

اثر متفورمین در کنترل قند خون بیماران دیابتی نوع دوم تحت درمان با انسولین

دکتر منوچهر نخجوانی (دانشیار)*، دکتر محمدعلی بیانی (فوق تخصص)**

* فوق تخصصی غدد، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** فوق تخصص بیماری‌های داخلی

چکیده

مقدمه: بیماران دیابتی نوع دوم اغلب چاق هستند و نیاز به مقادیر زیاد انسولین برای رسیدن به قند خون نرمال دارند. درمان با انسولین اغلب سبب افزایش وزن شده که خود موجب افزایش نیاز به انسولین می‌شود. در این تحقیق بررسی اثرات متفورمین در ترکیب با انسولین در بیماران دیابتی نوع دوم تحت درمان با انسولین مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها: ۳۹ بیمار دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی در یک مطالعه کارآزمایی بالینی بطور تصادفی در ۲ گروه دریافت کننده متفورمین به همراه انسولین یا دریافت کننده انسولین به تنهایی قرار گرفتند و بعد از ۶ ماه پیگیری HbA_{1c} مقدار انسولین دریافتی، LDL ، TG کلسترول تام و وزن آنها در ۲ گروه با یکدیگر مقایسه شد.

یافته‌ها: سطح HbA_{1c} ۱/۵۶ درصد (CI ۰/۷۷ تا ۲/۳۴ درصد) در گروه متفورمین پایین آمد که نشان دهنده یک تغییر مشخص ($p=0/008$) نسبت به افزایش ۰/۰۳ درصدی HbA_{1c} در گروه انسولین تنها بود. متوسط HbA_{1c} نهایی در گروه متفورمین ۷/۹۶٪ و در گروه انسولین تنها ۱۰/۳۲ درصد (۱۷٪ تفاوت) بود. در بیمارانی که متفورمین دریافت نکردند، دوز انسولین ۹/۳۷ واحد افزایش (CI ۶ تا ۱۲ واحد) یافت که ۳۷٪ بیش از دوز مورد نیاز برای بیماران دریافت کننده متفورمین بود ($P < 0/0005$). در گروه متفورمین دوز انسولین ۶/۶ واحد (CL ۱/۲۴ تا ۱۱/۹۶ واحد) کاهش پیدا کرد. بیمارانی که انسولین تنها دریافت می‌کردند ۳/۰۸ کیلوگرم (CL ۱/۵۶ تا ۴/۵۸ kg) افزایش وزن پیدا کردند که تفاوت معنی دار نشد. اختلاف تغییرات کلسترول تام، LDL و تری‌گلیسیرید بین دو گروه معنی دار نشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: اضافه کردن متفورمین به انسولین باعث ۱۷/۸ درصد کاهش HbA_{1c} نسبت به گروه انسولین تنها شد این تغییر با ۳۷٪ انسولین کمتر بدست آمد. بنابراین متفورمین یک داروی کمکی مؤثر بیماران دیابتی نوع دوم تحت درمان با انسولین می‌باشد.

مقدمه

مواد و روش‌ها

دیابت نوع دوم در اشخاص چاق شایع‌تر است. رژیم غذایی و کاهش وزن کنترل قند را بهبود می‌بخشد اما کنترل ایده‌آل قند خون معمولاً تنها با رژیم غذایی حاصل نمی‌شود و اغلب درمان دارویی مورد نیاز است. تا سال ۱۹۹۵ ترکیبات سولفونیل اوره تنها داروی خوراکی پایین آورنده قند خون در آمریکا بود. این ترکیبات میزان بالایی شکست درمانی (۱،۲،۳) دارند و اغلب اضافه کردن داروی خوراکی دیگر و یا انسولین مورد نیاز است. چون تعداد زیادی از بیماران دیابتی افزایش وزن داشته و مقاوم به انسولین می‌باشند، برای رسیدن به کنترل قند ایده‌آل نیاز به دوزهای بالای انسولین دارند (۵،۴) درمان با انسولین باعث افزایش وزن می‌شود که خود باعث افزایش نیاز به انسولین می‌شود.

متفورمین، یک بی‌گوانید از سال ۱۹۹۵ در آمریکا برای کاربرد تنها یا همراه سولفونیل اوره‌ها مورد تأیید قرار گرفت. مکانیسم اصلی اثر متفورمین مهار گلوکونئوز و گلیکوژنولیز کبدی (۱۰،۹،۸،۷،۶،۳) و افزایش حساسیت بافت‌های محیطی به انسولین (۷،۶،۳،۲،۱) می‌باشد. کاربرد متفورمین به تنهایی یا همراه با سولفونیل اوره‌ها کنترل قند در بیماران دیابت نوع دوم بهبود بخشیده است. (۱۱،۹،۲،۱) افزایش چربی‌های خون به خصوص هیپرتری‌گلیسیریدی با متفورمین بهبود پیدا کرده است (۱۰،۱۲،۱۱،۹،۶) و کاهش وزن در بسیاری از بیماران گزارش شده است. (۱۵،۱۴،۹،۶،۱) بعضی پزشکان متفورمین را به عنوان داروی انتخابی اول در درمان بیماران چاق که دیابت نوع دوم دارند پیشنهاد می‌کنند. (۱۷،۱۶،۸)

اضافه کردن این دارو در بیماران دیابتی تحت درمان با انسولین احتمالاً باعث کنترل مناسب‌تر قند خون، کاهش وزن و کاهش دوز انسولین مورد نیاز می‌شود.

در این تحقیق ما اثر متفورمین روی کنترل قند و انسولین مورد نیاز در بیماران دیابتی نوع دوم تحت درمان با انسولینی که کنترل مناسب قند خون با انسولین تنها ندارند را بررسی کرده‌ایم.

بیماران مورد مطالعه شرایط زیر را دارا بودند: بیماران دیابتی که بعد از ۳۰ سالگی تشخیص داده شدند با حداقل ۳۰ واحد انسولین در روز تحت درمان قرار داشتند. کمتر از ۷۰ سال داشتند و HbA_{1C} آنها بالاتر از ۷٪ بود. زنان حامله و زنانی که قصد حاملگی داشتند، بیمارانی که Cr آنها بالاتر از ۱/۵ بود و بیمارانی که در خطر ابتلا به اسیدوزلاکتیک بودند (بیماران کبدی، کلیوی، CHF ، $COPD$) از طرح کنار گذاشته شدند. براساس مطالعات قبلی حجم نمونه ۵۰ نفر محاسبه شد. بیمارانی که شرایط ورود را دارا بودند بطور راندوم با شیوه: **block randomization** پس از اخذ رضایت در دو گروه دریافت کننده انسولین و متفورمین و یا انسولین تنها قرار گرفتند. قند خون، دوز انسولین، وزن بدن و فشار خون در هفته های ۲،۴،۸،۱۲،۱۶،۲۴ ثبت شد. HbA_{1C} در ابتدا ۶ و ماه بعد از درمان اندازه‌گیری شد.

شرح کامل، معاینه بالینی، TG ، $Chols$ ، LDL ، Cr و پروتئین ادرار ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد.

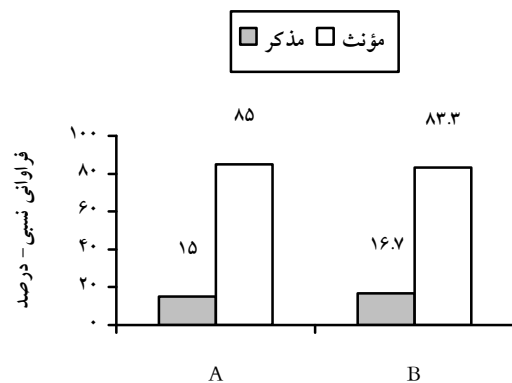
مداخله:

متفورمین در قرص‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی تجویز شد بیماران گروه متفورمین در هفته اول نصف قرص بعد از صبحانه و از هفته دوم یک قرص بعد از صبحانه دریافت کردند از انتهای هفته دوم دوز دارو به 1000mg/d (یک قرص بعد از صبحانه و یک قرص بعد از شام) افزایش پیدا کرد در هفته چهارم دوز دارو به 1500mg در روز (یک قرص پس از هر وعده غذا) افزایش پیدا کرد و دوز انسولین متناسب شد.

در هر ویژگی تحمل دارویی بررسی شد. ایزودهای هیپوگلیسمی و علائمی مثل تهوع و استفراغ، درد شکم نفخ و اسهال و بی‌اشتهایی بررسی شد. بیمار حداکثر دوزی را تحمل می‌کرد. حداکثر (1500mg) از ۸ تا ۲۴ هفته ادامه دارد.

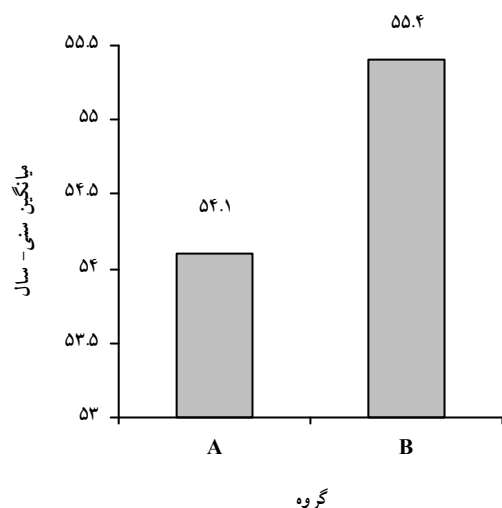
کنترل قند و تنظیم دوز انسولین

هدف از درمان رسیدن به قند طبیعی و اجتناب از هیپوگلیسمی شدید بود از بیماران خواسته می‌شد که قبل از



گروه

نمودار شماره ۱- توزیع فراوانی گروه‌های بیماران تحت مطالعه به تفکیک جنس (Fisher's exact test: $p=1.0$)



نمودار شماره ۲- مقایسه میانگین سنی در گروه‌های بیماران مورد مطالعه (Non-paired t-test: $p=0.71$)

کنترل قند

جداول ۲ و ۳ نشان دهنده تغییرات پایه متوسط قند خون و HbA_{1C} بین ابتدای مطالعه و شش ماه بعد دو گروه است و جدول ۴ مقایسه بین این تغییرات را در دو گروه نشان می‌دهد. در پایان مطالعه گروه متفورمین یک کاهش مشخص در متوسط HbA_{1C} نشان می‌دهد در حالیکه در گروه انسولین تنها تغییر مشخصی مشاهده نمی‌شود.

مراجعه قند ناشتا، قند ۲ ساعت بعد از صبحانه و قند ۴ بعدازظهر خود را کنترل کند.

در هر ویزیت قند روزانه بررسی می‌شود. در صورتی‌که قند ناشتای بیمار زیر ۸۰ و قند بعد از غذای بیمار زیر ۱۰۰ بود یا شواهدی از کاهش قند خون در ساعاتی از روز داشت دوز انسولین کاهش پیدا می‌کرد. در صورتی‌که از قند ناشتا بالای ۱۴۰ و قند بعد از غذا بالای ۱۶۰ بود دوز انسولین افزایش پیدا می‌کرد.

رژیم

انجام مشاوره تغذیه به تمام بیماران پیشنهاد شد. راهنمایی کلی در مورد غذای بیماران دیابتی به بیماران داده شد. از بیماران درخواست شد در طول ۶ ماه مطالعه فعالیت فیزیکی را باید خود را ثابت نگه دارند.

آنالیز آماری

شاخصهای پایه و انسیدانس وقایع بین گروه‌های مختلف با کاربرد آنالیزهای (Wilcoxon rank-Sum Tests, Contingency-Table) بررسی شد. P Value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری با اهمیت تلقی شد. تمام آنالیزها با نرم افزار Spss بررسی شد.

یافته ها

مشخصات پایه بیماران

به پنجاه بیمار اطلاعات داده شد و پس از اخذ رضایت به طور تصادفی در گروه متفورمین و انسولین تنها قرار گرفتند. ۵۰ بیمار (۲۵ بیمار در گروه انسولین تنها) معیارهای ورود را کسب کرده و به مدت ۲۴ هفته پیگیری شدند. مشخصات پایه بیماران در نمودار ۱ و ۲ و جداول ۱ تا ۴ آمده است.

هر دو گروه از نظر سنی، جنس، وزن بدن، دوز انسولین، HbA_{1C} کلسترول توتال، LDL و تری‌گلیسرید مقایسه شدند. ۱۱ بیمار (۶ نفر از گروه انسولین و ۵ نفر از گروه متفورمین) مطالعه را کامل نکردند. این ۱۱ نفر جهت پیگیری مراجعه نکردند بنابراین قبل از تجزیه و تحلیل از مطالعه حذف شدند.

جدول شماره ۱- مقایسه توزیع پراکندگی متغیرها در روز اول در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	کمترین	بیشترین	میانگین	انحراف معیار	P-value*
FBS (mg/dL)	A	۸۱	۴۲۰	۲۰۹/۷	۱۱۰/۳	۰/۶۸۲
	B	۶۸	۴۵۷	۲۲۳/۲	۹۳/۷	
BS (4pM) (mg/dL)	A	۷۷	۴۱۵	۱۸۹/۸	۷۶/۹	۰/۲۸۶
	B	۹۶	۳۶۲	۲۲۱/۷	۱۰۱/۱	
دوز انسولین (واحد)	A	۳۰	۷۷	۴۵/۴	۱۴/۲	۰/۱۲۱
	B	۳۰	۶۸	۳۸/۸	۱۱/۴	
HbA1c (g/dL)	A	۷/۳	۱۲/۸	۹/۴۳	۱/۵۹	۰/۱۲۰
	B	۶/۸	۱۴/۰	۱۰/۲۹	۱/۸۰	
وزن (کیلوگرم)	A	۵۲/۵	۸۶/۰	۷۰/۰۱۸	۸/۵۱	۰/۴۳۸
	B	۴۴/۰	۸۲/۰	۶۷/۸۹	۹/۶۵	
تری گلیسرید (mg/dL)	A	۷۹	۳۴۰	۱۷۶/۸	۷۲/۰	۰/۸۰۸
	B	۶۶	۲۸۵	۱۷۱/۴	۶۱/۸	
کلسترول توتال (mg/dL)	A	۱۳۱	۲۶۰	۲۰۷/۵	۳۹/۵	۰/۳۳۰
	B	۱۴۲	۴۳۶	۲۲۵/۲	۶۸/۹	
LDL (mg/dL)	A	۷۰	۱۶۵	۱۲۵/۲	۲۷/۳	۰/۰۷۶
	B	۱۰۲	۲۳۲	۱۴۴/۲	۳۵/۱	

جدول شماره ۲- مقایسه توزیع پراکندگی متغیرها بین ابتدای مطالعه و شش ماه بعد در گروه A

متغیر	روز	کمترین	بیشترین	میانگین	انحراف معیار	P-value*
FBS (mg/dL)	۱	۸۱	۴۲۰	۲۰۹/۷	۱۱۰/۳	۰/۰۰۱
	۱۸۰	۹۶	۲۳۵	۱۴۱/۰	۴۱/۷	
BS (4pM) (mg/dL)	۱	۷۷	۴۱۵	۱۸۹/۸	۷۶/۹	۰/۶۷۷
	۱۸۰	۱۰۹	۳۱۰	۱۸۰/۸	۵۹/۳	
دوز انسولین (واحد)	۱	۳۰	۷۷	۴۵/۴	۱۴/۲	۰/۰۱۸
	۱۸۰	۱۶	۶۸	۳۸/۸	۱۴/۹	
HbA1c (g/dL)	۱	۷/۳	۱۲/۸	۹/۴۳	۱/۵۹	۰/۰۰۱
	۱۸۰	۵/۹	۱۰/۱	۷/۹۶	۱/۲۷	
وزن (کیلوگرم)	۱	۵۲/۵	۸۶/۰	۷۰/۰۱۸	۸/۵۱	۰/۲۲۸
	۱۸۰	۵۴/۰	۸۸/۰	۷۲/۰۸	۷/۷۰	
تری گلیسرید (mg/dL)	۱	۷۹	۳۴۰	۱۷۶/۸	۷۲/۰	۰/۱۷۶
	۱۸۰	۷۷	۳۳۰	۱۵۵/۸	۶۶/۷	
کلسترول توتال (mg/dL)	۱	۱۳۱	۲۶۰	۲۰۷/۵	۳۹/۵	۰/۶۳۰
	۱۸۰	۱۴۸	۲۸۵	۲۰۱/۳	۳۳/۹	
LDL (mg/dL)	۱	۷۰	۱۶۵	۱۲۵/۲	۲۷/۳	۰/۵۸۸
	۱۸۰	۹۳	۱۸۸	۱۲۸/۲	۲۴/۴	

*: Paired t-test

جدول شماره ۳- مقایسه توزیع پراکندگی متغیرها بین ابتدای مطالعه و شش ماه بعد در گروه B

متغیر	روز	کمترین	بیشترین	میانگین	انحراف معیار	P-value*
FBS (mg/dL)	۱	۶۸	۴۵۷	۲۲۳/۲	۹۳/۷	۰/۰۴۷
	۱۸۰	۹۰	۲۵۸	۱۶۳/۳	۵۳/۴	
BS (4pM) (mg/dL)	۱	۹۶	۳۶۲	۲۲۱/۷	۱۰۱/۱	۰/۳۱۰
	۱۸۰	۱۴۷	۴۱۵	۲۳۸/۳	۶۵/۰	
دوز انسولین (واحد)	۱	۳۰	۶۸	۳۸/۸	۱۱/۴	۰/۰۰۰۵
	۱۸۰	۲۷	۸۶	۴۸/۲	۱۴/۷	
HbA1c (g/dL)	۱	۶/۸	۱۴/۰	۱۰/۲۹	۱/۸۰	۰/۹۴۳
	۱۸۰	۶/۲	۱۳/۸	۱۰/۳۲	۱/۵۶	
وزن (کیلوگرم)	۱	۴۴/۰	۸۲/۰	۶۷/۸۹	۹/۶۵	۰/۰۰۰۵
	۱۸۰	۴۸/۰	۰/۸۶	۷۰/۹۷	۹/۴۷	
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۱	۶۶	۲۸۵	۱۷۱/۴	۶۱/۸	۰/۲۷۱
	۱۸۰	۷۶	۴۱۰	۱۹۴/۳	۸۴/۸	
کلسترول توتال (mg/dL)	۱	۱۴۲	۴۳۶	۲۲۵/۲	۶۸/۹	۰/۲۴۹
	۱۸۰	۱۴۱	۳۳۴	۲۱۱/۹	۴۸/۹	
LDL (mg/dL)	۱	۱۰۲	۲۳۲	۱۴۴/۲	۳۵/۱	۰/۰۶۳
	۱۸۰	۷۵	۲۱۲	۱۳۲/۴	۳۴/۹	

*: Paired t-test

سطح HbA_{1c} در گروه متفورمین ۱۷٪ پایین تر از سطح HbA_{1c} بدست آمده در گروه انسولین تنها بود متوسط قند ناشتا در هر دو گروه کاهش یافت. متوسط کاهش در هر دو گروه معنی دار نبود (P=۰/۰۴).

وزن در گروه انسولین تنها ۳/۰۸ کیلوگرم (۰/۹۵٪) تا ۱/۵۶ کیلوگرم افزایش پیدا کرد که افزایش معنی داری را نشان می‌داد (P< ۰/۰۰۰۵) اما تفاوت وزن بین دو گروه معنی دار نشد (P=۰/۶۹).

سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما

تمام بیماران روزانه ۲ بار انسولین NPH دریافت می‌کردند. اکثر بیماران همراه این ۲ بار انسولین NPH از انسولین Regular نیز استفاده می‌کردند. دوز انسولین روزانه در بیمارانی که متفورمین دریافت کردند ۶/۶ واحد (۰/۹۵٪) تا ۱/۲۴ تا ۱۱/۸۶ واحد کاهش یافت. در حالیکه دوز انسولین در گروه دریافت کننده انسولین تنها ۹/۳ واحد (۰/۹۵٪) بین ۶ تا ۱۲ واحد افزایش پیدا کرد. دوز انسولین روزانه در گروه انسولین تنها در پایان مطالعه ۳۷٪ بیش از گروه دریافت کننده متفورمین بود (P< ۰/۰۰۰۵).

سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها پلاسما در ابتدای مطالعه در هر گروه مشابه بود. در گروه متفورمین کلسترول توتال - ۸/۱۷ mg/dl (۰/۹۵٪) تا ۶/۲۸ کاهش پیدا کرد. (P=۰/۶۳) در گروه انسولین تنها کلسترول توتال ۱۳ mg/dl (۰/۹۵٪) تا ۱۰/۱۸- (۷/۳۶ تا ۰/۲۴) کاهش پیدا کرد و اختلاف بین دو گروه در پایان مطالعه معنی داری نشد LDL در گروه متفورمین - ۴ mg/dl (۰/۹۵٪) تا ۱۱ افزایش نشان داد (P=۰/۵۸). در گروه انسولین تنها - ۷۴ mg/dl LDL (۰/۹۵٪) تا ۱۲ کاهش پیدا کرد. (P=۰/۰۶) اختلاف بین دو گروه در مورد LDL نیز معنی دار نبود. در گروه متفورمین میزان متوسط تری‌گلیسرید ۲۱ mg/dl (۰/۹۵٪) تا ۱۰/۲۷- تا ۳۷/۵۲ کاهش یافت.

نیاز روزانه به انسولین

هر دو گروه وزن و BMI مشابه در ابتدای مطالعه داشتند. وزن در گروه متفورمین ۱/۸ کیلوگرم (۰/۹۵٪) تا ۰/۲۱ تا ۳/۳۶ کیلوگرم افزایش پیدا کرد که این تغییر معنی دار بود

وزن بدن

هر دو گروه وزن و BMI مشابه در ابتدای مطالعه داشتند. وزن در گروه متفورمین ۱/۸ کیلوگرم (۰/۹۵٪) تا ۰/۲۱ تا ۳/۳۶ کیلوگرم افزایش پیدا کرد که این تغییر معنی دار بود

جدول شماره ۴- مقایسه پراکندگی نسبت درصد تغییرات متغیرها بین ابتدای مطالعه و شش ماه بعد در دو گروه مورد مطالعه

P-value*	گروه B		گروه A		متغیر
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۴۱۳	۷۰/۵۱	-۸/۵۲	۲۷/۱۸	-۲۲/۵۵	FBS
۰/۱۹۶	۶۶/۷۴	۳۴/۶۷	۵۲/۰۸	۸/۹۳	BS (4pM)
<۰/۰۰۰۵	۱۴/۶۳	۲۴/۴۵	۲۷/۵۰	-۱۳/۲۵	دوز انسولین
۰/۰۰۸	۲۲/۱۰	۲/۷۷	۱۶/۰۶	-۱۴/۹۲	HbA1c
۰/۲۲۲	۴/۴۶	۴/۷۷	۵/۰۰	۲/۸۶	وزن
۰/۰۸۶	۵۵/۶۳	۲۱/۹۰	۳۷/۵۷	-۵/۰۰	تری‌گلیسرید
۰/۶۹۸	۲۴/۴۳	-۲/۲۵	۲۷/۱۱	۱/۰۸	کلسترول توتال
۰/۰۹۵	۱۹/۳۸	-۷/۱۳	۳۰/۷۵	۷/۹۰	LDL

($P=۰/۱۷۶$) در حالیکه در گروه انسولین تنها تری‌گلیسرید ۱۳mg/dl افزایش نشان داد. ($P=۰/۲۷۱$) اختلاف بین دو گروه نزدیک به معنی دار شدن بود ($P=۰/۰۸$).

عوارض

با توجه به اینکه بیماران امکان اندازه‌گیری قند در منزل را نداشتند بررسی دقیق میزان هیپوگلیسمی در دو گروه ممکن نشد. تنها ۳ بیمار مصرف کننده متفورمین از سنگینی سر دل شاکی بودند که این سه نفر کتفورمین را تا انتهای ۶ ماه بخوبی تحمل کردند.

بحث

چندین مطالعه در مورد تأثیر متفورمین بر روی عملکرد انسولین و حساسیت محیطی نسبت به انسولین در بیماران دیابت نوع یک (۱۲) یا دیابت نوع دوم (۲۱،۱۰،۹،۷،۶،۱) وجود دارد اما تأثیر متفورمین در بیماران دیابت نوع دوم مشخص‌تر بوده است. کاربرد متفورمین با انسولین نامعلوم نیست. مطالعه ما تحقیقات قبلی در مورد کاربرد متفورمین را تأیید می‌کند.

کنترل قند در گروه دریافت کننده متفورمین بهبود مشخص داشته است. گروه دریافت کننده متفورمین $۱/۵۶$ درصد کاهش HbA_{1c} نشان دادند. در حالیکه در گروه انسولین تنها تغییر مشخصی دیده نشد. این کاهش کمتر از مطالعات قبلی (۲۱،۱۰) بود. اما در گروه متفورمین HbA_{1c} ۱۷% کمتر از گروه انسولین تنها بود که این کاهش کاملاً از نظر بالینی و

آماری مشخص بود. اگرچه HbA_{1c} در گروه متفورمین نیز به سطح ایده‌آل ($<۶/۴\%$) نرسید ولی متفورمین داروی کمکی مهمی با انسولین برای بهبود کنترل قند خون می‌باشد.

عدم تغییر HbA_{1c} در گروه انسولین تنها و کاهش کمتر HbA_{1c} در گروه متفورمین نسبت به مطالعات دیگر می‌تواند ناشی از عدم کنترل قند خون در مطالعه ما باشد علاوه بر آن کمتر بودن دوز متفورمین استفاده شده در مطالعه ما (۱۵۰mg/dl) از حداکثر دوز مجاز می‌تواند دلیل دیگری بر کاهش کمتر HbA_{1c} در مطالعه ما باشد.

در گروه انسولین تنها دوز مورد نیاز روزانه انسولین $۲۴/۵\%$ ($۹/۳\text{u/d}$) افزایش پیدا کرد در حالیکه در گروه متفورمین این مقدار ۱۳% ($۶/۶\text{u/d}$) کاهش نشان می‌دهد که این نشان دهنده تفاوت آماری مشخص در دو گروه می‌باشد این کاهش همراه با کاهش HbA_{1c} در گروه متفورمین نشان دهنده تأثیر مثبت متفورمین می‌باشد. پوگانند و همکاران (۱۳) یک کاهش $۲۵/۸\%$ در انسولین مورد نیاز روزانه در بیماران دیابت نوع اول با افزودن متفورمین گزارش کرده‌اند. گوگیلانو و همکاران (۱۰) و Aviles, Sant, Raskin, Sinding (۲۱) به ترتیب کاهش ۲۵% و ۲۴% در انسولین مورد نیاز روزانه با افزودن متفورمین در بیماران دیابت Type 2 را گزارش کردند. که این نتایج مشابه نتیجه مطالعه ما می‌باشد. افزایش وزن همراه با بهبودی کنترل قند شایع است. این افزایش در چندین مطالعه در بیماران دریافت کننده انسولین (۱۷) و در بیماران که انسولین به همراه سولفونیل اوره (۲۴،۲۳) و یا troglitazone (۲۶،۲۵) دریافت می‌کردند گزارش شده است.

افزافه کردن متفورمین به انسولین باعث کاهش HbA_{1C} ۱۷/۸٪ بیش از درمان با انسولین تنها شد این بهبودی با استفاده ۳۷٪ انسولین کمتر و افزایش وزن کمتر نسبت به کاربرد انسولین تنها حاصل شد.

در مطالعه ما گروه متفورمین ۱/۸ کیلوگرم و گروه انسولین تنها ۳ کیلوگرم افزایش وزن نشان می‌دهند بنابراین بیماران دریافت کننده افزایش وزن کمتری نشان داده‌اند هرچند که این تغییر از نظر آماری مشخص نبود.

منابع

1. Dagogo-lack S, santiago jV. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arth Intern med* 1997; 157: 1802-1817.

2. Melander A. oral antidiabetic drugs an overview. *Diabetes med* 1996; 13(9 suppl 6): s143-147.

3. Scheen AJ. Drug treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus in the 1990 Achievements and future developments. *Durgs*. 1997, 54: 355-368.

4. Abaira C, Cowell JA, Nuttal FQ, Nagel NJ, Constock JP, etal. Veteran affairs Cooperative Study on glycemic control and complication in Type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trail. *Veterans Affairs cooperative study in Type 2 diabetes*. *Diabetic care*. 1995; 18: 113-123.

5. Herny RR, Gumbiner B, Dizeler T, wallace P. Lyon R, Gluaber HS Intensive Conventional insulin therapy for type2 diabetes. Metabolic effects during a 6 mo outpatient Trail. *Diabetes care*. 1993; 16: 21-23.

6. Bailey CJ. Turner RC. Metformin *N Engl J med*: 1996; 334; 514-9.

7. Sirtory RS, pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metfomin. Mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994, 334; 547-9.

8. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am med* 1997: 99-110.

9. Grarber AJ, Duncon TG, Goodman AM, mills DJ, Rohlt JL. Double blind, placebo-Controlled, dose-response trail. *Am J of med* 1997:102:494-7 in glycamic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J clin phrmacol*. 1993; 44: 107-112.

10. Giugliano D. Quatraro A, cosol: G, minei A, ceriello A et al. metformin for obese, insulin-treated diabetic patients.

11. Defronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. The Multicenter metformin Study Group. *N Engle J med*: 1995, 333: 541-9.

12. Lefebure PJ, scheen AJ. Improving the action of insulin. *Clin invest med*. 1995; 18: b40-7.

13. Pagano G, Tagliaferro V, carata Q, Caselle MT, Bozzoc, uitellif, et al. Metformin reduces requirements in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24: 351-4.

14. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non insulin-dependent diabetic subject. *Sclin Endocrinol metab.* 1991; 73: 1294-1301.
15. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: 6-year, randomized, control trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed Type 2 diabetes that could not be controlled with diet Therapy. United Kingdom Prospective Diabetes study group. *Ann intern med.* 1998; 128: 168-15.
16. Scheen AJ, Letiexhe MR, Letebure PJ. Effects of metformin in obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11: 69-80.
17. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS). UK prospective Diabetes Study (UKPDS) GROUP. *Lancet.* 1998; 325: 354-65.
18. Laissa Aviles-santa, MD; Joyce sinding, MSN, RN; and philip Raskin, MD. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 182-188.
19. Bergenstal R, Johnson M, whipple D, Nolle D, Boycek, Roth L, et al. Advantages of adding metformin to multiple dose in insulin therapy in type 2 diabetes.
20. Gigliano Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N, et al. Metformin for obese insulin treated diabetic Patients; improvement in glycemic control and reduction of metabolic risk factors, *Eur J ckin Pharmacol.* 193; 44: 107-12.
21. Aviles-sant, sinding J, Raskin P. The effects of metformin in poorly controlled insulin-Treated type 2 diabetes mellitus. [Abstract]. *Diabetes.* 1998; 47(suppl(1)A): 89.
22. International Diabetes Federation Congress, November 5-10, 2000, Mexico city, Mexico.
23. Jahnsen JL, Wolf sl, kababi um. Efficacy of insulin and suftonglurea combination therapy in Type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized placebo-Controlled trials. *Arch Inten Med.* 1996; 156: 259-64.
24. Halimi S, corticelli P, Benhamou PY. Combination of insulin and snlfonyfureas. A literature review. *Am J Med* 1996.
25. Dogogo-Jack S, Santiago JV. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1802-1817.
26. Salti AR, Olefski JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661-89.