۶ دیابت بارداری، نجات نوزاد با درمان مادر!

۱۹ ژنهای دخیل در بروز دیابت نوع ۱

۲۱ ترکیبات طبیعی و فعالیت ضددیابتی

۲۵ تغییر کاربری دارو (Drug repurposing): کلیدی نوین در بهبود دیابت



به روایت تصویر!

کاربری مجدد دارویی رالوکسیفن، مروری بر اثرگذاری داروی غیردیابتی رالوکسیفن بر فعالیت ضددیابتی



خلاصه مطلب

دیابت یک بیماری متابولیک مزمن است که با افزایش سطح قند خون و عوارض جدی مانند مشکلات قلبی، کلیوی و بینایی همراه است (1). به دلیل شیوع بالا و نیاز به توسعه راهکارهای درمانی این بیماری، محققان به روش تغییر کاربری دارو (Drug repurposing) برای توسعه داروهای ضد دیابت روی آورده‌اند (2). رالوکسیفن (Raloxifene)، یک داروی انتخابی تعدیل‌کننده گیرنده استروژن (SERM) است که در درمان پوکی استخوان و کاهش خطر سرطان پستان استفاده می‌شود (3)؛ مطالعات جدید نشان می‌دهد که این دارو می‌تواند با اتصال و مهار آنزیم‌های آلفا گلیکوزیداز و آلفا آمیلاز از افزایش سطح قند خون جلوگیری کرده و همچنین باعث کاهش عوارض ناشی از این بیماری تحت عنوان نفروپاتی دیابتی شود (2). در پروژه حاضر، به بررسی رالوکسیفن به عنوان روش درمانی نوین دیابت و نفروپاتی دیابتی پرداخته می‌شود.

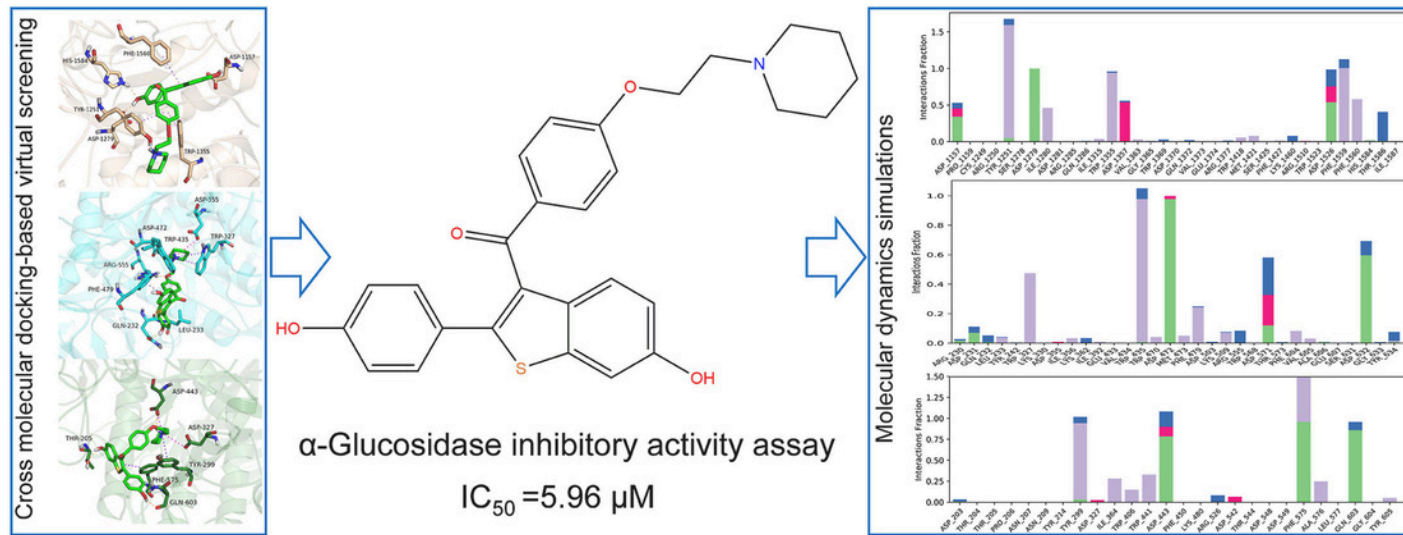
مقدمه

دیابت چیست؟ مجموعه‌ای از اختلالات خود ایمنی، متابولیکی و ژنتیکی با ایجاد هایپر گلاسمی است که در نهایت منجر به بیماری دیابت می‌شوند. این بیماری مزمن از طریق بالا بودن قند خون در برهه طولانی مشخص می‌شود (1). دیابت هم‌چنین با بروز عوارض دیگر و اختلال متابولیسم بدن همراه است؛ از مهمترین آن‌ها عوارض کلیوی است که با نام نفروپاتی دیابتی شناخته می‌شود. این بیماری به افزایش پیش‌رونده دفع پروتئین از ادرار اطلاق می‌شود که منجر به افت کارکرد کلیه و سرانجام تغییر ساختار و نارسایی آن می‌شود (4). دیابت می‌تواند بر کیفیت زندگی افراد اثر بگذارد به طوری که افراد مبتلا به دیابت، اغلب با بیماری خود و نیازهای مدیریت روزانه آن احساس چالش می‌کنند (5). بر اساس گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت در سال ۲۰۲۴، تعداد افراد بالغ مبتلا به دیابت در جهان حدود ۵۳۷ میلیون نفر است، که معادل ۱۰٫۵٪ از جمعیت بالغ (۲۰-۷۹ سال) می‌باشد. این رقم تا سال ۲۰۴۵ به حدود ۷۸۳ میلیون نفر خواهد رسید (6). همه موارد ذکر شده، نیاز فوری به توسعه راهکارهای نوین درمان و پیشگیری را نشان می‌دهد و به سمت راه‌های درمانی جدید با اثربخشی بالا سوق می‌دهد که در ادامه به یکی از آنها پرداخته می‌شود.

α- گلیکوزیداز: آلفا گلیکوزیداز یک آنزیم ضروری در متابولیسم کربوهیدرات است که پیوندهای آلفا- گلیکوزیدی کربوهیدرات‌های پیچیده را هیدرولیز می‌کند، مونوساکاریدها را آزاد می‌کند و منجر به هیپرگلیسمی می‌شود. مهارکننده‌های آلفا گلیکوزیداز هضم کربوهیدرات‌ها و جذب گلوکز در روده کوچک را به تاخیر می‌اندازند و در نتیجه هیپرگلیسمی پس از غذا و عوارض جانبی، به ویژه در دیابت نوع ۲ را بهبود می‌بخشد (7). داروهای موجود تجاری مانند آکاربوز، ووگلیبوز و میگلیتول برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده شده است. با این حال، آنها با عوارض جانبی شدید، از جمله اسهال، استفراغ، نفخ، درد معده و واکنش‌های آلرژیک همراه بوده به همین علت، شناسایی مهارکننده‌های ایمن و مؤثر α- گلیکوزیداز ضروری است. نتیجتاً تحقیقات اخیر بر مهارکننده‌های α- گلیکوزیداز مشتق شده از محصولات طبیعی و فرآیندهای شیمی سنتز متمرکز شده است. اگرچه اینها دارای فعالیت بالقوه هستند، تنها تعداد کمی از آنها از نظر بالینی استفاده شده‌اند و مطالعات بیشتری

در خصوص بقیه ساختارها نیاز است (8).
تغییر کاربری دارویی: به تکنیک استفاده از دارو یا کاندیدای دارو برای یک درمان جدید یا شرایط پزشکی که قبلاً برای آن تجویز نشده بود اطلاق می‌گردد (9).
رویکرد مجدد دارویی رالوکسیفن: رالوکسیفن یک داروی استروژنی غیر استروئیدی است. این دارو یک تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن است که اثرات استروژن را بر روی سطح استخوان و چربی خون بدون اثرات تحریکی استروژنی بر روی سینه یا رحم تقلید می‌کند. به عبارت دیگر در درمان و پیشگیری از پوکی استخوان در زنان یائسه استفاده می‌شود به طوری که احتمال سرطان پستان را در آن‌ها کاهش می‌دهد. رالوکسیفن با توجه به رویکردهای ضددیابتی بالقوه، از جمله: بهبود حساسیت به انسولین (به واسطه تاثیر خود بر روی گیرنده‌های استروژنی)، دخالت در نفروپاتی دیابتی، بروز فعالیت‌های ضدالتهابی، کاندید مناسبی به عنوان مهارکننده آنزیم آلفا گلیکوزیداز به نظر می‌آید. به همین خاطر محققان را به سوی تحقیقات و مراحل بعدی سوق داد (10).





methanone [4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-[hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-benzothiophen-3-yl-6]

شکل 1: مطالعات داکینگ و دینامیک مولکولی رالوکسیفن
* عدد IC50 رالوکسیفن از آکاربوز که داروی ضد دیابت است، کمتر می باشد (12).

مروری روش کار مطالعات انجام شده:

مطالعات **in silico**: روش کاربری جدید دارویی است که به صورت تجربی یا محاسباتی قابل انجام است. روش محاسباتی به کشف استفاده های جدید برای یک داروی موجود (دارو محور) و شناسایی داروهای موثر برای یک بیماری (بیماری محور) تقسیم شده است و دارای استراتژی مشترک ارزیابی شباهت بین داروها و یا بیماری ها است. در مطالعات انجام شده، هدف، شناسایی و بررسی رالوکسیفن با استفاده از روش های محاسباتی چون دینامیک مولکولی و داکینگ مولکولی با رویکرد کاربری مجدد دارویی (Drug repurposing) است. داکینگ مولکولی و یا دینامیک مولکولی یک رویکرد شبیه سازی شده است که باید شدن مولکول های ترکیب با تارگت موجود اعم از آنزیم ها و پروتئین های گیرنده را پیش بینی می کند. (به عبارتی در این روش غربالگری بر روی ساختار پروتئین انجام می شود تا لیگاند جدید شناسایی شود). (11) رالوکسیفن تنها با دارا بودن پروفایل احتمالی فارماکوکینتیک مناسب، قابلیت سنتز (Synthetic accessibility) بالا، قابلیت اتصال و انطباق پذیری مناسبی با تارگت انتخابی دیابت، می تواند به عنوان مهاکننده آلفا گلیکوزیداز و داروی ضد دیابت انتخاب شود.

بر اساس مطالعات داکینگ مولکولی پروتئین آلفا گلیکوزیداز و داروها در دیتابیس FDA غربالگری انجام شد (شکل 1) و سنجش فعالیت *in vitro* نشان داد که رالوکسیفن، مهارکننده مطلوبی برای آلفا گلیکوزیداز است. برای بررسی بیش تر، شبیه سازی های دینامیک مولکولی انجام گرفت تا پایداری سیستم پروتئین- لیگاند در شرایط فیزیولوژیکی ارزیابی شود. هم چنین محاسبه انرژی آزاد اتصال و تحلیل آلانین برای بررسی جهش زایی انجام شد. نتیجه نهایی تمامی این آزمایشات، نشان داد که رالوکسیفن و پروتئین باید شده اتصال پایداری را با هم ایجاد می کنند، مکانیسم های مولکولی با فعالیت آن مطابقت دارند و تایید می کنند که رالوکسیفن یک کاندید مناسب مهارکننده آلفا گلیکوزیداز است (12).



مطالعات حیوانی: تنها مهار آلفا گلیکوزیداز در خصوص رالوکسیفن به عنوان فعال ضد دیابتی مطرح نبود؛ گروهی دیگر از محققان به اثر گذاری رالوکسیفن بر نفروپاتی دیابتی رسیده بودند.

این گروه در ابتدا در پی بررسی دیابت در گروه هدف زنان یائسه بودند. مشاهدات آن ها نشان می داد که در شرایط دیابت مکانیسم هایی که از زنان یائسه در برابر ابتلا به بیماری کلیوی محافظت می کنند دیگر موثر نیستند؛ و این چنین تصور شد که هورمون جنسی زنانه یعنی استروژن محافظت در برابر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و کلیوی را فراهم می کند. به نظر می آمد این مشکل ریشه در عدم تعادل بین هورمون های زنانه و گیرنده بافت هدف داشت (13).

این گروه به بررسی اثر (E2 17-بتا استرادیول) در حیوان مدل دارای نفروپاتی دیابتی پرداخت. مطالعات نشان می داد که استرادیول آلبومینوری، گلوکرولواسکلروز و فیروز توبول بینابینی را کاهش می دهد، استرادیول اثر مستقیمی بر تکثیر سلولی و مایع خارج سلولی دارد؛ دو عامل مهم که در نفروپاتی دیابتی به طور نامطلوبی تنظیم می شوند.

واقعیت امر مکمل E2 از نفروپاتی دیابتی جلوگیری کرد اما گزارش شد که این مکمل هورمونی ریسک گسترش سرطان سینه را افزایش می داد و در صورت تجویز در مردان، می توانست منجر به عوارض جانبی ناخواسته شود. بنابراین موثرترین راه برای استفاده از E2 حذف عوارض جانبی ارگانی و عوارض جانبی فمینیازینگ است. همین نتیجه گیری منجر به روی آوردن به روش جدیدی تحت عنوان تغییر کاربری دارویی شد (13).



کاربری جدید دارویی رالوکسیفن در رابطه با نفروپاتی دیابتی:

همانطور که اشاره شد، رالوکسیفن گیرنده‌های استروژنی را فعال و گیرنده‌های استروژنی وابسته به فعالیت سلولی را بدون همراه داشتن عوارض جانبی E2 تحریک می‌کند. بنابراین می‌تواند به عنوان جایگزینی مناسب برای استرادیول عمل کند (14).

محققان به تایید این فرضیه پرداختند؛ این مطالعه بر روی موش‌های ماده انجام شد. (غذای موش‌ها فاقد فیتواستروژن بود و دسترسی به آب داشتند) این موش‌ها به سه گروه درمانی ۱. فاقد دیابت ۲. دارای دیابت ۳. دارای دیابت اما تحت درمان رالوکسیفن تقسیم شدند: برای ۱۲ هفته طول دوره درمان برون‌ده ادراری و غلظت آلبومین در ادرار آن‌ها اندازه‌گیری و بررسی شد:

کاهش مقدار قابل توجهی از گلوامروواسکلروز و فیروز توبول بینابینی در موش‌های دیابتی تحت درمان رالوکسیفن نسبت به موش‌های دیابتی مشاهده شد. همچنین پاسخ ایمنی، TGF و میزان کلاژن کمتر، کاهش التهاب کلیه و کاهش سطح اینترلوکین ۶ و در نهایت کاهش میزان آلبومین ادرار از دیگر تفاوت‌های این دو گروه آزمایشی بود. پس نتیجه گرفتند رالوکسیفن می‌تواند اثر ضد نفروپاتی دیابتی داشته باشد (15).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات *in vitro* انجام شده و مطالعات داکینگ، رالوکسیفن به عنوان مهارکننده آلفا گلیکوزیداز می‌تواند در نظر گرفته شود. گرچه ترایال‌های بعدی رالوکسیفن برای پذیرش به عنوان داروی ضد دیابت، همچنان باقیست (12).

همچنین مطالعات حیوانی نشان داد که درمان رالوکسیفن همانند E2 است: از آلبومینوری، گلوامروواسکلروز و فیروز توبول بینابینی در ترایال *in vivo* جلوگیری می‌کند اما برعکس E2 دارای عوارض جانبی نیست. همچنین این دارو در ترایال *in vitro* تکثیر سلول‌های مزانشیال و سنتز کلاژن را کاهش می‌دهد. به علاوه از میزان TGF، Il-6 و پاسخ ایمنی و التهاب کلیوی کاسته و از تغییر ساختار کلیوی جلوگیری می‌کند. در این مطالعات جدید انجام شده، عملکرد کاربری جدید این دارو به طور جامع مشخص شده است اما همچنان سوالات زیادی در رابطه با مکانیسم عمل آن وجود دارد (15).

نتیجتاً، رالوکسیفن که به عنوان دارویی برای پوکی استخوان شناخته می‌شد، حالا تحت عنوان دارویی برای فعالیت ضد دیابت، از طریق مهار آلفا گلیکوزیداز، و کاهنده نفروپاتی دیابتی با رویکرد کاربری جدید دارویی در دست تحقیق است.

رویکرد های استفاده مجدد از دارو می‌تواند از نظر هزینه توسعه کل، زمان عرضه به بازار و میزان شکست ناشی از نگرانی‌های ایمنی سودهایی را ارائه دهد. با این حال، داروهایی که تغییر کاربری داده‌اند، هنوز هم می‌توانند در مراحل بعدی توسعه، به دلیل عدم کارایی در جمعیت‌های بالینی، ایجاد عوارض جانبی، بروز درمان ناشی از عملکرد پیشین خود و مقبولیت در بین مردم، مشابه ترکیبات جدید شکست بخورند و محدودیت‌ها و چالش‌هایی را ایجاد آورند (16). رالوکسیفن هم از این موضوع جدا نیست؛ با توجه به اینکه همچنان مکانیسم عملکرد آن به طور دقیق مشخص نیست، می‌تواند در مراحل و ترایال بعدی با موانعی مواجه بشود. امید است با فعالیت گسترده در این زمینه راه دستیابی به درمان این بیماری هموار یابد.

References

- Egan AM, Dinneen SF. What is diabetes? *Medicine*. 2019;47(1):1-4.
- Zhu S, Bai Q, Li L, Xu T. Drug repositioning in drug discovery of T2DM and repositioning potential of antidiabetic agents. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2022;20:2839-47.
- Balfour JA, Goa KL. Raloxifene. *Drugs & aging*. 1998;12:335-41.
- Satrapoj B. Nephropathy in diabetes. *Diabetes: An Old Disease, a New Insight*. 2013:107-22.
- Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy: the basis of patient reluctance. *Diabetes care*. 1997;20(3):292-8.
- Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):15-9.
- Kalra S. Alpha glucosidase inhibitors. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2014;64(4):474-6.
- Mane PB, Antre RV, Oswal RJ. Antidiabetic drugs: An overview. *Int J Pharm Chem Sci*. 2012;1(1):301-6.
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature reviews Drug discovery*. 2019;18(1):41-58.
- Beccari A, Dionigi L, Nicastrì E, Manelfi C, Gavioli E. The Drug Repurposing Strategy in the Exscalate4CoV Project: Raloxifene Clinical Trials. *Exscalate4CoV: High-Performance Computing for COVID Drug Discovery*: Springer; 2023. p. 19-26.
- Park K. A review of computational drug repurposing. *Translational and Clinical Pharmacology* 27: 59–63. 2019.
- Wu J, Hu B, Lu S, Duan R, Deng H, Li L, et al. Identification of raloxifene as a novel α -glucosidase inhibitor using a systematic drug repurposing approach in combination with cross molecular docking-based virtual screening and experimental verification. *Carbohydrate Research*. 2022;511:108478.
- Inada A, Inada O, Fujii NL, Nagafuchi S, Katsuta H, Yasunami Y, et al. Adjusting the 17 β -Estradiol-to-Androgen Ratio Ameliorates Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(10):3035-50.
- Melamed ML, Blackwell T, Neugarten J, Arnsten JH, Ensrud KE, Ishani A, et al. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, is renoprotective: a post-hoc analysis. *Kidney international*. 2011;79(2):241-9.
- Dixon A, Wells CC, Singh S, Babayan R, Maric C. Renoprotective effects of a selective estrogen receptor modulator, raloxifene, in an animal model of diabetic nephropathy. *American journal of nephrology*. 2007;27(2):120-8.
- Parvathaneni V, Kulkarni NS, Muth A, Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug discovery today*. 2019;24(10):2076-85.





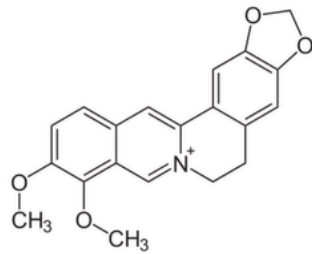
طبیعت؛ منبعی غنی برای توسعه داروهای ضد دیابت

در طب سنتی یا تجربی برای تجویز علائم مرتبط با دیابت استفاده می‌شود. رایج ترین خانواده ها در میان آنها Asteraceae، Euphorbiaceae، Fabaceae، Lamiaceae، Liliaceae و Poaceae بودند. تا به امروز، متفورمین تنها نمونه ای از داروی ضد دیابت تایید شده بالینی است که بر اساس ترکیب طبیعی گالترین مشتق شده از گیاه گالگاکا کشف شده است. با این وجود، تعداد مطالعات فزاینده ای برای شناسایی داروهای گیاهی قوی با اثر ضد دیابت در حال انجام می‌باشد. مکانیسم های متعددی برای محصولات طبیعی به عنوان عوامل ضد دیابت پیشنهاد شده است؛ مانند مهار جذب گلوکز، افزایش جذب گلوکز در اندام های محیطی و تنظیم بالای ناقل گلوکز، فعال شدن گیرنده های انسولین، افزایش آزادسازی آدیپونکتین، تغییرات در متابولیسم گلیکوژن، اثرات تقلیدی انسولین و تنظیم استرس اکسیداتیو، تغییر فعالیت آنزیمی در کبد، بهبود عملکرد سلول های β پانکراس و ... در ادامه به بررسی تعدادی از ترکیبات اثر ضد دیابت می‌پردازیم:

اگرچه درمان های موجود علیه دیابت در حال حاضر موثر هستند، اما اغلب با عوارض ناخواسته ای مانند چاقی و هیپوگلیسمی و غیره همراه هستند. بنابراین همیشه تقاضای زیادی برای یک داروی جدید، ایمن و مقرون به صرفه و با اثر علیه دیابت وجود دارد. فرمولاسیون های دارویی سنتی و گیاهی در جهان از زمان های قدیم به عنوان درمانی برای دیابت و عوارض آن استفاده شده اند. چندین داروی سنتی و گیاه دارویی برای پیشگیری و درمان دیابت معروف هستند که در ادامه به آنها پرداخته می‌شود. محصولات طبیعی مانند نوپال، شنبلیله، گارد تلخ، ژیمنا، جینسنگ، ترونادورا و اسید α -لیپوئیک معمولاً برای درمان دیابت استفاده می‌شوند. غذاها و ترکیبات رژیمی با ترکیبی از مواد مغذی ضد گلیکوزیشن و آنتی اکسیدان می‌توانند اثرات خود را بر هورمون های مختلف، آنزیم های متابولیک و فرآیندهای فیزیولوژیک اندام های دخیل در متابولیسم کربوهیدرات ها اعمال کنند و در نتیجه نقش مهمی در پیشگیری و درمان دیابت ایفا کنند. گزارش ها نشان می‌دهد که بیش از 1200 گونه متعلق به 183 خانواده و 725 جنس

بربرین

یک ترکیب فعال از *Berberis spp.*, *Coptidis spp.*, *Hydrastisxanthorrhiza*, *Mahonia spp.*, *Phellodendron amurense* T. *cordifolia*, و بسیاری از گونه‌های دیگر می‌باشد که معمولاً برای درمان کمکی دیابت نوع 2 از مدت‌ها قبل مورد استفاده قرار گرفته است.

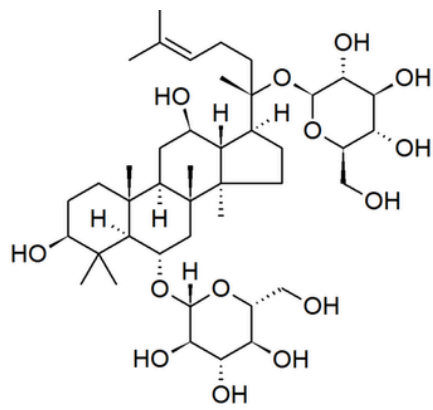


ساختار بربرین

بربرین متابولیسم گلوکز و لیپید را کنترل می‌کند. بربرین همچنین در مقایسه با داروهای خوراکی کاهنده قند خون معمولی مؤثر بوده است. جالب توجه است که بربرین همچنین فعالیت آنزیم آلفا گلوکوزیداز را مهار می‌کند. بنابراین، اثربخشی بربرین در برابر عوارض ضد دیس‌لیپیدمیک و سایر عوارض دیابت نیاز به تأیید بیشتر با آزمایش‌های دقیق دارد. همچنین گزارش شده است که بربرین RNA های غیر کدکننده را تنظیم می‌کند تا اثر درمانی خود را در دیابت اعمال کند.

جینسنوزید

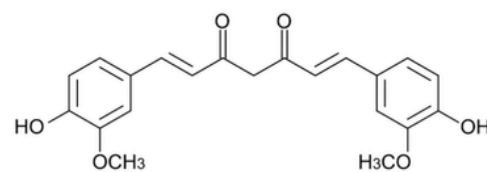
ترکیبات شیمیایی یک گونه گیاهی چند ساله جینسنگ هستند که در طب سنتی چین، ژاپن، کره و سایر کشورها استفاده می‌شود. جینسنوزیدها فعالیت ضد هیپرگلیسمی و ضد چاقی را از طریق مسیر با واسطه PPAR نشان دادند. بیان mRNA ژن PPAR- γ در بیماران دیابتی پس از 2 هفته درمان با جین سنوزیدها به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. به طور مشابه در مطالعات دیگر، متابولیسم لیپید را با کاهش سطح تری گلیسیرید، کلسترول تام و گلوکز خون در مقایسه با افراد کنترل بهبود می‌بخشد.



ساختار جینسنوزید

کورکومین

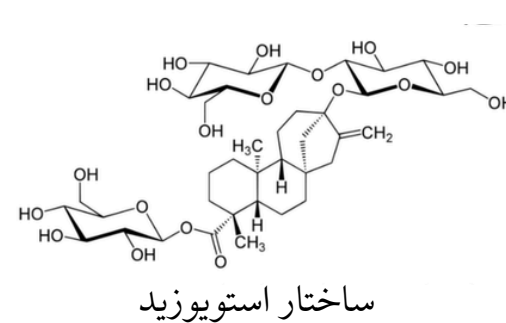
در ریزوم گیاهان خانواده Zingiberaceae که معمولاً به عنوان زردچوبه شناخته می‌شود وجود دارد. کورکومین به طور قابل توجهی هیپرگلیسمی، چربی خون، و هیپو انسولینمی را بهبود می‌بخشد و عدم تحمل گلوکز را کاهش می‌دهد. کورکومین می‌تواند فعالیت مولکول‌های سیگنال‌دهنده سلولی مانند بیان سطوح مختلف فاکتورهای رونویسی (مانند $\text{TNF-}\alpha$) را تعدیل کند و سطح اسید چرب آزاد را در پلاسما کنترل کند. کورکومین می‌تواند از فعال شدن NF- KB و پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کند.



ساختار کورکومین

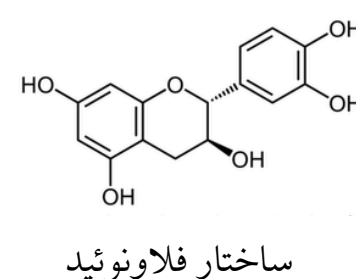
کورکومین می‌تواند از فعال شدن NF- KB و پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کند.

استویوزید



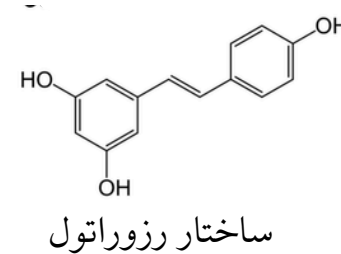
این ترکیب به شیرین کننده بدون کالری شناخته شده است و در برگ استویا یافت می شود. مصرف استویوزید و ترکیبات مرتبط (ربادوزید، استویول و ایزوستویول) باعث کاهش سطح گلوکز در پلاسما در طی آزمایش تحمل گلوکز می شود. استویوزید با تنظیم بیان فسفونول پیروات کربوکسی کیناز (PEPCK)، که تولید گلوکز از مولکول های غیر کربوهیدراتی در کبد را در طول گلوکونوژنز کنترل می کند، فعالیت هیپوگلیسمی را در افراد دیابتی نشان داده است.

فلاونوئید



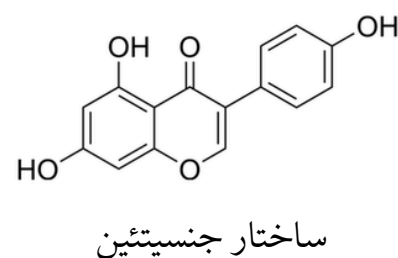
فلاونوئیدهای مختلف از جمله کاتچین ها به دلیل پتانسیل آنها به عنوان عوامل درمانی در مدیریت دیابت به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند. کاتچین یک ترکیب فنولیک طبیعی است که در چای، کاکائو و نخل اغلب با اسید گالیک ترکیب شده است. این ترکیب جذب گلوکز را بهبود می بخشد، در حالی که گلیکوزیدهای کاتچین انتقال فعال گلوکز را سرکوب می کنند. عصاره چای سبز غنی از کاتچین باعث کاهش وزن بدن افراد دارای اضافه وزن و کاهش نسبت دور کمر به باسن می شود که قابل مقایسه با داروهای خوراکی است. نوشیدن چای اولانگ غنی از اپی گالوکاتچین گالات، به طور قابل توجهی سطح گلوکز و فروکتوزامین را در پلاسما کاهش می دهد. پس کاتچین ها در کنترل گلوکز پلاسما موثر هستند و نقش حیاتی در کنترل متابولیسم لیپیدها و کربوهیدرات ها دارند.

رزوراتول



یک ترکیب استیلبن از انگور، زغال اخته و تمشک با خواص آنتی اکسیدانی قوی است. با بازیابی عملکرد میتوکندری از طریق تنظیم متابولیسم کربوهیدرات، اثرات ضد دیابتی را نشان داده است. رزوراتول مسیرهای متابولیکی آدنوزین مونو فسفات پروتئین کیناز و (SIRT1) NAD deacetylase deacetylase sirtuin-1 را تحت تاثیر قرار می دهد و بر تنظیم واسطه Nuclear factor kappa B تأثیر می گذارد.

جنسیتین



این ترکیب (4,5,7-تری هیدروکسی ایزوفلاون) یکی از رایج ترین ایزوفلاون های موجود در سویا و بسیاری از گیاهان دیگر مانند لوبین، لوبیا فاوا، کودزو، سورالیا و غیره است. مصرف زیاد محصولات سویا حاوی ژنستین توسط آسیایی ها با بروز کمتر دیابت مرتبط است. جنستین با تنظیم پایین گلیسرول-6- فسفات دهیدروژناز، اکسیداسیون اسیدهای چرب، فسفونول پیروات کربوکسی کیناز و کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز، فرآیندهای گلوکونوژنیک و لیپوژنیک کبدی را فعال می کند.

نتیجه گیری

برخی از محصولات طبیعی گیاهی پتانسیل آن را دارند که به عنوان درمان های جایگزین یا کمکی در مدیریت دیابت همراه با داروهای ضد دیابت تجاری موجود استفاده شوند. مطالعات جامع و دقیق تر با تمرکز بر شناسایی ترکیبات فعال گیاهان و بررسی مکانیسم اثر آنها در آینده ضروری است. اگرچه اطلاعات بالینی حاکی از فعالیت ضد دیابتی چندین گیاه دارویی و فیتوکمیکال های آنها در دسترس است، اما بسیاری از این مطالعات در مرحله مقدماتی هستند. بنابراین تحقیقات بیشتر بر روی گیاهان دارویی که می توانند منجر به توسعه درمان های جدید برای دیابت شوند حائز اهمیت بسیار بالایی است.

References

- Jugran, A.K., et al., *Diabetes and plant-derived natural products: From ethnopharmacological approaches to their potential for modern drug discovery and development*. Phytotherapy Research, 2021. 35(1): p. 223-245
- Tienda-Vázquez, M.A., et al., *Antidiabetic Plants for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Associated Bacterial Infections*. Processes, 2023. 11(5): p. 1299
- Upadhyay, T. K., Das, S., Mathur, M., Alam, M., Bhardwaj, R., Joshi, N., & Sharangi, A. B. (2023). Medicinal plants and their bioactive components with antidiabetic potentials. *Antidiabetic Medicinal Plants*, 327-364
- Akdad, Mourad, Ameziane, Rabii, Khallouki, Farid, Bakri, Youssef, Eddouks, Mohamed, *Antidiabetic Phytocompounds Acting as Glucose Transport Stimulators, Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, volume 23, issue 2, pages 147-168, year 2023



فارماکولوژی و هیپوگلیسمی



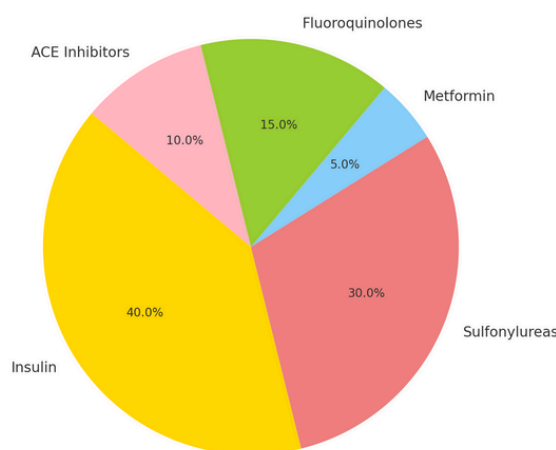
کاهش سطح قند خون از محدوده استاندارد متعارف، که بسته به جنسیت و سن متفاوت است، منجر به بروز بیماری هیپوگلیسمی می‌شود. همچنین، افزایش قند خون از این محدوده نیز می‌تواند موجب بیماری‌هایی مانند دیابت شود. با افزایش تعداد افراد مبتلا به دیابت و استفاده روزافزون از داروهای ضددیابت، معرفی داروهای جدید امری رایج شده است. هیپوگلیسمی ناشی از دارو به‌طور اجتناب‌ناپذیری به یک نگرانی عمده در عمل بالینی تبدیل شده است. در این مطالعه، به بررسی داروهای بالقوه ایجادکننده هیپوگلیسمی، مکانیسم‌های زیربنایی هیپوگلیسمی ناشی از دارو و مسائل مربوط به مدیریت بهینه آن پرداخته شده است. هیپوگلیسمی ناشی از دارو تأثیر بالینی قابل توجهی بر مرگ و میر دارد و همچنین می‌تواند در بیماران دیابتی از کنترل بهینه قند خون جلوگیری کند.

مقدمه

هیپوگلیسمی ناشی از انسولین به دلیل سوءاستفاده عمدی، به‌ویژه برای جلب توجه، همدردی یا در تلاش برای خودکشی، مستند شده است. بروز واقعی این نوع هیپوگلیسمی ناشناخته است. تشخیص این حالت بر اساس یافتن غلظت‌های بالای انسولین در سرم همراه با سرکوب پپتید C و احتمالاً حضور آنتی‌بادی‌های ضد انسولین صورت می‌گیرد. جای تعجب نیست که هیپوگلیسمی با آنالوگ‌های سریع‌الاثرا انسولین زودتر از انسولین‌های

معمولی رخ می‌دهد. اگرچه خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک آنالوگ‌های سریع‌الاثرا انسولین بهبود یافته است، اما به نظر نمی‌رسد که تفاوت معنی‌داری در بروز هیپوگلیسمی شدید بین این دو نوع انسولین در همه مطالعات وجود داشته باشد. احتمال بروز هیپوگلیسمی در افراد مسن‌تر و کسانی که به نارسایی قلبی-عروقی یا کلیوی مبتلا هستند، بیشتر است. برخی از داروهای می‌توانند اثرات هیپوگلیسمی داروهای ضددیابت را تقویت کنند:

Distribution of Hypoglycemia-Causing Drugs



سالیسیلات‌ها

سالیسیلات‌ها، مانند آسپرین (اسید استیل سالیسیلیک)، دارای خواص هیپوگلیسمی هستند و در گذشته در دوزهای نسبتاً بالا برای درمان بیماران دیابتی استفاده می‌شدند. مصرف بیش از حد سالیسیلیک اسید می‌تواند باعث هیپوگلیسمی شدید و حتی کشنده شود.

آنتی بیوتیک‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولون‌ها مانند سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین نیز ممکن است هیپوگلیسمی شدید ایجاد کنند.

داروهای ضد مالاریا

داروهای ضد مالاریا، با تحریک ترشح انسولین از لوزالمعده، می‌توانند از طریق فعال کردن کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ و مهار هدایت پتاسیم منجر به هیپوگلیسمی شوند.

دیسوپرامید

دیسوپرامید، داروی ضدآریتمی مورد استفاده برای درمان اختلالات ریتم بطنی و فوق بطنی، در غلظت‌های بالا می‌تواند موجب هیپوگلیسمی شدید شود.

کینیدین

کینیدین، داروی ضدآریتمی کلاس Ia، نیز با افزایش غلظت انسولین پلاسمایی می‌تواند هیپوگلیسمی ایجاد کند.

پروپرانولول

هیپوگلیسمی ناشی از پروپرانولول در بیماران غیر دیابتی مبتلا به بیماری‌های کلیوی یا کبدی، یا در افراد دارای تغذیه نامناسب مشاهده شده است.

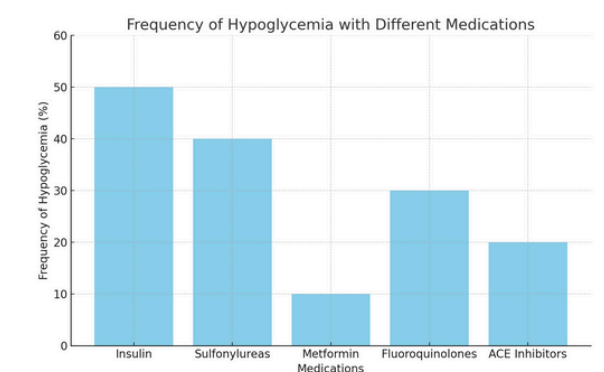
داروهای ضد افسردگی

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای مانند ایمی‌پرامین، نورتریپتیلین، ماپروتیلین و دوکسپین نیز می‌توانند هیپوگلیسمی را هم در بیماران دیابتی و هم در غیردیابتی ایجاد کنند.

سالیسیلیک اسیدها

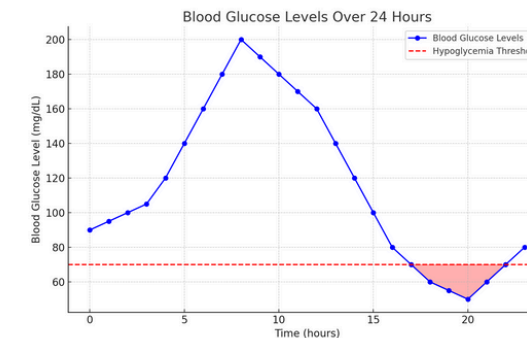
سالیسیلیک اسیدها در دوزهای نسبتاً بالا (4-6 گرم در روز) می‌توانند غلظت گلوکز پلاسما را کاهش دهند. در کودکان و به‌ندرت در بزرگسالان، ایجاد هیپوگلیسمی می‌کنند که مکانیسم آن ناشناخته است.

دیسوپرامید در ترکیب با گلیمرپراید، انسولین و برخی از داروهای ضدباکتریایی، با مهار کانال‌های پتاسیم حساس به ATP در سلول‌های بتا، ترشح انسولین را تحریک کرده و منجر به هیپوگلیسمی می‌شود.



همچنین مکانیسم‌های هیپوگلیسمی و بهبود تحمل گلوکز در طول درمان با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) به‌طور کامل توضیح داده نشده

است. این مهارکننده‌ها ممکن است با بهبود جریان خون و میکروسیرکولاسیون در عضلات اسکلتی و افزایش حساسیت به انسولین، تأثیر بگذارند.



نتیجه‌گیری

برای جلوگیری از بروز هیپوگلیسمی و کاهش عوارض جانبی آن، توصیه می‌شود که نه تنها آموزش اولیه بیماران دیابتی، بلکه آموزش گروه‌های پزشکی مسئول نیز مورد بازنگری قرار گیرد. همچنین، نیاز به بررسی دقیق‌تر برای ایجاد شاخه‌های طب سالمندان و تأکید بر مراقبت‌های ویژه برای این گروه خاص در ایران وجود دارد.

References

- Guetter JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 Dec;35(4): 753-66
- Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008 Mar;25(3):245-54.2
- Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008 Dec; 57(12): 3169-76.3
- Katz LD, Glickman MG, Rappoport S, Ferrannini E, DeFronzo RA. Splanchic and peripheral disposal of 4 oral glucose in man. *Diabetes* 1983
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.5 study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N(DCCT/EDIC) *Engl J Med* 2007 May; 356(18): 1842-52
- Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, et al. Drug induced hypoglycemia coma in 102 diabetic.6 patients. *Arch Intern Med* 1999 Feb; 159(3):281-4
- Heller SR. Minimizing hypoglycemia while maintaining glycemic control in diabetes. *Diabetes* 2008.7 Dec;57(12): 3177-83
- Cacoub P, Deray G, Baumelou A, et al. Disopyramide induced hypoglycemia: case report and review of 8 the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 1989; 3(5):527-35
- Holm G, Herlitz J, Smith U. Severe hypoglycemia during physical exercise and treatment with beta.9 blockers. *BMJ* 1981 Apr 25; 282(6273):1360
- Belton P, O'Dwyer WF, Carmody M, et al. Propranolol associated hypoglycemia in non-diabetics(letter). *Ir Med J* 1980 Apr; 73(4):173
- Philpott-Howard J, Burroughs A, Fisher N, et al. Piperacilin-tazobactam versus ciprofloxacin plus 11 amoxicillin in the treatment of infective episodes after liver trans plantation. *J Antimicrob Chemother* 2003 Dec; 52(6): 993-1000
- Adam I, Salih I, Elbasher MI. Quinine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria.12 in eastern Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005 Oct; 99(10): 736-8
- Poliak PT, Mukherjee SD, FASTER AD. Sertraline-induced hypoglycemia. *Ann pharmacother* 2001 Nov;13 1371-4. (11)35
- Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. *Med Clin N Am* 2004 Jul; 88(4): 847-63.14
- Niemi M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics and.15 pharmacodynamics of glimepiride. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(5): 439-45
- Menzies DJ, Dorsainvil PA, Cunha BA, et al. Severe and persistent hypoglycemia due to gatifloxacin.16 interaction with oral hypoglycemic agents. *Am J Med* 2002 Aug;15, 113(3):232-4
- Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999 Sep;28(3):555-17 77
- Frier BM. Defining hypoglycemia: what level has clinical relevance. *Diabetologia* 2009 Jan; 52(1):31-4.18
- Bolli GB. Treatment and prevention of hypoglycemia and its unawareness in type 1 diabetes mellitus.19 *Rev Endocr Metab Dis* 2003 Dec;4(4):335-41

دیابت بارداری، نجات نوزاد با درمان مادر!

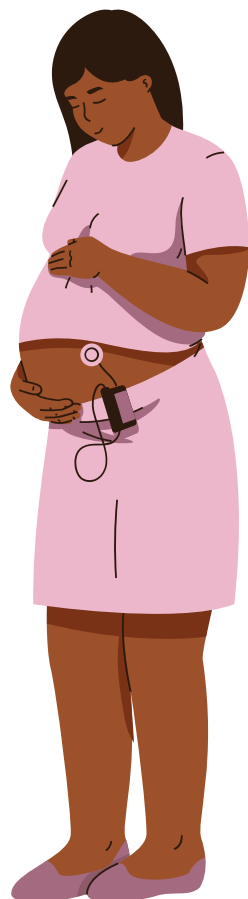
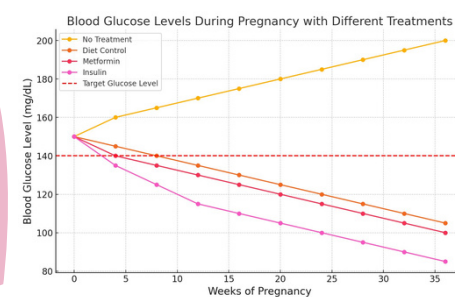
هایپرگلیسمی که در زمان بارداری ایجاد شده و پس از زایمان از بین می‌رود تعریفی از دیابت بارداری یا همان gestational diabetes mellitus (GDM) می‌باشد. تا کنون اجماع یکنواختی در جهان مبنی بر مشخص کردن محدوده قند خون برای تشخیص دیابت بارداری به دست نیامده است. تشخیص معمولاً با استفاده از آزمایش تحمل گلوکز (OGTT) انجام میشود و اغلب مواقع هدف درمانی در افراد مبتلا، رساندن میزان قند خون به زیر ۱۴۰ mg/dl میباشد. از ریسک فاکتورهای این بیماری میتوان به اضافه وزن و چاقی مادر، سن بالا در زمان باروری، سابقه قبلی GDM و سابقه خانوادگی دیابت تیپ ۲ اشاره کرد (1).

اهمیت درمان

برای پی بردن به اهمیت درمان دیابت بارداری کفایت به عوارضی که در کوتاه مدت و بلند مدت ممکن است برای مادر و جنین اتفاق بیافتد توجه داشته باشیم. عوارضی نظیر افزایش فشار خون حاملگی، پره اکلامپسی و افزایش دفعات سزارین در زنان مبتلا به GDM دیده شده است. همچنین در دراز مدت، مادران با سابقه GDM، در معرض ابتلا به دیابت تیپ دو، سندرم متابولیک و سایر بیماریهای قلبی عروقی هستند؛ برای جنین میتوان گفت مهم ترین خطر ماکروزومی (رشد بیش از حد) است چون باعث افزایش ریسک دیستوشی شانه و هایپوگلیسمی نوزادی میشود. همچنین نوزاد در ادامه حیات خود میتواند افزایش خطر ابتلا به چاقی و سایر اختلالات متابولیک را تجربه کند (2).

رژیم‌های درمانی

مدیریت صحیح دیابت می‌تواند از پیامد های نامطلوب جلوگیری کرده و هم چنین ریسک افزایش وزن بارداری را کاهش دهد. اکثر زنان با تغذیه درمانی به سطح قند خون نرمال میرسند و تقریباً ۳۰٪ به درمان تکمیلی نیاز دارند. در رژیم های دارویی برای درمان GDM معمولاً در خط اول از داروهای ضد دیابت خوراکی و در خط دوم از تجویز انسولین استفاده میشود (3).



گلوکاگون میشود. آگونیست های گیرنده GLP-1، این گیرنده را فعال می کنند و سنتز و ترشح انسولین را به شکل وابسته به گلوکز افزایش می دهند.

نتیجه گیری:

همانطور که گفتیم دیابت بارداری بیماریست که علاوه بر احتمال ایجاد مشکلات بالقوه برای مادر میتواند خطرات جدی را برای نوزاد متولد شده هم داشته باشد پس بهتر است با پایش به موقع و منظم قند خون قبل و حین دوران بارداری، اصلاح رژیم غذایی و سبک زندگی، احتمال ابتلا به این بیماری را به حداقل برسانیم. در وهله آخر استفاده از رژیم های دارویی حاوی داروهای ضد دیابت خوراکی و تزریق انسولین می تواند تاثیر بسزایی در کنترل GDM داشته باشد. اخیرا مکانیسم های جدیدی نیز برای درمان بیماری مطرح شده که در صورت انجام مطالعات بالینی و تولید داروهای جدیدتر میتوان امید داشت که عصر جدیدی در درمان و کنترل بیماری هایی نظیر GDM آغاز شود.

انسولین: در شرایطی که نتوانیم قند خون بیمار را با تغذیه درمانی و استفاده از داروهای ضد دیابت خوراکی کنترل کنیم از انسولین استفاده میکنیم. به طور کلی در رژیم های درمانی با انسولین، انسولین سریع الاثر با انسولین متوسط و یا طولانی اثر ترکیب میشود تا ترشح فیزیولوژیکی انسولین در طول شبانه روز شبیه سازی شود. با توجه به اینکه انسولین از جفت عبور نمیکند، میتوان آن را دارویی ایده آل در کنترل GDM قلمداد کرد. در جدول ۱ مدت زمان شروع اثر، پیک و طول مدت زمان بقاء اثر تایپ های مختلف انسولین با یکدیگر مقایسه شده است (3).

متفورمین: یک دارو از دسته بیگوانید هاست که مکانیسم اثر آن مهار گلوکونئوژنز کبدی، کاهش جذب گلوکز و افزایش برداشت بافتی آن است. این دارو علیرغم عبور آزادانه از جفت هیچگونه اثرات تراتوژنیکی از خود نشان نداده و برای مصرف در بارداری کاملا ایمن می باشد. تجویز متفورمین از هرشب ۵۰۰ میلی گرم شروع میشود و حداکثر دوز آن ۱۵۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی گرم روزانه است (4).

Insulin type	Onset of action	Peak of action	Duration of action
Lispro	10-15 min	1-2 h	4-5 h
Aspart	10-15 min	1-2 h	4-5 h
Glulisine	10-20 min	30-90 min	4-5 h
Regular	30-60 min	2-4 h	6-8 h
NPH	1-3 h	5-7 h	13-18 h
Glargine	1-2 h	No peak	24 h
Detemir	1-2 h	No peak	24 h

گلیبوراید: گلابورید یک سولفونیل اوره نسل دوم است که به مجموعه کانال پتاسیم حساس به ATP در سلول های β پانکراس متصل میشود. مکانیسم اثر آنها افزایش ترشح انسولین پانکراس است. هم چنین این دارو نیز برای مصرف در بارداری هیچ منعی ندارد. دوز پیشنهادی برای تجویز گلیبوراید به صورت ۲,۵ میلی گرم روزانه می باشد.

سایر داروهای موثر

مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز: این داروها آنزیم های α -گلوکوزیداز موجود در روده کوچک را مهار می کنند که جذب کربوهیدرات را کند کرده و غلظت گلوکز پس از غذا را کاهش می دهد. فقط آکاربوز در بارداری مورد مطالعه قرار گرفته است. چندین عامل دیگر از جمله مهارکننده های DPP4، آگونیست های گیرنده GLP-1، مهارکننده های SGLT-2 و تiazolidinediones در خارج از بارداری استفاده می شوند، اما حداقل داده ها در بارداری در دسترس است. مهارکننده های DPP-4 تخریب هورمون های اینکرتین درونزا با واسطه DPP-4 را کاهش می دهند. این منجر به افزایش سنتز و ترشح انسولین و همچنین سرکوب ترشح

References

1. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):47.
2. Väärämäki M. Is it worth treating gestational diabetes: if so, when and how? Diabetologia. 2016;59:1391-5.
3. Bergel R, Hadar E, Toledano Y, Hod M. Pharmacological management of gestational diabetes mellitus. Current diabetes reports. 2016;16:1-9.
4. Bastian B, Smithers LG, Davis W, Pape A, Francois ME. Metformin: A promising option for the management of gestational diabetes mellitus—Exploring the benefits, challenges and clinical needs in the current management of gestational diabetes mellitus. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2022;62(3):453-6.
5. Feghali MN, Scifres CM. Novel therapies for diabetes mellitus in pregnancy. BMJ. 2018;362:k2034.

ژن های دخیل در بروز دیابت نوع ۱

دیابت نوع ۱ (T1D)

دیابت نوع ۱ (T1D)، یک بیماری مزمن چند عاملی و شایع ترین شکل دیابت در کودکان است که با حمله خود ایمنی به سلول های β تولید کننده انسولین در جزایر پانکراس مشخص می شود و فرد با از دست دادن سلول های بتا دچار کمبود انسولین می شود. شیوع دیابت نوع ۱ در سراسر جهان در حال افزایش است که علل آن ممکن است تعامل پیچیده بین چندین ژن و عوامل محیطی باشد. سیستم ایمنی از طریق $CD4+$ و $CD8+$ ، سلول های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت های B، ماکروفاژها، سلول های دندریتیک (DC) و سلول های ارائه دهنده آنتی ژن (APC) باعث تخریب سلول های β می شوند. از نظر تاریخی، قبل از مطالعات (GWAS)، به طور کامل با T1D مرتبط بودند.

مولفه ژنتیکی در دیابت نوع ۱

مولکول های کلاس I در همه جا بیان میشوند و آنتی ژن درون سلولی را به سلول های $CD8+$ ارائه میکنند. مولکول های کلاس II عمدتاً روی APC های حرفه ای بیان میشوند. مولکول های کلاس II از زنجیره های A و B تشکیل شده اند و آنتی ژن هایی را به سلول های $CD4+$ ارائه می کنند که با ترشح سیتوکین ها پس از شناسایی اهداف خاص خود، التهاب را تحریک می کنند. تقریباً نیمی از خطر ژنتیکی توسط ناحیه ژنومی حاوی ژن های کلاس II HLA به ویژه ژن های HLA-DR و HLA-DQ ایجاد می شود.

کشف ژن های حساسیت T1D در اوایل سال ۱۹۷۴ با کشف شش جایگاه در ژنوم با استفاده از رویکردهای ژنی خانواده آغاز شد. ظهور انجمن گسترده ژنوم (GWAS) منجر به هجوم ژن های جدید مرتبط با T1D شد. ۱. آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) روی کروموزوم 6p21 اولین مورد شناخته شده ای بود که به شدت با T1D مرتبط بود. این پروتئین های سطح سلولی همولوگ به کلاس I (A, B, C) و کلاس II (DP, DQ, RD) تقسیم می شوند. ژن های HLA پروتئین های بسیار پلی مورفیک را کد می کنند.

۲. دومین جایگاه مرتبط با T1D ژن انسولین (INS) روی کروموزوم 11p15 بود. INS هورمونی است که توسط سلول های بتا تولید می شود و به تنظیم سطح قند خون کمک می کند.

۳. سال ها بعد جایگاه سوم یعنی ژن پروتئین 4 مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA4) روی کروموزوم 2q33 شناسایی شد. CTLA4 در تنظیم سیستم ایمنی نقش دارد و تغییرات در این ژن می تواند بر پاسخ های ایمنی تأثیر بگذارد و به طور بالقوه منجر به شرایط خودایمنی مانند دیابت نوع 1 شود.

۴. مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۴ یک ژن پروتئین تیروزین فسفاتاز غیرگیرنده نوع 22 (PTPN22) را گزارش کرد که روی کروموزوم 1p13 کدگذاری شده بود که با حساسیت به T1D مرتبط است. این ژن در تنظیم سیستم ایمنی نقش دارد و جهش های خاص می تواند منجر به یک پاسخ ایمنی بیش فعال شود که به سلول های تولید کننده انسولین در لوزالمعده حمله می کند و منجر به ایجاد دیابت نوع ۱ می شود.

۵. ژن گیرنده آلفا اینترلوکین 2 (IL2RA) را به عنوان پنجمین جایگاه T1D روی کروموزوم 10p15 گزارش شد. ژن IL2RA با پاسخ های ایمنی تغییر یافته مرتبط است که منجر به تخریب خود ایمنی سلول های بتا تولید کننده انسولین در لوزالمعده می شود.

۶. ژن القا شده با اینترفرون با هلیکاز C دامنه 1 (IFIH1) روی کروموزوم 2q24.3 به عنوان ششمین مورد برای ارتباط قوی با T1D از طریق ژنوتیپ کردن تنها 6500 SNP غیر مترادف در عرض ژنوم شناسایی شد. تغییرات در ژن IFIH1 می تواند با تأثیر بر پاسخ ایمنی و التهاب در بدن، منجر به دیابت نوع 1 شود.

درمان اصلی دیابت نوع ۱

درمان اصلی این نوع دیابت انسولین است که به تنظیم سطح قند خون کمک می کند که می تواند از طریق تزریق یا پمپ انسولین انجام شود. با ورزش منظم، رژیم غذایی سالم، مدیریت استرس و کنترل قند خون می توان دیابت نوع ۱ را مدیریت نمود.

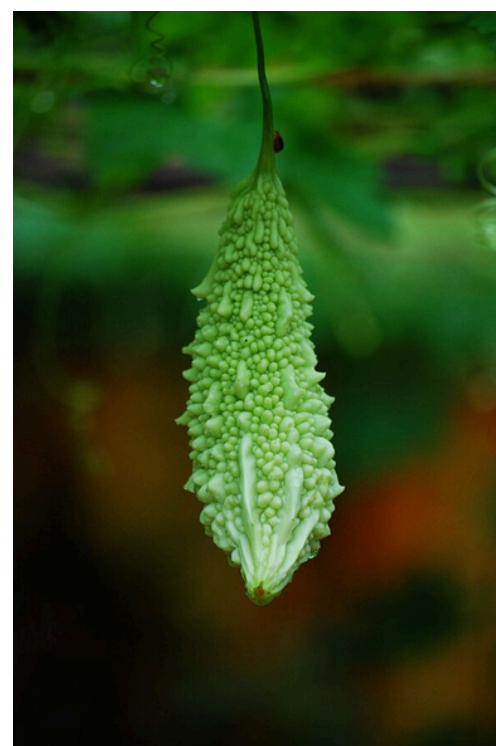
References

- Patle, D., M. Vyas, and G.L. Khatik, A review on natural products and herbs used in the management of diabetes. Current diabetes reviews, 2021. 17(2): p. 186-197.
- Tran, N., B. Pham, and L. Le, Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. Biology, 2020. 9(9): p. 252.
- Mata, R., et al., Natural products from plants targeting key enzymes for the future development of antidiabetic agents. Natural Product Reports, 2023. 40(7): p. 1198-1249.
- Nanda, J., N. Verma, and M. Mani, A mechanistic review on phytomedicine and natural products in the treatment of diabetes. Current Diabetes Reviews, 2023. 19(7): p. 44-54.

ترکیبات طبیعی و فعالیت ضددیابتی

در حال حاضر، چندین دسته اصلی از داروهای مدرن در سراسر جهان برای کنترل سطح گلوکز خون وجود دارد. این داروها شامل انسولین تزریقی، بیگوانیدها (متفورمین)، سولفونیل اوره ها، تiazولیدین دیون ها (گلیتازون ها)، مگلیتینیدها (گلینیدها)، مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز، مهارکننده های SGLT2، آگونیست های GLP1 و مهارکننده های DPP-4 می باشند. اکثر داروهای مدرن دارای عوارض جانبی زیادی هستند که باعث ایجاد برخی مشکلات جدی در طول مصرف دارو می شود. اخیراً گزارش شده است که برخی از گیاهان دارویی در سراسر جهان برای دیابت مفید هستند و به طور تجربی به عنوان داروهای ضد دیابت و ضد چربی خون مورد استفاده قرار می گیرند. بیش از 400 گونه گیاهی دارای فعالیت هیپوگلیسمی موجود است. در ادامه به شرح مختصر برخی از گیاهان و ترکیبات با فعالیت ضد دیابتی پردازیم:

Momordica charantia (خربزه تلخ) M. charantia یکی از رایج ترین سبزیجات



شکل ۱. خربزه تلخ

سبزیجات در مناطق گرمسیری، به ویژه در ویتنام، هند، چین، شرق آفریقا، آسیای جنوبی و شمالی، و آمریکای مرکزی و جنوبی است. این گیاه از خانواده Cucurbitaceae است و به خربزه تلخ یا کدوی تلخ معروف است. میوه ها و دانه های آن حاوی برخی پروتئین های شبه انسولین هستند که همولوگ با انسولین انسانی می باشند و پس از بررسی روی موش ها، ژربیل ها، لنگورها و انسان ها، اثر هیپوگلیسمی ثابتی مشاهده گردید. شارانتین، ویسین و پلی پپتید-P موجود در عصاره اتانولی میوه سبز تازه خربزه تلخ به عنوان پروتئین شبه انسولین عمل می کند و اثراتی همچون کاهش سطح گلوکز خون، تحریک ترشح انسولین، کاهش گلوکونئوژنز کبدی، و مهار جذب و استفاده گلوکز را از خود نشان می دهد.

Panax ginseng

در کره، جینسینگ معروف ترین گیاه سنتی است که از زمان های طولانی استفاده می شود. جینسینگ متعلق به جنس Panax از خانواده Araliaceae است. معمولاً در مناطق آب و هوایی سردتر مثلاً در آسیای شرقی مانند کره، سیبری شرقی، شمال شرقی چین و آمریکای شمالی یافت می شود. مهم ترین گروه فیتوکمیکال های جینسنگ، ساپونین های مخصوص جینسنگ به نام جین سنوزیدها هستند. در میان آنها، Ginsenosid Rb2 موثرترین ترکیب است. به طور کلی، ساپونین هایی که از جینسنگ جدا شده اند، فعالیت ضد دیابتی قابل توجهی دارند. مکانیسم این اجزا در درمان دیابت، تعدیل فعالیت آنزیم های موثر در متابولیسم گلوکز و کنترل ترشح انسولین می باشد.



شکل ۲. جینسنگ

Allium sativum

گیاهی است که آنرا به عنوان سیر می شناسند و از خانواده Amaryllidaceae می باشد. این گیاه را می توان در آسیا، آفریقا و اروپا یافت. این گیاه در اصل بومی آسیا است و امروزه برای تولید چاشنی، به ویژه در غذاهای آسیایی، محبوبیت زیادی پیدا کرده است. عملکرد ترکیبات گیاه ثابت می کند که سیر یک گیاه دارویی قدرتمند برای درمان بسیاری از بیماری ها برای بیش از هزار سال است. فعالیت بیولوژیکی سیر در درمان دیابت نشان داده است که مکانیسم آن کنترل دفع انسولین از سلول های β ، افزایش تحمل گلوکز و سنتز گلیکوژن می باشد. به عنوان مثال، دو ترکیب فعال زیستی آلیل پروپیل دی سولفید و اس-متیل سیستئین سولفوکسید که از سیر استخراج می شوند، می توانند سطح گلوکز خون را کاهش دهند. علاوه بر این، عصاره اتانولی سیر نیز با بازگرداندن پاسخ تاخیری به انسولین دارای فعالیت ضد دیابتی است.



شکل ۳. سیر

Aloe vera

آلوئه ورا گیاه دارویی محبوب و پرکاربرد به ویژه در صنعت آرایشی و بهداشتی است که دارای اثر ضد دیابت نیز می باشد. این گیاه دارویی سنتی از خانواده Asphodelaceae است. اصل آن از آفریقا و کشورهای مدیترانه می باشد. تجزیه و تحلیل آماری نتایج نشان داده که عصاره آبی آلوئه ورا اثر ضد دیابت با عوارض جانبی کم را دارا می باشد. علاوه بر این، هزینه کمتر نیز از مزایای قابل توجه آلوئه ورا در تولید دارو در درمان دیابت شیرین می باشد.



شکل ۴. آلوئه ورا

Pterocarpus marsupium

درخت بادبزنی، درختی بزرگ و مرتفع است که متعلق به خانواده Fabaceae می باشد. در هند، نپال و سریلانکا توزیع می شود که به طور گسترده در آیورودا به عنوان «راسایانا» برای مدیریت اختلالات متابولیک مختلف از جمله قند خون بالا استفاده می شود. در مطالعات اپیکاتچین جدا شده از *P. marsupium*، توانایی بازسازی سلولهای β جزایر پانکراس را نشان داده است. همچنین عصاره آبی این

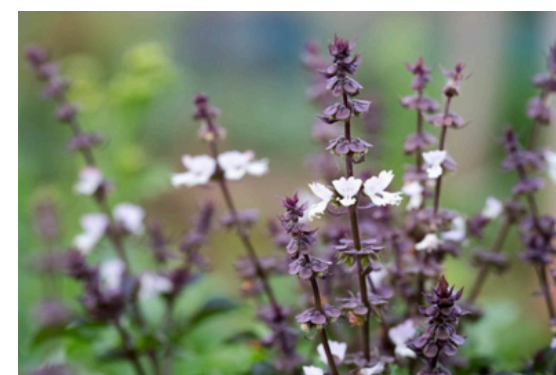
گیاه گزارش شده است که می تواند ترشح انسولین را تحریک کرده و جذب گلوکز را افزایش دهد، به طوری که می توان آن را به عنوان داروی ضد دیابت در نظر گرفت.



شکل ۵. درخت بادبزنی

Ocimum sanctum

درخت کوچکی است که تا 1 متر ارتفاع دارد که معمولاً به عنوان "ریحان مقدس" در ویتنام شناخته می شود و به عنوان یک گیاه خانگی در بسیاری از کشورها برای اهداف دارویی مانند هند رشد می کند. از خانواده Lamiaceae است. کل گیاه رایحهای مطبوع دارد. گزارش شده است که تری ترپنوئیدهای موجود در آن باعث فعالیت ضد دیابتی می شود.



شکل ۶. ریحان مقدس

Costus pictus

معمولاً به عنوان "گیاه انسولین" شناخته میشود. به خانواده Zingiberaceae تعلق دارد و به دلیل فعالیت ضد دیابتی معروف بوده و به عنوان یک مکمل غذایی سنتی برای درمان دیابت در جنوب هند مورد استفاده قرار می گیرد. مکانیسم قابل توجه فعالیت ضد دیابتی آن فعالیت مهاري α -آمیلاز و α -گلوکوزیداز است. عصاره این گیاه می تواند ترشح انسولین را از سلولهای β جزایر لانگرهانس پانکراس تحریک کند.



شکل ۷. گیاه انسولین

نتیجه گیری

دیابت به عنوان یکی از عوامل اصلی تأثیرگذار بر اقتصاد بیماران، خانواده و جامعه در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، دیابت کنترل نشده منجر به عوارض مزمن جدی مانند نابینایی، نارسایی کلیه و نارسایی قلبی می شود. به منظور کاهش این مشکل، تحقیقات بر روی داروهای جدید ضد دیابت مورد توجه قرار گرفته است. به دلیل اثرات نامطلوب درمان های مدرن، بسیاری از داروهای سنتی مورد توجه قرار گرفته اند. علاوه بر این، امروزه میتوان از عصاره های گیاهی با داروهای استاندارد برای درمان های ترکیبی استفاده کرد. هر گیاه دارای ترکیبات فعال خاص خود است که می تواند سطح قند خون را کاهش دهد و عوارض دیابت را کنترل کند. تحقیقات علمی فشرده بر روی گیاهان دارویی در ۱۰۰ سال گذشته نشان می دهد که گیاهان منبعی غنی برای تولید عوامل ضد دیابتی بوده اند که می توانند بر روی اهداف مختلف فیزیولوژیکی اثر بگذارند. بنابراین استفاده از آنها می تواند منجر به توسعه درمان های جدید برای دیابت شود.

References

1. Patle, D., M. Vyas, and G.L. Khatik, A review on natural products and herbs used in the management of diabetes. *Current diabetes reviews*, 2021. 17(2): p. 186-197.
2. Tran, N., B. Pham, and L. Le, Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. *Biology*, 2020. 9(9): p. 252.
3. Mata, R., et al., Natural products from plants targeting key enzymes for the future development of antidiabetic agents. *Natural Product Reports*, 2023. 40(7): p. 1198-1249.
4. Nanda, J., N. Verma, and M. Mani, A mechanistic review on phytomedicine and natural products in the treatment of diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 2023. 19(7): p. 44-54.



تغییر کاربری دارو (Drug Repurposing) : کلیدی نوین در بهبود دیابت

افزایش شیوع دیابت، به ویژه دیابت نوع 2 (T2D)، نیازمند استراتژی‌های درمانی نوآورانه‌ای است. تغییر کاربری دارو، که شامل استفاده از داروهای موجود برای نشانه‌های درمانی جدید است، مسیری امیدوارکننده برای شناسایی عوامل ضد دیابتی مؤثر می‌باشد. در ادامه به مکانیسم‌ها، مزایا و چالش‌های تغییر کاربری داروهای که قبلاً برای سایر شرایط استفاده می‌شدند را بررسی می‌کنیم و به طور خاص به داروهایی که در حال حاضر در کارآزمایی‌های بالینی برای مدیریت دیابت به کار می‌روند، می‌پردازیم.

مکانیسم‌های عمل (MoA):

بسیاری از داروهایی که در ابتدا کاربری‌های دیگری داشتند، مشخص شده است که از طریق مکانیسم‌های مختلف، بر مسیرهای تنظیم گلوکز نیز تأثیر می‌گذارند. درک این مکانیسم‌ها برای شناسایی نامزدهای تغییر کاربری، بسیار مهم می‌باشد.

۱. حساسیت به انسولین

برخی داروها، حساسیت بدن به انسولین را افزایش می‌دهند و به این ترتیب جذب گلوکز در بافت‌های محیطی را بهبود می‌بخشند. به عنوان مثال، تiazولیدین دیون‌ها (TZDs)، گیرنده گاما فعال کننده تکثیر پروکسیزیم (PPAR- γ) را فعال می‌کنند، که ژن‌های دخیل در متابولیسم گلوکز و چربی را تنظیم

می‌کند. این عمل منجر به افزایش حساسیت به انسولین در بافت چربی، ماهیچه و کبد می‌شود.

۲. تنظیم سیستم عصبی مرکزی

برخی داروها، اثراتی بر سیستم عصبی مرکزی دارند و می‌توانند بر متابولیسم گلوکز تأثیر بگذارند. بروموکریپتین، که در ابتدا برای بیماری پارکینسون توسعه یافت، بر روی گیرنده‌های دوپامین در مغز عمل می‌کند و می‌تواند عملکرد سیستم عصبی خودمختار را تعدیل کند و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. تصور می‌شود این مکانیسم، تولید گلوکز کبدی را کاهش دهد و استفاده از گلوکز در بافت‌های محیطی افزایش یابد.

۳. اثرات ضدالتهابی

التهاب مزمن، یک عامل مهم در مقاومت به انسولین است. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) و سایر عوامل ضد التهاب، می‌توانند سیتوکین‌های التهابی را کاهش دهند و به این ترتیب مسیرهای سیگنالینگ انسولین را بهبود بخشند. به عنوان مثال، استفاده از آسپرین به دلیل پتانسیل آن در کاهش التهاب و بهبود کنترل قند خون در بیماران دیابتی، مورد بررسی قرار گرفته است.

۴. تغییر میکروبیوم روده

برخی داروها می‌توانند بر میکروبیوم روده تأثیر بگذارند، که نقش مهمی در سلامت متابولیسم ایفا می‌کند. متفورمین، یک درمان خط اول برای T2D، نشان داده شده است که ترکیب میکروبیوم روده را تغییر می‌دهد و منجر به افزایش تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs) می‌شود که حساسیت به انسولین را افزایش و التهاب را کاهش می‌دهد.

۵. مهار گلیکوژنز

برخی داروهای تغییر کاربری، می‌توانند گلیکوژنز،

فرآیندی که در کبد، گلوکز از منابع غیر کربوهیدراتی تولید می‌شود را مهار کنند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که داروی ضد ویروسی تنوفوویر، خروجی گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد و به این ترتیب سطح قند خون را پایین می‌آورد.

نمونه‌های برجسته از داروهای تغییر کاربری شده:

بروموکریپتین

بروموکریپتین در ابتدا برای بیماری پارکینسون استفاده می‌شد، اما مشخص شده است که با تعدیل تنظیم متابولیسم گلوکز توسط سیستم عصبی مرکزی، کنترل قند خون را در بیماران T2D بهبود می‌بخشد. مطالعات بالینی، اثربخشی آن را در کاهش سطح HbA1c و بهبود گلوکز خون ناشتا نشان داده‌اند.

تiazولیدین

تiazولیدین دیون‌ها (TZDs) تiazولیدین دیون‌ها در ابتدا به دلیل خواص ضد التهابی‌شان توسعه داده شدند، اما به عنوان یک داروی تغییر کاربری یافته، برای افزایش حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنها

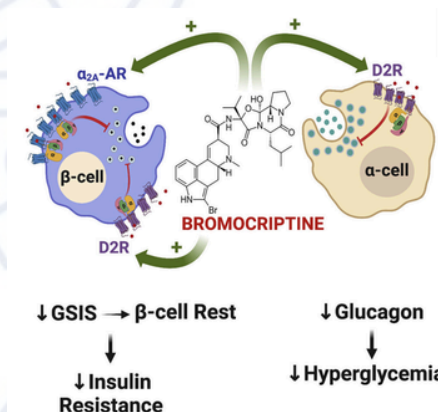
PPAR- γ را فعال می‌کنند و منجر به بهبود متابولیسم لیپید و کاهش مقاومت به انسولین می‌شوند.

هیدروکسی کلروکین

هیدروکسی کلروکین که به طور سنتی در جهت درمان مالاریا و بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شود، برای اثرات حساسیت به انسولین آن در حال ارزیابی است. تصور می‌شود که هیدروکسی کلروکین، اتوفاژی را تنظیم می‌کند و التهاب را کاهش می‌دهد که می‌تواند به بهبود کنترل قند خون کمک کند.

مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز-4

(DPP-4) مهارکننده‌های DPP-4 مانند سیتاگلیپتین، در ابتدا برای سایر موارد درمانی توسعه یافتند، اما به عنوان یک داروی تغییر کاربری یافته، برای افزایش سطح انکرتین، منجر به افزایش ترشح انسولین و کاهش ترشح گلوکاگون می‌شوند.



مطالعات داکینگ و دینامیک مولکولی

دو روش مهم در شیمی دارویی هستند که برای بررسی برهمکنش‌های مولکولی و پیش‌بینی رفتار داروها استفاده می‌شوند.

مطالعات داکینگ: داکینگ مولکولی یک روش محاسباتی است که برای پیش‌بینی نحوه اتصال مولکول‌های کوچک (لیگاندها) به پروتئین‌های هدف استفاده می‌شود. این روش به شبیه‌سازی فرآیند اتصال لیگاند به محل اتصال پروتئین می‌پردازد و به محققان کمک می‌کند تا بهترین ترکیب‌های دارویی را شناسایی کنند. داکینگ مولکولی به عنوان یک ابزار کلیدی در طراحی داروهای جدید و بهینه‌سازی داروهای موجود شناخته می‌شود.

مطالعات دینامیک مولکولی: دینامیک مولکولی به شبیه‌سازی حرکت و رفتار مولکول‌ها در طول زمان می‌پردازد. این روش به بررسی پایداری و تغییرات ساختاری مولکول‌ها در شرایط مختلف می‌پردازد و به محققان کمک می‌کند تا نحوه تعامل مولکول‌ها را با یکدیگر و با محیط اطرافشان بهتر

درک کنند. شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی می‌توانند اطلاعات دقیقی در مورد پایداری کمپلکس‌های پروتئین-لیگاند و تغییرات ساختاری آن‌ها ارائه دهند.

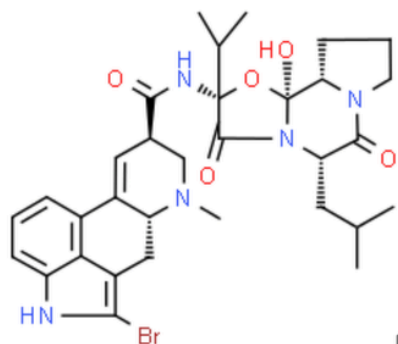
کاربردها: این دو روش به طور گسترده‌ای در طراحی دارو، بهینه‌سازی ترکیبات دارویی و درک مکانیسم‌های مولکولی بیماری‌ها استفاده می‌شوند.

به عنوان مثال، در مطالعات بروموکریپتین، داکینگ مولکولی برای پیش‌بینی نحوه اتصال این دارو به گیرنده‌های مختلف و دینامیک مولکولی برای بررسی پایداری و تغییرات ساختاری آن در طول زمان استفاده شده است.

مطالعات داکینگ: بروموکریپتین، آگونیست دوپامین، از طریق داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است تا تمایل اتصال آن به اهداف مختلف، از جمله آن‌هایی که در متابولیسم گلوکز نقش دارند، ارزیابی شوند. این مطالعات به پیش‌بینی چگونگی تعامل بروموکریپتین با گیرنده‌ها یا آنزیم‌های خاص مرتبط با دیابت کمک می‌کنند.

مطالعات دینامیک: شبیه‌سازی‌های

دینامیک مولکولی بینش‌هایی در مورد پایداری و تغییرات ساختاری بروموکریپتین در هنگام اتصال به هدف خود ارائه می‌دهند. این مطالعات نشان می‌دهند که چگونه بروموکریپتین شکل فعال خود را حفظ می‌کند و تعاملات آن در طول زمان چگونه است، که از پتانسیل آن به عنوان یک عامل ضد دیابت حمایت می‌کند.



کارآزمایی‌های بالینی و چشم‌اندازهای آینده:

چندین دارو در حال حاضر تحت انجام کارآزمایی‌های بالینی برای اثربخشی آنها در درمان دیابت هستند. به عنوان مثال، هیدروکسی کلروکین برای پتانسیل آن در بهبود حساسیت به انسولین و کنترل قند خون در حال ارزیابی است. ادغام رویکردهای محاسباتی فارماکولوژی و یادگیری ماشین، می‌تواند با تجزیه





هفتمین سمینار سالیانه دانشجویان داروسازی اردبیل

فراخوان ارسال مقالات

محورهای سمینار:

- سم شناسی
- فارماکولوژی
- فارماکونوزی
- شیمی دارویی
- فارماسیوتیکس
- داروسازی سنتی
- داروسازی بالینی
- بیوتکنولوژی دارویی
- اقتصاد و مدیریت دارو
- علوم پایه

مهلت ارسال: تا ۱۰ مهر ۱۴۰۳

زمان برگزاری: ۱۶ آبان ۱۴۰۳

هفتمین سالیانه دانشجویان داروسازی اردبیل با (7th apss) همکاری دانشکده‌های داروسازی تبریز، ارومیه، زنجان، گیلان و دانشکده علوم دانشگاه محقق اردبیلی در ۱۶ آبان ۱۴۰۳ به صورت حضوری و مجازی در دانشکده داروسازی اردبیل برگزار می‌گردد. این سمینار در سه حوزه ارائه پوستر، سخنرانی و e-poster فعالیت به عمل خواهد آورد. امید بر آن است چنین فعالیت‌هایی منجر به پیشبرد اهداف آموزشی و کاری دانشجویان و جامعه شود.

✉ 7th.apss@gmail.com

📷 @Apps_arums

🌐 <https://www.pharmacy.arums.ir>

تجزیه و تحلیل‌های بیشتر و تأیید یافته‌ها ضروری است.

بحث و نتیجه‌گیری:

تغییر کاربری داروها، یک استراتژی ارزشمند در مبارزه با دیابت است و پتانسیل توسعه سریع درمان‌های جدید را ارائه می‌دهد. با استفاده از داروهای موجود با پروفایل‌های ایمنی ثابت شده، محققان می‌توانند کشف عوامل ضد دیابتی موثر را تسریع کنند. ادامه کاوش در این رویکرد، همراه با پیشرفت در فناوری و تحقیقات بالینی، نویددهنده پیشرفت در مدیریت دیابت و بهبود بیماران می‌باشد.

References

1. Yuan X, Yan F, Gao L-H, Ma Q-H, Wang J. Hypericin as a potential drug for treating Alzheimer's disease and type 2 diabetes with a view to drug repositioning. *CNS Neurosci Ther.* 2023; 29: 3307-3321. doi:10.1111/cns.14260
2. (2023), 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.*, 19: 1598-1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
3. Chrétien B, Jourdan J-P, Davis A, et al. Disproportionality analysis in VigiBase as a drug repositioning method for the discovery of potentially useful drugs in Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87: 2830-2837. <https://doi.org/10.1111/bcp.14690>
4. Diniz Pereira J, Gomes Fraga V, MoraisSantos AL, Carvalho MG, Caramelli P, Braga Gomes K. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *J Neurochem.* 2021; 156: 753-776. <https://doi.org/10.1111/jnc.15166>
5. Martinez-Valbuena, I., Valenti-Azcarate, R., Amat-Villegas, I., Riverol, M., Marcilla, I., de Andrea, C.E., Sánchez-Arias, J.A., del Mar Carmona-Abellan, M., Martí, G., Erro, M.-E., Martínez-Vila, E., Tuñón, M.-T. and Luquin, M.-R. (2019), Amylin as a potential link between type 2 diabetes and alzheimer disease. *Ann Neurol*, 86: 539-551. <https://doi.org/10.1002/ana.25570>
6. Sambamurti, K., Hardy, J., Refolo, L.M. and Lahiri, D.K. (2002), Targeting APP metabolism for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Dev. Res.*, 56: 211-227. <https://doi.org/10.1002/ddr.10077>

و تحلیل مجموعه داده‌های بزرگ از تعاملات دارویی و نتایج بیمار، شناسایی کاندیداهای بالقوه برای تغییر کاربری را بیشتر تقویت کند. علاوه بر این، استفاده از غربالگری فنوتیپی در کشف دارو، می‌تواند برای شناسایی اثرات غیرمنتظره داروهای موجود بر متابولیسم گلوکز کمک‌کننده باشد. این روش به محققان اجازه می‌دهد تا اثرات بیولوژیکی ترکیبات را در مدل‌های سلولی یا حیوانی مشاهده کنند، که این امر منجر به کشف کاربردهای درمانی جدید می‌شود.

چالش‌ها در تغییر کاربری داروها:

با وجود مزایای آن، تغییر کاربری داروها با چالش‌هایی از جمله موانع نظارتی، نیاز به اعتبارسنجی بالینی گسترده و نگرانی‌های احتمالی ایمنی مرتبط با استفاده غیر برچسب، مواجه است. علاوه بر این، تنوع در پاسخ‌های بیمار، نیازمند رویکردهای شخصی‌سازی شده به درمان می‌باشد. اطمینان از دسترسی به داده‌های بالینی از کارآزمایی‌های انجام شده توسط صنعت، برای محققان دانشگاهی جهت انجام

 **Daroonameh**

 **Darooname_magazine**

