





وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی داخلی

عنوان:

بررسی اثر متفورمین بر نارسایی دیاستولیک قلبی در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی
دیاستولیک

استاد راهنما:

دکتر افسانه طلایی

استاد مشاور:

دکتر علیرضا علی سعیدی

نگارش و پژوهش:

دکتر سهیلا قلی زاده

سال تحصیلی ۹۸-۹۷

تأییدیه اعضای هیأت داوران حاضر در جلسه دفاع بعد از دفاع از حوزه پژوهشی دانشکده
دریافت کرده و پس از اسکن در این صفحه قرار دهید



بسمه تعالی

آیین نامه بهره برداری از پایان نامه های دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی اراک

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه های تحصیلی مبین بخشی از فعالیت های علمی-پژوهشی دانشگاه است، به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، اساتید راهنما و دانشجو به رعایت موارد زیر متعهد می شوند:

- ۱- در صورت اقدام به چاپ بیان نامه خود، مراتب را قبلا به شورای پژوهشی دانشکده اطلاع دهید.
- ۲- استفاده از حقوق مادی و معنوی که پایان نامه متضمن آن است (اعم از درج پایان نامه به صورت مقاله یا کتاب یا منافع مالی حاصل از کشف یا استخراج ماده یا ساخت دستگاه جدید و اتخاذ روشی نوین و خاص) برای استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو به صورت مشترک محفوظ است.
- تبصره: ذکر اسامی در مواردی مثل چاپ مقاله، کتاب و ... به ترتیب شامل استاد راهنما، استاد مشاوره و دانشجو می باشد مگر آن که توافق کتبی دیگری صورت گرفته باشد.
- ۳- دانشجو و استاد راهنما هنگام ارایه پایان نامه در سایر مجامع علمی و پژوهشی موظف به درج این مطلب می باشند که این پایان نامه در دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است در غیر این صورت حق هر گونه پی گیری بعدی برای دانشگاه محفوظ خواهد بود.
- ۴- مسئولیت کلیه مطالب مندرج در پایان نامه و ی که انعکاس نتایج پایان نامه متضمن آن است به عهده استاد راهنما می باشد.
- ۵- دانشگاه برای انتشار نتایج پایان نامه، درج اسامی و عناوین، با رعایت حقوق مولفین، در هر جایی که صلاح بداند مجاز است.
- ۶- مواردی در این آیین نامه ذکر نگردیده است، با صلاح دید شورای پژوهشی دانشگاه یا دانشکده تصمیم گیری و اجرا خواهند شد.

اینجانب دکتر ماندانا مجیدیان دستیار تخصصی رشته داخلی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می شوم.

امضا

تاریخ

اینجانب دکتر افسانه طلایی استاد راهنمای دانشجوی فوق و پایان نامه " بررسی اثر متفورمین بر روی نارسایی دیاستولیک قلبی در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی دیاستولیک " تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می شوم.

امضا

تاریخ

تقدیم به

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و اتقان تقدیم می نمایم به:

محضر ارز شمنیدر و مادر عزیزم به خاطر همه می تلاشهای محبت آمیزی که در دوران مختلف زندگی ام انجام

داده اند و با مهربانی چگونه زیستن را به من آموخته اند.

تشکر و قدردانی

از استاد کرامیم سرکار خانم دکتر افسانه طلایی بسیار سپاسگزارم چرا که بدون راهنماییهای ایشان تاین این

پایان نامه بسیار مشکل بینمود.

چکیده

زمینه و هدف:

میزان شیوع نارسایی قلبی در مبتلایان به دیابت تیپ دو ۲ الی ۵ برابر بیشتر از جمعیت عمومی می باشد. دیابت و هایپرگلیسمی به شدت در پیشرفت از یک اختلال عملکرد بطن چپ بدون علامت، به سمت نارسایی قلبی علامتدار موثرند. بسیاری از داروهایی که به منظور کاهش قند خون استفاده می شوند اثرات درمانی مناسبی برای نارسایی قلبی ندارند و حتی باعث تشدید علائم آن می شوند متفورمین با مکانیسم کاهش مقاومت به انسولین نقش مهم و مثبتی در کاهش نارسایی قلبی ایفا می کند

مواد و روش ها:

در این پژوهش کارآزمایی بالینی از بین بیماران دیابتی تیپ ۲ که در ۶ ماه اخیر متفورمین دریافت نکرده اند. ۶۰ نفر تحت درمان با متفورمین به میزان ۱۵۰۰ میلی گرم به مدت ۴ ماه قرار گرفتند و ۶۰ نفر نیز درمان متداول را ادامه دادند. بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه از نظر شاخص های دموگرافیک، پروفایل لیپید و معیار های د اختلال عملکرد دیاستولیک در اکو کاردیوگرافی مقایسه شدند

یافته ها:

پس از گذشت ۴ ماه از مداخله، شاخص توده بدن، تری گلیسرید و کلسترول، سطح هموگلوبین گلیکوزیله و قند ناشتا، و اختلال عملکرد دیاستولیک، در گروه دریافت کننده متفورمین کاهش آماری معنی دار پیدا کرد.

نتیجه گیری: افزودن متفورمین به رژیم درمانی متداول بیماران دیابتی با نارسایی دیاستولیک قلب، به مدت ۴ ماه منجر

به بهبود در شاخص های کنترل گلیسمیک، پروفایل لیپید و عملکرد قلبی بدون ایجاد عارضه وخیم و جدی می گردد.

واژگان کلیدی:

بیماران دیابتی، متفورمین، نارسایی قلبی دیاستولی

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

| | |
|----|---|
| | فصل اول: بیان مساله |
| ۱۰ | بیان مساله..... |
| ۱۳ | اهداف و فرضیات |
| | فصل دوم: بررسی متون |
| ۱۸ | بررسی متون..... |
| | فصل سوم: روش اجرا |
| ۲۳ | روش اجرا وطراحی تحقیق |
| ۲۵ | روش جمع آوری وتجزیه تحلیل داده ها |
| ۲۶ | ملاحظات اخلاقی:..... |
| | فصل چهارم: یافته ها |
| ۲۸ | یافته ها..... |
| | فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری |
| ۳۶ | بحث..... |
| ۳۹ | نتیجه گیری..... |
| ۴۱ | منابع..... |

مقدمه و کلیات

۱. مقدمه:

بیان مساله:

سازمان بهداشت جهانی دیابت را شایعترین بیماری غدد در جهان می‌داند که سالانه عامل ۴ میلیون مرگ در جهان است. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی و فدراسیون جهانی دیابت، در حالی که تعداد بیماران دیابتی در سال ۲۰۰۰ میلادی کمتر از ۲۰۰ میلیون نفر بوده است؛ این رقم در سال ۲۰۱۵ به بیش از ۳۸۲ میلیون نفر رسیده و پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ بیش از ۳۰۰ میلیون بیمار دیابتی در دنیا وجود داشته باشد و تا سال ۲۰۳۵ این تعداد به رقم ۵۹۲ میلیون نفر برسد (۱)

از هر ۲۰ ایرانی یک نفر به دیابت مبتلاست و نیمی از این تعداد نمی‌دانند که دیابت دارند. هر ۱۰ ثانیه یک نفر در جهان به دلیل عدم آگاهی از دیابت و روش کنترل آن، جان خود را از دست می‌دهد. هر ۳۰ ثانیه یک نفر در جهان به علت عدم آگاهی از دیابت و روش کنترل آن، پای خود را از دست می‌دهد (۲)

شیوع این بیماری در منطقه خاورمیانه از جمله ایران حدود ۹٫۷ درصد است و این روند روز به روز در حال افزایش است. طبق برآورد ۴۸ درصد ساکنان منطقه خاورمیانه از جمله ایران، دیابت بدون تشخیص دارند و به عبارتی از هر ۲ نفر یک نفر از بیماری خود بی‌خبر است (۳)

بیماری دیابت خطر بروز بیماری‌های ماکرو و میکرو واسکولار را بالا می‌برد. به نحوی که شانس بروز نفروپاتی تا ۳۷٪، رتینوپاتی تا ۵۰٪، نوروپاتی تا ۶۰٪، بیمارهای قلبی عروقی ۲ تا ۳ برابر، سکته قلبی ۳ تا ۶ برابر، سکته مغزی تا ۱۲٪، و آمپوتاسیون پا تا ۱۲٪ افزایش می‌یابد. (۴-۷)

دیابت تیپ دو اغلب با ریسک فاکتورهای قلبی عروقی دیگر نظیر، فشار خون، دیس لیپیدمی، سیگار کشیدن و چاقی بروز می‌نماید. در نتیجه بروز آترواسکلروزیس، ایسکمی قلبی و اختلال کارکرد بطن چپ تسهیل و تسریع خواهد شد. اختلال عملکرد بطن چپ میتواند از نظر بالینی خاموش (بی علامت) و یا در ارتباط با

علائم بالینی تیپیکال نشانه های نارسایی قلبی (مانند ادم محیطی، تنگی نفس، خستگی و ...) باشد اگر چه افراد مسن تر می توانند علائم آتیپیکال نیز داشته باشند (۸).

نارسایی قلب (HF) یکی از عوارض جدی و شایع در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو می باشد. نارسایی قلبی به نسبت سایر بیماری های قلبی و عروقی در مبتلایان به دیابت سریعاً در حال رشد می باشد به طوریکه میزان شیوع نارسایی قلبی در مبتلایان به دیابت تیپ دو ۲ الی ۵ برابر بیشتر از جمعیت عمومی می باشد (۹). همچنین میزان مرگ و میر در بیمارانی که به طور همزمان مبتلا با دیابت تیپ دو و نارسایی قلبی می باشند در مقایسه با بیمارانی که منحصرأ مبتلا به دیابت تیپ دو می باشند ۲۰ الی ۳۰ درصد بیشتر می باشد (۱۰، ۱۱).

از طرفی دیابت در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شایع می باشد به طوریکه حدود ۲۵ درصد بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی و ۴۰ درصد بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بستری در بیمارستان مبتلا به دیابت می باشند (۱۲). علاوه بر این مطالعات اخیر حاکی از شروع نارسایی قلبی جدید به دنبال دیابت و هایپرگلیسمی نیز می باشد. به طوریکه با افزایش هر واحد HA1C به طور میانگین ۱۰ الی ۱۵ درصد ریسک ابتلا به نارسایی قلبی افزایش می یابد (۱۳، ۱۴). در واقع دیابت و هایپرگلیسمی به شدت در پیشرفت از یک اختلال عملکرد بطن چپ بدون علامت، به سمت نارسایی قلبی علامتدار و افزایش احتمال بستری شدن آنان دخیل می باشند (۱۲).

دخالته نامناسب مکانیسم های جبرانی نظیر سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون و انتشار وازوپرسین ممکن است باعث بدتر جلوه دادن نارسایی قلبی شود (۲۱). میزان مرگ و میر در بیمارانی که به طور همزمان مبتلا به دیابت تیپ دو و نارسایی قلبی می باشند در مقایسه با بیمارانی که منحصرأ مبتلا به دیابت تیپ دو می باشند ۲۰ الی ۳۰ درصد بیشتر می باشد به همین دلیل افزایش آگاهی در مورد نتایج مرتبط با عوامل کاهنده قند خون مختلف در این گروه در معرض خطر مهم است. محققان بر نقش بالقوه هایپرگلیسمی و کنترل آن در نارسایی قلبی تاکید می کنند. هنوز هم درجه زیادی از عدم قطعیت در بهترین رویکرد درمانی برای کنترل قند خون در افراد مبتلا به دیابت تیپ دو همراه با نارسایی قلبی وجود

دارد. این احتمال به خاطر این موضوع است که بیماران مبتلا به نارسایی قلبی به طور کلی از آزمایشات درمانی مربوط به کاهش قند خون محروم بوده اند. بنابر این تکیه بر تجربه بالینی و شواهد تجربی برای قضاوت در مورد ایمنی و اثربخشی داروهای آنتی هایپرگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت همزمان با نارسایی قلبی مورد نیاز می باشد (۱۸).

بسیاری از داروهایی که به منظور کاهش قند خون استفاده می شوند اثرات درمانی مناسبی برای نارسایی قلبی ندارند و حتی باعث تشدید علائم آن می شوند. به طور مثال انسولین و سولفونیل اوره ها ممکن است باعث افزایش فعالیت سمپاتیک سیستم عصبی و اختلال عملکرد اندوتلیال و به دنبال آن باعث افزایش خطر مرگ و میر در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شوند (۱۶، ۱۵). تیازولیدین دیون ها نیز علائم مربوط به نارسایی قلبی مانند ادم را تشدید می کنند (۱۷).

در گذشته متفورمین به دلیل ایجاد اسیدوز لاکتیک به طور کلی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی منع مصرف مطلق بود. اما سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۰۶ و سازمان بهداشت و درمان کانادا در سال ۲۰۱۰ منع مصرف مطلق متفورمین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی را حذف نمودند. این اقدام آنان به دنبال مطالعات مشاهده ای و تجارب بالینی مبنی بر اینکه ریسک ابتلا به اسیدوز لاکتیک مربوط به مصرف متفورمین شبیه و حتی کمتر از سایر داروهای آنتی هایپرگلیسمی بود انجام شد (۱۹، ۱۸). به طور خاص تاثیرگذاری متفورمین به دنبال ایجاد اسیدوز لاکتیک همواره مورد سوال بوده است. از طرفی متفورمین با مکانیسم کاهش مقاومت به انسولین نقش مهم و مثبتی در کاهش نارسایی قلبی ایفا می کند (۲۰).

با توجه به شواهد فراوان مبنی بر اینکه شایعترین علت مرگ و میر در بیماران دیابتی علل قلبی عروقی است و شیوع بالای نارسایی دیاستولی قلبی در بیماران دیابتیک امروزه تلاش برای یافتن داروهایی است که

علاوه بر کنترل قند باعث کاهش مرگ و میر هم بشوند. متفورمین از دیرباز داروی شناخته شده کنترل دیابت است با توجه به سابقه تاریخی داروی فنفورمین (fenformine) که منجر به اسیدوز لاکتیک می شد عوارض آن به متفورمین هم تادمیم داده شد و متفورمین سال های طولانی برای بیماران با نارسایی کلیه و نارسایی قلبی محدودیت داشت. در این سالها با بررسی های مختلف مشخص شده است که این محدودیت بیش از حد بوده است و بیماران این دو گروه از فواید این داروی بسیار موثر محروم مانده اند.

مطالعات بسیار زیاد انجام شده میزان اسیدوز لاکتیک در بیماران قلبی را انگشت شمار دانسته است که معمولا همراه علت های زمینه ای دیگر بوده است همچنین اندکس درمانی متفورمین بسیار زیاد است و دوز توکسیک آن صد برابر دوز درمانی است و در تمام گزارش های موجود ، اسیدوز لاکتیک بالای ۳۰ میلی گرم شایع است. در حالی که دوز متفورمین ۳ گرم در روز سطح خونی ۳ میلی گرم می دهد و فاصله دوز درمانی و توکسیک زیاد است. از آنجائیکه یکی از مکانیسم های اصلی آترواسکلروز مقاومت به انسولین است و متفورمین بهترین داروی کاهنده مقاومت به انسولین است. همچنین **متفورمین اثرات مفیدی بر** پرورفایل چربی و فشار خون و اثر کاهندگی التهاب را دارد. بنابر این ممکن است تجویز این دارو در این گونه از بیماران با کاهش عوارض متابولیک همراه بوده و موجب بهبود عملکرد قلبی بیمار گردد. **لذا بر آن شدیم تا**

تاثیر متفورمین را در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی دیاستولی مورد بررسی قرار دهیم. و از آنجایی که در مورد تاثیر متفورمین بر کارکرد قلبی مطالعاتی انجام شده است ولی به طور مشخص تاثیر این دارو در نارسایی دیاستولی مشخص نیست و نارسایی دیاستولیک مشکل شایع قلبی در بیماران دیابتیک است بدین ترتیب بنظر می رسد انجام چنین مطالعاتی لازم و ضروری است.

کلیات :

تعریف بیماری

نارسایی قلبی مزمن یک سندرم بالینی پیچیده است که می تواند ناشی از یک اختلال قلبی یا غیر قلبی ساختاری یا عملکردی

باشد. در این وضعیت قلب قادر به پمپ کردن کافی خون برای نیازهای متابولیک بدن نیست. نارسایی قلبی مزمن شایعتر از نوع حاد می باشد. نارسایی قلبی معمولاً در نتیجه بیماری زمینه ای قلب و عروق ایجاد می شود که شامل بیماری میوکارد، بیماری عروق کرونر (سکته قلبی، ایسکمی)، افزایش مزمن فشار خون، افزایش مزمن حجم خون، کاردیومیوپاتی دیلاته غیر ایسکمیک، اختلال در تعداد و ریتم انقباضات قلب، بیماری قلبی ریوی، بیماری دریچه های قلب و علل غیر قلبی شامل بیماریهای متابولیک، آنمی مزمن و داروهای شیمی درمانی می باشد. به عبارتی هر عاملی که در ساختمان بطن چپ و یا عملکرد آن تغییر ایجاد کند، فرد را به سمت نارسایی قلب می برد. بر اساس مطالعات، فشارخون بالا بیشترین عامل مؤثر در ایجاد نارسایی قلبی است. سکته قلبی نیز باعث ۳۴% نارسایی قلبی در مردان و ۱۳% موارد آن در زنان می شود. سایر عوامل خطر برای نارسایی قلبی عبارتند از دیس لیپیدمی، دیابت، هیپرتروفی بطن چپ و چاقی (۲۲-۲۴).

سمپتوم های مشخصه نارسایی قلبی مزمن شامل تنگی نفس فعالیت، خستگی و علائم احتباس آب و مایعات به همراه علائم زمینه ای بیماری قلبی می باشند.

اپیدمیولوژی بیماری

نارسایی قلبی تقریباً ۲۳ میلیون نفر را در جهان گرفتار کرده است. در ایالات متحده تقریباً ۴/۷ میلیون نفر مبتلا به نارسایی قلبی هستند (۵ تا ۲٪ جمعیت) و تقریباً ۵۵۰ هزار نفر در سال بیمار مبتلا به نارسایی قلبی شناسایی می شود (۲۲) در اروپا نیز این شیوع مشابه و به میزان 0.4٪ تا 2٪ می باشد (۲۵).

در مورد شیوع این بیماری در کشورهای در حال توسعه اطلاعات اندکی در دسترس است (۲۶،۲۷).

نتایج مطالعه ای در قطر نشان داد که بیماران عرب خاورمیانه مبتلا به نارسایی قلبی در مقایسه با آسیای جنوبی سن بالاتری داشته و دیابت و افزایش فشار خون در آنها شیوع بیشتری دارد. میزان مرگ و میر بیمارستانی در طی ۲۰ سال کاهش چشمگیری داشته است (۲۸).

بر اساس مطالعه ای در هنگ کنگ، میزان بروز کلی سالانه نارسایی قلبی ۳ تا ۳/۸ در هزار بوده است و در میان خانم های مسن تر از ۸۵ سال این میزان ۲۰ در هزار بدست آمده است (۲۹).

نتایج بررسی در ترکیه نیز بیماری عروق کرونر را بیشترین عامل نارسایی سیستولیک قلب و روماتیسم قلبی را شایعترین عامل نارسایی دیاستولیک نشان داد (۳۰).

در کل شیوع نارسایی قلبی در جهان در حال افزایش است (۳۱). علل این افزایش پاندمیک که در حال نزدیک شدن به نسبت اپیدمیک می باشد شامل افزایش سن جمعیت در جوامع صنعتی و در حال توسعه، افزایش بروز چاقی، دیابت و فشارخون بالا (در ارتباط با تغییرات در الگوهای سنتی رژیم و ورزش) در بسیاری از کشورها، افزایش میزان بقاء پس از سکته قلبی و موفقیت در جلوگیری از ایجاد مرگ ناگهانی می باشد (۳۲،۳۳).

هدف اصلی درمان، کاهش علائم، افزایش طول عمر، ارتقاء کیفیت زندگی و جلوگیری از پیشرفت بیماری می باشد. خوشبختانه درمانهای جدید در طی چند دهه اخیر توانسته اند نتایج مراقبت های مربوط به بیماران دچار نارسایی قلبی را ارتقاء بخشند (۳۴).

بر اساس مطالعات انجام شده در ایالات متحده هزینه سالانه مربوط به نارسایی قلبی در حدود ۳۹ میلیارد دلار است (۳۵). بنابراین انتخاب بیماران خاص و درمانهای ویژه بر اساس کارایی نسبی آنها منطقی به نظر می رسد.

طبقه بندی نارسایی قلبی بر اساس انجمن قلب نیویورک (NYHA) (۳۶)

پس از تشخیص قطعی نارسایی قلبی مزمن، با استفاده از نشانه ها، شدت بیماری طبقه بندی می شود. روش معمول، استفاده از طبقه بندی NYHA می باشد.

| | |
|-----|--|
| I | بدون محدودیت: فعالیت فیزیکی معمول باعث خستگی، تنگی نفس یا تپش قلب نشود. |
| II | محدودیت اندک در فعالیت فیزیکی: در حالت استراحت مشکلی ندارد، اما با فعالیت معمول دچار خستگی، تپش قلب یا تنگی نفس می شود. |
| III | محدودیت واضح در فعالیت فیزیکی: در حالت استراحت مشکلی ندارد، اما فعالیت کمتر از معمول باعث ایجاد نشانه ها می شود. |
| IV | عدم توانایی انجام هیچ گونه فعالیت فیزیکی بدون ناراحتی: نشانه های نارسایی قلبی حتی در استراحت هم وجود دارد همراه با افزایش ناراحتی با هر فعالیت فیزیکی. |

توصیه ها

1. وجود نارسایی قلبی با اخذ تاریخچه دقیق، شرح حال کامل، معاینه بالینی و تست های تشخیصی، تایید می شود.
 2. تستهای تشخیصی در بیماران مشکوک به نارسایی قلبی
 - FBS، پروفایل چربی، اوره کراتینین و الکترولیتها (شامل سدیم پتاسیم و کلسیم، منیزیم)، تست های عملکرد کبدی، آنالیز ادراری و اسیداوریک، تستهای تیروئید، رادیوگرافی سینه و ECG (در بیماران نارسایی قلبی تغییرات غیر اختصاصی دارد). توصیه می شود به جهت:

- ارزیابی مناسب درمان بیماران جهت تجویز دیورتیک، آنتاگونیست - رنین - آنژیوتانسین آلدسترون و درمان آنتی کوآگولان و مانیتورینگ درمان
- تشخیص علل برگشت پذیر قابل درمان نارسایی قلبی (به عنوان مثال هیپوکلسمی، اختلال عملکرد تیروئید) و بیماری های همراه (مانند فقر آهن).

- فراهم کردن اطلاعات لازم جهت پیش بینی پیش آگهی

شمارش خون کامل (CBC) توصیه می شود جهت:

- تشخیص آنمی که ممکن است، علت جایگزین نشانه ها و علائم در بیماران و بدتر شدن نارسایی قلبی باشد .
- کمک به تعیین پیش آگهی

تست های مربوط به بیماری های سیستمیک و عفونی همراه در صورت شک بالینی و بر اساس علائم باید درخواست شود. الکتروکاردیوگرام جهت تشخیص ریتم قلبی ، ضربان قلب ، مورفولوژی QRS ، مدت QRS و نیز جهت تشخیص سایر اختلالات مرتبط توصیه می شود. این اطلاعات همچنین در برنامه ریزی و تعیین نوع درمان و پیش آگهی کمک کننده می باشد.

انواع نارسایی قلب (۳۶)

- نارسایی سیستولیک در مقابل دیاستولیک
- نارسایی با برون ده بالا در مقابل برون ده پایین
- نارسایی رو به جلو در مقابل رو به عقب
- نارسایی قلبی حاد در مقابل مزمن
- نارسایی قلب راست در مقابل قلب چپ

نارسایی قلبی دیاستولیک: (۳۶)

نارسایی قلبی دیاستولیک حدود ۴۰ تا ۵۰٪ بیماران بانارسایی قلب را شامل می شود. بر اساس شواهد موجود به نظر می رسد که نارسایی قلبی دیاستولیک یک سندروم قلبی - کهنسالی است که شیوع آن از ۱٪ در سن ۵۰ سالگی به بیش از ۱۰٪ در سن ۸۰ سالگی می رسد. انتظار می رود که افزایش شیوع نارسایی قلبی دیاستولیک طی دهه های بعدی نیز تداوم داشته باشد که علت آن تا حدود زیادی به افزایش سن جمعیت ، افزایش عوامل خطر مرتبط با فشار خون ، دیابت و چاقی است

جدول ۱-۱: شباهت ها و تفاوت های نارسایی احتقانی قلبی سیستولیک و دیاستولیک

Table 1

Differences and similarities between systolic and diastolic heart failure

| | Systolic heart failure present | Diastolic heart failure present |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Signs and symptoms | | |
| BNP | ↑ ↑ | ↑ |
| Exercise testing | | |
| Duration | ↓ | ↓ |
| Systolic BP | ↑ | ↑ ↑ |
| Pulse pressure | ↑ | ↑ ↑ |
| VO ₂ | ↓ ↓ | ↓ |
| LV remodeling | | |
| End-diastolic volume | ↑ ↑ | N |
| End-systolic volume | ↑ ↑ | ↓ |
| Myocardial mass | ↑ (eccentric LVH) | ↑ (concentric LVH) |
| Relative wall thickness | ↓ | ↑ ↑ |
| Cardiomyocyte | ↑ length | ↑ diameter |
| EC matrix (collagen) | ↓ | ↑ ↑ |
| LV systolic function | | |
| Ejection fraction | ↓ ↓ | N- ↑ |
| Stroke volume | N- ↓ | N- ↓ |
| Myocardial contractility | ↓ ↓ | ↓ |
| LV diastolic function | | |
| Chamber stiffness | N- ↓ | ↑ ↑ |
| Myocardial stiffness | N- ↑ | ↑ ↑ |
| Relaxation time-constant | ↑ | ↑ |
| Filling dynamics | abnormal | abnormal |
| End-diastolic pressure | ↑ ↑ | ↑ ↑ |
| Preload reserve | exhausted | limited |
| Morbidity | ↑ ↑ | ↑ ↑ |
| Survival | ↓ ↓ | ↓ |

BNP, Brain natriuretic peptide; BP, blood pressure; VO₂, oxygen consumption; LV, left ventricular; LVH, left ventricular hypertrophy; EC, extracellular.

Reprinted with permission from Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004;55:373-94.

تشخیص نارسایی قلب (۳۶)

تعریف نارسایی قلب عبارت است از عدم توانایی در برقراری گردش خون بافتی یا انجام این کار در حضور افزایش فشارهای پرشدگی.

شایعترین علامت نارسایی قلبی تنگی نفس می باشد، تنگی نفس اغلب فعالیتی و می تواند شبانه باشد. سایر علائم شامل

خستگی، علائم شکمی و تورم اندامها می باشد

بیماران اغلب دارای فاکتورهای خطر مانند چاقی، سیگار و سابقه ای از بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD) هیپرتانسیون، انفارکتوس قلبی یا دیابت هستند. تشخیص موفقیت آمیز نارسایی قلبی نیازمند بررسی نشانه ها و علائم بالینی (شواهدی از اختلال عملکردی قلبی) می باشد.

نکته مهم این که، وجود نارسایی قلبی با اخذ تاریخچه دقیق، شرح حال کامل، معاینه بالینی و تست های تشخیصی، تایید می شود.

اخذ شرح حال کامل (۳۶)

باید بر اساس بررسی نشانه ها و علائم اختلال عملکرد قلب صورت گیرد.

- فاکتور های خطر کرونری (دیابت، چربی خون، فشار خون و مصرف سیگار) و سابقه خانوادگی باید جستجو شود.
- در مورد مصرف الکل و مواد مخدر و سایر دارو ها باید پرسیده شود.
- سطح ظرفیت فعالیت بیمار در هر ویزیت پرسیده شود.

جدول 1: حساسیت و ویژگی نشانه ها در تشخیص نارسایی قلبی مزمن

| نشانه های بالینی | حساسیت | ویژگی |
|--------------------------|--------|-------|
| تنگی نفس فعالیت | ۶۶ | ۵۲ |
| تنگی نفس در حالت خوابیده | ۲۱ | ۸۱ |
| تنگی نفس حمله ای شبانه | ۳۳ | ۷۶ |
| سابقه ادم | ۲۳ | ۸۰ |

معاینات بالینی (۳۶)

علائم بالینی اختصاصی تر در بیمار با نشانه های نارسایی قلبی مزمن عبارتند از:

- افزایش فشار ورید ژوگولار (JVP)
- جابجایی ضربان قلب به سمت چپ
- وجود صدای سوم قلب (S3)

- رال قاعده ریه ها

- ادم محیطی

در صورت شناسایی هر یک از این علائم به شک بالینی نارسایی قلبی مزمن اضافه می کند. بسیاری از بیماران این علائم را نشان نمی دهند. در معاینه فیزیکی موارد ذیل نیز باید در نظر گرفته شود:

- ریتم و تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس و فشار خون در هر بیمار مبتلا به نارسایی قلب باید اندازه گیری و ثبت شود .
- میزان تجمع مایع در بیمار در هر ویزیت بررسی شود.

جدول 2: حساسیت و ویژگی علائم تشخیصی در بیماران مشکوک به نارسایی قلبی مزمن

| علائم بالینی | حساسیت (%) | ویژگی (%) |
|---------------------|------------|-----------|
| افزایش JVP | ۱۰ | ۹۷ |
| صدای سوم قلب | ۳۱ | ۹۵ |
| ادم محیطی گوده گذار | ۱۰ | ۹۳ |
| افزایش ضربان قلب | ۷ | ۹۹ |
| رال ریه ها | ۱۲ | ۹۱ |

رال های قاعده ریه و ادم پا علائم شایعی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن می باشد، ولی برای نارسایی قلبی اختصاصی نمی باشند. در عمل ترکیبی از نشانه ها و علائم بالینی در تشخیص بیماران مبتلا به نارسایی قلبی می تواند مفید باشد

جدول 3: نشانه ها و علائم نارسایی قلبی

| | |
|---|-----------------------------------|
| نشانه ها | علائم |
| تیبیک | اختصاصی تر |
| تنگی نفس | افزایش فشار ورید ژوگولار |
| تنگی نفس شبانه - تنگی نفس در حالت خوابیده | ریفلاکس هپاتوزوگولار |
| تنگی نفس حمله ای شبانه | صدای سوم قلب (ریتم گالوپ) |
| کاهش ظرفیت فعالیت | جابه جایی ضربان قلب به سمت چپ |
| خستگی، ضعف، افزایش زمان بهبود پس از ورزش | مرمر قلبی ^۵ |
| ادم پا | |
| کمتر تیبیک | کمتر اختصاصی |
| سرفه شبانه | ادم محیطی (زانو، ساکرال، اسکلتال) |

ادامه جدول ۳:

| | |
|--|-------------------|
| ویز | رال های قاعده ریه |
| افزایش وزن بیشتر از دو کیلوگرم در هفته | پلورال افیوژن |
| کاهش وزن (در نارسایی قلبی پیشرفته) | افزایش ضربان قلب |
| احساس نفخ | نبض نامنظم |
| کاهش اشتها | افزایش تعداد تنفس |
| گیجی (خصوصاً در افراد مسن) | بزرگی کبد |
| افسردگی | آسیت |
| تپش قلب | کاشکسی |
| سنگوپ | |

تعیین علل زمینه ای نارسایی قلبی

LVSD شایعترین علت زمینه ای اختلالات قلبی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی می باشد، سایر اختلالات قلبی که منجر به علائم نارسایی می شود شامل، بیماری دریچه ای یا اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ (نارسایی قلبی همراه با حفظ

عملکرد سیستمولیک (می باشد ، تعیین علل نارسایی قلبی اهمیت داشته چراکه مدیریت بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بسته به علل آن متفاوت می باشد(۳۷).

فاکتور های موثر در پیش آگهی(۳۶)

- عدم کنترل علائم با درمان و بستری مکرر

- سطح محدود فعالیت در بیمار

- کمبود سدیم خون و یا افزایش کراتینین در بیمار

روش های تشخیصی نارسایی قلبی:

- بررسی های اولیه و معاینات بالینی

- تستهای اولیه شامل: آنالیز ادراری ، اوره وکراتینین سرم شامل شمارش کامل خون، قند خون ناشتا،میزان چربی سرم ، الکترولیت ها، تست های عملکردی کبد وتیروئید

- الکتروکاردیوگرافی

- گرافی قفسه سینه

- آزمایش پپتید ناتریورتیک مغزی BNP (Brain Natriuretic Peptide)

- آنژیوگرافی کرونر

- MRI /CMR

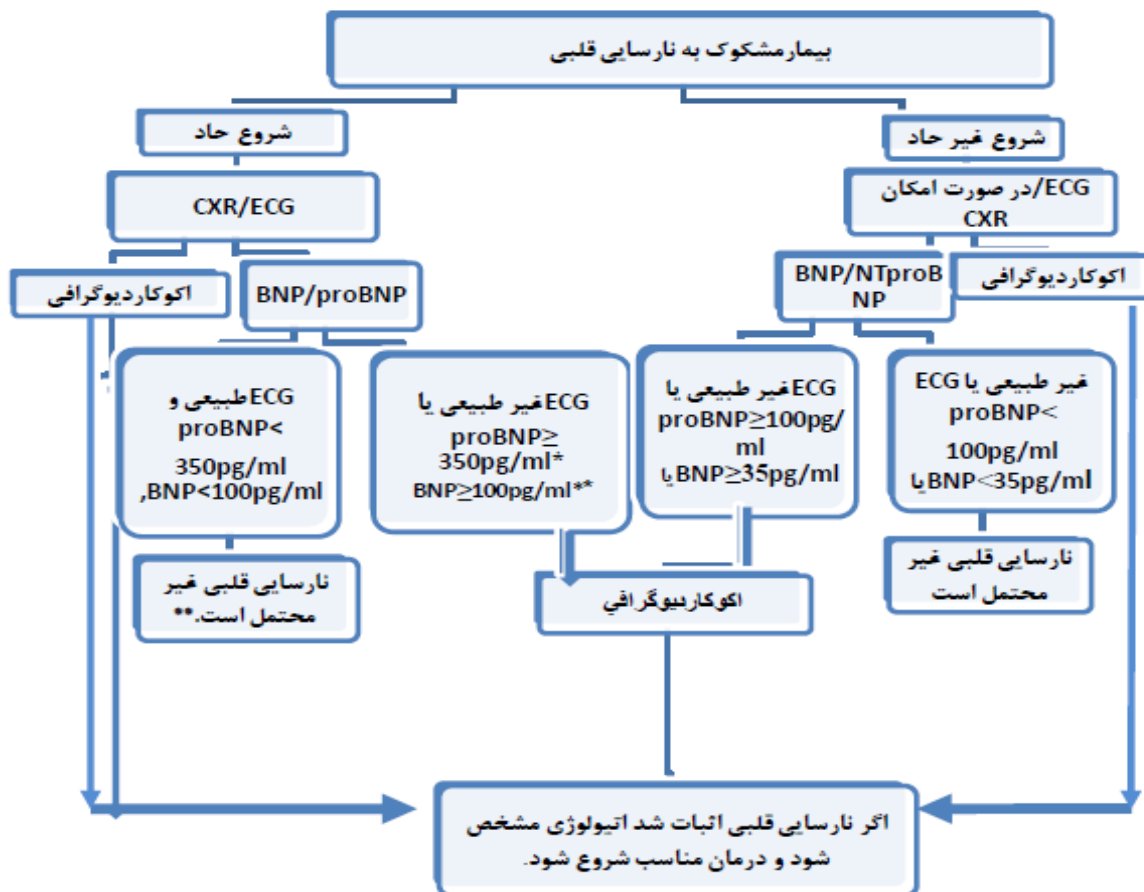
- اکو کاردیوگرافی

- استرو اکو کاردیوگرافی با دوبوتامین

- PET scan (۳۶و۳۸و۳۹)

فلوجارت تشخیصی در بیماران مشکوک به نارسایی قلبی نشان دهنده دو روش اکوکاردیوگرافی اولیه و یا

BNP اولیه



درمان نارسایی قلبی:

هدف از درمان نارسایی قلبی، جلوگیری از پیشرفت بیماری، کاهش علائم و نشانه‌ها، کاهش میزان بستری در بیمارستان، کاهش

مرگ و میر و افزایش بقاء می‌باشد. درمان‌های زیادی (۴۰-۴۸) برای نیل به اهداف فوق وجود دارند که می‌توانند یکی یا تمامی آنها

را کاهش دهند ولی هر درمان با عوارض جانبی خاص خود همراه می‌باشد. برخی از درمان‌های متداول شامل:

✓ مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI)

✓ بلوک‌کننده‌های گیرنده بتا

✓ دیگوکسین

✓ دیورتیک / دیورتیک لوپ / متولازون

- ✓ هیدرالازین و ایزوسورباید دی نترات
- ✓ آنتا گونیست های آلدسترون (اسپیرنولاکتون / مینرالوکورتیکوئیدها
- ✓ بلوک کننده های گیرنده آنژیوتانسین ۲ (ARB)
- ✓ ایوابرادین

دیابت:

دیابت یکی از شایعترین علل زمینه ای نارسایی دیاستولیک است. متفورمین اساس درمان دیابت تیپ 2 و بیشترین داروی تجویزی در این بیماری است (۴۹ و ۵۰). متفورمین در مقایسه با دیگر داروهای ضد دیابت کنترل بهتری روی HbA1C و قند خون ناشتا دارد. از طرفی این دارو می تواند مورتالیتی و موربیتی ناشی از بیماریهای قلبی این بیماران را بهبود بخشد (۵۱ و ۵۲). کنترل قند خون نقش مهمی در جلوگیری از مرگ و میر بیماران دیابتی دارد و این امر نقش مهم متفورمین را در درمان دیابت مشخص تر می کند (۵۳).

متفورمین در رژیم درمان دیابت نوع ۲ به دلیل توانایی آن در کنترل میزان گلوکز خون، به عنوان یک عامل اساسی تبدیل شده است. مطالعات متعددی نشان داده اند که محافظت در برابر قلب و عروق نیز بیشتر از داروهای ضد دیابتی است. مطالعات دیگر نشان داده اند که با توجه به اسیدوز لاکتیک مرتبط با متفورمین، خطر ابتلا به نارسایی قلبی (HF) وجود دارد. اما شواهد اخیر نشان داده است که هیچ افزایش قابل توجهی در میزان اسیدوز لاکتیک مرتبط با متفورمین وجود ندارد. مطالعات نشان داده اند که متفورمین حتی ممکن است خطر ابتلا به HF و مرگ و میر در بیماران دیابتی را کاهش دهد. متفورمین در واقع یک دی متیل بای گوانید است، که اثر پایین آورنده قند خون را با کاهش تولید گلوکز در کبد، کاهش جذب گلوکز و افزایش اثر انسولین، انجام می دهد. بنظر می رسد که متفورمین اثر کاهش تولید گلوکز در کبد را، با مهار نمودن کمپلکس زنجیره تنفس سلولی در میتوکندری سلولهای کبدی و بالا بردن کیناز پروتئینی (AMPK) انجام می دهد، و این عمل بنوبه خود باعث مهار رونویسی چرخه گلوکونئوژنز و در نتیجه مهار تولید گلوکز در سلولهای کبدی می شود (۴۸). همچنین عمل محافظتی متفورمین را به افزایش تولید گلوکز ترانسپورتر GLUT1 و GLUT4 در سلول های قلب و مهار اکسیداسیون اسید های چرب مرتبط می دانند که نهایتاً با مکانیسم کاهش مقاومت به انسولین، کاهش التهاب سلولی، کاهش لیپید پروفایل و کاهش مختصر فشار خون، منجر به کاهش آترواسکلروز عروق قلبی می گردد (۵۴). و به همین منظور مطالعه حاضر طراحی و اجرا شد.

اهداف

• هدف اصلی:

تعیین اثر متفورمین بر روی نارسایی دیاستولیک قلبی در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی دیاستولیک

• اهداف اختصاصی:

- 5- تعیین تغییرات عملکرد دیاستولیک قلب در شروع و پایان مطالعه در گروه دریافت کننده متفورمین
- 6- تعیین تغییرات عملکرد دیاستولیک قلب در شروع و پایان مطالعه در گروه که متفورمین دریافت نمیکنند
- 7- مقایسه تغییرات عملکرد دیاستولیک قلب در پایان مطالعه در دو گروه
- 8- تعیین تغییرات پروفایل چربی در گروهی که متفورمین دریافت می کنند
- 9- تعیین تغییرات پروفایل چربی در گروهی که متفورمین دریافت نمیکنند
- 10- مقایسه تغییرات پروفایل چربی در این دو گروه
- 11- تعیین تغییرات BMI در گروهی که متفورمین دریافت میکنند.
- 12- تعیین تغییرات BMI در گروهی که متفورمین دریافت نمی کنند.
- 13- مقایسه تغییرات BMI در دو گروه
- 14- تعیین تغییرات HBA1C در گروهی که متفورمین دریافت نمیکنند
- 15- تعیین تغییرات HBA1C در گروهی که متفورمین دریافت میکنند
- 16- مقایسه تغییرات HBA1C در دو گروه

• سئوالات و فرضیات:

۱. تغییرات عملکرد دیاستولیک قلب در شروع و پایان مطالعه در گروه دریافت کننده متفورمین چقدر است؟؟
۲. تغییرات عملکرد دیاستولیک قلب در شروع و پایان مطالعه در گروه که متفورمین دریافت نمی کنند چقدر است؟؟
۳. تغییرات عملکرد دیاستولیک قلب در پایان مطالعه در دو گروه تفاوتی ندارد.
۴. اثر متفورمین بر پروفایل چربی در گروهی که متفورمین دریافت می کنند چقدر است؟
۵. اثر متفورمین بر پروفایل چربی در گروهی که متفورمین دریافت نمی کنند چقدر است؟
۶. اثر متفورمین بر پروفایل چربی در این دو گروه تفاوتی ندارد.
۷. اثر متفورمین بر BMI در گروهی که متفورمین دریافت میکنند چقدر است؟
۸. تغییرات BMI در گروهی که متفورمین دریافت نمی کنند. چقدر است؟؟
۹. تغییرات BMI در دو گروه تفاوتی ندارد.
۱۰. تغییرات HBA1C در گروهی که متفورمین دریافت نمی کنند چقدر است؟
۱۱. تغییرات HBA1C در گروهی که متفورمین دریافت می کنند چقدر است؟
۱۲. تغییرات HBA1C در دو گروه تفاوتی ندارد.

اهداف کاربردی طرح:

در صورت پذیرش تاثیر مثبت تجویز متفورمین بر نارسایی دیاستولیک قلبی، می توان در طراحی و اجرای گاید لاین های بالینی درمان نارسایی دیاستولیک قلبی در بیماران دیابتی تغییراتی داد. و بیماران را از فواید جانبی این دارو محروم نساخت.

جدول متغیرها:

| واحد اندازه گیری متغیر | مقیاس متغیر | | | | نوع متغیر | | | | | | تعریف (کاربردی و علمی) | نام متغیر | |
|---------------------------|-------------|----------|---------|------|-------------------|-----|-----|---------------------|----------|--------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | کمی | | کیفی | | بر اساس نوع متغیر | | | بر اساس اهداف تحقیق | | | | | |
| | نسبتی | فاصله ای | رتبه ای | اسمی | کیفی | کمی | کمی | مداخله گر | زمینه ای | وابسته | | | مستقل |
| سال | | * | | | | * | | | ** | | | | سن |
| مرد- زن | | | | * | * | | | | ** | | | | جنس |
| درصد | | * | | | | | * | | | ** | | | HBA1C |
| | | | | * | * | | | | | | ** | | مصرف متفورمین |
| | | | * | | * | | | | | ** | | | Function class |
| (میلی گرم ادسی لیتر) | | * | | | | * | | | | ** | | | کلسترول |
| (میلی گرم ادسی لیتر) | | * | | | | * | | | | ** | | | تری گلیسرید |
| (میلی گرم ادسی لیتر) | | * | | | | * | | | | ** | | | HDL |
| (میلی گرم ادسی لیتر) | | * | | | | * | | | | ** | | | LDL |
| (کیلوگرم/متر مربع) | | * | | | | * | | | ** | | | | BMI |
| درجه یک تا سه | | | | *** | * | | | | | * | | بر اساس E/A velocity | درجه نارسایی دیاستولی |

بررسی متون

۲. بررسی متون:

۱- مطالعه ای توسط Lopes و همکاران در سال ۲۰۱۴ انجام شد و تحت عنوان "اثر متفورمین روی دیاستولیک دیس فانکشن در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک" که یک مطالعه RCT بوده است. طی ۲۴ ماه روی ۵۴ بیمار دیابتی ۴۰ تا ۶۵ ساله انجام شده بود طی این مطالعه متفورمین به صورت ۱۰۰۰ میلی گرم دوبر در روز به بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و دیاستولیک دیس فانکشن علاوه بر درمان استاندارد سندروم متابولیک داده شد. و فالوآپ با اکوکاردیوگرافی در قبل از شروع متفورمین و سپس در ماه های ۶ و ۱۲ و ۲۴ انجام و مقایسه گردید که در نهایت نتیجه مطالعه نشان از بهبود دیاستولیک پارامتر و کاهش وضعیت پیش التهابی شد. (۵۵)

۲- در مطالعه دکتر Leung و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام شد و تحت عنوان "اثر بهبود کنترل قندخون در کارکرد قلب در بیماران دیابت نوع دو" که در این مطالعه روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو با سن ۴۴ تا ۶۴ انجام شد که تا قبل از مطالعه control poor بوده اند در قبل از شروع درمان و کنترل قند خون یک نوبت و سپس پس از دوازده ماه و بهبود هایپرگلیسمی مجدداً تحت اکوکاردیوگرافی و اندازه گیری معیارهای دیاستولیک فانکشن قرار گرفتند. در انتها مطالعه مشخص شد که بیمارانی که کنترل قند مناسب تری و کاهش HbA1c بیشتری نسب به سایرین داشته اند بهبود فانکشن دیاستولیک چشم گیر تری داشته اند. (۵۶)

۳- در مطالعه ای که توسط Al Ali L و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام شد. تحت عنوان اثر متفورمین روی دیاستولیک فانکشن در بیماران ST-Elevation MI که از نوع RCT بوده است. و روی ۲۳۷ بیمار غیردیابتی دچار دیاستولیک دیس فانکشن بعد از ST-Elevation MI در طی چهارماه پس از PCI انجام شد که به دو گروه تقسیم شده و به یک گروه متفورمین داده شد و به گروه دیگر دارویی داده نشد. و پس از

چهارماه تحت بررسی مجدد قرار گرفتند که نشان داد که برخلاف مطالعات پیشین متفورمین اثر سودمندی در بهبود کارکرد دیاستولیک قلب در بیماران غیردیابتی ندارد. (۵۷)

۴- مطالعه ای توسط Shah DD و همکارانش با عنوان پیامد مصرف متفورمین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی سیستولیک پیشرفته و دیابت در سال ۲۰۱۰ انجام شد. این مطالعه بیانگر این بود که درصد زنده بودن یک ساله بیمارانی با نارسایی قلبی سیستولیک پیشرفته و دیابت که تحت درمان با متفورمین بوده اند، ۹۱ درصد در مقابل ۷۶ درصد بیمارانی بود که تحت درمان با متفورمین قرار نداشتند، که این میزان در ۲ سال به ترتیب ۷۸ به ۶۳ درصد بود. بنابراین مصرف متفورمین باعث بقای بیشتر بیماران می شد (۵۸).

۵- مطالعه ای توسط masoudi و همکارانش با عنوان تاثیر مصرف تiazولیدین دیون ها و متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت و نارسایی قلبی در سال ۲۰۰۵ انجام شد. این مطالعه که به صورت کوهورت گذشته نگر انجام شد ۱۶۴۱۷ نفر بیماران مبتلا به دیابت و نارسایی قلبی شرکت داشتند که میزان مرگ و میر یک ساله در بیمارانی که تحت درمان با متفورمین بودند ۲۴/۷ درصد از بیمارانی که تحت درمان با تiazولیدین دیون ها کمتر بود (۹).

۶- مطالعه ای که توسط Eurich DT و همکارانش در سال ۲۰۰۵ با موضوعیت تاثیر متفورمین بر بیماران مبتلا به دیابت و نارسایی قلبی انجام شد. طی این مطالعه ۱۸۳۳ نفر با دیابت و نارسایی قلبی با میانگین سنی ۷۲ سال که ۵۷ درصد آنان را مردان تشکیل داده بودند مشخص شد که متفورمین به تنهایی و یا همراه با سولفونیل اوره ریسک مرگ و میر را در بیماران مبتلا به دیابت و نارسایی قلبی در مقایسه با مصرف سولفونیل اوره ها به تنهایی کاهش می دهد (۱۰).

۷- مطالعه ای توسط Evans JM و همکارانش با موضوع بررسی تاثیر متفورمین بر میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و دیابت تیپ دو در سال ۲۰۱۰ انجام شد. در این مطالعه ۴۲۲ نفر بیمار مبتلا به نارسایی قلبی و دیابت تیپ دو شرکت داشتند که میانگین سنی آنان ۷۵/۴ سال بود و ۴۶/۲ درصد آنان را زنان تشکیل می دادند. در این مطالعه نیز بیماران به سه گروه شامل مونوتراپی با سولفونیل اوره، مونوتراپی

با متفورمین و درمان ترکیبی متفورمین و سولفونیل اوره تقسیم شدند. این مطالعه نشان می‌دهد که متفورمین ممکن است اثرات سودمندی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی داشته باشد (۵۹).

۸- مطالعه ای توسط Andersson C و همکارانش با عنوان تاثیر درمان با متفورمین بر ریسک مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت و نارسایی قلبی در سال ۲۰۱۰ انجام شد. در این مطالعه ۱۰۹۲۰ نفر با دیابت و نارسایی قلبی شرکت داشتند که به طور میانگین در یک بازه زمانی ۸۴۴ روز تحت نظر بودند و بیماران تحت درمان متفورمین، سولفونیل اوره، انسولین به صورت مونوتراپی یا ترکیبی با هم قرار گرفتند. این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف متفورمین باعث کاهش مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی می‌شود (۱۱).

۹- در مطالعه مرور سیستماتیک Eurich و همکاران در سال ۲۰۱۳ با عنوان مقایسه ایمنی و اثربخشی متفورمین در بیماران با دیابت و نارسایی قلبی در یک مقاله مرور سیستماتیک با حجم نمونه ۳۴۰۰۰ نفر با دیابت و نارسایی قلبی مشخص شد که مصرف متفورمین منجر به کاهش خطر مرگ و میر به میزان ۳۷٪ (0.80; 0.74-0.87) شد. همچنین هیچ افزایش خطر مرگ و میری در بیماران با کاهش کسر تخلیه ای بطن چپ ایجاد نشد (0.80; 0.74-0.87) در موارد نارسایی قلبی و نارسایی مزمن کلیوی نیز افزایش مرگ و میر دیده نشد (0.81; 0.64-1.02). بر عکس آن مصرف متفورمین منجر به کاهش مختصری در بستری شدن گردید (0.93; 0.89-0.98). و نهایتاً مصرف متفورمین با افزایش خطر لاکتیک اسیدوزیس همراه نبود (۶۰)

مواد و روش اجرا

روش کار:

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی مداخله ای دوسوکور می باشد (درمانگر و آنالیزگر نسبت به مواجهه دریافتی بیمار ناآگاهند) که در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه علوم پزشکی اراک **انجام شد**. جامعه مورد مطالعه افراد مبتلا به دیابت تیپ دو و نارسایی قلبی دیاستولیک مراجعه کننده به درمانگاه غدد و قلب بیمارستان امیرالمومنین اراک بودند. از آنجایی که در مطالعات مشابه بیماران رژیم دارویی قبلی خود را دریافت می کردند و لذا طی این مطالعه نیز رژیم دارویی قبلی بیماران ادامه یافت.

معیار های ورود به مطالعه:

۱- رضایت آگاهانه جهت ورود به مطالعه

۲- سن بین ۳۰ الی ۷۰ سال

۳- عدم دریافت متفورمین طی ۶ ماه اخیر

۴- $HbA1C \leq 8/5$

Preserved EFor normal EF-5

معیارهای خروج از مطالعه:

۱-عدم رضایت آگاهانه جهت ورود به مطالعه

۲-عدم تحمل متفورمین

۳- GFR کمتر از ۳۰

۴-بیماران مبتلا به decompensation Heart failure

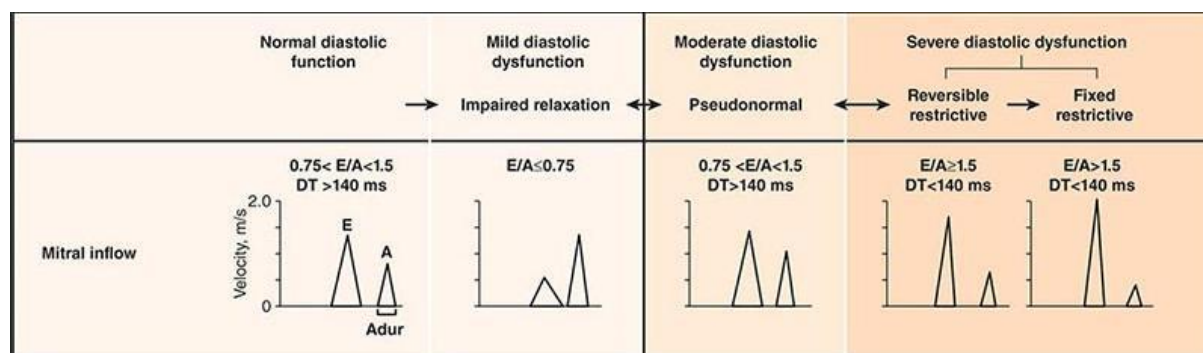
۵-تغییر رژیم دارویی بیمار طی انجام مطالعه

۶-وجود سایر ناهنجاری ها و مشکلات قلبی نظیر عیوب دریچه ای

طی این مطالعه پس از اخذ رضایت کتبی، بیمارانی که دارای معیار های ورود به مطالعه می باشند یعنی بیماران دیابتی تیپ ۲ که در ۶ ماه اخیر متفورمین دریافت نکرده اند و تحت درمان دیگری برای دیابت بودند

به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم میشوند. گروه اول بیمارانی که متفورمین دریافت می کنند و گروه دوم بیمارانی که متفورمین دریافت نمیکنند. در ابتدا بیماران تحت اکوکاردیوگرافی قلبی قرار گرفتند و از نظر مشخصات دموگرافیک ، پروفایل لیپید ، شاخص توده بدنی (BMI) و HBA1C و قند خون ناشتا بررسی شدن و درجه نارسایی دیاستولیک قلبی مشخص شد ، سپس به گروهی متفورمین بدین صورت که ابتدا طی هفته اول ۵۰۰ میلی گرم متفورمین دریافت می کند و سپس طی دو هفته به صورت هفتگی ۵۰۰ میلی گرم به رژیم دارویی بیمار افزوده می شود تا میزان دوز دریافتی روزانه متفورمین برای بیماران به ۱۵۰۰ میلی گرم برسد. سپس ۴ ماه بعد بیمار از نظر اکوکاردیوگرافی و تعیین درجه نارسایی دیاستولیک و BMI و پروفایل چربی و HBA1C و قند خون ناشتا مجدد مورد ارزیابی قرار گرفتند.

لازم به ذکر است که در اکوکاردیوگرافی دیاستولیک دیس فانکشن بر اساس معیار نسبت A/E VELOCITY سنجیده می شود و اکوکاردیولوژیست در ابتدا و انتهای مطالعه تغییرات این نسبت را ثبت می کند و شدت نارسایی دیاستولیک مشخص می شود. و با اطلاعات بدست آمده به همراه اطلاعات دموگرافیک نظیر سن و جنس در چک لیستی تکمیل و سپس اطلاعات توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می گیرند. در زیر جدول نمودار اکوکاردیوگرافی قلبی جهت دیستولیک دیس فانکشن بر اساس روش Mitral inflow آورده شده است .



جامعه آماری و تعداد نمونه :

با توجه به رفرانس ۵۸ و با استفاده از فرمول زیر حجم نمونه برای هر گروه ۵۷ نفر و در مجموع ۱۱۴ نفر به عنوان حجم نمونه کلی در نظر گرفته شد.

در این رابطه:

$$\alpha=0.05 \quad \beta=0.2 \quad S_1=9 \quad S_2=10 \quad D=5 \quad n_1=n_2=57$$

$$n = \frac{2 \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(d)^2}$$

روش تجزیه و تحلیل داده ها

پس از تکمیل فرم چک لیست و ورود اطلاعات در نرم افزار SPSS 20 ، بر اساس اهداف و فرضیات آمار توصیفی شامل جداول و نمودارها و شاخص های پراکندگی و مرکزی بدست آمده از قبیل در صد فراوانی و میانگین و آنالیز تحلیلی جهت مقایسه بین گروهها با آزمون تی تست کمی ، کای اسکوئر کیفی یا معادل ناپارامتریک آن Man withney U انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از اخذ اجازه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد. کد اخلاق مطالعه می باشد. نام بیماران به صورت کد در پرسشنامه جمع آوری اطلاعات ذکر گردید. از تمامی بیماران شرکت کننده در این پژوهش رضایت نامه شفاهی و کتبی اخذ گردید. و متعهد شدیم که نتایج خام انتشار نیابد . همچنین در صورت بروز هر گونه عفونت مقاوم به درمان ، یا بروز عوارض مرتبط با آنتی بیوتیک و یا مقاومت دارویی ، بیمار از مطالعه خارج و کلیه اقدامات تشخیصی و درمانی مناسب انجام شد. تمامی اصول و قوانین دستور العمل هلسینکی رعایت شد.

یافته ها

یافته ها:

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور با هدف تعیین تاثیر متفورمین بر نارسایی دیاستولیک قلبی در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی دیاستولیک بر دو گروه ۵۷ نفره (گروه مداخله ۵۴ نفر مصرف کننده متفورمین و گروه کنترل ۵۵ نفر، عدم مصرف متفورمین) انجام شد که در گروه مداخله سه نفر بعلت مشکلات گوارشی و در گروه کنترل یک نفر بعلت فوت و یک نفر بعلت عدم رضایت از طرح خارج شدند. در طول مطالعه عارضه جدی که منجر به قطع درمان یا تغییر در برنامه درمان گردد ایجاد نشد. عوارض جزئی نظیر تهوع و استفراغ، نفخ شکم و احساس ناراحتی گوارشی، در برخی از بیماران گروه مداخله گزارش شد

نتایج نشان داد که دو گروه بر اساس تست مجذور کای و تست تی مستقل از نظر متغیر های دموگرافیک ومخدوش کننده مطابق جدول شماره ۱ اختلاف آماری معنی داری نداشتند.

جدول شماره ۱: مقایسه متغیر های دموگرافیک و مخدوش کننده در دو گروه

| متغیر کیفی | گروه مداخله N=54 | گروه کنترل N=55 | عدد P* |
|---|---------------------|--------------------|--------|
| جنس | | | |
| زن | ۳۴ (۶۱٫۷٪) | ۲۷ (۵۰٪) | ۰٫۲۷۹ |
| مرد | ۲۰ (۳۸٫۳٪) | ۲۸ (۵۰٪) | |
| کلاس نارسایی قلبی | | | |
| کلاس یک | ۲۲ (۳۶٫۷٪) | ۲۰ (۳۳٫۳٪) | ۰٫۸۳۹ |
| کلاس دو | ۲۰ (۳۳٫۳٪) | ۱۹ (۳۱٫۷٪) | |
| کلاس سه | ۱۸ (۳۰٪) | ۲۱ (۳۵٪) | |
| شدت اختلال عملکرد دیاستولی بر حسب نسبت E/A | | | |
| گريد ۱ | ۲۲ (۳۶٫۷٪) | ۲۲ (۳۳٫۳٪) | ۰٫۸۳۹ |
| گريد ۲ | ۲۰ (۳۳٫۳٪) | ۱۹ (۳۱٫۷٪) | |
| گريد ۳ | ۱۲ (۳۰٪) | ۱۴ (۳۵٪) | |
| متغیر کمی | گروه مداخله N=54 | گروه کنترل N=55 | عدد P* |
| سن / سال (میانگین ± انحراف معیار) | ۶۱٫۷ ± ۷٫۳ | ۵۷٫۸ ± ۷٫۷ | ۰٫۰۷۶ |
| قند خون ناشتا (میلی گرم / دسی لیتر) | ۱۵۲٫۶ ± ۲۲٫۳ | ۱۵۶٫۲ ± ۳۶٫۴ | ۰٫۵۱۵ |
| HBA1C (درصد) | ۷٫۴ ± ۰٫۷ | ۶٫۸ ± ۰٫۸ | ۰٫۳۱۳ |
| تری گلیسرید (میلی گرم / دسی لیتر) | ۲۳۰٫۳ ± ۷۲٫۷ | ۲۳۰٫۸ ± ۶۹٫۱ | ۰٫۹۷۶ |
| کلسترول (میلی گرم / دسی لیتر) | ۱۹۳ ± ۵۷٫۱ | ۲۱۴٫۸ ± ۶۱٫۹ | ۰٫۱۵۱ |
| LDL (میلی گرم / دسی لیتر) | ۱۳۰٫۷ ± ۳۹٫۱ | ۱۲۴ ± ۴۱٫۲ | ۰٫۳۵۹ |
| HDL (میلی گرم / دسی لیتر) | ۴۱٫۶ ± ۶٫۳ | ۴۱٫۴ ± ۶٫۶ | ۰٫۹۵۶ |
| BMI (کیلوگرم / متر مربع) | ۲۵٫۴ ± ۴ | ۲۴٫۲ ± ۴٫۵ | ۰٫۱۱۸ |

*chi-square- Pearson test

**Independent-Samples T Test

پس از گذشت ۴ ماه از مداخله، تغییرات سطوح متغیر ها مجددا برآورد شد و با مقدار اولیه بر اساس آزمون تی زوجی، مقایسه شد که نتایج به دست آمده در جدول شماره ۲ و ۳ خلاصه شده است.

جدول شماره ۲: مقایسه شاخص های کنترل گلايسمیک قبل و بعد از مداخله در دو گروه

(میانگین + انحراف معیار)

| عدد P* | حدود اطمینان %۹۵ | نتایج | | تعداد | گروه | متغیر |
|--------|---------------------|------------|------------|-------|-------------|--|
| | | بعد | قبل | | | |
| 0.001 | 18.1 - 22.5 | 132.3±22.2 | 152.6±22.3 | 54 | گروه مداخله | قند خون ناشتا (میلی گرم /دسی لیتر) |
| 0.501 | -2.64 -- 5.36 | 154.9±40.3 | 156.2±36.4 | 55 | کنترل | |
| 0.001 | 0.3532- 0.4267 | 7.02±.7 | 7.4±.7 | 54 | گروه مداخله | HBA1C (درصد) |
| 0.088 | -0.017 – 0.165 | 6.7±.8 | 6.8±.8 | 55 | کنترل | |

*Paired-Samples T Test

قند خون ناشتا و میانگین هموگلوبین گلیکوزیله در گروه مداخله کاهش معنی دار پیدا کرد ($P \leq 0.05$).

اما در گروه کنترل ، تغییرات معنی دار نبود ($P \geq 0.05$).

جدول شماره ۳ : مقایسه شاخص های پروفایل لیپید قبل و بعد از مداخله در دو گروه (میانگین)

| متغیر | گروه | تعداد | قبل | بعد | حدود اطمینان %۹۵ | عدد P * |
|-------------|-------------|-------|------------|------------|---------------------|---------|
| تری گلیسرید | گروه مداخله | 54 | 230.3±72.7 | 218.2±56.2 | 8.15 - 16.07 | 0.001 |
| | کنترل | 55 | 230.8±69.1 | 226.4±51.1 | 1.16 - 7.66 | 0.009 |
| کلسترول | گروه مداخله | 54 | 193.0±57.1 | 185.6±55.5 | 2.94 - 11.8 | 0.002 |
| | کنترل | 55 | 214.8±61.9 | 213.1±48.6 | - 0.11 - 3.57 | 0.05 |
| LDL | گروه مداخله | 54 | 130.7±39.1 | 125.6±41.0 | 1.72 - 8.46 | 0.004 |
| | کنترل | 55 | 124.0±41.2 | 123.5±38.2 | -1.16 - 1.74 | 0.018 |
| HDL | گروه مداخله | 54 | 41.6±6.30 | 41.4±5.5 | - 0.53 - 0.92 | 0.600 |
| | کنترل | 55 | 41.4±6.6 | 41.8±6.3 | - 0.79 - 0.04 | 0.081 |

*Paired-Samples T Test

در گروه مداخله تری گلیسرید ، کلسترول و LDL کاهش معنی دار داشتند ($P \leq 0.05$) اما HDL تفاوتی نکرد ($P \geq 0.05$).

در گروه کنترل نیز تری گلیسرید و کلسترول و LDL کاهش معنی دار پیدا کرد ($P \leq 0.05$) . اما HDL تفاوت معنی داری نداشت ($P \geq 0.05$).

در نهایت نیز هدف اصلی مطالعه یا همان تغییر در شدت نارسایی دیاستولیک قلبی بر اساس نسبت E/A، پس از گذشت ۴ ماه، محاسبه و با مقادیر اولیه بر اساس آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر مقایسه شد که در جدول شماره ۴ آمده است.

جدول شماره ۴: مقایسه تغییر در شدت نارسایی قلبی قبل و بعد از مداخله بین گروهها

| بعد | | | | قبل | | | تعداد | گروه |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------|
| گرید ۳ | گرید ۲ | گرید ۱ | نرمال | گرید ۳ | گرید ۲ | گرید ۱ | | |
| (%۱۶,۷)۹ | (%۲۵,۹)۱۴ | (%۳۵,۲)۱۹ | (%۲۲,۲)۱۲ | (%۲۲,۲)۱۲ | (%۳۷)۲۰ | (%۴۰,۷)۲۲ | ۵۴ | مداخله |
| (%۲۱,۸)۱۲ | (%۲۵,۴)۱۴ | (%۴۵,۴)۲۵ | (%۷,۳)۴ | (%۲۵,۵)۱۴ | (%۳۴,۵)۱۹ | (%۴۰)۲۲ | ۵۵ | کنترل |
| ۰,۰۰۱ | | | | ۰,۸۳۹ | | | عدد p* | |

chi-square- Pearson test*

بر این اساس مشخص شد که شدت اختلال عملکرد دیاستولی بر حسب نسبت E/A در گروه مصرف کننده متفورمین پس از گذشت ۴ ماه در ۲۲,۲٪ نرمال شد. حال آنکه این نسبت در گروه کنترل، تنها ۴٪ بود ($p \leq 0.05$). همچنین از مجموع ۵۴ نفر در گروه مداخله ۱۹ نفر (۳۵,۲٪) به گرید اول اختلال عملکرد دیاستولی رسیدند. در حالیکه این نسبت در گروه کنترل ۲۵ نفر (۴۵,۴٪) بود ($p \leq 0.05$). در هر دو گروه مداخله و کنترل ۱۴ نفر در گرید دوم اختلال عملکرد دیاستولی قرار گرفتند و نهایتاً در گرید سوم نیز به

ترتیب ۹ نفر (۱۶,۷٪) و ۱۲ نفر (۲۱,۸٪) قرار گرفتند ($p \geq 0.05$). بر حسب شدت نارسای قلبی نیز، تغییرات

در دو گروه بر آورد وبا آزمون دقیق فیشر مقایسه شد که در جدول شماره ۵ تا ۷ آمده است

جدول شماره ۵: مقایسه تغییرات شدت یا درجه گرید ۱ نارسای دیاستولیک بر حسب گروه

| عدد *p | تغییرات پس از ۴ ماه | | تعداد اولیه گرید ۱ | گروه |
|-----------|---------------------|----------|-----------------------|--------|
| | بدون تغییر | نرمال | | |
| ۰/۰۰۷ | ۱۱(۵۰٪) | ۱۱(۵۰٪) | ۲۲(۱۰۰٪) | مداخله |
| | ۱۸(۸۱,۸٪) | ۴(۱۸,۲٪) | ۲۲(۱۰۰٪) | کنترل |

chi-square- Pearson test*

جدول شماره ۶: مقایسه تغییرات گرید ۲ نارسایی دیاستولیک درون گروهی

| عدد p* | تغییرات پس از ۴ ماه | | | تعداد اولیه | گروه |
|-----------|---------------------|----------|-------|-------------|--------|
| | گرید ۲ | گرید ۱ | نرمال | گرید ۲ | |
| ۰,۷۳ | ۱۱(۵۵%) | ۸(۴۰%) | ۱(۵%) | ۲۰(۱۰۰%) | مداخله |
| | ۱۲(۶۳,۲%) | ۷(۳۶,۸%) | ۰(۰%) | ۱۹(۱۰۰%) | کنترل |

chi-square- Pearson test*

جدول شماره ۷: مقایسه تغییرات گرید ۳ نارسایی دیاستولیک بر حسب گروه

| عدد *p | تغییرات پس از ۴ ماه | | | تعداد اولیه | گروه |
|-----------|---------------------|----------|-------|-------------|--------|
| | گرید ۳ | گرید ۲ | نرمال | گرید ۳ | |
| ۰/۶۵ | ۹(۷۵%) | ۳(۲۵%) | ۰(۰%) | ۱۲(۱۰۰%) | مداخله |
| | ۱۲(۸۵,۷%) | ۲(۱۴,۳%) | ۰(۰%) | ۱۴(۱۰۰%) | کنترل |

chi-square- Pearson test*

جداول ۵ تا ۷ نشان می دهد که مصرف متفورمین عموماً با تاثیر بر نارسایی دیاستولیک گرید ۱ منجر به تغییر معنی دار بین دو گروه شده است ولی بر گرید ۲ و ۳ نارسایی دیاستولیک تاثیر به سزایی نداشته است.



بحث

نتیجه گیری و پیشنهادها

۳. بحث:

با توجه به شیوع بالای دیابت نوع دو و همچنین شیوع بالای اختلال عملکرد دیاستولیک در بیماران دیابتی، یافتن راه حلی جهت کاستن از این مشکل بالینی به نحوی که هم کنترل مناسبتری در شاخص های کنترل قند ایجاد شود و هم علائم و پیش آگهی نارسایی قلبی دیاستولیک بهبود یابد. ضروری به نظر می رسد. استفاده از اثرات مطلوب متفورمین بر اختلال عملکرد دیاستولیک با توجه به شواهد علمی موجود، فرضیه ای است که هدف از انجام این مطالعه را تشکیل می داد.

در این مطالعه یک دوره درمان ۴ ماهه مت فورمین منجر به کاهش شاخص توده بدن، کاهش قند خون ناشتا به میزان ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر، و کاهش میانگین هموگلوبین گلیکوزیله به مقدار ۰,۴٪ شد. از نظر شاخص های پروفایل لیپید نیز در گروه مداخله تری گلیسرید، کلسترول و LDL کاهش معنی دار داشتند و در گروه کنترل هم تری گلیسرید و LDL کاهش معنی دار پیدا کرد. اما کلسترول و HDL تفاوت معنی داری نداشت

در طول مطالعه عارضه جدی که منجر به قطع درمان یا تغییر در برنامه درمان گردد ایجاد نشد. عوارض جزئی نظیر تهوع و استفراغ، نفخ شکم و احساس ناراحتی گوارشی، در برخی از بیماران گروه مداخله گزارش شد و در نهایت در گروه مداخله سه نفر بعلت مشکلات گوارشی و در گروه کنترل یک نفر بعلت فوت و یک نفر بعلت عدم رضایت از طرح خارج شدند.

در نهایت نیز مشخص شد که شدت اختلال عملکرد دیاستولی بر حسب نسبت E/A در گروه مصرف کننده متفورمین پس از گذشت ۴ ماه در ۲,۲٪ نرمال شد. حال آنکه این نسبت در گروه کنترل، تنها ۰,۴٪ بود. همچنین از مجموع ۵۴ نفر در گروه مداخله ۱۹ نفر (۳۵,۲٪) به گرید اول اختلال عملکرد دیاستولی رسیدند. در حالیکه این نسبت در گروه کنترل ۲۵ نفر (۴۵,۴٪) بود. تغییرات در گرید دوم و سوم نارسایی قلبی نیز از نظر آماری معنی دار نبود.

در سال ۱۹۹۸ نیز Jyothirmayi و همکاران با مطالعه بر ۴ گروه از موشهای مبتلا به نارسایی قلبی

مشخص نمودند که مصرف طولانی مدت متفورمین منجر به حفظ ساختار، ریلاکسیشن و خشکی بطن چپ (left ventricular chamber stiffness) از طریق ممانعت از تجمع کلاژن و Collagen Glycation می شود (۶۱). بنابر این می توان استنباط نمود که احتمالاً متفورمین بر نارسایی دیاستولیک قلب موثر است

در مطالعه Lopes و همکاران پارامترهای اکو کاردیوگرافیک نارسایی دیاستولی قلب در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک بهتر شد (۵۵) که هم راستا با این مطالعه است. اما به دلیل متفاوت بودن بیماران انتخاب شده امکان مقایسه جزئی وجود ندارد.

در مطالعه Leung و همکاران (۵۶) بهبود کنترل قندخون پس از دوازده ماه منجر به بهبود فانکشن دیاستولیک قلب شد. در این مطالعه ۱۵۰ بیمار دیابتی با معیارهای خاص نارسایی قلبی وارد مطالعه شدند و پس از کنترل قند با داروهای متعدد و متفاوت، مشخص شد که در بیمارانی که کاهش بیشتری در HBA1C داشتند، بر اساس یافته های اکو کاردیوگرافیک نارسایی قلبی، بهبود بیشتری داشت. بر اساس نتایج این مطالعه می توان استنباط نمود که کاهش قند خون و کنترل گلیسمیک با هر روشی بر بهبود عملکرد قلبی موثر است. بی شک چنین استنباطی منطقی و علمی نیز به نظر می رسد چراکه در مطالعه ما نیز، کنترل گلیسمیک و درمان های متداول نارسایی قلبی منجر به کاهش نارسایی قلبی گردید ۱ شد. از طرفی بر اساس نتایج این تحقیق می توان امیدوار تر شد که بهبود عملکرد قلبی در مطالعه ما، عموماً ناشی از افزودن قرص متفورمین به رژیم های معمول بوده است. و احتمالاً متفورمین با مکانیسم یا مکانیسم های دیگری بر بهبود عملکرد در نارسایی دیاستولیک موثر است.

Nesti و همکاران در سال ۲۰۱۷ در یک مطالعه مرور سیستماتیک بر مطالعات حیوانی و انسانی انجام شده با عنوان متفورمین و تاثیر آن بر قلب و عروق، آورده اند که در سطح سلولی، داروی متفورمین منجر به تولید AMPK (AMP-activated kinase) به شکل مستقل یا غیر مستقیم می گردد. و در سطح سیستمیک نیز احتمالاً از طروق دیگر، منجر به بهبود عملکرد اندوتلیال، محافظت در برابر اکسیداتیو استرس ها و التهاب می گردد. و در میوکارد نیز منجر به بهبود خونرسانی به بافت ایسکمیک شده و مانع از تخریب عوامل

هومورال و همودینامیک می گردد. ونهایتا متفورمین را در حوادث عروق کرونری وممانعت از پیشرفت نارسایی قلبی موثر دانسته اند (۶۲).

در مطالعه کوهورت Roumie و همکاران در سال ۲۰۱۷ که به مقایسه ایمنی مت فورمین و سولفونیل اوره در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی پرداخته. داده های مرتبط با پایگاه های اداره بهداشت ، Medicare، Medicaid و National Index of Death بیماران بالای ۱۸ سال مبتلا به دیابت که متفورمین یا سولفونیل اوره را از سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۱ شروع کرده بودند و کراتینین کمتر از ۱,۴ (زنان) یا ۱,۵ میلی گرم در دسی لیتر (مردان) داشتند مورد بررسی قرار گرفت. و به ترتیب ۱۲۶۸۶۷ نفر و ۷۹۱۹۲ نفر از کاربران جدید متفورمین و سولفونیل اوره وارد مطالعه شدند. پیامد بستری به دلیل نارسایی قلبی و مرگ ناشی از بیماری های قلبی عروقی در دو گروه بررسی شد و مشخص شد که در گروه سولفونیل اوره ۱۱۸۴ بستری و ۵۲ مرگ ناشی از بیماری قلبی عروقی حادث شد . حال آنکه در گروه متفورمین ۱۰۴۳ مورد بستری به دلیل نارسایی قلبی و ۳۵ مرگ روی داد. بنابراین این در گروه سولفونیل اوره ۱۲,۴ حادثه قلبی عروقی در برابر ۸,۹ در هر هزار نفر در سال در گروه متفورمین روی داد. بر اساس این نتایج مشخص شد که خطر ابتلا به نارسایی قلبی و مرگ و میر قلبی در بیماران دیابتی که سولفونیل اوره را به تنهایی مصرف می نمایند به طور برجسته ای بیشتر از مصرف کنندگان متفورمین می باشد(۶۳)

Crowley و همکاراندر سال ۲۰۱۷ پیامد های بالینی استفاده از متفورمین در بیماران با بیمار های مزمن کلیوی (CKD) نارسایی احتقانی قلب و نارسایی کبدی را در یک مرور سیستماتیک بررسی کردند ونهایتا به این نتیجه رسیدند که استفاده از متفورمین در بیماران مبتلا به CKD، CHF یا CLD منجر به پیشرفت و بهبود در نتایج بالینی خواهد شد(۶۴).

در مطالعه مرور سیستماتیک Campbell و همکاران در سال ۲۰۱۷ پس از بررسی ۲۶۰ مقاله و انتخاب ۵۳ مقاله ،مشخص شد که مرگ در هر اثر همه علل و از جمله علل قلبی عروقی در بیماران دیابتیک مصرف کننده متفورمین به مراتب کمتر می باشد (hazard ratio (HR) = 0.93, 95%CI 0.88–0.99) (65)

در مطالعه حیوانی Sun و همکاران در سال ۲۰۱۷ در تعدادی موش آزمایشگاهی، شاخه نزولی قدامی کاردیاک، جهت ایجاد انفراکتوس قلبی، بسته شد و سپس یک گروه از موشها بصورت اینتراگاستریک به مدت ۴ هفته سالیین (گروه سالیین) دریافت کردند و گروه دیگر (گروه متفورمین) هم به مدت ۴ هفته به صورت اینتراگاستریک متفورمین دریافت نمودند و بعد از ۳ روز عملکرد قلبی با اولتراسوند اندازه گیری شد. و مشخص گردید که متفورمین منجر به بهبود عملکرد سیستولی در نارسایی قلبی می گردد. همچنین در گروه متفورمین میزان آپتوز سلولی، پس از سکتة قلبی، به مراتب کمتر بود (۶۶).

در مطالعه کو هورت Fácila و همکاران در سال ۲۰۱۷، نیز ۸۳۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان متفورمین به تنهایی، قرار گرفته بودند مورد پیگیری قرار گرفتند و نهایتاً مشخص شد که مرگ در اثر بیماری های قلبی عروقی در گروه مصرف کننده متفورمین، کمتر ((1.65-1.04) 1.34) می باشد (۶۷) در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده، گرچه به طور معمول معتقدند که متفورمین اثرات سودمندی بر روند بالینی نارسایی قلبی و بهبود علائم آن دارد، اما شواهد کمی از کارآزمایی های بالینی تصادفی یا مطالعات مشاهده منظم، برای حمایت از این نتیجه گیری وجود دارد. و این شواهد در نارسایی دیاستولیک قلبی، به مراتب کمتر و ضعیف تر است.

در چند مطالعه کار آزمایی بالینی غیر تصادفی، درمان با متفورمین خطر ابتلا به نارسایی قلبی را پایین آورده است (۷۱). علاوه بر آن در بیماران با نارسایی قلبی که متفورمین مصرف کرده اند خطر مرگ پایین تر نشان داده شده (۵۸،۷۲). متفورمین در مقایسه با سولفونیل اوره ها، تiazolidinone ها و حتی انسولین با کاهش خطر مرگ بیشتری در نارسایی قلبی همراه بوده است (۷۲،۷۳) اما مشخص نشده است که این بالاتر بودن مرگ میر ناشی از اثرات محافظتی متفورمین بوده است یا ناشی از اثرات منفی داروهای دیگر خطر ابتلا به نارسایی قلبی به موازات شدت هیپرگلیسمی افزایش می یابد، اما بیشتر درمان هایی که گلوکز خون را پایین می آورد اثر مثبتی بر روی نارسایی قلبی ندارند (۷۳،۷۴). اگر چه هیپرگلیسمی می تواند اثرات نامطلوب بر روی قلب ایجاد نماید اما پاتوژنز نارسایی قلب در دیابت مکانیسم های متنوعی نظیر آسیب ایسکمیک، تغییرات نوروهورموناتل و تغییر در پپتید ناتریوتیک و آدیپوکینازها دارد (۷۵).

همه مطالعات سودمندی متفورمین را تایید نکردند از جمله :

Boussageon و همکاران (۶۸) که با مطالعه بر ۱۳۱۰۰ بیمار قلبی نشان دادند که متفورمین به طور معنی داری بر کاهش نارسایی قلبی و مرگ ناشی از آن موثر نیست ، و حتی نشاتن داده شد که مصرف همزمان متفورمین با سولفونیل اوره ها منجر به افزایش مرگ و میردر نارسایی قلبی نیز می گردد. (۶۹)

در متا آنالیز گریفین و همکاران در سال ۲۰۱۷ ، نتایج استفاده از متفورمین بر بیمار یهای قلبی عروقی تحت بررسی قرار گرفت و مشخص شد که بجز در مورد سکتته های مغزی ، متفورمین ، عموماً با نتایج بهتری همراه بوده است . اگرچه این برتری ، از لحاظ آماری معنی دار نبود. بنابر این نتیجه گرفتند که هنوز در مورد اینکه آیا متفورمین خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی در میان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را کاهش می دهد یا خیر، عدم اطمینان وجود دارد (۷۰).

متفورمین منجر به فعال شدن آدنوزین منو فسفات - اکتیویتد پروتئن کیناز (AMPK) که یک تنظیم کننده متابولیسم قلبی است می گردد و با این مکانیسم منجر به بهبود متابولیسم اسید های چرب آزاد و قند ها و بیوژنز میتوکندری ها می گردد (۷۶) از آنجا که منابع انرژی در نارسایی قلبی کاهش می یابند ، متفورمین باعث افزایش جذب گلوکز در کاردیومیوسیت های مقاوم به انسولین می شود (۷۷). همچنین AMPK با عث تحریک تولید اکسید نیتریک در میوکارد می گردد که تاثیر آنژیوتانسین ۲ را افزایش می دهد (76)

علاوه بر این مت فورمین منجر به تحریک فعالیت اتوفاژی در سلول های قلبی می گردد و به بهبود هموستاز سلولی کمک می کند (78) در مدل های حیوانی ، متفورمین منجر به افزایش بقا سلولها شده است که احتمالاً مستقل از اثرات هیپو گلیسمیک متفورمین می باشد، چراکه این اثرات متفورمین در بیماران نارسایی قلبی بدون دیابت نیز دیده شده است (81-79).

نتیجه گیری:

افزودن متفورمین به رژیم درمانی متداول بیماران دیابتی با نارسایی دیاستولیک قلب ، به مدت ۴ ماه منجر به بهبودی در شاخص های کنترل گلیسمیک ، پروفایل لیپید و عملکرد قلبی بدون ایجاد عارضه جدی می گردد.

فهرست منابع

- 1-Guariguata L, Nolan T, Beagley J. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas.2014
- 2-Nasser Aghamohammadzadeh), Farzad Najafipour (MD), Akbar Aliasgharzadeh (MD), Amir Bahrami (MD), Mitra Niafar (MD), Majid Mobasseri (MD), et al . Prevalency of diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. J Gorgan Uni Med Sci. 2009; 11 (1):62-66.
- 3-Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. Clin Ther. 2009; 31(11):2608-2617.
- 4-Eastman RC and Garfield RA. Prevention and treatment of microvascular and neuropathic complications of diabetes. Prim Care 1999; 26:791-807.
- 5- .Kannel, WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular diseases. The Framingham Study. JAMA 1979; 241:2035-2038.
- 6-Hanefeld M, et al. Diabetes Intervention Study multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. Diabetes Care 1991; 14:308-317.
- 7-Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321:405-12.
8. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The Effect of Oral Antidiabetic Agents on A1C Levels: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010; 33(8):1859–64.
9. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation*. 2005; 111:583-590.
10. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005; 28:2345-2351.

11. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: A retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010; 53:2546-2553.
12. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 10:1224–1240.
13. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103:2668–2673.
14. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335:497–507. [PubMed: 17761999]
15. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27:1879–1884. [PubMed: 15277411]
16. Koro CE, Bowlin SJ, Weiss SR. Antidiabetic therapy and the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: an independent effect or confounding by indication. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2005; 14:697–703.
17. Aguilar D, Bozkurt B, Pritchett A, Petersen NJ, Deswal A. The impact of thiazolidinedione use on outcomes in ambulatory patients with diabetes mellitus and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:32. [PubMed: 17601542]
18. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC, Jr., Goto S, Ravaud P, Marre M, Porath A, Bhatt DL, Steg PG. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Archives of internal medicine*. 2010; 170:1892-1899.
19. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011; 4:53-58.
20. Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Harris TB et al .Glycemic status and incident heart failure in elderly without history of diabetes mellitus: the health, aging, and body composition study. *J Card Fail* 2009; 15:593–599.

21. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:93–102.
22. Mann DL. Management of heart failure patients with reduced ejection fraction. Chapter 28. in Braunwald's Heart disease. Bonow RO. 9 th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. 543.
23. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, cause, clinical correlates and treatment options. *Circulation* 2006; 113:2454.
24. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *n Engl J Med*.2002;347:305.
25. Swedberg K,Cleland J, Dargie H,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*.2005; 26:1115.
26. Mendez GF, Cowie MR. the epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. *Int J Cardiol* .2001; 80:213.
27. Sanderson JE. Heart failure-a growing epidemic in Asia. *Hong Kong Med J*. 2004; 10(2):76.
28. Al Suwaidi J, Asaad N, Al-Qahtani A, Al-Mulla AW, Singh R, Albinali HA. Prevalence and outcome of Middle-eastern Arab and South Asian patients hospitalized with heart failure: insight from a 20-year registry in a Middle-eastern country (1991-2010). *Acute Card Care*. 2012; 14(2):81-9.
29. Sanderson JE, Chan SK, Chan WW, Hung YT, Woo KS. The aetiology of heart failure in the Chinese population of Hong Kong—a prospective study of 730 consecutive patients. *Int J Cardiol* 1995; 51:29-35.
30. Erk O. Precipitating factors for systolic and diastolic heart failure: a four-year follow-up of 192 patients. *Hong Kong Med J*. 2004; 10(2):97-101.
31. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and

high blood pressure research; quality of care and outcomes research interdisciplinary working group; and functionalgenomics and translational biology interdisciplinary working group. *Circulation*.2008; 117:2544.

32. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. In: Bonow RO. Braunwald's Heart disease. 9 Th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. : 505.

33. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(4):1807-30.

34. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure. *Eur Heart J* .2002; 347:1397.

35. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86:133–8.

36- محمودزاده شيبستري محمود, داوودي رزيتا, وكييليان فروه, صالحى مریم, قوشخانه اي هاله, رفيق دوست عباسعلي, دادگر علي اصغر, نوحى بزنجاني فريدون, ميربلوك فريدون, ملكي مجيد, صبوري گلناز. راهنماي باليني مديريت نارسايي قلبي مزمن. ۱۳۹۴

37. Kazi DS, Mark DB. The economics of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2013 Jan; 9(1):93-106. Doi: 10.816/j.hfc.2012.09.005.

38. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium enhanced cardiovascular

39. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: An meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7); 1151-8.

40. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-35.

41. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293–302.

42. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: *Lancet* 1993; 342(8875):821-8.

43 Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1670-6.

44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327(10):669-77.

45. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002; 360(9339):1037-43.

46. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146(5); 848-53.

47. Dormans TPJ, Gerlag PG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17(12):1867-74.

48. Shi WY, Xiao D, Wang L, Dong LH, Yan ZX, Shen ZX, Chen SJ, Chen Y, Zhao WL. Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy. *Cell death & disease*. 2012; 3(3): 275.

49. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963.

50. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus

algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193.

51. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJM, *et al.* Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169:616-625.

52. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20:30.

53. Fonseca V. Effect of intensive treatment on vascular and other complications of diabetes mellitus. *Clin Cornerstone* 2004; 6:40-50.

54.-Ou BI, Rui HE. Metformin and Heart Failure. *Advances in Cardiovascular Diseases*. 2012; 5:019.

55. Ladeiras-Lopes R, *et al.* Fontes-Carvalho R. Gamma V Leite-Moreira AF. Metformin in Diastolic dysfunction of metabolic syndrome (MET-DIM) trial: rationale and study design: MET-DIM trial. *Cardiovascular drugs ther.* 2014

56. Leung M, *et al.* wong VW. Hudson M, Leung DY. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type2 Diabetes Mellitus.. *Circ Cardiovascular imaging* 2016.

57. Al Ali L.Hartman MT, Lexis CP, Hummel YM, Lipsic E. Van Mele JP. *PLosone*.2016. The effect of Metformin on diastolic function in patient peresnting with ST-elevation Myocardial infarction.

58. Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J Card Fail* 2010;16:200-6.

59. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, Struthers AD, Wong AK, Lang CC. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010 Oct 1; 106(7):1006-10. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.031.

60. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes and heart failure: systematic review of

observational studies involving 34000 patients. *Circulation: Heart Failure*. 2013 Mar 18;CIRCHEARTFAILURE-112.

61. Jyothirmayi GN, Soni BJ, Masurekar M, Lyons M, Regan TJ. Effects of metformin on collagen glycation and diastolic dysfunction in diabetic myocardium. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 1998 Dec;3(4):319-26.

62. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017 Aug 1; 27(8):657-69.

63. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA, Elasy T, Griffin MR. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Apr 19;6(4):e005379.

64. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK, Wang X, Tang S, Nagi A, Kosinski AS, Williams JW. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2017 Feb 7; 166(3):191-200.

65. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: a systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2017 Nov 1; 40:31-44.

66. Sun D, Yang F. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017 Apr 29; 486(2):329-35.

67. Fácila L, Fabregat-Andrés Ó, Bertomeu V, Navarro JP, Miñana G, García-Blas S, Valero E, Morell S, Sanchis J, Núñez J. Metformin and risk of long-term mortality following an admission for acute heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017 Feb 1;18(2):69-73.

68. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204.

69. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008;31:1672–8.
67. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1975; 24(Suppl. 1):65–184.
71. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6:395–402.
72. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 106:1006–10.
73. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7618):497.
74. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:356–66.
75. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchange is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes with that of heart failure. *Circulation* 2017; 136:1548–59.
76. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Sep 1; 60(9):1620-9.
77. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27:657–69.
- 78 Bertrand L, Ginion A, Beauloye C, Hebert AD, Guigas B, Hue L, et al. AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an in vitro model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291. 239-50.

79. Xie Z, Lau K, Eby B, Lozano P, He C, Pennington B, et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes* 2011; 60:1770–8.

80. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 2009; 119:2568–77.

81. Gundewar S, Calvert JW, Jha S, Toedt-Pingel I, Ji SY, Nunez D, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ Res* 2009; 104:403–11.

Effect of metformin on diastolic heart failure in diabetic patient with diastolic heart failure

Abstract

Background: The prevalence of heart failure in people with type 2 diabetes is 2 to 5 times higher than the general population. Diabetes and hyperglycemia strongly contribute to development of an asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure. Many drugs used to lower blood glucose do not have the proper therapeutic effects on heart failure and even exacerbate their symptoms. Metformin plays a role in decreasing heart failure through the mechanism of reducing insulin resistance.

Materials and Methods: In this Randomized clinical trial, 120 diabetic type 2 patients who not received metformin for the last 6 months enrolled to survey. 60 patients received metformin 1500 mg for 4 months and 60 patients continued to receive the usual treatment. Patients at the beginning and at the end of the study were compared in terms of demographic characteristics, lipid profiles and diastolic dysfunction criteria in echocardiography

Results: After 4 months of intervention, body mass index, triglyceride and cholesterol levels, glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose levels, and diastolic function, respectively, were decreased statistically in the metformin group.

Conclusion: Additive metformin to the common regimen of diabetic patients with diastolic heart failure increases the glycemic control, lipid profiles and cardiac function indices for 4 months without causing serious complications.

KeyWords: Diastolic heart failure, Metformin, Type II diabetes



دانشگاه علوم پزشکی اراک

فرم رضایت آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی

| | |
|---|---|
| نام مجری (مجربان) طرح: دکتر قلی زاده، دکتر افسانه طلائی | عنوان طرح پژوهشی: بررسی تاثیر متفورمین در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی |
| آقای/ خانم محترم با سلام و آرزوی صحت و سلامتی برای شما شرح پژوهش: این تحقیق جهت بررسی اثر دارویی به نام متفورمین بر روی نارسایی قلبی شماس است که علاوه بر اینکه باعث بهتر کنترل کردن سطح قند خون شما میشود ممکن است که بر نارسایی قلبی شما هم موثر باشد و ما می خواهیم این اثر را با کمک و همکاری شما بررسی کنیم. تا شاید گام موثری در بهبود کیفیت زندگی بیماران دیابتی مبتلا به این نوع از نارسایی قلبی باشد. | معرفی پژوهش: در این قسمت روش اجرا، اهداف، مدت زمان انجام طرح، نحوه و میزان مشارکت آزمودنی به طور مختصر و با کلمات ساده نوشته شود و از کلمات تخصصی و اصطلاحات انگلیسی استفاده نگردد. |
| کنترل بهتر قند خون و بهتر شدن وضعیت نارسایی قلبی. | مزایا و فوائد احتمالی |
| محدود به عوارض دارو می باشد بصورت عوارض گوارشی قابل تحمل مثل نفخ و اسهال و چون دارو با توجه به وضعیت جسمی و آزمایشات شما تجویز میشود کمترین عوارض را خواهد داشت. | خسارات و عوارض احتمالی (اعم از خسارات روحی، جسمی، اجتماعی،...) |
| جبران هر گونه خسارت احتمالی به عهده مجربان طرح می باشد. | جبران خسارات و هزینه ها (عدم تحمیل هزینه اضافی، نوع بیمه مسئولیت قید شود؛ وجود بیمه مسئولیت برای مطالعات دارویی و تجهیزاتی الزامی است) |

| | |
|--|--|
| انجام آزمایش خون اول و آخر مطالعه . | نمونه گیری، دارو درمانی یا سایر خدمات (ذکر شود) |
| اطلاعات شما کاملاً محرمانه خواهد بود و در هیچ کجا نامی از شما درج نخواهد شد. | محرمانه بودن |
| در صورت هرگونه سوال یا مشکل با ..سهیلا قلی زاده..... مجری اصلی طرح تماس حاصل فرمایید. شماره تلفن مجری اصلی: ۰۹۱۲۳۵۳۴۳۷۵ آدرس: اراک بیمارستان امیرالمومنین | پاسخگویی به پرسش ها و تعیین فرد مسئول پاسخگویی |
| شرکت من در مطالعه کاملاً اختیاری است و آزاد خواهم بود که از شرکت در مطالعه امتناع نموده و هر زمان مایل بودم بدون آنکه تغییری در نحوه رفتار پزشک/درمانگر یا نحوه درمان اینجانب ایجاد شود از پژوهش مذکور خارج شوم. | حق انصراف از مطالعه |
| <p>اینجانب /موکل/قیم یا سرپرست قانونی با آگاهی کامل از موارد فوق رضایت می دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش به سرپرستی (نام مجری اصلی) شرکت نمایم. کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد گردید و همچنین براءت پزشک، پزشکان و پژوهشگران این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می دارم. این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل مجریان طرح در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود.</p> <p>امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش/ولی/وکیل فرد نام و امضاء مجری اصلی طرح تحقیقاتی سهیلا قلی زاده</p> | |

