

بررسی اثر مقایسه‌ای لواستاتین و ژمفیروزیل بر روی سطح HDL-C بیماران دیابتی نوع ۲

فرزاد نجفی پور*^۱، مه‌ری عبدالله کوخی^۲، کاظم قدوسی^۳، معصومه زارعی‌زاده^۴

چکیده

مقدمه: دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیک انسان است. دیابت نوع ۲ ترکیبی متغیر از مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین است که منجر به اختلال در لیپیدهای پلاسما و غلظت لیپوپروتئین‌ها می‌گردد. دیس‌لیپیدمی از سایر عوامل خطر اصلی قلبی-عروقی است در ایجاد بیماری شریان کرونر اهمیت بیشتری دارد. در اکثر موارد شایع‌ترین الگوی دیس‌لیپیدمی در افراد دیابتی به صورت تری‌گلیسرید (TG) بالا و HDL-C پایین گزارش شده است. سطح پایین HDL-C در افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی تأثیر زیادی دارد؛ به این علت این بررسی برای یافتن داروی مؤثرتر جهت افزایش HDL-C انجام گرفته است.

روش‌ها: در این بررسی ۴۰ بیمار (۱۳ مرد-۲۷ زن) دیابتی نوع دو به‌روش Cross over تحت درمان دو داروی ژمفیروزیل و لواستاتین بطور جداگانه به مدت دو ماه قرار گرفتند و HDL-C قبل و بعد از مصرف دارو‌ها اندازه‌گیری شد. در تمامی بیماران مقادیر قند خون، کلسترول تام (TC) و TG قبل و بعد از درمان در حد طبیعی بودند و همچنین بیماران در طول درمان رژیم غذایی خود را تغییر ندادند. یافته‌های آزمایشگاهی جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل گردید و رابطه میزان افزایش HDL-C و کاهش TC با مصرف لواستاتین و ژمفیروزیل مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین HDL-C و TC قبل از مصرف دارو به ترتیب ۳۶/۵ mg/dl و ۱۷۴/۵۶ mg/dl بود. میانگین HDL-C و TC بعد از مصرف لواستاتین به ترتیب ۴۳/۳۰ mg/dl و ۱۵۰/۴۴ mg/dl بود. میانگین HDL-C و TC بعد از مصرف ژمفیروزیل به ترتیب ۴۳/۳۳ mg/dl و ۱۴۶/۳۶ mg/dl بود. لواستاتین باعث افزایش ۱۸/۵۴٪ در HDL-C و کاهش ۱۳/۸۲٪ در TC شده و ژمفیروزیل نیز باعث افزایش ۱۸/۶۲٪ در HDL-C و کاهش ۱۶/۰۵٪ در TC شده است.

نتیجه‌گیری: تفاوتی بین اثر لواستاتین و ژمفیروزیل بر روی افزایش HDL-C مشاهده نشد ($P=0/449$)؛ همچنین تفاوتی بین اثر لواستاتین و ژمفیروزیل بر روی کاهش TC نیز مشاهده نشده است ($P=0/992$). میزان افزایش HDL-C بعد از مصرف لواستاتین با جنسیت ارتباط داشت به طوری که باعث افزایش HDL-C به میزان بیشتر در زنان شده بود ($p=0/006$)؛ همچنین میزان افزایش HDL-C بعد از مصرف ژمفیروزیل با جنسیت ارتباط داشت ($p=0/035$) به طوری که در زنان باعث افزایش بیشتری شده بود.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، لواستاتین، ژمفیروزیل، لیپو پروتئین با دانسیته بالا

۱- استادیار بیماری‌های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- استادیار بیماری‌های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران

۴- رزیدنت زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

* **نشانی:** تبریز، بیمارستان سینا، بخش غدد درون‌ریز و متابولیسم، تلفن: ۵۴۲۲۸۶۱؛ شماره: ۵۴۱۲۱۵۱؛ پست الکترونیک:

najafipourf@tbzmed.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع ۲، شایع ترین شکل دیابت است [۱]. بیماری های قلبی - عروقی یکی از عوارض ماکرو واسکولار دیابت هستند و در افراد دیابتی نوع ۲ شیوع بسیار زیادی دارند، هم چنین شایع ترین علت مرگ و میر در این بیماران به شمار می روند [۲ و ۳]. یکی از عوارض خطر ساز بیماری های قلبی - عروقی در افراد دیابتی دیس لیپیدمی می باشد. شایع ترین شکل دیس لیپیدمی در بیماران دیابتی افزایش، تری گلیسیرید و کاهش HDL-C است [۴، ۵ و ۶]. HDL-C یک لیپوپروتئین با دانسیته بالاست و بر خلاف لیپوپروتئین های دیگر (LDL-C, VLDL, IDL-C) که آتروژن هستند، HDL-C خاصیت آنتی آتروژنی دارد و به عنوان یک شاخص قوی در بیماری های قلبی - عروقی نقش حفاظتی دارد. HDL-C، کلسترول را از سلول های کف آلود موجود در ضایعات آترو اسکلو تیک برداشت می کند و LDL-C را در مقابل تغییرات اکسید کننده محافظت می کند [۱].

لواستاتین یک داروی کاهنده لیپید از گروه مهار کننده های HMG - COA ردوکتاز می باشد. این گروه از داروها با مهار مرحله محدود به میزان بیوستنز کلسترول (تبدیل HMG-COA به موالونات) موجب افزایش سطوح گیرنده LDL-C در هپا توسیت ها و تشدید کلیرانس با واسطه گیرنده LDL-C کلسترول از جریان خون می شوند [۷-۹]. این دارو با دوز معمول خود کلسترول تام را به میزان ۳۰-۲۰٪ و LDL-C را به میزان ۳۲-۲۱٪ و TG را به میزان ۹-۶٪ کاهش می دهد و سطوح HDL-C را حدود ۸-۲٪ افزایش می دهد [۴].

ژمفیروزیل یک داروی کاهنده لیپید از گروه فیبرات ها می باشد. این گروه از دارو ها از طریق اثر محیطی سبب کاهش VLDL-C می شوند. درمان با این دارو TG را ۵۰-۳۰٪ کاهش داده و باعث افزایش HDL-C سرم حدود ۱۵-۵٪ می شود. اما سطح LDL-C را به اندازه استاتین ها نمی تواند پایین بیاورد، با این حال در بیماران دیابتیک می تواند مفید باشد زیرا ذرات LDL-C با خاصیت آتروژنی بالا را به ذرات شناور که خاصیت آتروژن کمتری دارند تبدیل می کند. [۳ و ۴ و ۱۱ و ۱۲] فیبرات ها طبق

مطالعه ای که بر روی ۲۵۳۱ بیمار دیابتی انجام گرفت باعث افزایش سطح HDL-C سرم به میزان ۶٪ و کاهش TG به میزان ۳۱٪ شده بود [۴]. با توجه به اینکه کاهش سطح HDL-C سرم یکی از عوامل خطر برای بیماری های قلبی - عروقی می باشد به همین علت در جهت افزایش سطح سرمی HDL-C علاوه بر اقداماتی نظیر رژیم غذایی، قطع سیگار، ورزش و کنترل قند خون، درمان دارویی نیز ضروری به نظر می رسد [۴ و ۶]. از داروهای شناخته شده، استاتین و فیبرات ها را می توان نام برد. این بررسی جهت مشخص کردن داروی مؤثر تر برای افزایش سطح HDL-C سرم انجام گرفته است.

روش ها

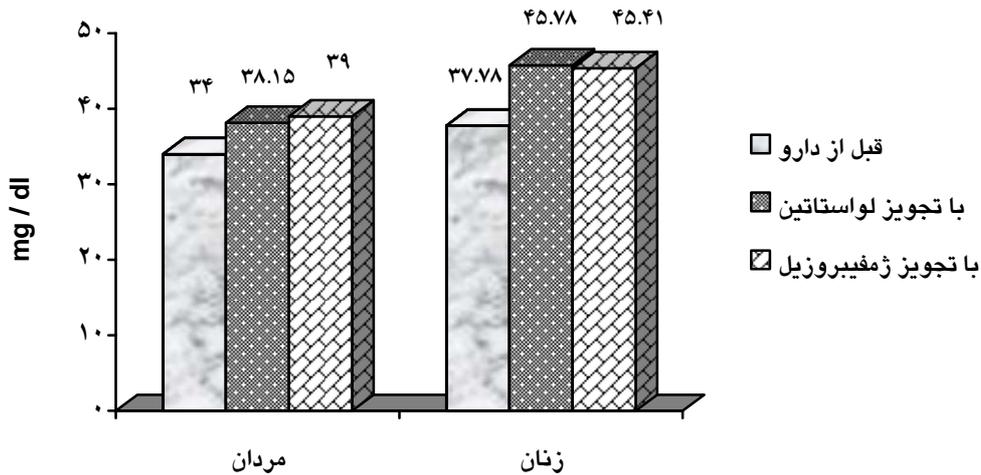
نوع مطالعه، تحقیقاتی - بالینی آینده نگر به صورت cross sectional بوده است. جامعه مورد مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان سینا از تاریخ ۸۲/۶ الی ۸۳/۴ جهت بررسی مقایسه ای اثر لواستاتین و ژمفیروزیل بر روی سطح HDL-C سرم در بیماران دیابتی نوع ۲ بوده است. ملاک انتخاب بیماران عدم استفاده از دو داروی ژمفیروزیل و لواستاتین بوده و همچنین این بیماران قند کنترل شده و TG و TC طبیعی داشتند و در طول درمان، رژیم غذایی خود را تغییر نداده بودند. در این افراد HDL-C بعد از ۲ ماه درمان با ژمفیروزیل اندازه گیری شد و بعد از ۱ ماه عدم مصرف دارو مجدداً HDL-C اندازه گیری شد و لواستاتین برای بیمار شروع شد و بعد از دو ماه HDL-C اندازه گرفته شد. داده های بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS¹¹ و آزمون های آماری Paired t-test, Independent sample t one way ANOVA و T-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته اند. سطح معنی داری در این مطالعه $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

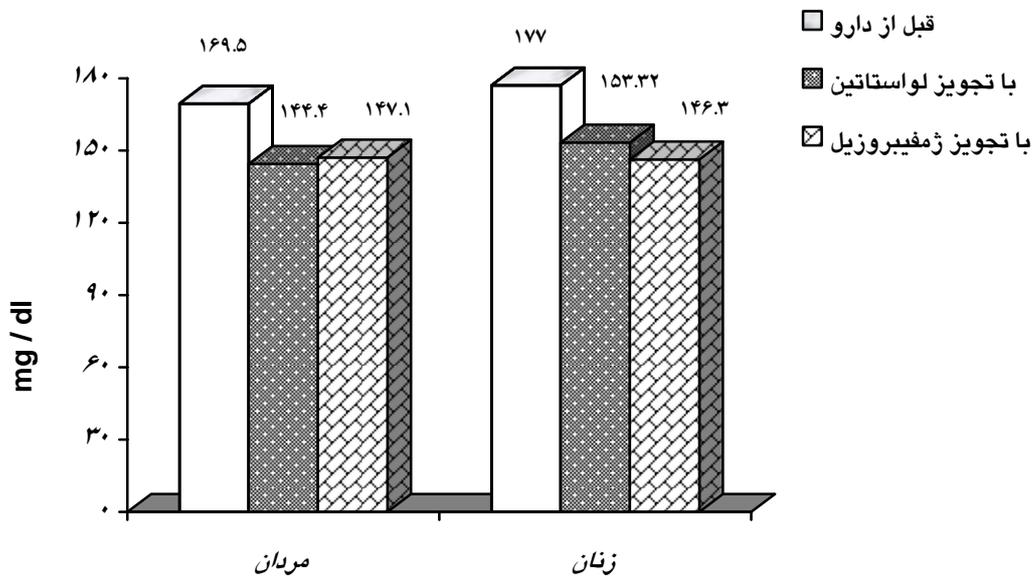
افراد انتخاب شده مجموعاً ۴۰ بیمار (۳۲/۵٪ مرد و ۶۷/۵٪ زن) بودند. میانگین HDL-C قبل از مصرف

TC قبل از مصرف دارو با جنسیت رابطه معنی داری نداشت ($P=۰/۴۵۸$). میانگین HDL بعد از مصرف لواستاتین، $۴۳/۳۰$ mg/dl بود. میانگین HDL-C بعد از مصرف لواستاتین به تفکیک جنس در مردان $۳۸/۱۵$ mg/dl و در زنان $۴۵/۷۸$ mg/dl بود (نمودار ۱).

دارو $۳۶/۵۵$ mg/dl بود. میانگین HDL-C قبل از مصرف دارو به تفکیک در مردها ۳۴ mg/dl و در زنان $۳۷/۷۸$ mg/dl بود ($P=۰/۰۲۱$) (نمودار ۱). میانگین TC قبل از مصرف دارو $۱۷۴/۵۶$ mg/dl بود. میانگین TC قبل از مصرف دارو به تفکیک در مردان $۱۶۹/۵$ mg/dl و در زنان ۱۷۷ mg/dl بود (نمودار ۲).



نمودار ۱- تغییرات HDL-C در مردان و زنان قبل و بعد از مصرف داروها



نمودار ۲- تغییرات TC در مردان و زنان قبل و بعد از مصرف داروها

انجام گرفت. این بررسی از دو جهت حائز اهمیت است. نخست آن که تمامی بیماران گروه کنترل خود بودند و عوامل مداخله گر کاملاً حذف شده بود و دوم آن که تجویز لواستاتین و ژمفیروزیل فقط جهت افزایش HDL-C صورت گرفت و شاخص‌های دیگر مانند TG و TC طبیعی بودند. نتایجی که از این بررسی به دست آمد به این صورت بود که لواستاتین، HDL-C سرم را به میزان ۱۸/۵۴٪ افزایش داده و کلسترول تام را نیز به میزان ۱۳/۸۲٪ کاهش داده است. در حالی که در مطالعات دیگر لواستاتین باعث افزایش CHDL-C سرم به میزان ۸-۲٪ و همچنین کاهش کلسترول تام به میزان ۳۰-۲۰٪ شده است. البته در برخی مطالعات میزان کاهش کلسترول تا ۴۰ درصد و افزایش-CHDL-C تا ۱۰-۵ درصد نیز ذکر شده بود [۲، ۹-۱۱]. در هیچ کدام از مطالعات انجام گرفته، لواستاتین جهت افزایش HDL-C سرم به عنوان خط اول درمانی به کار نرفته بود بلکه خط درمانی اول برای افزایش CHDL-C سرم را کنترل مناسب قند خون به علاوه استفاده از فیبرات‌ها (ژمفیروزیل) ذکر کرده بودند [۲، ۴، ۹، ۱۱].

نکته قابل توجه در این مطالعه ارتباط معنی دار بین افزایش HDL-C بعد از مصرف لواستاتین با جنسیت بود (P=۰/۰۰۶) در صورتی که در دیگر مطالعات رابطه جنسیت با میزان تأثیر این داروها بررسی نشده بود [۴، ۵، ۹، ۱۰].

در این مطالعه لواستاتین، HDL-C را در زنان به میزان ۲۱٪ و در مردان ۱۲/۲٪ افزایش داده است که نشان دهنده تأثیر بیشتر لواستاتین بر روی HDL-C سرم در زنان است. در مطالعه حاضر، ژمفیروزیل باعث افزایش HDL-C سرم به میزان ۱۸/۵۴٪ و کاهش کلسترول تام به میزان ۱۶/۰۵٪ شده است. مطالعات انجام گرفته دیگر، میزان متفاوتی را در مورد افزایش HDL-C سرم (۱۹-۶٪، ۲۵-۱۰٪، ۱۵-۱۰٪) ذکر کرده‌اند. کاهش کلسترول تام نیز ۱۰٪ ذکر شده بود [۴، ۹، ۱۳]. افزایش میزان HDL-C سرم در این مطالعه با مطالعه‌های قبلی انجام گرفته تقریباً منطبق بوده اما تأثیر ژمفیروزیل بر روی کلسترول تام از مطالعات قبلی بیشتر بوده است که می‌تواند مربوط به کم بودن حجم

میانگین میزان TC بعد از مصرف لواستاتین mg/dl ۱۵۰/۴۴ بود. میانگین میزان TC بعد از مصرف لواستاتین به تفکیک در مردان mg/dl ۱۴۴/۴ و در زنان mg/dl ۱۵۳/۳۲ بود (نمودار ۲). لواستاتین TC را به میزان mg/dl ۱۳/۸۱ کاهش داده بود (P=۰/۲۳۹).

میانگین میزان HDL-C سرم بعد از مصرف ژمفیروزیل در کل mg/dl ۴۳/۳۳ برآورد شد در حالی که میانگین میزان HDL C بعد از مصرف ژمفیروزیل به تفکیک در مردان mg/dl ۳۹/۰۰ و در زنان mg/dl ۴۵/۴۱ بود (نمودار ۱) (P=۰/۰۳۵).

در کل بدون در نظر گرفتن جنسیت، لواستاتین و ژمفیروزیل از نظر کاهش کلسترول تام (P=۰/۹۹) و افزایش HDL سرم (P=۰/۴۴۹) با هم تفاوتی نداشتند.

میانگین میزان کلسترول تام بعد از مصرف ژمفیروزیل mg/dl ۱۴۶/۳۶ بود. میانگین میزان کلسترول تام بعد از مصرف ژمفیروزیل به تفکیک در مردان mg/dl ۱۴۷/۱ و در زنان mg/dl ۱۴۶/۳ بود (نمودار ۲). میزان کلسترول تام بعد از مصرف ژمفیروزیل رابطه معنی داری را با جنسیت نشان نداد. لواستاتین HDL-C را در کل به میزان ۱۸/۵۴٪ افزایش داده و کلسترول تام را نیز به میزان ۱۳/۸۲٪ کاهش داده است. لواستاتین به تفکیک جنسی در مردان باعث افزایش HDL-C سرم به میزان ۱۲/۲٪ و در زنان به میزان ۲۱٪ شده است. ژمفیروزیل به تفکیک جنسی در مردان باعث افزایش HDL-C سرم به میزان ۱۴٪ و در زنان به میزان ۲۰٪ شده است و همچنین ژمفیروزیل کلسترول تام را به میزان ۱۶/۰۵٪ کاهش داده است.

میانگین FBS قبل و بعد از درمان به ترتیب mg/dl ۱۰۵ و mg/dl ۱۱۰ بود و همچنین میانگین BS قبل و بعد از درمان به ترتیب mg/dl ۱۴۶ و mg/dl ۱۴۰ بدست آمد. میانگین TG قبل و بعد از درمان با ژمفیروزیل به ترتیب mg/dl ۲۱۵ و mg/dl ۱۸۰ و قبل و بعد از درمان با لواستاتین به ترتیب mg/dl ۲۰۵ و mg/dl ۱۹۵ بود.

بحث

در مطالعه کنونی بررسی مقایسه‌ای اثر دو داروی لواستاتین و ژمفیروزیل بر روی افزایش HDL-C سرم در ۴۰ بیمار

روی HDL-C در کل جمعیت وجود نداشت ($P=0/449$)، همچنین لواستاتین و ژمفیروزیل تفاوتی از لحاظ تأثیر بر روی کلسترول تام نیز با هم نداشتند ($P=0/099$). با توجه به ارتباط معنی دار بین جنسیت و مصرف داروهای لواستاتین و ژمفیروزیل، انجام تحقیقات گسترده تر در این راستا لازم به نظر می رسد. همچنین انجام تحقیقات گسترده تر جهت تعیین میزان تأثیر این داروها بر روی بیماران ایرانی (با توجه به نژاد) پیشنهاد می شود.

نمونه، شرایط خاص بیماران و تفاوت طول مدت درمان باشد. در این مطالعه رابطه معنی داری بین میزان افزایش HDL-C سرم بعد از مصرف ژمفیروزیل با جنسیت وجود داشت ($P=0/035$). به طوری که ژمفیروزیل باعث افزایش HDL-C سرم در مردان به میزان ۱۴٪ و در زنان به میزان ۲۰٪ شده است. در این مطالعه بر خلاف مطالعات قبلی انجام شده، تفاوتی از لحاظ میزان تأثیر لواستاتین و ژمفیروزیل بر

مآخذ

1. Taylor D : Diabetes Mellitus A fundamental and clinical Text, 2nd ed . USA, Awolters Kluwer company, 2000: 326–897.
2. Heagerty A : Lipid - Lowering Drugs in the management of Hyperlipidemia. *Pharmacol*, 1998; 979(3) : 205 – 230.
3. Fauci A, Braunwald E , Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson A: Harrison's principles of Internal Medicine, 13th ed., USA, Mc Graw-Hill companies, 2001: 2109-2357.
4. Karlsson F, Garber A : Treatment of dyslipidemia in Diabetes. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America*, 2001; 30 (4), 999 – 1008.
5. Davidson M: Treating hyperlipidemia in patient with type 2 diabetes. 2000 /12, Available from Academic search <http://www.hippocrates.com./archive/December 2000 / 12 features>.
6. Griffith R : Preventing coronary Disease in Diabetics. 2004 / 07, Available from Academic search [http :// www . Health and age. Com/ pHome /gid=2866](http://www . Health and age. Com/ pHome /gid=2866)
7. Kaprio J , Tuomilehto Y , Koskenvuo M : Concordance for type I and II In a population based cohort of twins on Finland. *Diabetologia*, 1992 ; 35 (5): 1060.
8. Medici F , Hawa M , Ianari A , Pyke D , Leslie R : Concordance rate for type II DM in Monozygotic Twins. *Diabetologia* , 1999; 42 (3): 146.
9. Horowitz B, Ginsberg N : Dyslipidemia .In : current therapy of Diabetes Mellitus . DeFronzo R , 1st ed., USA, Mosby, 1998; 123 - 33.
10. Kanters S , Algra A , Debruin T , Erkelens D , Banga D : Intensive Lipid-lowering strategy in patient with diabetes mellitus. 1999 , Available from Academic search <http : / www / blackwellsynerg . com / Links /doi /10. 1046/ j: 1999; 1464-5491>.
11. Marcus A : Lipid disorder in patients with type II diabetes postgraduate medicine , vol 110, Nol, 2001/7, Available from Academic search <http://www. Post grad. Med/Issues/2001/07-01/ Marcus>.