

مقایسه اثر متفورمین و پیوگلیتازون بر سطح hs-CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

امیر ضیایی¹، سیما هاشمی پور¹، سمیرامیس قوام²، امیر جوادی³، رامک قوام^{4*}، آمنه باریکانی⁵، ندا اسماعیل زاده ها⁶

- 1) گروه بیماری های غدد و متابولیک، مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- 2) گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
- 3) گروه آمار، مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- 4) گروه پزشکی داخلی، مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- 5) گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- 6) مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

تاریخ پذیرش: 91/8/6

تاریخ دریافت: 91/1/31

چکیده

مقدمه: بیماری قلبی به ویژه بیماری کرونری قلب از علل اصلی مرگ در بیماران دیابتی است. میزان بالای hs-CRP به عنوان عامل خطر بیماری قلبی مطرح می باشد. درمان با پیوگلیتازون و یا متفورمین غلظت سرمی hs-CRP را در بیماران با یا بدون دیابت کاهش می دهد. این مطالعه با هدف مقایسه اثر متفورمین و پیوگلیتازون بر سطح hs-CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد.

مواد و روش ها: کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی 40 بیمار مبتلا به دیابت نوع دو واجد معیارهای ورود به مطالعه انجام شد. بیماران به دو گروه دریافت کننده متفورمین و دریافت کننده پیوگلیتازون تقسیم شدند. سطح خونی کلسترول، تری گلیسرید، قندخون ناشتا، آلانین ترانس آمیناز، آسپارات ترانس آمیناز، هموگلوبین گلیکوزیله، hs-CRP در بدو مطالعه و پس از سه ماه درمان دارویی اندازه گیری شد. برای مقایسه متوسط تغییرات در هر گروه دارویی قبل و پس از مصرف دارو از آزمون تی جفت شده و برای مقایسه متوسط تغییرات بین دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد.

یافته های پژوهش: در پایان مطالعه متفورمین و پیوگلیتازون سبب کاهش معنی دار در سطح hs-CRP شدند. متوسط تغییرات hs-CRP، Chol و HbA1C در گروه متفورمین نسبت به گروه پیوگلیتازون بالاتر و از نظر آماری معنی دار بود.

بحث و نتیجه گیری: از آن جا که متوسط کاهش سطح hs-CRP، کلسترول و HbA1C در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو تحت درمان با متفورمین نسبت به پیوگلیتازون به صورت معنی داری بیشتر می باشد؛ درمان با متفورمین جهت کاهش خطر بیماری قلبی توصیه می گردد.

واژه های کلیدی: دیابت شیرین، متفورمین، پیوگلیتازون، hs-CRP، هموگلوبین گلیکوزیله

* نویسنده مسئول: گروه پزشکی داخلی، مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

Email: ramak.ghavam@yahoo.com

مقدمه

دیابت شیرین (DM) شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع است که وجه مشترک آن‌ها در فنوتیپ هیپرگلیسمی می باشد. اختلال تنظیم متابولیسم ناشی از دیابت شیرین سبب بروز تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه ای در اندام های متعدد بدن می شود که مشکلات فراوانی را برای فرد مبتلا به دیابت و سیستم بهداشتی جامعه به همراه می آورند، (1). با افزایش بروز دیابت شیرین در سراسر جهان، انتظار می رود که این بیماری هم چنان یکی از علل اصلی بیماری زایی و مرگ و میر باقی بماند. بیماری قلبی به ویژه بیماری کرونری قلبی (CHD) یک علت اصلی مرگ و میر در بیماران دیابتی است، (2). در مقایسه با افراد بدون دیابت، دیابتی ها شیوع بالاتری از CHD، ایسکمی کرونری، احتمال بیشتر سکته قلبی و ایسکمی های بدون علامت میوکارد دارند. دیابت به عنوان معادل CHD در نظر گرفته می شود، (3،4). کنترل قند بهتر که به زودی پس از تشخیص دیابت آغاز شود، عوارض قلبی-عروقی در دیابت را کاهش می دهد. متفورمین نماینده دسته داروهای بی گوانیدی است که سبب کاهش گلوکز و انسولین ناشتای پلاسما، بهبود وضعیت لیپیدهای خون و پیشبرد نسبی کاهش وزن می گردد. دسته دیگر دارویی شامل تیازولیدیندیون ها می باشند. مقدار انسولین موجود در گردش خون با استفاده از این داروها کم می شود که نشان دهنده کاهش مقاومت به انسولین می باشد. از جمله داروهای رایج مورد استفاده در این دسته روزیگلیتازون و پیوگلیتازون است که البته مطالعات اخیر در مورد افزایش ریسک قلبی-عروقی همراه با روزیگلیتازون منجر به محدودیت قابل ملاحظه در مصرف آن شده است، (1). مطالعات زیادی روی نقش التهاب به عنوان مدياتور مشترک در پاتوژنز دیابت و آترواسکلروزیس انجام شده است، (5). شیوع دیابت نوع دو با سطوح افزایش یافته مارکرهای التهابی شامل CRP، IL-6، PAI-1 (Platelet Activator Inhibitor-1) و WBC ارتباط دارد، (6-9). CRP به عنوان یکی از پروتئین های فاز حاد در دفاع میزبان و در پاکسازی سلول های نکروتیک و آپوپتیک نقش

داشته و عملکرد ضد التهابی و پیش التهابی نیز دارد، (10). اما سطح طبیعی CRP شناخته شده نیست. سطوح CRP با سن، جنس و نژاد متغیر است، (11). اگرچه CRP یک مارکر حساس التهابی می باشد ولی اختصاصی نیست، (12-14). علی رغم غیراختصاصی بودن برای علت التهاب اطلاعات بیشتر از 30 مطالعه اپیدمیولوژیک ارتباط مهمی بین سطوح افزایش یافته CRP سرم یا پلاسما و شیوع آترواسکلروزیس زمینه ای نشان داده است. بروز اولین حادثه قلبی عروقی در افرادی که در خطر آترواسکلروز هستند در کسانی که CRP افزایش یافته دارند، بیشتر است، (15،16). در مطالعات متعددی کاهش سطح CRP در درمان با روزگلیتازون و پیوگلیتازون در بیماران با یا بدون دیابت نوع 2 نشان داده شده است، (17-20). این اثر مستقل از کنترل قندخون است و در بیماران درمان شده با سولفونیل اوره (علی رغم کنترل قندخون) دیده نمی شود، (18). گرچه برنامه اصلی در مراقبت بیماران دیابتی کنترل گلیسمیک آن ها می باشد، استفاده از عوامل آنتی هیپرگلیسمیک با خواص ضد التهابی و ضد اسکروتیک از نظر تئوری نسبت به عواملی که فقط قندخون را کنترل می کنند، ارجح است. در دیابت نوع دو افزایش شیوع عوامل خطر مرسوم بیماری های کرونری از جمله فشارخون بالا، افزایش تری گلیسرید، کاهش HDL وجود دارد، که برخی از این عوامل خطر با هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین توجیه می شود، (24،25) به تازگی عوامل خطر قلبی عروقی نوظهور متعددی از جمله PAI-1، CRP، فیبرینوژن و LDL با دانسیته کوچک معرفی شده اند که ممکن است بخشی از سندرم مقاومت به انسولین محسوب شوند. با توجه به ارتباط قوی مقاومت به انسولین و عوامل خطر مرسوم و نیز نوظهور به نظر می رسد که کاهش این عوامل خطر و شاید مهار بیشتر آترواسکلروز می تواند با داروهای حاصل شود که مکانیسم اثر آن ها کاهش مقاومت به انسولین می باشد، (26-30). با توجه به این تئوری مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر پیوگلیتازون-حساس کننده به نسبت قوی انسولین-با متفورمین-با عملکرد متوسط

در این زمینه بر سطح hs-CRP به عنوان عامل خطر نوظهور در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی طراحی و بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد بیمارستان بوعلی سینا قزوین در سال 90-89 انجام شد. روش مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین بررسی شده و مورد تصویب قرار گرفت. مراحل انجام کار و عوارض هر دو دارو برای تمام شرکت کنندگان شرح داده می شد. بیماران به طور آزادانه و با رضایت کامل در مطالعه شرکت کرده و فرم رضایت نامه کتبی توسط آن ها تکمیل گردید. بیماران مجاز بودند در صورت عدم تمایل از مطالعه خارج شوند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به دیابت نوع دو، دامنه سنی 21-80 سال، درمان با رژیم غذایی یا سولفونیل اوره حداقل به مدت سه ماه بدون تغییر دوز دارو، $FBS \geq 140$ mg/dL و $HbA1C \geq 7/5\%$ بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به دیابت ثانویه (سندرم کوشنیک و آکرومگالی)، نارسایی احتقانی قلبی، بیماری التهابی سیستمیک شناخته شده (از جمله بیماری های التهابی روده، آرتریت روماتوئید و واسکولیت)، عفونت جراحی یا ترومای شدید در یک ماه اخیر، ابتلا به سرطان، مصرف داروهای پایین آورنده CRP (مهارکننده های سیکلواکسیژناز، مهارکننده های تجمع پلاکتی، عوامل پایین آورنده لیپید، بتابلوکرها، آنتی اکسیدان ها، مهارکننده های ACE به جز انالاپریل، مهارکننده های گیرنده آنژیوتانسین، مهارکننده های کانال کلسیم به جز آملودیپین، تاموکسیفن و کورتیکواستروئیدها)، غذاهای غنی شده با سویا، داروهای بالا برنده CRP مثل استروژن خوراکی، حساسیت شدید به متفورمین یا پیوگلیتازون، مصرف انسولین، کراتینین بیشتر از 1/4 میلی گرم در دسی لیتر، hs-CRP بیشتر از 10 میلی گرم در لیتر، اختلال شدید آنزیم های کبدی (بیشتر از دو برابر نرمال)، بارداری، شیردهی و قصد بارداری، بود. بیماران تحت درمان با استاتین ها در صورتی که حداقل سه ماه از شروع

درمان بدون تغییر دوز، گذشته بود می توانستند وارد مطالعه شوند. در صورتی که پس از شروع درمان بیماران دچار عوارض غیرقابل تحمل پیوگلیتازون یا متفورمین و یا دچار هیپوگلیسمی می شدند از مطالعه خارج می شدند.

پرسش نامه حاوی اطلاعات مورد نیاز مطالعه از جمله طول مدت بیماری، توسط کلیه بیماران تکمیل شد. در ابتدای مطالعه، وزن بیماران توسط ترازوی دیجیتال برحسب کیلوگرم، قد توسط متر نواری، در حالت ایستاده بدون کفش و هنگامی که پاشنه ها و شانه های بیمار به دیوار چسبیده بود برحسب سانتی متر اندازه گیری شد. دور کمر در انتهای بازدم، در قسمت وسط پایین ترین دنده و دور باسن روی بزرگ ترین قطر آن با متر نواری غیرقابل ارتجاع برحسب سانتی متر اندازه گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI) با تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

در ابتدا و انتهای مطالعه، نمونه خون وریدی شرکت کنندگان پس از 12 تا 14 ساعت ناشتایی گرفته شد. در هر دو مقطع سطح خونی کلسترول (Chol)، تری گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL)، قندخون ناشتا (FBS)، آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)، high-sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) توسط دستگاه تمام اتوماتیک اندازه گیری شد. سطح سرمی hs-CRP توسط کیت اندازه گیری کمی CRP تقویت شده با لاتکس به روش ایمونوتوربیدیمتریک اندازه گیری شد. HbA1C نیز توسط کیت تشخیص کمی HbA1C در خون تام با روش ایمونوتوربیدیمتریک اندازه گیری شد. تمام آزمایشات در یک آزمایشگاه انجام شد.

40 بیمار مبتلا به دیابت نوع دو با استفاده از کارت رنگی به دو گروه متفورمین (21 نفر) و پیوگلیتازون (19 نفر) تقسیم شدند. گروه متفورمین 500 میلی گرم دوبار در روز و گروه پیوگلیتازون 30 میلی گرم روزانه دارو دریافت کردند. به بیماران توصیه شد جهت کاهش عوارض گوارشی دارو را با غذا

نشد. تمام بیماران همکاری خوبی از نظر ادامه درمان و مراجعات پیگیری داشتند. بین دو گروه متفورمین و پیوگلیتازون از نظر جنس، سن، وزن، قد، دور کمر، نمایه توده بدنی، طول مدت دیابت، hs-CRP، Chol، FBS، HbA1C، AST، ALT، LDL، HDL، TG تفاوت معنی داری وجود نداشت. (جدول شماره 1)

میانگین تمامی متغیرهای آزمایشگاهی در هر دو گروه نسبت به قبل از مداخله کاهش معنی داری داشت. (جدول شماره 2) در گروه متفورمین 42/5 درصد و در گروه پیوگلیتازون نیز 32/5 درصد کاهش در hs-CRP مشاهده شد. متوسط تغییرات hs-CRP، Chol و HbA1C در گروه متفورمین نسبت به گروه پیوگلیتازون بالاتر و از نظر آماری معنی دار بود. (جدول شماره 3)

مصرف کنند. طول مدت طرح 3 ماه بود. بیماران ماهیانه تحت ویزیت دوره ای قرار گرفته و از نظر بروز عوارض متفورمین و پیوگلیتازون و علائم هیپوگلیسمی پایش شدند. در فواصل ویزیت های دوره ای و با دفعات بیشتر در ابتدای مطالعه، بیماران از نظر بروز عوارض به صورت تلفنی تحت پایش قرار گرفتند.

نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه گردید. برای مقایسه متوسط تغییرات در هر گروه دارویی قبل و پس از مصرف دارو از آزمون تی جفت شده و برای مقایسه متوسط تغییرات بین دو گروه دارویی از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معنی داری 5 درصد در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

در طی انجام طرح هیچ گونه عوارض شدیدی که منجر به قطع درمان و خروج از مطالعه شود ایجاد

جدول شماره 1. مقایسه میانگین داده ها قبل از شروع درمان در گروه متفورمین و پیوگلیتازون

| P | گروه پیوگلیتازون | گروه متفورمین | جنس |
|-------|------------------|---------------|-------------------------------------|
| | 9 | 13 | مرد |
| 0/525 | 10 | 8 | زن |
| 0/835 | 50/6±4/3 | 50/9±3/9 | سن(سال) |
| 0/624 | 76/4±5 | 75/5±4/5 | وزن(kg) |
| 0/966 | 163/6±7 | 163/7±6/1 | قد(cm) |
| 0/685 | 28/6±2/7 | 28/3±2/3 | نمایه توده بدنی(kg/m ²) |
| 0/864 | 95/2±6/0 | 94/9±5 | دور کمر(cm) |
| 0/865 | 10/8±2/6 | 10/7±1/9 | طول مدت دیابت(سال) |
| 0/946 | 3/99±0/99 | 4/01±0/83 | Hs-CRP (mg/dL) |
| 0/916 | 157/7±31/6 | 156/6±31/4 | TG (mg/dL) |
| 0/639 | 126±27/9 | 121±27/9 | LDL (mg/dL) |
| 0/683 | 39/7±6/2 | 40/5±5/2 | HDL (mg/dL) |
| 0/782 | 32/2±9/5 | 31/3±9/1 | ALT (U/L) |
| 0/751 | 24/7±5/6 | 24±7/7 | AST (U/L) |
| 0/912 | 7/9±0/4 | 7/9±0/37 | HbA1C (%) |
| 0/723 | 154/4±18/8 | 156±15/9 | FBS (mg/dL) |

hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein), LDL(Low density lipoprotein), HDL(High density lipoprotein), ALT(Alanine transaminase), AST(Aspartate aminotransferase), HbA1C(Glycosylated hemoglobin), FBS (Fasting blood sugar)

جدول شماره 2. مقایسه میانگین داده ها قبل و بعد از درمان در گروه متفورمین و پیوگلیتازون

| گروه پیوگلیتازون (n:19) | | | گروه متفورمین (n:21) | | | |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------------|---------------|--------------|
| P | بعد از مطالعه | قبل از مطالعه | P | بعد از مطالعه | قبل از مطالعه | |
| <0/0001 | 188/5±28/5 | 197±31/5 | <0/0001 | 180/6±29/1 | 193/6±31/4 | (mg/dL) Chol |
| <0/0001 | 2/7 ±0/9 | 3/99±0/99 | <0/0001 | 2/33±0/67 | 4/01±0/83 | hs-CRP |
| <0/0001 | 26/5±5/1 | 32/2±9/5 | <0/001 | 25±4/1 | 31/3±9/1 | (U/L) ALT |
| <0/0006 | 21/8±4/0 | 24/7±5/6 | <0/017 | 20/8±2/9 | 24±7/7 | (U/L) AST |
| <0/0001 | 7/2±0/3 | 7/9±0/4 | <0/0001 | 7±0/3 | 7/9±0/4 | (%) HbA1C |
| <0/0001 | 116/0±15/8 | 126 ±27/9 | <0/0001 | 110/9±14/7 | 156±15/9 | (mg/dL) FBS |

جدول شماره 3. مقایسه متوسط تغییرات متغیرها بین گروه متفورمین و پیوگلیتازون

| P | گروه پیوگلیتازون | گروه متفورمین | |
|-------|------------------|---------------|----------------------|
| 0/001 | 1/3 | 1/7 | متوسط تغییرات hs-CRP |
| 0/042 | 8/7 | 13 | متوسط تغییرات Chol |
| 0/747 | 5/7 | 6/3 | متوسط تغییرات ALT |
| 0/803 | 2/8 | 3/2 | متوسط تغییرات AST |
| 0/002 | 0/7 | 1 | متوسط تغییرات HbA1C |
| 0/097 | 38 | 45/5 | متوسط تغییرات FBS |

بحث و نتیجه گیری

ولی CRP را به میزان 33 درصد کاهش داد، (22). کاهش مقاومت به انسولین نیز در گروه تروگلیتازون دو برابر گروه متفورمین بود. در مطالعه دیگری توسط Pftzner و همکاران، اثر پیوگلیتازون با گلی مپرامید مقایسه شد که کاهش hs-CRP در گروه پیوگلیتازون برخلاف گروه گلی مپرامید معنی دار بود، (18). در مطالعه مشابه دیگری توسط استوچر و همکاران، اثرات ضد التهابی و ضد آترواسکلروزی ساب کلینیکال در بیماران نوع دو دیابت در دو گروه متفورمین و روزگلیتازون تحت بررسی قرار گرفت که روزگلیتازون باعث کاهش سریع و 68 درصدی hs-CRP در هفته دوم مطالعه شد. (23)

میانگین متغیرهای Chol، ALT، AST، HbA1C، FBS در هر دو گروه مطالعه حاضر نسبت به قبل از مداخله کاهش چشمگیری داشت. متوسط تغییرات در مورد کلسترول و HbA1C در گروه متفورمین نسبت به گروه پیوگلیتازون به صورت معنی داری بیشتر بود در حالی که تفاوت متوسط

در این مطالعه پس از سه ماه درمان، کاهش سطح hs-CRP سرمی به طور معنی داری در هر دو گروه متفورمین و پیوگلیتازون دیده شد. hs-CRP در گروه پیوگلیتازون از 4 ± 1 به $2/7 \pm 0/9$ و در گروه متفورمین از $4 \pm 0/8$ میلی گرم در دسی لیتر به $2/3 \pm 0/7$ میلی گرم در دسی لیتر کاهش پیدا کرد. نتایج حاصل مطابق با فرضیه های قبل از مطالعه بود. متوسط تغییرات hs-CRP در گروه متفورمین نسبت به گروه پیوگلیتازون به طور معنی داری بیشتر بود.

در تمام متون بررسی شده تیاژولیدینون ها اثر مثبتی در کاهش hs-CRP داشته اند که مطالعه حاضر نیز این موضوع را تأیید می کند ولی در مورد متفورمین نتایج در مطالعات مختلف متفاوت بوده است، (۲۲، ۲۳، ۳۱، ۳۲) در مطالعه Chu و همکاران تأثیر افزودن متفورمین یا تروگلیتازون به گلیبوراید در بیماران با کنترل ضعیف بررسی شد که پس از چهار ماه پیگیری، متفورمین تغییرات معنی دار در فشارخون، LDL، HDL، TG یا PAI-1 ایجاد نکرد

کمتر باشد اما این تفاوت در مورد دسته دارویی تiazولیدیندیون ها مشاهده نمی شود.

در مطالعه UKPDS درمان با متفورمین منجر به کاهش عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار شد،(21). در مطالعه چو و همکاران متفورمین در مقایسه با تروگلیتازون باعث تغییر معنی دار بر سطح کلسترول نشد،(22). در مطالعه استوچر و همکاران نیز، متفورمین و روزیگلیتازون سبب تغییر چشمگیر بر سطح HDL و LDL نشدند.(23)

با توجه به یافته های مطالعه حاضر، می توان گفت در کشور ما تجویز متفورمین برای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو جهت کنترل قندخون، سبب افت بیشتر hs-CRP نسبت به پیوگلیتازون می شود؛ لذا بهتر است از این دارو در صورت عدم وجود موارد منع مصرف جهت استفاده شود. با توجه به نتایج متفاوت مطالعات در مورد اثر متفورمین در کاهش hs-CRP به نظر می رسد، انجام مطالعاتی با حجم نمونه و طول مدت بیشتر، مورد نیاز است.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دوره دستیاری داخلی و به شماره 275 در دانشگاه علوم پزشکی قزوین می باشد که با شماره ثبت N1 20110906482 در سایت کار آزمایی بالینی (IRCT) به ثبت رسیده است. بدین وسیله از مشارکت بیماران در اجرای این طرح سپاسگزاری می گردد. از همکاری کارکنان مرکز تحقیقات متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین نیز که در تهیه این مقاله ما را یاری نمودند، صمیمانه قدردانی می گردد.

References

1-Powers A. Diabetes mellitus. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: Mc Graw Hill press; 2012:2. P.2968-3003.
2-Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from

تغییرات ALT، AST و FBS بین دو گروه معنی دار نبود. در مطالعه استوچر و همکاران و نیز مطالعه چو و همکاران بین دو گروه دریافت کننده متفورمین و دریافت کننده تiazولیدیندیون ها از نظر کاهش HbA1C اختلاف معنی داری وجود نداشت.(۲۲،۲۳)
در مطالعه حاضر متفورمین باعث کنترل بیشتر و بهتر گلیسمیک و افت بیشتر HbA1C شد که این نکته می تواند توجیه گر افت بیشتر hs-CRP در گروه متفورمین نسبت به گروه پیوگلیتازون باشد؛ یافته ای که با مطالعات استوچر و چو اختلاف دارد. همین کنترل بهتر گلیسمیک در گروه متفورمین می تواند دلیل کاهش بیشتر میانگین کلسترول در این گروه باشد. در مطالعه چو و همکاران بیماران دوزهای ثابت متفورمین و تروگلیتازون دریافت نمی کردند؛ در صورت نرسیدن به کنترل گلیسمیک نیز افزایش دوز دارو و تغییر گروه صورت می گرفت. با توجه به این که اثر ضد التهابی تiazولیدیندیون ها بر اساس بعضی مطالعات 18 جدا از کنترل گلیسمیک آن ها می باشد، ممکن است دوز بالای تروگلیتازون سبب کاهش بیشتر hs-CRP در این گروه شده باشد. از سوی دیگر مطالعه چو و همکاران بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با کنترل بسیار ضعیف انجام شده است؛ پس شاید بتوان گفت در این بیماران تأثیر تiazولیدیندیون ها در کاهش hs-CRP تشدید می شود ولی تأثیر متفورمین در کاهش hs-CRP به عنوان ریسک فاکتور قلبی-عروقی نوین در بیماران دیابتی با سطح قندخون پایین تر بیشتر از تiazولیدیندیون ها می باشد. شاید با توجه به تفاوت های قومی، نژادی و ژنتیک، اثر متفورمین بر کاهش hs-CRP در یک نژاد بیشتر و در نژاد دیگر

the American Heart Association. Circulation 1999;100:11-34.

3-National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

- (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:31-43.
- 4-De BG, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1.
- 5-Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:17-9.
- 6-Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:17-29.
- 7-Pradhan AD, Manson JE, Rifai N. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-33.
- 8-Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:455-61.
- 9-de Rekeneire N, Peila R, Ding J, Ilot D. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2006;29:1902-9.
- 10-Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-95.
- 11-Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:1611-8.
- 12-Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Schwartz LM. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 2003;163:11-7.
- 13-Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006;119:166.e17.
- 14-Giles JT, Bartlett SJ, Andersen R, Rzewnicki D, Lindsay RS. Association of body fat with C-reactive protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-32.
- 15-Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:49-57.
- 16-Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-104.
- 17-Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Giles JT, Bartlett SJ, Andersen R. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:67-79.
- 18-Pfutzner A, Marx N, Lubben G. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1925-31.
- 19-Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1757-63.
- 20-Hanefeld M, Marx N, Pfutzner A. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:290-7.
- 21-Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 22-Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome X. *Diabetes* 1992;41:715-22.
- 23-Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 1999;22:562-8.
- 24-Reaven GM, Chen DI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-6.

- 25-Jokl R, Laimins M, Klein R, Lyons T, Lopes-Virella M, Colwell J. Platelet plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:818-23.
- 26-Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese A, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:649-54.
- 27-Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986-99.
- 28-Chu N, Kong A, Kim D. Differential effects of metformin and troglitazone on Cardiovascular risk factors in patients with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:542-9.
- 29-Stocker D, Taylor A, Langley R. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2007;153:445. e1-e6.
- 30-Pradhan A, Everett B, Cook N. Effects of initiating insulin and metformin on glysemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes, The LANCET randomized trial. *J Am Med Assoc* 2009;302:1186-94.
- 31-Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Everett B, Cook N. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose toleranc. *Diabetes* 2005;54:1566-72.
- 32-Kooy A, de Jager J, Lehert P. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-24.

Comparison of Metformin and Pioglitazone on hs-CRP Levels in Patients With Type II Diabetes

Ziaee A¹, Hashemipour S¹, Ghavam S², Javadi A³, Ghavam R^{4*}, Barikani A⁵, Esmailzadehha N⁶

(Received: 1 Apr. 2012)

Accepted: 27 Oct. 2012)

Abstract

Introduction: Heart disease, particularly coronary heart disease, is a major cause of mortality among patients with diabetes mellitus. High level of (high sensitivity C reactive protein) hs-CRP is considered as a risk factor for heart diseases. Treatment with pioglitazone and/or metformin decreases the serum concentration of hs-CRP in patients with or without type II diabetes. The purpose of this study was to compare the effects of pioglitazone and metformin on hs-CRP level in patients with type II diabetes.

Materials & Methods: A randomized clinical trial was performed on 40 patients with type 2 diabetes and the defined inclusion criteria. Patients were divided into two groups: receiving metformin and receiving pioglitazone. Blood levels of cholesterol, triglycerides, fasting blood glucose, alanine transaminase, aspartat transaminase, glycolylated hemoglobin (HbA1C) and hs-CRP were measured in all subjects before and after 3 month drug therapy. The average

change in each group before and after drug therapy was analyzed by paired T-test. Mean changes of the parameters between the groups were compared by independent T-test.

Findings: In both groups, hs-CRP level was significantly decreased after drug therapy. The mean change of hs-CRP, HbA1C, and cholesterol was significantly higher in metformin treated group.

Discussion & Conclusion: Since the average reduction in the level of hs-CRP, cholesterol and HbA1C in the diabetic patients treated with metformin was significantly higher than those patients treated with pioglitazone, the treatment with metformin is recommended to reduce the risk of heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, metformin, pioglitazone, hs-CRP, HbA1C

1. Dept of Endocrinology, Metabolic Disease Research Center, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran

2. Dept of Cardiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

3. Dept of Statistics, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

4. Dept of Internal Medicine, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

5. Dept of Community Medicine, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

6. Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

* (corresponding author)