

بسمه تعالی



تأییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه: زهرا آمره نئی

دانشجوی رشته: پزشکی

عنوان پایان نامه: " بررسی مقایسه ای سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با

داروی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک"

در تاریخ ۱۴۰۰/۶/۱۵ برگزار گردید و نسخه نهایی پایان نامه از نظر فرم و محتوی، جهت ارائه درجه دکتری، مورد پذیرش اعضای هیئت داوران قرار گرفت.

امضاء	رتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
		دکتر لطیف معینی	مدیر گروه
	استاد	دکتر پگاه محقق	استاد راهنمای اول
	استاد	دکتر محمد رضا رضوانفر	استاد راهنمای دوم
	استاد	دکتر فریده جلالی مشایخی	استاد مشاور اول
			استاد مشاور دوم
	استاد	دکتر تورج واله	استاد داور
	استاد	دکتر علی خسروبیگی	استاد داور
	استاد	دکتر الماسی	نماینده دانشکده



آئین 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 دانشجویان نسبت به رعایت موارد زیر متعهد می شوند:


- ۱- در صورت اقدام به چاپ پایان نامه خود، مراتب را قبلاً به آموزش اطلاع دهید.
- ۲- استفاده از کلیه 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 مشاور 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 کلیه حقوقی 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 که در این آیین نامه ذکر نگردیده است، با صلاحدید شورای پژوهشی دانشگاه یا دانشکده تصمیم گیری و اجرا خواهند شد.

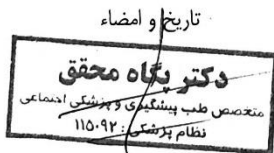
اینجانب  دانشجوی رشته پزشکی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده به آن ملتزم می شوم.

تاریخ و امضاء


دراستاد



اینجانب دکتر  استاد راهنمای پایان نامه خانم  تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده به آن ملتزم می شوم.





دانشگاه علوم پزشکی اراک
دانشکده پزشکی

پایان نامه

دوره دکتری حرفه ای در رشته پزشکی عمومی

عنوان

بررسی مقایسه ای سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی
امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک

پژوهش و نگارش

زهرا آمره ئی

اساتید راهنما

دکتر پگاه محقق

دکتر محمدرضا رضوانفر

استاد مشاور

دکتر فریده جلالی مشایخی

تابستان ۱۴۰۰

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم که پشتیبان و همراه همیشگی

و راستین من بوده اند و خواهند بود

با تشکر و سپاس فراوان از:

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک به سبب مساعدت در تصویب پروپوزال و حمایت در طول اجرای طرح تشکر و قدر دانی می‌کنیم.

از پایگاه توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی درمانی امیرالمومنین شهر اراک که پایان نامه اینجانب در این مرکز به تصویب رسیده است، کمال قدر دانی و تشکر را داریم.

از سرکار خانم دکتر پگاه محقق، جناب آقای دکتر محمدرضا رضوانفر (اساتید راهنما) و خانم دکتر فریده جلالی مشایخی (استاد مشاور) به سبب راهنمایی‌ها و زحمات بی دریغ آنها تشکر و قدردانی می‌کنیم.

چکیده

مقدمه:

داروی امپاگلیفلوزین که یک داروی خوراکی کنترل کننده دیابت نوع ۲ است، باعث کاهش خطر پیامدهای قلبی عروقی در بیماران دیابت نوع ۲، با مکانیسم های متفاوت می شود که یکی از آنها، کاهش فاکتورهای التهابی است. با این وجود داده های موجود در زمینه اثر این داروها بر فاکتورهای التهابی از جمله hs-CRP در نمونه های انسانی ناچیز است. همچنین مطالعات کمی در خصوص مقایسه اثر این دارو با سایر داروهای آنتی دیابتیک در کاهش سطح فاکتورهای التهابی انجام شده است. لذا این مطالعه با هدف سنجش سطح فاکتورهای التهابی فیبریژن و hs-CRP در بیماران تحت درمان با این دارو و مقایسه آن با سطح فاکتورهای التهابی در بیماران تحت درمان با سایر داروهای آنتی دیابتیک انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی، تعداد ۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیکهای دیابت دانشگاه علوم پزشکی اراک، با سن ۳۰ سال به بالا که در دو ماه گذشته به صورت ثابت تحت درمان با یکی از دسته های دارویی (متفورمین، متفورمین و امپاگلیفلوزین و یا متفورمین و سولفونیل اوره) بودند و عملکرد کلیوی نرمال داشتند به شیوه نمونه گیری در دسترس در مطالعه وارد شدند. بیماران تحت درمان با داروی متفورمین و امپاگلیفلوزین در یک گروه و بیماران تحت درمان با متفورمین به تنهایی و متفورمین و سولفونیل اوره ها در گروههای دو و سه قرار گرفت. بیماران پس از کسب رضایت شرکت در مطالعه با برگه درخواست آزمایشات جهت بررسی قند خون (Fbs, HbA1C) و سطح فاکتورهای التهابی (فیبریژن، hs CRP) به آزمایشگاه ارجاع شدند. مشخصات زمینه ای بیماران و داروهای قند خون بیمار در چک لیست اطلاعات بیماران وارد شد. نهایتاً ارتباط سطح خونی فاکتورهای التهابی با نوع داروی مصرفی سنجش شد. حداقل تعداد نمونه در هر گروه 30 نفر و در کل ۹۰ نفر محاسبه شد. دیتاها پس از جمع آوری در نرم افزار آماری SPSS وارد و آنالیز شد.

یافته ها: میانگین \pm انحراف معیار سن ۹۰ بیمار دیابتی نوع دو شرکت کننده در مطالعه $55,12 \pm 11,21$ سال بود. میانگین و انحراف معیار مدت ابتلا به دیابت در بیماران $4,75 \pm 6,41$ سال بود. ۱۷ بیمار (۱۸,۹ درصد) مذکر و ۷۳ بیمار (۸۱,۱ درصد) مونث بودند. میانگین و انحراف معیار سن و مدت بیماری در گروههای درمانی، تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشت. میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی فیبریژن در گروه تحت درمان با متفورمین+ امپاگلیفلوزین از همه کمتر و در گروه تحت درمان متفورمین+ سولفونیل اوره از دو گروه دیگر بیشتر بود. میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی hs-CRP در گروه تحت درمان با متفورمین از دو گروه دیگر کمتر بود. همچنین میانگین و انحراف معیار فیبریژن در افراد مبتلا به فشارخون بالا و سابقه بیماریهای ایسکمیک قلب بیشتر و در افراد تحت درمان با داروهای ضد هایپرلیپیدمی کمتر بود.

بحث و نتیجه گیری: سطح فیبریژن در افراد دیابتی تحت درمان با داروهای متفورمین و داروی امپاگلیفلوزین در مقایسه با سولفونیل اوره کمتر است. به نظر می رسد سطح فاکتور hs-CRP علاوه بر داروی مصرفی، متاثر از فاکتورهای متعدد دیگری از جمله بیماریهای التهابی و زمینه ای همراه باشد و لذا بررسی سطح آن در افراد مصرف کننده داروهای مختلف نیاز به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و لحاظ متغیرهای مختلف تاثیرگذار بر آن است.

کلمات کلیدی:

دیابت نوع ۲، مارکرهای التهابی، مهارکننده های پمپ هم انتقالی سدیم-گلوکز ۲، امپاگلیفلوزین

diabetes type 2, inflammatory markers, sodium-dependent glucose cotransporter 2

, empagliflozins

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه	۱
۱-۱ کلیات	۲
۱-۲ بیان مسئله	۵
۱-۳ اهمیت مطالعه	۷
۱-۴ اهداف مطالعه	۸
۱-۵ تعریف واژه ها	۹
فصل دوم: مروری بر مطالعات گذشته	۱۰
۲-۱ بررسی متون	۱۱
فصل سوم: مواد و روش ها	۱۴
۱-۳ لوازم و مواد مورد استفاده	۱۵
۱-۱-۳ لوازم مورد استفاده	۱۵
۲-۳ روش انجام تحقیق	۱۸
۱-۲-۳ معیار های ورود و خروج از مطالعه	۱۸
۲-۲-۳ روش محاسبه حجم نمونه	۱۹
۳-۳ روش آنالیز داده ها	۲۰

۲۱	فصل چهارم: نتایج
۲۲	۴-۱ یافته ها
۳۳	فصل پنجم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها
۳۴	۵-۱ بحث
۳۸	۵-۱-۱ نتیجه‌گیری
۳۹	۵-۱-۲ پیشنهادی برای مطالعات آینده
۴۰	فهرست منابع
۴۵	پیوست ها
۵۰	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

۲۱.....	جدول ۴-۱.....
۲۳.....	جدول ۴-۲.....
۲۳.....	جدول ۴-۳.....
۲۴.....	جدول ۴-۴.....
۲۵.....	جدول ۴-۵.....
۲۷.....	جدول ۴-۶.....
۲۸.....	جدول ۴-۷.....
۲۸.....	جدول ۴-۸.....
۲۹.....	جدول ۴-۹.....
۳۰.....	جدول ۴-۱۰.....
۳۱.....	جدول ۴-۱۱.....
۳۱.....	جدول ۴-۱۲.....
۳۲.....	جدول ۴-۱۳.....
۳۲.....	جدول ۴-۱۴.....
۳۲.....	جدول ۴-۱۵.....

فصل اول

مقدمه

۱-۱. کلیات

دونوع اصلی دیابت، دیابت نوع ۱ و نوع ۲ می باشد. حدود ۹۰-۹۵ درصد موارد دیابت، دیابت نوع ۲ می باشد. حدود ۲۰ درصد جمعیت بالای ۶۵ سال مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند (۱). دیابت شیرین نوع ۲ اختلال متابولیسمی است که با هایپرگلیسمی و اختلال در ترشح یا عمل انسولین ایجاد میشود. سه نقص اصلی در شروع هایپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ شامل: افزایش تولید کبدی گلوکز، کاهش ترشح انسولین و نقص در عمل انسولین می باشد (۱).

علت ایجاد دیابت نوع ۲ چند عاملی است اما زمینه‌ی ژنتیکی و بی‌حرکی دو نقش اصلی را در ایجاد دیابت ایفا میکنند (۱).

دیابت میتواند منجر به افزایش تولیدادرار، تشنگی، افزایش دریافت مایعات، تاری دید، کاهش وزن، و تغییر در محتوای انرژی شود (۱).

همچنین دیابت باعث افزایش ریسک وقوع بیماری‌های قلبی عروقی میشود مانند بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی، سکته‌های قلبی، بیماری‌های عروق محیطی، ریسک وقوع حوادث قلبی در فرد دیابتی بدون سابقه‌ی بیماری قلبی، برابر با فردی است که سابقه‌ی انفارکتوس قلبی را دارد. علل مرسوم افزایش ریسک بیماری‌های قلبی عروقی شامل دیس‌لیپیدمی، چاقی، افزایش فشارخون، بی‌حرکی است و علل غیر مرسوم شامل مقاومت به انسولین، هایپرگلیسمی بعد از غذا، ماکروآلبومینوری، فاکتورهای ایجاد کننده ترومبوز، فاکتورهای خونی، C-reactive protein می باشند (۲).

مکانیسم بیماری‌های قلبی عروقی شامل آسیب به اندوتلیوم (به دلایل مرسوم و غیر مرسوم)، مهاجرت منوسیت‌ها و لنفوسیت T به اندوتلیوم است. منوسیت‌ها که به ماکروفاژ تبدیل شده‌اند، لیپید را می‌بلعند و به FOAM CELL تبدیل میشوند. بعدها در این روند، سلولهای عضله صاف به این مکانها مهاجرت میکند و باعث فیبروز عروق میشود (۲).

بطور ویژه التهاب نقشی مهم در تخریب اندوتلیوم و افزایش ریسک بیماری های قلبی عروقی دارد. هم چنین التهاب نقش مهمی در پاتوبیولوژی سندرم متابولیک ایفا میکند. مطالعات متعددی توجهات را به ارتباط بین افزایش سطح hs-crp در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با ویژگی های سندرم متابولیک جلب کرده اند (۲). CRP یک پروتئین فاز حاد است که از کبد، در پاسخ به سایتوکاین هایی مانند IL6, TNF-alfa تولید میشود و با وقوع بیماری عروق کرونر و نارسایی کلیه مرتبط است. تعیین سطح hs-Crp در غربالگری بیماری های قلبی عروقی نقش دارد. افزایش آن با BMI، سطح گلوکز خون، سطح لیپید مرتبط است (۴-۲). Hs-crp یک بیومارکر خوب در التهاب مزمن درجه پایین (low grade) و یک مدیاتور برای بیماری های آترواسکلروتیک است. و یک فاکتور پیش بینی کننده ی بیماری های قلبی عروقی است (۲, ۴).

Fibrinogen یک مارکر ترومبوز و التهاب است. اطلاعات نشان می دهد که سطح پایه ی فیبرینوژن می تواند پیش بینی کننده ی حوادث قلبی عروقی در جمعیت عمومی و غیر دیابتی باشد. بیماران با دیابت نوع ۲ سطح بالاتری از فیبرینوژن دارند. (۶) که به دلیل افزایش تولید فیبرینوژن و کاهش کلیرانس آن اتفاق می افتد. افزایش فیبرینوژن با کمبود انسولین مرتبط است و با تولید انسولین برطرف میشود. مطالعات نشان میدهد که سطح فیبرینوژن با Hba1c, Fbs مرتبط است. (۵) بطور منطقی فرض میشود که افزایش سطح فیبرینوژن میتواند منجر به افزایش بروز حوادث قلبی عروقی شود. اگرچه مطالعات در مورد اثر فیبرینوژن بر پیامدهای قلبی عروقی محدود و مورد بحث است (۶).

بیشتر بیماران دیابتی نوع ۲ در ابتدا توصیه به کاهش دریافت کالری و افزایش فعالیت فیزیکی میشوند. اما نهایتا اکثر آنها ملزم به استفاده از داروهای خوراکی میشوند (۷).

متفورمین از دسته ی بی گوانیدها معمولا اولین انتخاب در بین داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون است. این دارو با کاهش تولید کبدی گلوکز باعث کاهش قند ناشتا و با افزایش مصرف گلوکز غیر وابسته به

انسولین، قند بعد از غذا را کاهش میدهد. این دارو باعث کاهش وزن، بهبود پروفایل لیپیدی، کاهش HbA1c میشود ولی هایپوگلیسمی نمی دهد (۷).

یک دسته‌ی دیگر شامل سولفونیل اوره‌ها میشود که بامهار کانال‌های پتاسیمی باعث افزایش ترشح انسولین آندوژن میشوند. این داروها معمولاً به تنهایی استفاده نمیشوند و به متفورمین اضافه میشوند. شامل دو نسل هستند که نسل اول آنها کمتر استفاده می شود. نسل دوم شامل گلی بنکلامید، گلی پیزید، گلی مپراید، گلی کلایزید است. این دسته از داروها گلوکز ناشتا و بعد از غذا را کاهش می دهند. عوارض آنها شامل هایپوگلیسمی، افزایش وزن و هایپرانسولینمی است (۷).

یک دسته از داروهای خوراکی، مهارکننده‌های پمپ هم انتقالی سدیم-گلوکز (sodium-dependent glucose cotransporter 2) SGLT2 می باشند. مهار این انتقال دهنده مانع باز جذب گلوکز شده، آستانه‌ی کلیوی گلوکز را پایین آورده و منجر به افزایش دفع ادراری گلوکز میشود. بنابراین عملکرد این داروها مستقل از انسولین بوده است. از آنجایی که این دسته از داروها جدیدترین داروهای دیابت نوع ۲ هستند، تجربه‌ی بالینی در مورد آنها محدود است. عوارض آنها شامل عفونتهای ادراری یا واژینال، و ممکن است به دلیل افزایش دیورز حجم داخل عروقی را کاهش دهد. از داروهای این دسته می توان به داپاگلیفلوزین، امپاگلیفلوزین و کاناگلیفلوزین اشاره کرد (۷).

۲-۱. بیان مسئله

سازمان بهداشت جهانی، بیماری دیابت را شایعترین بیماری غدد در جهان می‌داند. حدود ۹۰ درصد موارد دیابت، نوع ۲ دیابت می‌باشد (۸). اگرچه میزان شیوع نوع ۱ و ۲ دیابت در سراسر جهان در حال افزایش است، سرعت افزایش شیوع دیابت نوع ۲ بسیار بیشتر است که دلیل آن افزایش شیوع چاقی، کاهش فعالیت بدنی و افزایش سن در جوامع مختلف است. در ایران نیز تقریباً از هر ۱۰ نفر، یک نفر به دیابت مبتلا است و نیمی از این افراد از دیابت خود آگاهی ندارند (۸). دیابت نوع ۲ که در گذشته دیابت غیروابسته به انسولین یا دیابت بزرگسالان نامیده می‌شد نوعی اختلال متابولیکی است که با مقاومت بافت‌ها در برابر انسولین و کاهش ترشح انسولین شناخته می‌شود. پس از تشخیص، درمان با اصلاح سبک زندگی و تجویز داروهای خوراکی آغاز می‌شود. (۸) یک دسته از داروهای خوراکی، مهارکننده‌های پمپ هم انتقالی سدیم-گلوکز (sodium-dependent glucose cotransporter 2: SGLT2) می‌باشند (۹). از آنجایی که قسمت اعظم گلوکز دفع شده در ادرار توسط SGLT2 بازجذب می‌شود، مهار عملکرد آن موجب گلوکزوری و پایین آمدن سطح گلوکز در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌گردد (۹، ۱۰). خوشبختانه خطر هیپوگلیسمی با مصرف این داروها (مهارکننده‌های SGLT2) بسیار ناچیز بوده و می‌توانند منجر به کاهش وزن و کاهش فشارخون بیمار نیز شوند. (۱۱) به همین جهت مهارکننده‌های SGLT2 داروهای سودمندی در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به فشارخون بالا هستند (۱۴-۱۱). این داروها با افزایش دفع ادراری گلوکز و کاهش قند خون مکانیسم‌های تولیدکننده گلوکز در کبد را فعال می‌کنند (۱۴). از داروهای این دسته می‌توان به داپاگلیفلوزین، امپاگلیفلوزین و کاناگلیفلوزین اشاره کرد (۱۸-۱۴). این داروها با دوز معمول روزانه ۱۰ میلی‌گرم و در صورت ضرورت تا ۲۵ میلی‌گرم یکبار در روز تجویز می‌شوند. مطالعات متعدد انجام شده در خارج از کشور حاکی از تاثیر این دسته از داروها در کاهش پیامدهای قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد (۱۵). طبق نتایج چندین مطالعه مروری انجام شده امپاگلیفلوزین باعث کاهش خطر پیامدهای قلبی عروقی می‌شود که علت آن تاثیرات آنتی اسکروتیک این دارو و اثرات همودینامیک مانند کاهش

فشارخون و حجم داخل عروقی و دیورز اسموتیک است (۱۷، ۱۹، ۲۰). همچنین اثرات متابولیک مانند افزایش سوخت قلبی و اثرات هورمونی مانند افزایش آزادسازی گلوکاگون ممکن است دلیل کاهش وقایع قلبی عروقی در مصرف این دارو باشد (۲۲-۲۰). همچنین طبق نتایج برخی مطالعات انجام شده، این دسته از داروها می توانند با کاهش سطح فاکتورهای التهابی از جمله TNF-alfa, IL6, CRP, Leptin در کاهش پیامدهای قلبی عروقی و عوارض دیابت نقش داشته باشند (۱۶، ۱۹، ۲۱، ۲۵-۲۳). هم چنین این داروها از طریق کاهش وزن و دور کمر (۲۶) میتوانند باعث کاهش فاکتورهای التهابی شوند.

با این وجود داده های موجود در زمینه اثر این داروها بر فاکتورهای التهابی از جمله hs-CRP در نمونه های انسانی نسبتاً ناچیز است (۱۹).

همچنین مطالعات کمی در خصوص مقایسه اثر این دارو با سایر داروهای آنتی دیابتیک در کاهش سطح فاکتورهای التهابی انجام شده است (۱۹) و محققان سایر کشورها توصیه به مقایسه اثر این دارو در کاهش سطح فاکتورهای التهابی در مقایسه با سایر داروهای آنتی دیابتیک دارند (۱۹)

با توجه به اینکه سطح فاکتورهای التهابی پیش بینی کننده خوبی برای احتمال خطر وقایع قلبی عروقی و عوارض دیابت می باشد، با مقایسه سطح فاکتورهای التهابی در بیماران تحت درمان با داروهای مختلف آنتی دیابت، می توان برای انتخاب درمان مناسب خصوصاً در بیماران با شرایط پر خطر قلبی عروقی و مستعد به عوارض دیابت کمک گرفت. لذا این مطالعه با هدف بررسی سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک در بیماران دیابتی مراجعه کننده به کلینیک دیابت امام رضا و امیرالمومنین شهر اراک در سال ۱۳۹۹ انجام شد.

۱-۳. اهمیت مطالعه

با توجه به اینکه سطح فاکتورهای التهابی پیش بینی کننده خوبی برای احتمال خطر وقایع قلبی عروقی و عوارض دیابت می باشد، با مقایسه سطح فاکتورهای التهابی در بیماران تحت درمان با داروهای مختلف آنتی دیابت ، می توان به انتخاب درمان مناسب در بیماران با شرایط پر خطر قلبی عروقی و مستعد به عوارض دیابت کمک کرد.

۴-۱. اهداف مطالعه

هدف کلی:

تعیین سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک در بیماران دیابتی مراجعه کننده به کلینیک دیابت امام رضا و امیرالمومنین شهر اراک در سال ۱۳۹۹

اهداف اختصاصی:

- ۱) مقایسه سطح فاکتور التهابی hs-crp در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک
- ۲) مقایسه سطح فاکتور التهابی فیبرینوژن در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک
- ۳) تعیین ارتباط سطح فاکتورهای التهابی با سن، جنس، داروی مصرفی، سطح قند خون ناشتا و قند ۳ ماهه، تعداد سالهای ابتلا به دیابت

فرضیه ها و سوالات

۱. سطح فاکتور التهابی hs-crp در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین با سطح این فاکتورها در بیماران تحت درمان با سایر داروهای آنتی دیابتیک متفاوت است.
۲. سطح فاکتور التهابی فیبرینوژن در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین با سطح این فاکتورها در بیماران تحت درمان با سایر داروهای آنتی دیابتیک متفاوت است.

۳. آیا سطح فاکتورهای التهابی با سن، جنس، داروی مصرفی، سطح قند خون ناشتا و قند ۳ ماهه، تعداد سالهای ابتلا به دیابت ارتباط دارد؟

۵-۱. تعریف واژه ها

۱. دیابت نوع ۲: (**diabetes type 2**) دیابت نوع ۲ نوعی از بیماری دیابت شیرین است که شامل گروه ناهمگونی از اختلالات است که با درجاتی از مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین، افزایش تولید گلوکز مشخص میشود. علائم کلاسیک آن شامل پرنوشی، پرادراری و کاهش وزن است. معیارهای تشخیصی آن بصورت: وجود علائم دیابت و $FBS > 126$ یا $HbA1C > 6.5$ یا $GTT > 200$ تعریف میشود. (۶)

۲. فاکتورهای التهابی: **inflammatory markers**

(فیبرینوژن، c reactive protein):

CRP یک پروتئین فاز حاد است که از کبد، در پاسخ به سایتوکاین هایی مانند IL6, TNF-alfa تولید میشود (۲, ۳)

Fibrinogen یک مارکر ترومبوز و التهاب است (۶)

۳. مهارکننده های پمپ هم انتقالی سدیم-گلوکز: sodium-dependent glucose

cotransporter 2 یک دسته از داروهای خوراکی دیابت که با مهار پمپ SGLT2 در لوله ی پیچ خورده نزدیک مانع باز جذب گلوکز شده، و منجر به دفع ادراری گلوکز میشود. بنابراین عملکرد این داروها در کاهش سطح گلوکز مستقل از اثر انسولین است. از عوارض آنها عفونتهای ادراری و یا واژینال به دلیل افزایش گلوکز ادرار است. (۶)

۴. امپاگلیفلوزین: empagliflozins یکی از انواع داروهای مهار کننده ی SGLT2 است (۹)

فصل دوم

مروری بر مطالعات گذشته

۲-۱ بررسی متون:

۱. Hattori در سال ۲۰۱۸ طی مطالعه ای به بررسی اثرات ضد التهابی امپاگلیفلوزین ها در بیماران دیابتی نوع ۲ پرداخت. طبق نتایج مطالعه انجام شده روی ۵۱ بیمار، این دارو باعث کاهش BMI, HbA1c, AST, ALT, GG1T در بیماران دیابتی شد که البته از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین این دارو باعث کاهش HOMA-IR و CRP شد. در ۵۱ بیمار که داروی امپاگلیفلوزین ۱۰ mg/DAILY استفاده شد، بعد از ۱۲ ماه کاهش ۵۴٪ در سطح HsCRP مشاهده شد (از ۱,۳۳ به ۰,۵۹ با $p=0.007$) (۲۰)

۲. طبق مطالعه مروری انجام شده توسط Bonnet و همکاران در سال ۲۰۱۸، داروهای مهارکننده پمپ هم انتقالی سدیم-گلوکز (sodium-dependent glucose cotransporter 2: SGLT2) از جمله امپاگلیفلوزین می توانند با کاهش سطح فاکتورهای التهابی از جمله TNF-alfa, IL6, CRP, Leptin, در کاهش پیامدهای قلبی عروقی و عوارض دیابت نقش داشته باشند. با این وجود داده های موجود در زمینه اثر این داروها بر فاکتورهای التهابی از جمله hs-CRP در نمونه های انسانی نسبتاً کم است و مقایسه اثر این دارو با سایر داروهای آنتی دیابتیک در کاهش سطح فاکتورهای التهابی توصیه شده است (۱۹)

۳. Zinman و همکاران در سال ۲۰۱۵ طی مطالعه ای به بررسی تاثیر امپاگلیفلوزین روی پیامدهای قلبی عروقی و مرگ و میر بیماران دیابت نوع ۲ پرداختند. حدود ۷۰۲۰ بیمار به طور متوسط به مدت ۳ سال پیگیری شدند. بیماران به طور تصادفی به دو دسته دارو و پلاسبو تقسیم شدند. گروه مداخله قرص امپاگلیفلوزین را به میزان ۱۰ تا ۲۵ میلیگرم تک دوز روزانه مصرف می کردند. نتایج مطالعه نشان داد هیچ تفاوت معنی داری بین میزان وقوع سکته قلبی یا مغزی بین دو گروه نبود. اما در گروه مداخله میزان مرگ ناشی از علت قلبی عروقی کاهش معنی داری داشت. (RRR=38%) همچنین میزان بستری شدن به علت نارسایی قلبی (RRR=35%) و میزان مرگ به تمامی دلایل (RRR=32%) کاهش یافت. میزان عفونتهای ژنیتال به علت گلوکوزاوری در گروه مداخله مختصری افزایش یافت (۱۸)

۴. Bart Staels در سال ۲۰۱۷ طی مطالعه ای مروری به توضیح مکانیسم های علل حفاظت قلبی عروقی داروهای مهارکننده SGLT2 پرداخت. طبق نتایج این مطالعه امپاگلیفوزین باعث کاهش خطر پیامدهای قلبی عروقی می شود که علت آن تاثیرات آنتی اسکروتیک این دارو و اثرات همودینامیک مانند کاهش فشارخون و حجم داخل عروقی و دیورز اسموتیک است. همچنین اثرات متابولیک مانند افزایش سوخت قلبی و اثرات هورمونی مانند افزایش آزادسازی گلوکاگون ممکن است دلیل کاهش وقایع قلبی عروقی در مصرف این دارو باشد (۲۰)

۵. Scheen و همکاران طی یک مطالعه مروری به بررسی اثرات مهارکننده SGLT2 بر کاهش فشارخون و پیامدهای قلبی عروقی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند. طبق نتایج پژوهش امپاگلیفوزین کاهش قابل توجه و واضحی در کاهش تمام دلایل مرگ و میر و مرگ و میر قلبی عروقی و پیامدهای کلیوی در بیماران دیابتی نوع ۲ دارد. این اثرات مثبت بیشتر به دلیل اثرات همودینامیک است تا اثرات متابولیک و آن هم به دلیل عملکرد دیورز اسموتیک امپاگلیفوزین و کاهش فشارخون شریانی است (۱۶, ۲۳)

۶. Inzucchi و همکاران در سال ۲۰۱۸ با توجه به نتایج کارآزمایی EMPA-REG OUTCOME به بررسی این موضوع پرداختند که چگونه امپاگلیفوزین پیامدهای قلبی عروقی را کاهش می دهد. طبق نتایج کارآزمایی فوق، که روی ۷۰۲۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ تحت درمان با امپاگلیفوزین انجام شده بود، این دارو باعث کاهش ۳۸ درصدی در مرگ و میر قلبی عروقی در مقایسه با گروه پلاسبو شده بود. آنالیز ثانویه نتایج مطالعه نشان داد، این دارو باعث کاهش هموگلوبین و هماتوکریت، اوریک اسید، آلبومینوری، قند خون ناشتا و hba1c شده است. کاهش این مدیاتورها احتمالاً در کاهش مرگ و میر قلبی عروقی این دارو در مقایسه با گروه پلاسبو موثر است (۲۴)

۷. Perrone-Filardi و همکاران به بررسی مکانیسم های امپاگلیفوزین در حفاظت کلیوی و قلبی عروقی بیماران دیابتی نوع ۲ پرداختند. طبق نتایج پژوهش های انجام شده اگر چه مکانیسم های دقیق این

دارو بر کاهش پیامدهای کلیوی و قلبی عروقی کاملاً واضح نیست، اما تاثیر این دارو بر کاهش وزن و کاهش فشارخون، دیورز ناشی از دارو در کاهش پیامدهای کلیوی و قلبی عروقی موثر است (۲۵)

۸. در مطالعه Stanley Andrew Tan, و همکاران، درمان با امپاگلیفلوزین سطح TNF آلفا و IL6 را به مقدار قابل توجهی کاهش داد. (۲۷)

۹. طبق نتایج مطالعه ی Bosch و همکاران در سال ۲۰۱۹، ۵۴ بیمار T2DM، تحت درمان با امپاگلیفلوزین ۲۵ mg/D به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. اما کاهش معناداری در فاکتور التهابی hsCRP دیده نشد (از ۱,۷۲ \pm ۲,۱۰ به \pm ۱,۱۹). (۲۸)

۱۰. نتایج مطالعه ی Sawada و همکاران در سال ۲۰۱۹، بر روی ۵۰ بیمار T2DM و دارای CAD، تحت درمان با امپاگلیفلوزین ۱۰ mg/D به مدت ۶ ماه نشان دهنده کاهش فاکتور التهابی CRP بطور معناداری بود (از ۰,۱۱ به ۰,۰۷) ($p=0.003$) (۲۹)

فصل سوم

مواد و روش‌ها

جدول متغیرها

نام متغیر	تعریف (کاربردی و علمی)	نوع متغیر		مقیاس متغیر				واحد اندازه گیری متغیر								
		بر اساس اهداف تحقیق		بر اساس نوع متغیر		کیفی			کمی							
		مستقل	وابسته	زمینه ای	مداخله گر	کمی گسسته	کمی پیوسته		کیفی	اسمی	رتبه ای	فاصله ای	نسبتی			
سن	تعداد سالهای عمر فرد از بدو تولد			*												سال
جنس	مرد یا زن بودن بر اساس فنوتیپ			*				*					*			مونث یا مذکر
فشارخون	فشار خون سیستولی و دیاستولی		*					*								اعداد مانومتر فشارسنج
قندخون	مقدار گلوکز خون		*					*								تست های آزمایشگاهی
وزن بیماران	شاخص توده بدنی		*					*								وزن به کیلوگرم به قد به توان ۲
سطح فاکتورهای التهابی	سطح فاکتورهای التهابی در خون		*													سنجش غلظت فاکتورهای با تست های آزمایشگاهی
داروی آنتی دیابت														*		پرسش نوع داروی مصرفی از فرد بیمار

آزمایشات

			۲-۵
ردیف	موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات
۱	سطح فیبری نوژن		۹۰
۲	سطح hs-CRP		۹۰
۳	FBS		۹۰
۴	HbA1C		۹۰

۳-۲. روش انجام تحقیق:

این مطالعه از نوع مقطعی مقایسه ای comparative cross-sectional study می باشد. جامعه مطالعه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک دیابت دانشگاهی امیرالمومنین و امام رضا می باشند. شیوه نمونه گیری در دسترس (آسان) می باشد. بیماران ۳۰ سال به بالا مبتلا به دیابت نوع ۲ که در دو ماه گذشته به صورت ثابت تحت درمان با یکی از دسته های دارویی (متفورمین، متفورمین و امپاگلیفلوزین و یا متفورمین و سولفونیل اوره) بوده اند و عملکرد کلیوی نرمال داشته اند در مطالعه وارد شدند. بیماران تحت درمان با داروی متفورمین و امپاگلیفلوزین در یک گروه و بیماران تحت درمان با متفورمین به تنهایی و متفورمین و سولفونیل اوره ها در گروه دو و سه قرار گرفت. بیماران جهت بررسی قند خون و سطح فاکتورهای التهابی (فیبری نوژن، hs CRP) پس از کسب رضایت آگاهانه جهت شرکت در مطالعه با برگه درخواست آزمایشات به آزمایشگاه ارجاع شدند. مشخصات زمینه ای بیمار و داروهای قند خون بیمار در چک لیست اطلاعات بیماران وارد شد. نهایتاً ارتباط سطح خونی فاکتورهای التهابی با نوع داروی مصرفی، سن، جنس و ... سنجش شد. شرکت بیماران در مطالعه آزاد و طبق اختیار بیمار بود و در بررسی نتایج مطالعه، نام و نام خانوادگی بیماران لحاظ نشد. کلیه هزینه های آزمایش بیماران رایگان و از محل هزینه پایان نامه تامین شد.

۳-۲-۱ معیار های ورود و خروج از مطالعه

معیارهای ورود به مطالعه شامل: تشخیص دیابت نوع ۲، بیماران ۳۰ سال به بالا مبتلا به دیابت نوع ۲ که در دو ماه گذشته به صورت ثابت تحت درمان با یکی از دسته های دارویی (متفورمین، متفورمین و امپاگلیفلوزین و یا متفورمین و سولفونیل اوره) بوده اند و عملکرد کلیوی نرمال داشته اند در مطالعه وارد شده اند

معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم تمایل بیمار به شرکت در مطالعه.

مشخصات دموگرافیک بیمار در چک لیست اطلاعات بیماران وارد شد. سطح خونی فاکتورهای التهابی (فیبرینوژن، hs-CRP) در هر ۳ گروه بیماران سنجش شد و نهایتاً ارتباط سطح خونی فاکتورهای التهابی با نوع داروی مصرفی سنجش شد. شرکت بیماران در مطالعه آزاد و طبق اختیار بیمار است و در بررسی نتایج مطالعه، نام و نام خانوادگی بیماران لحاظ نمی شود. برای سنجش سطح فیبرینوژن از کیت شرکت مهسا یاران و برای سنجش HS-CRP از کیت شرکت مونوباند آمریکا استفاده شد.

دیتاها پس از جمع آوری در نرم افزار آماری SPSS وارد و آنالیز خواهد شد. خطای نوع ۱ در این مطالعه ۵ درصد لحاظ شده است. دیتاها پس از جمع آوری در نرم افزار آماری SPSS وارد و آنالیز شد. برای آنالیز از تستهای کای اسکوئر، تی تست مستقل و ANOVA و معادلهای ناپارامتری آنها شامل کروسکال والیس و من ویتنی یو، و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

۳-۲-۲. روش محاسبه حجم نمونه

حجم نمونه: حداقل تعداد نمونه با استفاده از رابطه زیر در هر گروه 30 نفر و در کل ۹۰ نفر محاسبه شد.

$$n \geq \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{\varepsilon^2}$$

که در آن احتمال خطای نوع اول و توان آزمون به شرح ذیل بود.

$$\alpha = 0.05 \Rightarrow z_{\alpha} = 1.96$$

$$1 - \beta = 0.80 \Rightarrow z_{\beta} = 0.85$$

تفاوت میانگین مورد انتظار در گروه شاهد و مواجهه و اندازه اثر به شرح ذیل

$$\varepsilon = \mu_1 - \mu_2$$

$$\theta = \text{effect size} = |\varepsilon|/\sigma = 0.7$$

حداقل نمونه مورد نیاز در هر گروه

$$n = 2(1.96 + 0.85)^2 \left(\frac{1}{0.7} \right)^2 = 30$$

جامعه آماری: بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیکهای دیابت دانشگاهی شهر اراک

۳-۲. روش تجزیه و تحلیل اطلاعات:

حجم نمونه در پژوهش های بالینی، ترجمه دکتر حمید علوی مجد، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۸۵،^۱ صفحات ۵۸ تا ۶۱.

توصیف داده های کمی با میانگین و انحراف معیار و توصیف داده های کیفی با تعداد و درصد بود. برای سنجش نرمال بودن یا نبودن توزیع متغیرها از تست کولموگروف-اسمیرنف استفاده شد. برای مقایسه میانگین ها در دو گروه مستقل از تی تست مستقل و مقایسه در چند گروه از ANOVA استفاده شد. ارتباط متغیرهای کیفی با تست کای دو بررسی شد. کلیه تحلیل ها با ضریب اطمینان ۹۵ درصد و خطای آلفای ۵ درصد بود. نرم افزار SPSS ورژن ۲۳ جهت تحلیل داده ها استفاده می شود. در کلیه ی مراحل طرح، ملاحظات اخلاقی مانند رضایت آگاهانه ی شرکت در طرح و خروج از طرح به صورت اختیاری و حفظ محرمانه بودن اطلاعات اخذ شده، رعایت شد.

فصل چهارم

نتایج و یافته‌ها

۴-۱. یافته ها

در این مطالعه مقطعی تعداد ۹۰ بیمار دیابتی نوع دو در ۳ گروه درمانی، متفورمین، متفورمین + سولفونیل اوره و متفورمین + امپاگلیفلوزین مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین \pm انحراف معیار سن ۹۰ بیمار دیابتی نوع دو شرکت کننده در مطالعه $55,12 \pm 11,21$ سال بود. میانگین و انحراف معیار مدت ابتلا به دیابت در بیماران $4,75 \pm 6,41$ سال بود. ۱۷ بیمار (۱۸,۹ درصد) مذکر و ۷۳ بیمار (۸۱,۱ درصد) مونث بودند. ۶۷ بیمار (۷۴,۴ درصد) بیماریهای همراه از جمله هایپرلیپیدمی، هایپرنتشن، هیپوتیروئیدی و بیماریهای قلبی عروقی شناخته شده داشتند. مشخصات اولیه بیماران در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

جدول شماره ۱: مشخصات اولیه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک دیابت

متغیرهای کمی	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۵۵,۱۲	۱۱,۲۱
مدت بیماری (سال)	۶,۴۱	۴,۷۵
قند خون ناشتا	۱۵۶,۱۷	۴۵,۷۷
هموگلوبین گلیکوزیله (Hba1c)	۷,۴۰	۱,۶۹
fibrinogen	۲۸۸,۵۳	۴۴,۶۰
Hs-CRP	۱,۶۵	۲,۳۱
متغیرهای کیفی	تعداد	درصد
جنس	مرد	۱۷
	زن	۷۳
فشارخون بالا	دارد	۳۲
	ندارد	۵۸
	دارد	۱۰

۸۸,۹	۸۰	ندارد	سابقه بیماریهای ایسکمیک قلبی/استروک
۷۱,۱	۶۴	دارد	هایپرلیپیدمی و تحت درمان با داروهای هایپرلیپیدمی
۲۸,۹	۲۶	ندارد	
۳۳,۳	۳۰	دارد	درمان با آسپرین
۶۶,۷	۶۰	ندارد	
۶,۷	۶	دارد	مصرف دخانیات
۹۳,۳	۸۴	ندارد	

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین سن در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای آنتی دیابتیک

* P Value	انحراف معیار	میانگین	
۰,۴۶۷	۱۱,۶۴	۵۳,۳۳	متفورمین
	۱۰,۲۵	۵۶,۹۳	متفورمین + سولفونیل اوره
	۱۱,۷۷	۵۵,۱۰	متفورمین + امپاگلیفلوزین

*Anova test

بر اساس جدول شماره ۲، میانگین و انحراف معیار سن بیماران در گروههای درمانی تحت درمان با داروهای آنتی دیابت مختلف، تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشت.

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین مدت بیماری در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای آنتی دیابتیک

P Value +	انحراف معیار	میانگین	
۰,۱۸۴	۳,۶۶	۵,۰۷	متفورمین
	۵,۰۷	۷,۴۷	متفورمین + سولفونیل اوره
	۵,۲۰	۶,۷۰	متفورمین + امپاگلیفلوزین

+ kruskal-wallis test

بر اساس جدول شماره ۳، میانگین و انحراف معیار مدت بیماری در گروههای درمانی تحت درمان با داروهای آنتی دیابت مختلف، تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشت.

جدول شماره ۴: مقایسه جنسیت در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای آنتی دیابتیک

P Value +	جنسیت		دارو
	مرد	زن	
۰,۹۳۰	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	متفورمین
	۶ (۳۵,۳)	۲۴ (۳۲,۹)	متفورمین + سولفونیل اوره
	۶ (۳۵,۳)	۲۴ (۳۲,۹)	متفورمین + امپاگلیفلوزین
	۵ (۲۹,۴)	۲۵ (۳۴,۲)	
(۱۰۰) ۹۰	(۱۰۰) ۱۷	(۱۰۰) ۷۳	مجموع

Chi-square

بر اساس جدول شماره ۴، توزیع تعداد و درصد دوجنس در گروههای درمانی تحت درمان با داروهای آنتی دیابت مختلف، تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشت.

جدول شماره ۵: مقایسه شاخص های قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای آنتی دیابتیک

P Value	انحراف معیار	میانگین		
۰,۰۰۱	۲۸,۷۹	۱۳۵,۰۳	متفورمین	قندخون ناشتا
	۵۰,۴۸	۱۷۸,۲۳	متفورمین سولفونیل اوره	
	۴۵,۶۶	۱۵۵,۲۶	متفورمین امپاگلیفلوزین	
۰,۰۰۰	۰,۹۵	۶,۷۴	متفورمین	هموگلوبین گلیکوزیله (Hba1c)
	۲,۱۴	۸,۴۳	متفورمین سولفونیل اوره	
	۱,۲۶	۷,۰۳	متفورمین امپاگلیفلوزین	

بر اساس جدول شماره ۵، میانگین و انحراف معیار قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله (Hba1c) در سه گروه تحت درمان با داروهای آنتی دیابتیک مختلف با یکدیگر تفاوت آماری معنی داری داشت. قندخون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران تحت درمان با متفورمین از همه کمتر و سپس در گروه متفورمین+ امپا افزایش و در گروه متفورمین+ سولفونیل اوره از همه بیشتر بود.

مقایسه دوجه دو شاخص های قند خون در گروههای دارویی مختلف با آنالیز post hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: FBS

Tukey HSD

(I) drug	(J) drug	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
metformin	met+empa	-20.23333	11.01807	.164	-46.5057	6.0390
	met+solfonyl	-43.20000*	11.01807	.001	-69.4724	-16.9276
met+empa	metformin	20.23333	11.01807	.164	-6.0390	46.5057
	met+solfonyl	-22.96667	11.01807	.099	-49.2390	3.3057
met+solfonyl	metformin	43.20000*	11.01807	.001	16.9276	69.4724
	met+empa	22.96667	11.01807	.099	-3.3057	49.2390

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

قند خون ناشتا در گروه متفورمین با گروه متفورمین+ سولونیل اوره اختلاف آماری معنی دار دارد.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: HbA1C

Tukey HSD

(I) drug	(J) drug	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
metformin	met+empa	-.29333	.39712	.741	-1.2403	.6536
	met+solfonyl	-1.69333*	.39712	.000	-2.6403	-.7464
met+empa	metformin	.29333	.39712	.741	-.6536	1.2403
	met+solfonyl	-1.40000*	.39712	.002	-2.3469	-.4531
met+solfonyl	metformin	1.69333*	.39712	.000	.7464	2.6403
	met+empa	1.40000*	.39712	.002	.4531	2.3469

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

قند خون ۳ ماهه در گروه متفورمین با گروه متفورمین+ سولونیل اوره اختلاف آماری معنی دار دارد.

جدول شماره ۶: مقایسه شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای آنتی دیابتیک

P Value	انحراف معیار	میانگین		
*۰,۲۷۸	۴۱,۲۲	۲۸۵,۹۳	متفورمین	fibrinogen
	۴۹,۶۸	۲۹۸,۸۰	متفورمین + سولفونیل اوره	
	۴۱,۹۵	۲۸۰,۸۶	متفورمین + امپاگلیفلوزین	
+۰,۱۹۷	۱,۹۴	۱,۳۴	متفورمین	Hs-CRP
	۲,۲۸	۱,۵۲	متفورمین + سولفونیل اوره	
	۲,۶۷	۲,۰۹	متفورمین + امپاگلیفلوزین	

*Anova test + kruskal-wallis test

بر اساس جدول شماره ۶، میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی فیبرینوژن در گروه تحت درمان با متفورمین + امپاگلیفلوزین از همه کمتر و در گروه تحت درمان متفورمین + سولفونیل اوره از دو گروه دیگر بیشتر بود. هرچند این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود. همچنین میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی hs-CRP در گروه تحت درمان با متفورمین از دو گروه دیگر کمتر بود هرچند این اختلاف بین گروهها از لحاظ آماری معنی دار نبود.

جدول شماره ۷: مقایسه شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به فشارخون

P Value	انحراف معیار	میانگین		
*۰,۱۲۸	۴۷,۵۴	۲۹۸,۱۸	فشارخون دارد	fibrinogen
	۴۲,۳۷	۲۸۳,۲۰	فشارخون ندارد	
۰,۵۶۹+	۱,۷۵	۱,۴۲	فشارخون دارد	Hs-CRP
	۲,۵۷	۱,۷۷	فشارخون ندارد	

*independent samples t test +mann-whitney U

بر اساس جدول شماره ۷، میانگین و انحراف معیار فیبرینوژن در افراد مبتلا به فشارخون بالا بیشتر بود. هر چند این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود. میانگین و انحراف معیار hs-CRP در دو گروه معنی دار نبود.

جدول شماره ۸: مقایسه شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای هایپرلیپیدمی

P Value	انحراف معیار	میانگین		
*۰,۴۸۱	۴۶,۰۸	۲۸۶,۴۰	مصرف داروهای هایپرلیپیدمی دارد	fibrinogen
	۴۱,۱۱	۲۹۳,۷۶	مصرف داروهای هایپرلیپیدمی ندارد	
۰,۳۱۲+	۱,۸۰	۱,۴۰	مصرف داروهای هایپرلیپیدمی دارد	Hs-CRP
	۳,۲۲	۲,۲۵	مصرف داروهای هایپرلیپیدمی ندارد	

*independent samples t test +mann-whitney U

بر اساس جدول شماره ۸، میانگین و انحراف معیار فیبرینوژن و hs-CRP در افراد تحت درمان با داروهای هایپرلیپیدی کمتر بود. هر چند این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود.

جدول شماره ۹: مقایسه شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با آسپرین

P Value	انحراف معیار	میانگین		
۰,۷۴۷*	۵۴,۳۱	۲۹۰,۷۰	مصرف آسپرین دارد	fibrinogen
	۳۹,۳۳	۲۸۷,۴۵	مصرف آسپرین ندارد	
۰,۷۶۸+	۱,۷۸	۱,۴۳	مصرف آسپرین دارد	Hs-CRP
	۲,۵۴	۱,۷۶	مصرف آسپرین ندارد	

*independent samples t test +mann-whitney U

بر اساس جدول شماره ۹، میانگین و انحراف معیار فیبرینوژن و hs-CRP در افراد تحت درمان با داروی آسپرین از لحاظ آماری معنی دار نبود.

جدول شماره ۱۰ : مقایسه شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به بیماریهای ایسکمیک قلبی

P Value	انحراف معیار	میانگین		
*۰,۰۸۰	۵۲,۸۸	۳۱۱,۸۰	سابقه بیماری ایسکمیک قلبی/استروک دارد	fibrinigen
	۴۲,۹۵	۲۸۵,۶۲	سابقه بیماری ایسکمیک قلبی/استروک ندارد	
۰,۴۴۹+	۱,۵۸	۱,۶۳	سابقه بیماری ایسکمیک قلبی/استروک دارد	Hs-CRP
	۲,۳۹	۱,۶۵	سابقه بیماری ایسکمیک قلبی/استروک ندارد	

*independent samples t test +mann-whitney U

بر اساس جدول شماره ۱۰، میانگین و انحراف معیار فیبرینوژن در افراد مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب/سابقه استروک بیشتر بود و با توجه به مقدار پی ویلیو متمایل به معنی داری است. تفاوت hs-CRP در دو گروه معنی دار نبود.

جدول شماره ۱۱: مقایسه شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ بر حسب جنسیت

P Value	انحراف معیار	میانگین		
۰,۴۱۵*	۴۲,۴۶	۲۸۶,۶۷	زن	fibrinogen
	۵۳,۵۲	۲۹۶,۵۲	مرد	
۰,۸۲۵+	۲,۵۳	۱,۷۸	زن	Hs-CRP
	۰,۷۴۲	۱,۰۷	مرد	

*independent samples t test +mann-whitney U

بر اساس جدول شماره ۱۱، میانگین و انحراف معیار فیبرینوژن در مردان بیشتر از زنان بود و مقدار hs-CRP در گروه زنان بیشتر بود هرچند از لحاظ آماری معنی دار نبود.

جدول شماره ۱۲: همبستگی شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ با سن

P Value	همبستگی	سن
۰,۷۶۴	۰,۰۳۲	fibrinogen
۰,۱۱۹	-۰,۱۶۶	Hs-CRP

بر اساس جدول شماره ۱۲، همبستگی معنی داری بین سن بیماران با شاخص های التهابی وجود ندارد.

جدول شماره ۱۳: همبستگی شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ با مدت ابتلا به دیابت

مدت ابتلا به دیابت	همبستگی	P Value
fibrinigen	۰,۱۴۰	۰,۱۸۹
Hs-CRP	-۰,۰۱۹	۰,۸۵۵

بر اساس جدول شماره ۱۳، همبستگی معناداری بین مدت ابتلا به دیابت و شاخص های التهابی وجود ندارد.

جدول شماره ۱۴: همبستگی شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ با سطح قندخون ناشتا

FBS	همبستگی	P Value
fibrinigen	۰,۲۲۵	۰,۰۳۳
Hs-CRP	-۰,۰۵۵	۰,۶۰۵

بر اساس جدول شماره ۱۴، همبستگی مثبت معنی داری بین قندخون ناشتا با فیبرینوژن وجود دارد (p value: 0.033). به نحوی که با افزایش قندخون ناشتا، مقدار فیبرینوژن هم افزایش می یابد. Hs-CRP با قند ناشتا همبستگی معنادار ندارد.

جدول شماره ۱۵: همبستگی شاخص های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ با هموگلوبین گلیکوزیله

HbA1c	همبستگی	P Value
fibrinigen	۰,۱۶۶	۰,۱۱۹
Hs-CRP	-۰,۱۶۱	۰,۱۲۹

بر اساس جدول شماره ۱۵، بین شاخص های التهابی با HbA1c همبستگی وجود ندارد.

فصل پنجم

بحث، نتیجه‌گیری و
پیشنهادها

۱-۵. بحث

در این مطالعه ۹۰ بیمار دیابت نوع ۲ در سه گروه درمانی از نظر سطح فاکتورهای التهابی فیبرینوژن و hs-CRP مقایسه شدند. بر اساس نتایج مطالعه، میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی فیبرینوژن در گروه تحت درمان با متفورمین + امپاگلیفلوزین از همه کمتر و در گروه تحت درمان متفورمین + سولفونیل اوره از دو گروه دیگر بیشتر بود. هرچند این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود. همچنین میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی hs-CRP در گروه تحت درمان با متفورمین از دو گروه دیگر کمتر بود هرچند این اختلاف بین گروهها از لحاظ آماری معنی دار نبود. ارتباط بین قند خون بالا و التهاب و عوارض عروقی در دیابت در حال حاضر به خوبی ثابت شده است (۳۰). .. داروهای کنترل کننده دیابت با کاهش هایپرگلیسمی می توانند باعث کاهش و تسکین التهاب شوند (۳۰) بنابراین می توان با کاهش التهاب و سطح فاکتورهای التهابی از عوارض قلبی عروقی و سایر عوارض دیابت کاست و باعث بهبود کنترل این بیماری شد. (۳۰، ۳۱) داروهای ضد دیابت اخیر، نقش شناخته شده ای در کاهش فاکتورهای التهابی دارند. (۲۲، ۳۰). طبق نتایج مطالعات متعدد انجام شده (۲۲، ۳۲) از جمله مطالعه انجام شده توسط Bonnet و همکاران (۱۹) داروهای مهارکننده پمپ هم انتقالی سدیم-گلوکز (*sodium-dependent glucose cotransporter 2: SGLT2*) از جمله امپاگلیفلوزین می توانند با کاهش سطح فاکتورهای التهابی از جمله TNF- α , IL6, CRP, Leptin در کاهش پیامدهای قلبی عروقی و عوارض دیابت نقش داشته باشند. (۱۹) بر اساس نتایج این مطالعه، داده های موجود در زمینه اثر این داروها بر فاکتور التهابی hs-CRP در نمونه های انسانی نسبتاً کم است و مقایسه اثر این دارو با سایر داروهای آنتی دیابتیک در کاهش سطح فاکتورهای التهابی توصیه شده است (۱۹).

نتایج مطالعه مرور سیستماتیک Bray, J. و همکاران نشان داد که داروهای SGLT2 باعث کاهش سطح CRP, IL6, TNF α می شوند و تغییر در سطح CRP بدنبال مصرف داروهای SGLT2 مستقل از اثر این

داروها روی سطح HbA1C است. (۲۷) با این حال مکانیسم دقیق عملکرد این داروها در کاهش التهاب در دیابت نوع ۲ نامشخص است و به نظر می‌رسد بهبود التهاب مستقل از بهبود کنترل قند خون باشد (۳۳).

طبق نتایج مطالعه ی Bosch و همکاران در سال ۲۰۱۹، ۵۴ بیمار T2DM تحت درمان با امپاگلیفلوزین قرار گرفتند. اما کاهش معناداری در فاکتور التهابی hsCRP دیده نشد (۲۸)

نتایج مطالعه ی Sawada و همکاران در سال ۲۰۱۹، بر روی ۵۰ بیمار T2DM و دارای CAD، تحت درمان با امپاگلیفلوزین نشان‌دهنده کاهش فاکتور التهابی CRP بطور معناداری بود. (۲۹)

در مطالعه ما نیز میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی hs-CRP در گروه تحت درمان با امپاگلیفلوزین تفاوت معناداری با دو گروه دیگر نداشت. به نظر می‌رسد نقش داروی امپاگلیفلوزین در کاهش پیامدها و عوارض قلبی عروقی و کلیوی دیابت از طریق تاثیر بیشتر بر سایر فاکتورهای التهابی باشد با این حال مطالعات کارآزمایی بالینی برای اثبات این فرضیه لازم است.

از جمله داروهای خوراکی دیگر کنترل کننده دیابت داروی **متفورمین** است. در حال حاضر متفورمین به عنوان خط اول درمان دیابت ، باعث بهبود کنترل دیابت از طریق کاهش تولید گلوکز کبدی و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. طبق نتایج مطالعه پیشگیری از دیابت در آمریکا، این دارو باعث کاهش سطح CRP در بیماران با اختلال تحمل گلوکز می‌شود (۳۴). شواهد جدید نشان می‌دهد که متفورمین دارای اثر ضد التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ است. است (۳۵) نتایج مطالعه مرور سیستماتیک -Karbalaee Hasani و همکاران در خصوص اثر متفورمین بر کاهش سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابت نوع ۲ نشان داد که بیشترین اثر متفورمین در کاهش فاکتورهای التهابی CRP در مقایسه با سایر فاکتورهای التهابی است. و سطح این فاکتور را در بیماران دیابت نوع ۲ به میزان قابل ملاحظه ای کاهش می‌دهد (۳۵).

نتایج مطالعه ی Akbar DH و همکاران در سال ۲۰۰۳، که روی ۱۱۰ بیمار T2DM انجام شد، بیمارانی که تحت درمان با متفورمین بودند بطور قابل توجهی CRP پایین تری درمقایسه با بیماران تحت درمان با گلی بنکلامید داشتند (۳۶)

در مطالعه ی Chakraborty و همکاران در سال ۲۰۱۱، ۲۰۸ بیمار T2DM بصورت تصادفی تحت درمان با متفورمین و پلاسبو قرار گرفتند. در گروه متفورمین CRP بطور معناداری کاهش یافت. (۳۷)

در مطالعه ما نیز میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی hs-CRP در گروه تحت درمان با متفورمین از دو گروه دیگر کمتر بود که تاییدی بر نقش این دارو در کاهش سطح فاکتور CRP در مقایسه با دو دسته دارویی دیگر است .

نتایج مطالعه ما نشان داد که میانگین و انحراف معیار فیبری نوژن در افراد دیابتی مبتلا به فشارخون بالا افراد و همچنین مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب/سابقه استروک بیشتر بود. مسلماً بالاتر بودن سطح این فاکتور در بیماران دیابتی مبتلا به فشارخون بالا و بیماریهای ایسکمیک عروقی، می تواند دلیلی برای حوادث قلبی عروقی بیشتر و بروز سایر عوارض دیابت (۳۸) در بیماران دیابت نوع دو باشد (۳۹، ۴۰)

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، میانگین و انحراف معیار فیبری نوژن و hs-CRP در افراد تحت درمان با داروهای هایپرلیپیدمی کمتر بود. هر چند این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود. این امر نشاندهنده نقش موثر این داروها در کاهش شاخص های التهابی و متعاقباً پیشگیری و کاهش از بیماریهای قلبی عروقی در بیماران دیابتی نوع ۲ است (۴۱-۴۳)

میانگین و انحراف معیار فیبری نوژن در مردان بیشتر از زنان بود، و مقدار hs-CRP در گروه زنان بیشتر بود هر چند از لحاظ آماری معنی دار نبود. همبستگی مثبت معنی داری بین قندخون ناشتا با فیبری نوژن وجود دارد به نحوی که با افزایش قندخون ناشتا، مقدار فیبری نوژن هم افزایش می یابد. بر اساس مطالعات انجام شده بیماران مبتلا به دیابت مستعد ابتلا به وقایع ترومبوتیک هستند و برای کاهش وضعیت ترومبوژنیک

، کاهش وزن، کاهش چربی خون و استفاده از داروهای کنترل کننده دیابت که وضعیت التهابی و ترومبوژنیک را کنترل کنند ضروری است. (۴۳) مطالعه‌ی ما نشان داد میانگین و انحراف معیار قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله (Hba1c) در سه گروه تحت درمان با داروهای آنتی دیابتیک مختلف با یکدیگر تفاوت آماری معنی داری داشت. قندخون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران تحت درمان با متفورمین از همه کمتر و سپس در گروه متفورمین+ امپا افزایش و در گروه متفورمین+ سولفونیل اوره از همه بیشتر بود.

محدودیت‌های انجام مطالعه: در مطالعه حاضر، بررسی مقایسه‌ای سطح فاکتورهای التهابی قبل و بعد مصرف داروهای آنتی‌دیابت مقدور نشد. بررسی تاثیر هر دسته از داروهای آنتی‌دیابت در سطح فاکتورهای التهابی و مقایسه آنها با یکدیگر نیازمند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی است که به علت محدودیت هزینه (گران بودن هزینه آزمایشات التهابی) و محدودیت زمان برای ما مقدور نشد. از آنجا که هزینه داروی امپاگلیفلوزین بسیار بالا و تحت پوشش بیمه نمی‌باشد لذا هزینه انجام مطالعات مداخله‌ای بسیار بالا می‌باشد و همچنین همکاری آزمایشگاه‌های دولتی برای انجام آزمایشات التهابی دوره‌ای ضروری است که عدم همکاری آزمایشگاه‌های دولتی دانشگاه با این پژوهش و انجام آزمایشات در آزمایشگاه‌های خصوصی بر هزینه‌های طرح افزود و از جمله مشکلات در طول انجام تحقیق بود. همچنین تلاقی انجام طرح با بحران کووید ۱۹ که باعث کاهش مراجعات بیماران دیابتی به درمانگاهها شده بود بر زمان انجام طرح افزود. فاکتور التهابی hs-CRP از جمله فاکتورهای التهابی است که در افراد مبتلا به بیماری کووید ۱۹ هم امکان افزایش دارد (۴۴) هم چنین فاکتور CRP در هر گونه التهاب سیستمیک مثل چاقی (۴۵)، استرس‌های روانی (۴۶) عفونت‌های دندانی (۴۷) و... افزایش می‌یابد که میتواند مخدوش کننده‌ی ارزیابی نتایج باشد.

وزن بیماران در این پژوهش اندازه‌گیری و در پرسشنامه ثبت شد. لیکن از آنجا که وزن بیماران وابسته به قد است و قد اندازه‌گیری نشده بود، امکان محاسبه شاخص توده بدنی نبود. به علاوه وزن قبل از شروع مصرف داروها نیز اندازه‌گیری نشده بود و لذا مقایسه قبل و بعد از لحاظ تغییرات وزن افراد در مصرف داروهای مختلف امکانپذیر نبود. واضح است که کاهش وزن از اثرات مفید مصرف داروی امپاگلیفلوزین است ولی در این پژوهش امکان اندازه‌گیری تغییرات وزن مقدور نشد.

۵-۱-۱. نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی فیبری‌نوژن در گروه تحت درمان با متفورمین+ امپاگلیفلوزین از دو گروه درمانی دیگر کمتر بود. همچنین میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی hs-CRP در گروه تحت درمان با متفورمین از دو گروه دیگر کمتر بود.

در نتیجه داروی امپاگلیفلوزین با کاهش سطح فیبری‌نوژن میتواند انتخاب خوبی در بیماران دیابتی، بخصوص بیماران با ریسک بالای خطر بیماری‌های قلبی عروقی باشد.

هم چنین داروی متفورمین به عنوان خط اول درمان، مناسب‌ترین دارو برای کاهش فاکتور hs-CRP است و ترکیب آن با داروی امپاگلیفلوزین میتواند انتخاب مناسبی برای کاهش خطرات قلبی عروقی باشد.

۵-۱-۲. پیشنهاداتی برای مطالعات آینده

مقایسه تاثیر داروهای آنتی دیابت مختلف بر سطح فاکتورهای التهابی و مقایسه قبل و بعد سطح فاکتورهای التهابی در مصرف این داروها بر روی بیماران دیابت نوع ۲ نیازمند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی گسترده با حجم نمونه بالا و بودجه تحقیقاتی کافی است. با توجه به بررسی متون انجام شده و تلاقی انجام طرح با پاندمی کووید ۱۹ ، به نظر می رسد بیماریهای مختلف بسیاری بر سطح فاکتور التهابی hs-CRP نقش داشته باشند که بررسی و در نظر گرفتن آنها در مطالعات آتی به عنوان عوامل مخدوش کننده بالقوه توصیه می شود.

فهرست منابع

- .۱ Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *The Journal of endocrinology*. 2010;204(1):1-11.
- .۲ Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5(4):444-70.
- .۳ King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(5):1535-9.
- .۴ Pan A, Wang Y, Yuan J-M, Koh W-P. High-sensitive C-reactive protein and risk of incident type 2 diabetes: a case-control study nested within the Singapore Chinese Health Study. *BMC Endocrine Disorders*. 2017;17(1):8.
- .۵ Pase M, Gatot D, Lindarto D, editors. Association of fibrinogen with HbA1C in diabetic foot ulcer. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*; 2018: IOP Publishing.
- .۶ Yang SH, Du Y, Zhang Y, Li XL, Li S, Xu RX, et al. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease :a prospective observational study. *BMJ open*. 2017;7(6):e015041.
- .۷ Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, Harrison's Principles of Internal Medicine., 19th edition,chapter 418. .
- .۸ Esteghamati A, Larijani B, Aghajani MH, Ghaemi F, Kermanchi J, Shahrami A, et al. Diabetes in Iran: Prospective Analysis from First Nationwide Diabetes Report of National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2016). *Scientific Reports*. 2017;(7):1.13461
- .۹ Zhang L, Zhang M, Lv Q, Tong N. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and moderate renal function impairment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;140:295-303.
- .۱۰ Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clin Ther*. 2015;37(6):1150-66.
- .۱۱ Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:393-405.
- .۱۲ Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(4):405-23.
- .۱۳ Ito D, Inoue K, Sumita T, Hamaguchi K, Kaneko K, Yanagisawa M, et al. Long-Term Effects of Ipragliflozin on Diabetic Nephropathy and Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes: 104-Week Follow-up of an Open-Label Study. *J Clin Med Res*. 2018;10(9):679-87.
- .۱۴ d'Emden M, Amerena J, Deed G, Pollock C, Cooper ME. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;136:23-31.
- .۱۵ Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonglycemic Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacotherapy*. 2017;37(4):481-91.
- .۱۶ Scheen AJ, Delanaye P. Effects of reducing blood pressure on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Metab*. 2۰۱۰۹-۹۹:(۲)۴۳;۰۱۷
- .۱۷ Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-72.
- .۱۸ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- .۱۹ Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44(6):457-64.

- .۲۰ Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Med.* 2017;130(6s):S30-s9.
- .۲۱ Hattori S. Anti-inflammatory effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetology & metabolic syndrome.* 2018;10:93-.
- .۲۲ Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circulation research.* 2018;122(10):1439-59.
- .۲۳ Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015;75(1):33-59.
- .۲۴ Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes care.* 2018;41(2):356-63.
- .۲۵ Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, Colivicchi F, Fioretto P, Maggioni AP, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol.* 2017;241:450-6.
- .۲۶ Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2016;13(2):119-26.
- .۲۷ Tan SA, Tan L. EMPAGLIFLOZIN AND CANAGLIFLOZIN ATTENUATE INFLAMMATORY CYTOKINES INTERFERON- γ , TUMOR NECROSIS FACTOR- α , INTERLEUKIN-6: POSSIBLE MECHANISM OF DECREASING CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES MELLITUS. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(11_Supplement):A18-A.
- .۲۸ Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovascular diabetology.* 2019;18(1):44.
- .۲۹ Sawada T, Uzu K, Hashimoto N, Onishi T, Takaya T, Shimane A, et al. Empagliflozin's Ameliorating Effect on Plasma Triglycerides: Association with Endothelial Function Recovery in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2020;27(7):644-56.
- .۳۰ Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and Its Vascular Complications. *Diabetes care.* 2016;39 Suppl 2:S244-52.
- .۳۱ Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis G-A, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-9.
- .۳۲ Iannantuoni F, A MDM, Diaz-Morales N, Falcon R, Bañuls C, Abad-Jimenez Z, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *Journal of clinical medicine.* 2019;8(11).
- .۳۳ Bray JJH, Foster-Davies H, Stephens JW. A systematic review examining the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Diabetes research and clinical practice.* 2020;168:108368.
- .۳۴ Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54:1566–1572.
- .۳۵ Karbalaee-Hasani A, Khadive T, Eskandari M, Shahidi S, Mosavi M, Nejadbrahimi Z, et al. Effect of Metformin on Circulating Levels of Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The Annals of pharmacotherapy.* 2021;55(9):1096-109.
- .۳۶ Akbar DH. Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetics with metabolic syndrome. *Endocrine.* 2003;20(3):215-8.

- .۳۷ Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;93(1):56-62.
- .۳۸ Polat SB, Ugurlu N, Yulek F, Simavli H, Ersoy R, Cakir B, et al. Evaluation of serum fibrinogen, plasminogen, α 2-anti-plasmin, and plasminogen activator inhibitor levels (PAI) and their correlation with presence of retinopathy in patients with type 1 DM. *Journal of diabetes research*. 2014;2014:317292.
- .۳۹ Khaki-Khatibi F, Gafarzadeh-Giaci S. Plasma levels of plasminogen, fibrinogen and plasmin non-diabetic and smoker patients with coronary artery disease. *Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services*. 2017;39(1):24-31.
- .۴۰ Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):34.
- .۴۱ Schol-Gelok S, de Maat MPM, Biedermann JS, van Gelder T, Leebeek FWG, Lijfering WM, et al. Rosuvastatin use increases plasma fibrinolytic potential: a randomised clinical trial. *British journal of haematology*. 2020;190(6):916-22.
- .۴۲ Leibovitz E, Hazanov N, Frieman A, Elly I, Gavish D. Atorvastatin reduces fibrinogen levels in patients with severe hypercholesterolemia: additional evidence to support the anti-inflammatory effects of statins. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2004;6(8):456-9.
- .۴۳ Li X, Weber NC, Cohn DM, Hollmann MW, DeVries JH, Hermanides J, et al. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *Journal of clinical medicine*. 2021.۲۴۱۹:(۱۱)۱۰;
- .۴۴ Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A "promised land" in the COVID-19 era? *Journal of diabetes and its complications*. 2020;34(12):107723.
- .۴۵ Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*. 1999;282(22):2131-5.
- .۴۶ Low CA, Matthews KA, Hall M. Elevated CRP in adolescents: roles of stress and coping. *Psychosomatic medicine*. 2013;75(5):449.
- .۴۷ Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of periodontology*. 2001;72(9):1221-7.

بیوستا ہا



دانشگاه علوم پزشکی اراک

فرم رضایت آگاهانه شرکت در پایان نامه تحقیقاتی

<p>نام همکاران پایان نامه: زهرا آمره ای، دکتر پگاه محقق، دکتر محمد رضا رضوانفر</p>	<p>عنوان پایان نامه پژوهشی: بررسی مقایسه ای سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک</p>
<p>آقای/ خانم محترم با سلام و آرزوی صحت و سلامتی برای شما شرح پژوهش: این پژوهش با هدف مقایسه سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی خوراکی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای خوراکی آنتی دیابتیک انجام می شود. طی این پژوهش در صورتی که حداقل مدت ۲ ماه است که تحت درمان با یکی از داروهای امپاگلیفلوزین و متفورمین و سولفونیل اوره ها می باشید و قند خون شما کنترل است، از نظر سطح فاکتورهای التهابی در خون آزمایش خواهید شد. شرکت در این طرح آزادانه است در این پژوهش در صورت تمایل به شرکت در مطالعه یک نمونه خون از شما جهت انجام آزمایشات اخذ خواهد شد. آزمایش رایگان است و نتیجه این آزمایش به اطلاع شما خواهد رسید.</p>	<p>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.</p>
<p>با توجه به اینکه سطح فاکتورهای التهابی پیش بینی کننده خوبی برای احتمال خطر وقایع قلبی عروقی و عوارض دیابت می باشد، با مقایسه سطح فاکتورهای التهابی در بیماران تحت درمان با داروهای مختلف آنتی دیابت ، می توان برای انتخاب درمان مناسب خصوصاً در بیماران با شرایط پر خطر قلبی عروقی و مستعد به عوارض دیابت کمک گرفت.</p>	<p>مزایا و فوائد احتمالی</p>
<p>هیچگونه خسارتی متوجه بیمار نخواهد بود.</p>	<p>خسارات و عوارض احتمالی (اعم از خسارات روحی، جسمی، اجتماعی،...)</p>
<p>هیچگونه خسارتی متوجه بیمار نخواهد بود.</p>	<p>جبران خسارات و هزینه ها (عدم تحمیل هزینه اضافی، نوع بیمه مسئولیت قید شود؛ وجود بیمه</p>

	مسئولیت برای مطالعات دارویی و تجهیزاتی الزامی است)
در این پژوهش نمونه خون بیمار جهت سنجش سطح فاکتوهای التهابی اخذ و نتیجه آزمایش نیز به اطلاع بیمار خواهد رسید.	نمونه گیری، دارو درمانی یا سایر خدمات (ذکر شود)
اطلاعات بیمار محرمانه است.	محرمانه بودن
در صورت هرگونه سوال یا مشکل با زهرا آمره ای نویسنده اصلی پایان نامه تماس حاصل فرمایید. شماره تلفن نویسنده /مجری اصلی پایان نامه: ۰۹۱۸۶۹۱۵۳۰۷ آدرس: دانشکده پزشکی	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
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 (زهرا آمره ای /پگاه محقق، محمد رضا رضوانفر) 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 برائت پزشک، پزشکان و پژوهشگران این پژوهش 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 نویسنده / مجری اصلی پایان نامه و اساتید راهنما و مشاور، در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود. امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش/ولی/وکیل فرد نام و امضاء نویسنده اصلی پایان	
اینجانب (زهرا آمره ای) مجری پایان نامه تحقیقاتی مذکور با آگاهی کامل از کلیه مفاد کدهای حفاظت آزمودنی انسانی در پژوهش های علوم پزشکی که ۲۶ بند می باشد و الزام به رعایت کامل کدهای مذکور اقدام به انجام طرح تحقیقاتی فوق الذکر نموده و تاکید می نمایم که تضمین کننده رعایت این اصول همانا تقوا، احساس مسئولیت و تعهد اخلاقی اینجانب و همکاران خواهد بود.	

توضیحات: ۱ - این فرم باید در سه نسخه تهیه شود. ۲- نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای کنترل پایشگران یا کمیته اخلاق پزشکی آسان شود. ۳- نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد. ۴- نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد. ۵- اثر انگشت سبابه دست راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت توضیح داده شود. ۶- سن قانونی بالای ۱۸ سال می باشد. ۷- عقب ماندگان ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند.

(کلیه قسمت های این فرم باید قبل از ارائه به کمیته اخلاق، تکمیل و توسط پژوهشگر امضا گردد. در مطالعات مداخله ای، در زمان تسویه حساب باید ۵ مورد از فرم های تکمیل شده و امضاء شده رضایت آگاهانه توسط آزمودنی انسانی، ضمیمه پرونده طرح بوده و به واحد پژوهش تحویل گردد.)

بسمه تعالی



دانشگاه علوم پزشکی اراک

تاریخ: ۱۴۰۲/۰۲/۱۵

فرم امتیاز نهایی پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه: زهرا آ مرادی
دانشجوی رشته: پزشکی

عنوان پایان نامه: " بررسی مقایسه ای سطح فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروی امپاگلیفلوزین و سایر داروهای آنتی دیابتیک..."

امتیاز دانشجو	حداکثر امتیاز	این قسمت توسط رئیس جلسه تکمیل گردد
۱۶	۱۶	۱- میانگین نمره هیات داوران
۲	۲	۲- نمره گزارش سه ماه بر اساس جدول زمانبندی و گواهی کارگاه مقاله نویسی
—	۲	۳- نمره ارائه مقالات در مجلات و نمره تشویقی
۱۸	—	امتیاز نهایی

نمره برتر

۱۸

معاون پژوهشی دانشکده

نماینده دانشکده



امضاء:

ازطرز

پزشکی

امضاء:

Comparative study of the level of inflammatory factors in type 2 diabetic patients treated with Empagliflozin and other antidiabetic drugs

Abstract

Introduction: Empagliflozin is an oral agent for controls type 2 diabetes, it reduces the risk of cardiovascular consequences in patients with type 2 diabetes, with different mechanisms, one of which is the reduction of inflammatory factors. However, data on the effect of these drugs on inflammatory factors such as high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in human samples are scarce. There have also been few studies comparing the effect of this drug with other anti-diabetic drugs in reducing the level of inflammatory factors. Therefore, this study was performed to assess the level of inflammatory factors fibrinogen and hs-CRP in patients treated with this drug and compare it with the level of inflammatory factors in patients treated with other antidiabetic drugs.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 90 type 2 diabetic patients referred to diabetes clinics of Arak University of Medical Sciences, aged 30 years and older, who have been regularly treated with one of the drug classes (metformin, metformin plus Empagliflozin or metformin plus sulfonylureas) in the last two months and had normal renal function were included in the study by available sampling method. Patients treated with metformin and Empagliflozin were in one group and patients treated with metformin alone and metformin plus sulfonylureas were in groups two and three. After obtaining the consent to participate in the study, patients were referred to the laboratory with a request for tests to check blood sugar (Fasting Blood Sugar, Hemoglobin A1c) and the level of inflammatory factors (fibrinogen, hs CRP). Patient backgrounds and patient medications were entered in the patient information checklist. Finally, the relationship between blood levels of inflammatory factors and the type of drug used was assessed. The minimum sample size in each group was 30 people and a total of 90 people. Data were collected and analyzed in SPSS statistical software.

Results: The mean \pm standard deviation of age 90 of type 2 diabetic patients participating in the study was 55.12 ± 11.21 years. The mean and standard deviation of the duration of diabetes in patients was 6.41 ± 4.75 years. 17 patients (18.9%) were male and 73 patients (81.1%) were female. The mean \pm standard deviation of age and duration of disease in treatment groups were not statistically significant. The mean \pm standard deviation of fibrinogen inflammatory index level were the lowest in the metformin + empagliflozin treated group and higher in the metformin + sulfonylurea-treated group than the other two groups. Mean \pm standard deviation of hs-CRP inflammatory index in metformin treatment group was lower than the other two groups. Also, the mean \pm standard deviation of fibrinogen was higher in people with high blood pressure and history of ischemic heart disease and less in people treated with anti-hyperlipidemic drugs.

Conclusion: Fibrinogen levels are lower in diabetics treated with metformin and empagliflozin compared to sulfonylurea. It seems that the level of hs-CRP factor, in addition to the drug used, is affected by several other factors, including inflammatory and underlying

diseases. Therefore, the study of its level in patients consuming different diabetes control drugs requires randomized clinical trial studies and in terms of different variables affecting it.

Keywords: diabetes type 2, inflammatory markers, sodium-dependent glucose cotransporter 2, empagliflozin , high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), Fibrinogen



Arak University of Medical Sciences
Faculty of Medicine

Comparative study of the level of inflammatory factors in type 2 diabetic patients
treated with Empagliflozin and other antidiabetic drugs

A Thesis Presented for the Degree of Medical Doctor (MD) In Medicine

By: Zahra Amerei

Supervisor: Dr. Pegah Mohaghegh

Dr. Mohammadreza Rezvanfar

Advisors: Dr. Faride Jalali Mashayekhi

2021