

## مقایسه سطح سرمی هموسیستین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مصرف‌کننده متفورمین و گلی‌بن‌کلامید

غلامحسین رنجبر عمرانی\*<sup>۱</sup>، امید بازرگان لاری<sup>۲</sup>، علیرضا مهدیزاده<sup>۳</sup>، نجف زارع<sup>۴</sup>، نیکا سعادت<sup>۵</sup>

### چکیده

**مقدمه:** دیابت شایع‌ترین علت نارسایی کلیه، نابینایی، آمپوتاسیون غیرتروماتیک و نوروپاتی است. هموسیستین یک اسید آمینه سولفور می‌باشد که رابطه نزدیکی با اسید آمینه متیونین و سیستین دارد. تبدیل متیونین به هموسیستین و نهایتاً سیستین با آنزیم‌ها و کوآنزیم‌هایی انجام می‌شود که از جمله مهم‌ترین مواد شرکت‌کننده در این چرخه ویتامین‌های B<sub>6</sub> و B<sub>12</sub> و فولات می‌باشد. اثر متفورمین بر غلظت پلاسمایی هموسیستین از طریق کاهش غلظت ویتامین B<sub>12</sub> قبلاً در بیماران تیپ ۲ دیابت قندی مطرح گردیده بوده است.

**روش‌ها:** مطالعه حاضر مطالعه‌ای آینده‌نگر و تجربی-مداخله‌ای به شکل کارآزمایی بالینی<sup>۶</sup>، در ۷۶ بیمار مبتلا به دیابت قندی نوع دوم در شیراز می‌باشد. بیماران به دو گروه ۳۸ نفره تقسیم گردیده؛ در گروه اول از داروی متفورمین با دوز ۲۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم در روز و در گروه دوم از داروی گلی‌بن‌کلامید با دوز ۵ تا ۲۰ میلی گرم در روز استفاده شد و حداقل زمان پیگیری شش ماه بود. در این مطالعه از Hb و MCV بعنوان نشانگرهای کم‌خونی مگالوبلاستیک برای تعقیب وضعیت ویتامین B<sub>12</sub> و فولات استفاده شد. اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی هموسیستین ناشتا، HbA<sub>1c</sub> و قند خون در ابتدا، ۳ و ۶ ماه بعد انجام گرفت.

**یافته‌ها:** تفاوت معناداری در سن، جنس، وزن، قد و نمایه توده بدنی (BMI) و میزان عوامل سرمی در آغاز مطالعه در دو گروه مشابه بود. افزایش میزان هموسیستین در بازه سه و شش ماهه پس از شروع درمان در مقایسه با آغاز درمان در گروه متفورمین نشان دهنده افزایش قابل ملاحظه آماری می‌باشد. (P=۰/۰۰۳). در پیگیری شش‌ماهه در گروه متفورمین میانگین سطح پلاسمایی هموسیستین برابر ۰/۵۸ ± ۱۰/۹۸ و در گروه گلی‌بن‌کلامید برابر ۰/۸۸ ± ۱۰ بود.

**نتیجه‌گیری:** متفورمین باعث افزایش سطح هموسیستین پلاسمایی می‌گردد گرچه این اثر اندک است ولی قابل ملاحظه می‌باشد. مقدار زیادی از متفورمین در دیواره معده و روده جمع شده و باعث سوء جذب ویتامین B<sub>12</sub> می‌گردد. بنابراین منطقی است این‌گونه فرض کنیم که ۶ ماه درمان با متفورمین که باعث سوء جذب ویتامین B<sub>12</sub> می‌گردد ممکن است باعث افزایش سطح هموسیستین پلاسمایی شود. در مطالعه ما درصد افزایش هموسیستین ۷/۵۴ درصد بوده است که شاید علت افزایش بیشتر

۱- استاد بیماری‌های غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- دستیار تخصصی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- محقق، مرکز پیوند کبد ایران، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۴- استادیار گروه آمار حیاتی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۵- محقق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

<sup>6</sup> Clinical trial

\*نشانی: شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم؛ تلفن: ۰۹۱۷۱۱۱۴۱۲۷-۰۹۱۷۱۱۱۴۲۷؛ نامبر: ۰۶۲۸۱۴۳۷-۰۷۱۱؛ پست الکترونیک:

o-bazargan@yahoo.com

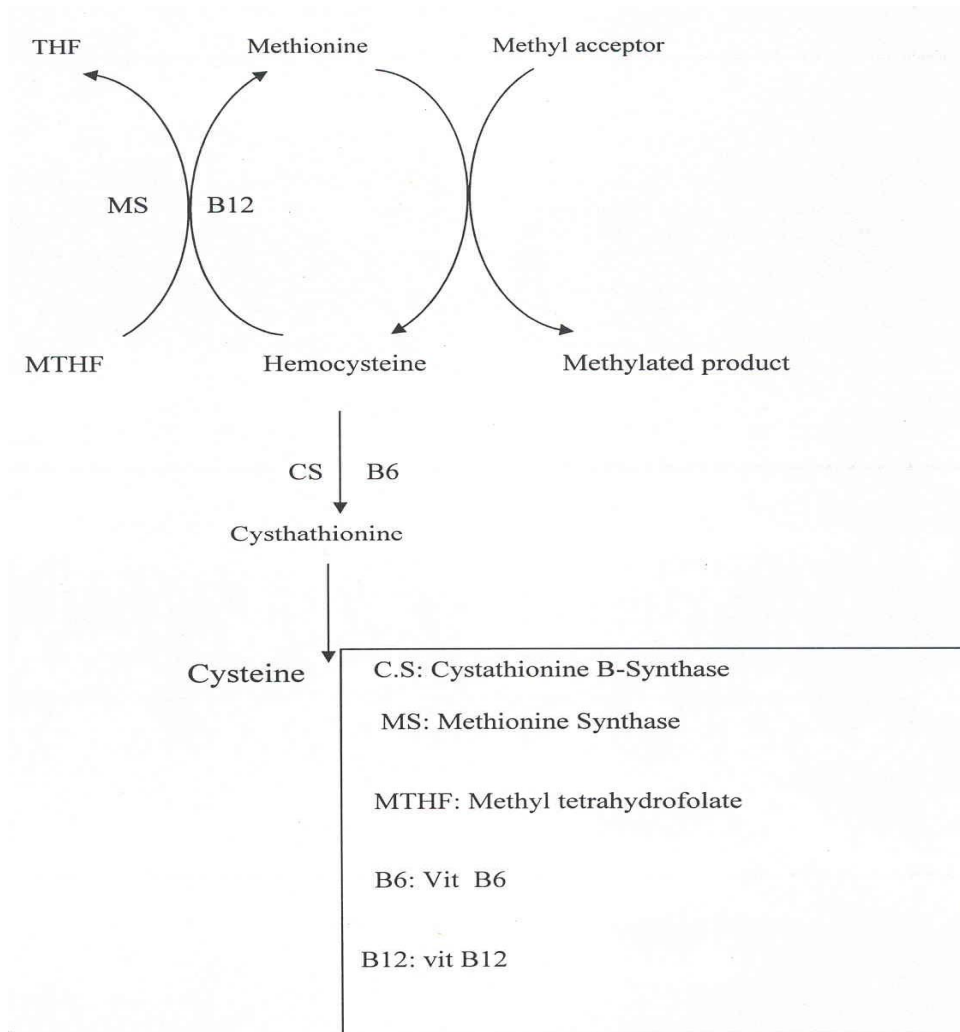
در مطالعه حاضر در مقایسه با سایر مطالعات، طول مدت بیشتر دریافت متفورمین بوده است. افزایش هموسیستین سرم ممکن است عوارضی بر روی عروق ایجاد کند که نیاز به مطالعه آینده نگر دارد.

واژگان کلیدی: دیابت قندی، هموسیستین، متفورمین، گلی بن کلامید

## مقدمه

دیابت شایع ترین علت نارسایی کلیه، نایبایی، آمپوتاسیون غیرتروماتیک و نوروپاتی است [ ۱]. هم اینک بیش از ۴ میلیون نفر در ایران به این بیماری مبتلا هستند و به پیش بینی سازمان بهداشت جهانی این تعداد در سال ۲۰۲۵ میلادی به بیش از ۵ میلیون نفر خواهد رسید [۲].

عوارض قلبی عروقی شایع ترین علت مرگ و میر را در این بیماران تشکیل می دهد، به گونه ای که شیوع این عوارض در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تا چهار برابر افراد عادی ذکر شده است [۳]. همچنین سن بروز پایین تر و پیش آگهی بدتری برای این عوارض در بیماران مبتلا به دیابت مشاهده می شود [۴]. هموسیستین یک اسید آمینه سولفورده می باشد که رابطه نزدیکی با اسید آمینه متیونین و سیستئین دارد (شکل ۱).



شکل ۱- متابولیسم متیونین - هموسیستین

فولات شایعترین علت افزایش سطح سرمی هموسیستین می باشد [۱۵]. ضمن آن که مصرف سیگار، قهوه، الکل و کافین باعث افزایش سطح پلاسمایی هموسیستین می شود در حالی که تمرینات ورزشی از غلظت آن می کاهد [۱۶] همچنین برخی از داروها روی سطح سرمی هموسیستین اثر دارند.

**متفورمین:** از گروه بی گوانیدهاست و با سازوکار ناشناخته ای تولید گلوکز را در کبد کاهش می دهد، این دارو باعث کاهش قند خون ناشتا، کاهش سطح انسولین، مقدار چربی و وزن بیماران می شود. دوز آن جهت بیماران روزانه ۲۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم می باشد.

با پیگیری دقیق قند خون بیمار به خاطر اثرات جانبی این دارو بر دستگاه گوارش، افزایش دوز هر ۲ تا ۳ هفته یکبار انجام می گیرد.

کنتراندیکاسیون های تجویز دارو عبارتند از: سرم کراتینین بیش از ۱/۵mg/de در مردان و ۱/۴ mg/de در زنان، هر نوع اسیدوز نارسایی قلبی و هیپوکسمی شدید. همچنین در بیماران به شدت بدحال، بیمارانی که قادر به غذا خوردن نیستند و کسانی که مواد حاجب رادیوگرافیک دریافت می کنند؛ این دارو باید قطع گردد. متابولیسم این دارو عمدتاً در کبد انجام می شود بنابراین تجویز آن در بیماران کبدی و یا در الکلیسم ممنوع است [۱۷].

اثر متفورمین بر غلظت سرمی هموسیستین از طریق کاهش غلظت ویتامین B<sub>12</sub> قبلاً در بیماران تیپ ۲ دیابت قندی مطرح گردیده بوده است [۱۸].

متفورمین با فولیک اسید و ویتامین B<sub>12</sub> همچنین Dehydroepiandrosterone (DHEA) و مینزیوم تداخل اثر دارد. در مواردی که سوء هاضمه وجود نداشته باشد، برای جلوگیری از کاهش دوز دارو به واسطه مصرف غذا، توصیه می گردد متفورمین ۱ ساعت قبل و یا ۲ ساعت پس از غذا مصرف شود [۱۹].

## روش ها

مطالعه حاضر مطالعه ای آینده نگر و تجربی - مداخله ای به شکل کارآزمایی بالینی، در جمعیت بیماران مبتلا به دیابت قندی نوع دوم در شیراز می باشد. روش انتخاب نمونه ها

این ماده اولین بار در سال ۱۹۳۲ توسط Butz و Vigneaud du توصیف گردید و در سال ۱۹۶۲ بوسیله Carson و Neil برای اولین بار ارتباط افزایش سطح سرمی آن با بیماری در انسان کشف گردید. در سال ۱۹۶۹ McCully پاتولوژی عروق را در رابطه با افزایش سطح سرمی هموسیستین به صورت تکثیر سلول های صاف جدار عروق، تنگی پیشرونده و تغییرات هموستاتیک توصیف کرد و ارتباط میان آترواسکلروز زودرس و هموسیستینمی را بیان نمود.

هرچند ارتباط ضعیفی میان شدت بیماری عروق کرونر و سطح هموسیستین پلازما دیده شده است اما میزان مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی عروقی به شدت به غلظت بالای این ماده وابسته است [۵].

برخی مطالعات در بررسی تأثیر غلظت این ماده بر بروز پدیده آترواسکلروز، آن را عامل مستقل برشمرده اند، [۶] ضمن آن که افزایش بروز پدیده آترواسکلروز در همراهی هموسیستینمی و سیگار، کلسترول و پرفشاری خون نیز مشاهده شده است [۷].

غلظت بالای هموسیستین علاوه بر افزایش شانس مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی - عروقی در افزایش بروز عوارض نظیر ناتوانی جنسی در مردان [۸]، آلزایمر (نسیان) [۹]، پوکی استخوان [۱۰]، ترومبوز عروقی [۱۱] و مقاومت به انسولین [۱۲] نیز نقش دارد.

تبدیل متیونین به هموسیستین و نهایتاً سیستین با آنزیم ها و کوآنزیم هایی انجام می شود که از جمله مهم ترین مواد شرکت کننده در این چرخه ویتامین های B<sub>6</sub> و B<sub>12</sub> و فولات می باشند.

عوامل مختلفی بر روی سطح پلاسمایی هموسیستین تأثیر دارند از آن جمله می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- سطح سرمی هموسیستین در مردان بیشتر از زنان است و با افزایش سن، همچنین پس از یائسگی با سرعت بیشتر در زنان نسبت به مردان زیاد می شود [۱۳]. عوامل نژادی و وراثتی که باعث نقص آنزیمی در چرخه سیستین می شوند بر غلظت سرمی هموسیستین تأثیر دارند [۱۴]. مقدار دریافت ویتامین B<sub>6</sub> و B<sub>12</sub> و فولات با سطح سرمی هموسیستین نسبت معکوس دارد و کمبود ویتامین B<sub>12</sub> و

روش ساده تصادفی و معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم استفاده از داروهای تأثیرگذار روی سطح سرمی هموسیتین، عدم استفاده از درمان دارویی مشابه در کنترل قند خون پیش از شروع آزمون، عدم مصرف سیگار، قهوه، هورمون‌های جنسی و ویتامین B6, B12 و فولات و عدم وجود سابقه بیماری‌های کبدی یا کلیوی. معیارهای

جدول ۱- مقایسه مشخصات عمومی و آزمایش‌های اولیه در دو گروه مصرف کننده داروی متفورمین و داروی گلی بن کلامید

گروه متفورمین	گروه گلی بن کلامید	
۵۴/۷۴±۸/۴۴	۵۵/۹۲±۶/۳۴	سن (میانگین±انحراف معیار)
۰/۷۲	۰/۶۵	جنس (نسبت مرد به زن)
۷۷/۳۹±۹/۲۹	۷۵/۲۲±۸/۶۹	وزن (میانگین±انحراف معیار)
۱۶۲/۴۹±۸/۴۴	۱۶۲/۱۲±۶/۷۷	قد (میانگین±انحراف معیار)
۲۹/۲۵±۱/۹۴	۲۸/۵۹±۲/۶۰	نشانگر جرم بدن <i>BMI</i> (میانگین±انحراف معیار)
۲۲۲/۹۵±۲۵/۱۳	۲۱۵/۴۴±۲۸/۹۹	قند خون ناشتا
۱۳/۸±۱/۱۴	۱۲/۲±۲/۳۲	همو گلوبولین
۸۸/۴۲±۱/۳۶	۹۱/۲۳±۲/۴۴	میانگین حجم سلولهای سرخ ( <i>MCV</i> )
۱/۱۶±۰/۱۷	۱/۱۲±۰/۱۶	کراتینین سرم
۱۴/۵۷±۵/۸۵	۱۵/۴۷±۳/۹۹	<i>AST</i>
۱۵/۱۶±۴/۷۴	۱۴/۳۱±۵/۸۰	<i>ALT</i>
۹/۴۲±۰/۷۹	۹/۲۸±۰/۹۹	سطح همو گلوبولین <i>A<sub>1C</sub></i>
۱۰/۲۱±۰/۷۹	۹/۹۱±۰/۷۶	سطح هموسیتین ناشتا

جدول ۲- مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی در دو گروه مورد مطالعه در آغاز مطالعه، ۳ و ۶ ماه

	گروه متفورمین			گروه گلی بن کلامید		
	در آغاز مطالعه	۳ ماه	۶ ماه	در آغاز مطالعه	۳ ماه	۶ ماه
همو گلوبولین	۱۳/۸±۱/۱۴	۱۳/۹±۱/۱۳	۱۳/۹±۱/۱۲	۱۲/۲±۲/۳۲	۱۲/۲±۲/۲	۱۲/۳±۲/۳
میانگین حجم سلولهای سرخ ( <i>MCV</i> )	۸۸/۴۲±۱/۳۶	۸۸/۴۰±۱/۳۵	۸۸/۳۸±۱/۳۷	۹۱/۲۳±۲/۴۴	۹۱/۳۶±۲/۵۱	۹۲/۱±۲/۴۳
سطح همو گلوبولین <i>A<sub>1C</sub></i>	۹/۴۲±۰/۷۹	۷/۹۷±۰/۵۹	۶/۷۹±۰/۱۸	۹/۲۸±۰/۹۹	۸/۰۶±۰/۵۹	۱۶/۷۹±۰/۱۶
سطح هموسیتین ناشتا	۱۰/۲۱±۰/۷۹	۱۰/۷۱±۰/۷۱	۱۰/۹۸±۰/۵۸	۹/۹۱±۰/۷۶	۱۰/۳۰±۱/۲۶	۱۰±۰/۸۸

جدول ۳- میانگین سطح سرمی هموسیستین با در نظر گرفتن جنس و دوز دریافتی داروی متفورمین

۶ ماه	۳ ماه	آغاز مطالعه	جنس	دوز متفورمین
۱۰/۹±۰/۵۱	۱۰/۹۱±۰/۶۱	۱۰/۳۱±۰/۶۹	مرد	
۱۱/۰۲±۰/۶۳	۱۰/۵۷±۰/۷۶	۱۰/۱۳±۰/۸۷	زن	
۱۰/۸۸±۱/۲۳	۱۰/۸۲±۱/۱۴	۹/۸۳±۰/۳۳	۵۰۰	
۱۰/۹۲±۰/۴۵	۱۰/۸۹±۰/۸۴	۱۰/۳۴±۰/۴۴	۱۰۰۰	
۱۱/۵۰±۰/۵۹	۱۰/۸±۰/۶۸	۹/۸۸±۰/۵۷	۱۵۰۰	
۱۰/۹۲±۰/۵	۱۰/۶۶±۰/۶۹	۱۰/۲۸±۰/۸۹	۲۰۰۰	

HbA<sub>1c</sub> بود. در سه و شش ماه پس از شروع درمان، مجدداً غلظت سرمی هموسیستین اندازه‌گیری گردید (جدول ۲). نتایج به کمک نرم‌افزار آماری SPSS ver11/5 مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی روابط موجود از تست Pearson و در مقایسه دو گروه از آزمون‌های آماری t زوج و student t بهره بردیم. P-value کمتر از ۰/۰۵ معنا دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

مشخصات عمومی دو گروه در جدول ۱ آمده است، همچنان‌که مشاهده می‌شود تفاوت معناداری در سن، جنس، وزن، قد و BMI در دو گروه وجود ندارد.

میزان عوامل سرمی در آغاز مطالعه در دو گروه مشابه است. هیچ‌یک از بیماران به علت مرگ یا بروز عوارض جدید که نیاز به اضافه‌کردن داروهای تأثیرگذار روی سطح سرمی هموسیستین داشته باشد از مطالعه در حین پیگیری خارج نشده و فقط ۴ مورد به علت عدم مراجعه مجدد از مطالعه خارج گردیدند.

درباره رژیم غذایی توصیه‌های مشابه به هر دو گروه از نظر میزان مصرف چربی، پروتئین و کربوهیدرات‌ها انجام شد.

در گروه مصرف‌کننده متفورمین میانگین سنی برابر ۸/۴۴±۵۴/۷۴ با دامنه (۷۲-۴۰) سال بود و در گروه مصرف‌کننده گلی‌بن‌کلامید میانگین سنی ۶/۳۴±۵۵/۹۲ با دامنه (۶۹-۴۳) سال بوده است، ضمن آن‌که میانگین قد، وزن و نشانگر جرم بدن در هر دو گروه مشابه بوده است و هیچ تفاوت آماری بین دو گروه وجود ندارد.

خروج از مطالعه شامل: عدم تحمل دارو، عدم مراجعه جهت پیگیری، عدم رضایت بیمار و از میان رفتن شرایط ورود به مطالعه در هر مرحله از انجام پژوهش بوده است. از مجموع ۸۰ بیمار، ۷۶ بیمار تا انتهای مطالعه برای مدت ۶ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند.

مشخصات عمومی بیماران شامل: سن، جنس، قد، وزن، نمایه توده بدنی (BMI) ثبت گردید؛ سپس با روش تصادفی نمونه‌ها را به دو گروه ۳۸ نفره تقسیم کردیم که مشخصات دموگرافیک دو گروه هیچ تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد (جدول ۱).

پیش از آغاز مصرف دارو، بیماران به لحاظ عدم وجود کتیراندیکاسیون آغاز درمان با متفورمین، مورد آزمایش کبدی و کلیوی قرار گرفتند و سطح پایه‌ای هموسیستین در آنها اندازه‌گیری گردید (جدول ۱).

در این مطالعه از Hb و MCV به‌عنوان نشانگرهای کم‌خونی مگالوبلاستیک برای تعقیب وضعیت ویتامین B<sub>12</sub> و فولات استفاده شد. اندازه‌گیری غلظت سرمی هموسیستین ناشتا، HbA<sub>1c</sub> و قند خون انجام گرفت. همچنین بیماران در سه ماهه اول هر ۲ هفته یکبار و سپس هر ۴ هفته یکبار مورد معاینه بالینی قرار گرفتند. اندازه‌گیری قند خون ناشتا برای کنترل دقیق آن در گروه متفورمین با دوز آغازین ۵۰۰ میلی‌گرم در روز آغاز شد و با هدف کنترل قند خون در تمام طول مطالعه در جهت نگهداری HbA<sub>1c</sub> < ۷٪ با افزایش دوز دارو تا سقف ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز انجام گرفت. در گروه دوم از داروی گلی‌بن‌کلامید با دوز ۵ تا ۲۰ میلی‌گرم استفاده شد، ضمن آن‌که هدف در هر دو گروه کنترل میزان قند خون و

پس از شش ماه تفاوت معنا داری مشاهده می شود  
( $P=0/001$ ).

ارتباط آماری ضعیف میان دوز داروی متفورمین مصرف شده و میزان هموسیستین سرمی قابل ملاحظه است  
( $P=0/041$ )

اثر جنس در این مطالعه بر روی سطح سرمی هموسیستین در پیگیری های مختلف از لحاظ آماری معنا دار نمیباشد  
( $P=0/2$ ) (جدول ۱).

ضمن آن که با افزایش سن با آنکه افزایش بیشتری در غلظت سرمی هموسیستین دیده می شود؛ لیکن به لحاظ آماری این اثر نیز قابل چشم پوشی است ( $P=0/07$ ).

### بحث

متفورمین باعث افزایش سطح هموسیستین سرم می گردد ولی این اثر اندک است. مقدار زیادی از متفورمین در دیواره معده و روده جمع می گردد و باعث سوء جذب ویتامین B12 می گردد [۱۸]. بررسی وضعیت ویتامین B12 بوسیله اندازه گیری هموگلوبین و MCV می تواند گمراه کننده باشد و قادر به نشان دادن سطح درون سلولی طبیعی ویتامین B12 نیست [۱۹]. از آنجایی که ویتامین B12 برای متابولیسم هموسیستین ضروری است؛ افزایش سطح هموسیستین سرم حساسیت زیادی برای تشخیص کمبود بافتی ویتامین B12 دارد. تخمین زده می شود که ۱۰-۵ درصد کل بیماران با علائم کاهش ویتامین B12، دارای سطح طبیعی یا بالای ویتامین B12 باشند.

مقدار کل ذخیره ویتامین B12 بدن حدود ۳-۲ میلی گرم تخمین زده می شود. ۰/۱ درصد از این مقدار روزانه از دست می رود که در نتیجه طول عمر ویتامین B12 در بدن ۱۳۶۰-۴۸۰ روز می باشد. ذخیره ویتامین B12 تا حدی بوسیله غذا و قسمتی نیز توسط باز جذب ویتامین B12 دفع شده به درون صفرا می باشد.

سوء جذب می تواند باعث کاهش ویتامین B12 در مدت تقریباً کوتاهی شود (۳-۱ سال) بنابراین منطقی است این گونه فرض کنیم که یکسال درمان با متفورمین که باعث

در ابتدای مطالعه میانگین قندخون ناشتا در گروه متفورمین  $125/13 \pm 22/95$ ، میزان کراتینین سرم  $0/17 \pm 1/16$  و میزان HbA<sub>1c</sub> برابر  $0/79 \pm 9/42$  بوده است. میزان قند خون ناشتا در گروه گلی بن کلامید برابر  $215/44 \pm 21/99$ ، میزان کراتینین سرم در این گروه برابر  $0/16 \pm 1/12$  و میزان HbA<sub>1c</sub> برابر  $0/99 \pm 9/28$  بوده است (جدول ۱).

میزان هموسیستین اندازه گیری شده در بدو ورود به مطالعه در گروه متفورمین  $0/79 \pm 10/21$  و در گروه گلی بن کلامید  $0/76 \pm 9/91$  بود که تفاوت معناداری را نشان نمی دهد ( $P=0/06$ ).

در پیگیری سه ماهه میانگین میزان هموسیستین سرم در گروه متفورمین  $0/71 \pm 10/71$  و در گروه گلی بن کلامید  $1/26 \pm 10/30$  بوده است.

افزایش میزان هموسیستین در بازه سه ماهه پس از شروع درمان در مقایسه با آغاز درمان در گروه متفورمین نشان دهنده افزایش قابل ملاحظه آماری می باشد ( $P=0/003$ ) ضمن آن که در گروه گلی بن کلامید میزان تفاوت در بازه سه ماهه اول درمان به لحاظ آماری معنی دار نیست ( $P=0/04$ ). در پایان سه ماهه اول میزان افزایش هموسیستین سرم در گروه متفورمین در مقایسه با افزایش آن در گروه گلی بن کلامید چشمگیر نمی باشد ( $P=0/84$ ). همچنین در این دوره افزایش MCV از سطح پایه در ابتدای مطالعه قابل ملاحظه نیست ( $P=0/73$ ).

ارتباطی بین دوز داروی متفورمین و افزایش هموسیستین در پی گیری سه ماهه مشاهده نمی شود ( $P=0/064$ ) (جدول ۳).

در پیگیری شش ماهه در گروه متفورمین میانگین سطح سرمی هموسیستین برابر  $0/58 \pm 10/98$  و در گروه گلی بن کلامید برابر  $0/88 \pm 10$  می باشد. افزایش میزان سطح هموسیستین در گروه متفورمین در این زمان نسبت به مقدار پایه آن در شروع مطالعه تفاوت معنادار آماری نشان می دهد ( $P=0/001$ ) و در گروه دریافت کننده گلی بن کلامید نسبت به سطح آغازین آن تفاوت معنادار آماری نشان نمی دهد ( $P=0/6$ ). در مقایسه سطح پلاسمایی هموسیستین در گروه متفورمین نسبت به گلی بن کلامید

هموسیستین در دو جنس یکسان بوده است و افزایش سطح پلاسمایی هموسیستین رابطه معناداری با دوز متفورمین نداشت. نتایج این مطالعه شبیه مطالعه کنونی بود و نتایج در زن و مرد و دوز نیز شبیه مطالعه حاضر بوده است.

در مطالعه Vribicova که اثر متفورمین را پس از ۴ هفته درمان با دوز روزانه ۱۰۰۰ mg بر روی هموسیستین سرم بررسی کرده بود، مشخص گردید که مقدار هموسیستین به مقدار زیادی افزایش می یابد که علت تفاوت نتایج در این مطالعه با مطالعه کنونی دو مسأله می تواند باشد:

۱- در این مطالعه Fasting serum homocysteine ارزیابی نگردیده بود و بجای آن Serum homocysteine غیر ناشتا چک شده بود که هموسیستین را بالاتر نشان می دهد.

۲- وجود تعدادی از افراد هتروزیگوت از بابت (Methyl tetrahydrofolate reductase) MTHFR باعث افزایش بیشتر هموسیستین می گردد البته باید توجه داشت که بیماران هموزیگوت از بابت MTHFR در ابتدای مطالعه دارای هموسیستین بالا می باشند ولی هموسیستین این افراد تغییرات زیادی پس از مصرف داروهای مؤثر در افزایش هموسیستین نمی کند.

### نتیجه گیری

درمان دیابت تیپ ۲ با متفورمین و با دوز ۲۰۰۰-۵۰۰ mg در روز به مدت ۶ ماه، باعث افزایش در سطح پلاسمایی هموسیستین می گردد.

این مسأله نیاز به مطالعات بیشتری دارد لذا پیشنهاد ما در این مطالعه برای مطالعات بعدی این است که علاوه بر افزایش مقدار متفورمین و طول مدت مطالعه به حداقل یکسال، مقادیر ویتامین های B6, B12 و فولیک اسید نیز اندازه گیری شود. همچنین تأثیر افزایش هموسیستین بر عروق بررسی گردد. با توجه به این که از طرفی متفورمین باعث کاهش مقاومت به انسولین و از طرف دیگر باعث افزایش سطح هموسیستین می گردد؛ اثر جبرانی این دو مسأله نیز باید مورد مطالعه قرار گیرد.

سوء جذب ویتامین B12 می گردد؛ ممکن است باعث افزایش سطح هموسیستین سرم نیز بشود.

Defronzo و همکارانش دریافتند که ۶ ماه درمان با متفورمین با دوز روزانه ۲۵۵۰ میلی گرم باعث کاهش ویتامین B12 تا ۳۰ درصد می گردد. علاوه بر این سوء جذب ویتامین B12 می تواند پس از ۱۰ روز درمان با دوز روزانه ۳ گرم متفورمین ایجاد گردد.

افزایش قابل چشم پوشی به لحاظ آماری سطح هموسیستین سرم می تواند به این مسأله مربوط باشد که سطح هموسیستین سرم قاعدتاً تفاوت زیادی بین افراد با سطح متوسط یا بالای ویتامین B12 نمی کند ولی اگر سطح ویتامین B12 سرم به زیر ۳۰۰ pg/dl کاهش یابد؛ سطح پلاسمایی هموسیستین افزایش قابل ملاحظه ای می یابد. بنابراین اگر بیماران در این مطالعه سطح متوسط تا بالای ویتامین B12 در سرم قبل از آغاز درمان با متفورمین داشته باشند یک کاهش حدود ۳۰ درصد در مقدار ویتامین B12 سرم باعث افزایش سطح هموسیستین به بیش از ۲ μmol- ۱ نخواهد شد [۱۶].

در مقایسه این مطالعه با مطالعه Wulffele که اثر متفورمین را پس از ۱۶ هفته درمان بر روی ۳۹۰ بیمار دیابتی تیپ ۲ بررسی کرد و بیماران دچار ۴٪ افزایش هموسیستین سرم گردیدند. در مطالعه ما درصد افزایش هموسیستین ۷/۵۴٪ بود که شاید علت افزایش بیشتر در مطالعه حاضر طول مدت بیشتر دریافت متفورمین بوده است. از طرفی در مطالعه Carlsen پس از ۱۲ هفته درمان با متفورمین و لواستاتین مقدار هموسیستین سرم به مقدار ۱۳/۸٪ افزایش پیدا کرد که شاید علت این افزایش وجود لواستاتین بوده است که همزمان با متفورمین باعث افزایش بیشتر در مقدار هموسیستین سرم می گردد؛ از طرفی شاید نوع جمعیت مورد مطالعه در مقایسه با مطالعه حاضر متفاوت بوده است. مطالعه ای که توسط Hoogeven و همکارانش که بر روی ۴۰ بیمار دیابتی تیپ ۲ صورت گرفت نشان داد بیمارانی که متفورمین را به مقدار ۲۵۵۰-۵۰۰ میلی گرم برای حداقل ۶ ماه دریافت کردند؛ دچار افزایش سطح پلاسمایی هموسیستین گردیدند. همچنین افزایش سطح پلاسمایی

## مآخذ

۱. محمد حسن باستان حق، باقر لاریجانی، علیرضا خلیلی فر، بررسی همخوانی نوارهای سنجش قند خون بتا چک با روش استاندارد: مجله دیابت و لیپید ایران، ۱۳۸۲؛ دوره ۳ (شماره ۱): ۳۱.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
3. Nygard O, et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine* 1999; 246: 425-457.
4. Carlsen SM, et al. Metformin increase total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997 Oct;57(6):521-7.
5. Cline GW et al: Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 240.
6. Harris MI et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adult. The third national health and nutrition examination survey 1988-94. *Diabetes Care* 1998; 21: 518.
7. Wulffele MG et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine* 2003; 254: 455.
8. Seshadri S et al. Plasma homocysteine as risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2002; 350(20): 2033-41.
9. Joyce BJ et al. Homocysteine Levels and the Risk of Osteoporotic Fracture. *New Engl J Med* 2004; 3446: 476-83.
10. Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *Journal of Internal Medicine* 1998; 244(2): 169-74.
11. De Longeril M, et al. Lipid lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999; 353: 209-10.
12. Naurath HJ. effect of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplement in elderly people with normal serum vitamin concentration. *Lancet* 346 1995 Pages:85-89
13. Nygard O, et al. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution, the hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263-70.
14. Huagsma CJ, et al. Influence of sulfasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 79-84.
15. Wouters M, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Euk J Clin Inves* 1995; 25: 801-5.
16. Hooegeveen EK, et al. Does metformin increase the serum total homocysteine level in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Journal of Internal Medicine* 1997; 242: 389-394.
17. Alvin C, et al. Harrison's principle of internal medicine, 2001; 2: 2132, 15<sup>th</sup> edition.
18. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755-72.
19. Defronzo RA. Goodman Am and the multicenter metformin study group. Efficacy of metformine in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.