

## بررسی شدت و وسعت انفارکتوس میوکارد در بیماران دیابتیک، تحت درمان با انسولین و سولفونیل اوره

دکتر ایوب پزشکی\*، دکتر بهمن طالبی پور\*\*، دکتر محمد خانی\*\*\*، دکتر نورالدین موسوی نسب\*\*\*\*

### خلاصه:

در مطالعات گذشته افزایش شیوع، شدت و وسعت MI به دنبال درمان بیماران دیابتیک با سولفونیل اوره را احتمال می‌دادند و در چند بررسی نتایج متناقض به دست آمده است، بطوری که بنا به توصیه FDA در بروشور این داروها برای مصرف کنندگان احتمال خطر اعلام شده است. مطالعه ما بر فرض افزایش شدت و وسعت MI در بیماران دیابتیک تحت درمان با سولفونیل اوره انجام شد.

پژوهش به صورت Clinical Trial در مدت ۲ سال در بیماران دیابتیک که دچار MI شده و در بخش CCU بستری می‌شدند و سابقه بیماری قلبی واضحی نداشتند، در ۲ گروه دریافت کنندگان انسولین (۲۶ نفر) به عنوان شاهد و دریافت کنندگان سولفونیل اوره (۴۶ نفر) به عنوان گروه کنترل و ۸۶ بیمار غیر دیابتیک به عنوان گروه شاهد دوم انجام شد.

شدت MI با معیار EF بعد از MI و وسعت MI با سطح زیر منحنی CPK (حداقل با ۶ نمونه گیری) سنجیده می‌شد. سایر عوامل مخدوش کننده از قبیل، جنس، سوابق HTN، هیپرلیپیدمی، مصرف سیگار، نوع MI و آریتمی در فرمی ثبت می‌شد. در نهایت دو گروه شاهد و کنترل دیابتی از نظر عوامل مخدوش کننده یکسان بودند.

سه گروه مذکور از نظر EF و سطح زیر منحنی CPK که با دو روش کمی و کیفی مقایسه شد تفاوت معنی داری نداشتند.

داروی سولفونیل اوره برای کنترل دیابت از نظر شدت و وسعت MI ایجاد شده بی‌ضرر است ولی از نظر افزایش شیوع MI بایستی بررسی گردد.

واژه‌های کلیدی: ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، انفارکتوس میوکارد، دیابت، انسولین، سولفونیل اوره

\* متخصص اطفال

\*\* متخصص داخلی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

\*\*\* متخصص قلب و عروق، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

\*\*\*\* متخصص آمار، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

## مقدمه :

تحت درمان با سولفونیل اوره آ و یا انسولین جای می‌گرفتند. و تعدادی بیمار غیر دیابتی نیز بطور کاملاً تصادفی جهت مقایسه مورد مطالعه قرار می‌گرفتند. اطلاعات بصورت مصاحبه با بیمار و اتکا به پاراکلینیک در موارد، سن، جنس، طول مدت دیابت، سوابق هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، مصرف سیگار، نوع داروی مصرفی و وجود آریتمی خطرناک در طول مدت بستری در فرمی ثبت می‌شد.

برای بررسی میزان تأثیری پذیری کارکرد بطن چپ؛ بدنبال MI (شدت MI) از اندازه‌گیری EF در چند روز اول بستری استفاده نمودیم زیرا به راحتی در دسترس بود و کاهش EF؛ نسبت مستقیم با اختلال کارکرد بطن چپ دارد و اختلال کارکرد بطن چپ علاوه بر وسعت انفارکتوس میوکارد به عوامل دیگری از جمله ناحیه انفارکتوس و سایر درگیریهای میوکارد نیز بستگی دارد. برای بررسی وسعت MI از سطح زیر منحنی CPK استفاده شد. که با اندازه‌گیری متوالی CPK در ۴۸ ساعت اول بستری با حداقل ۶ نمونه به روش هندسه جبری محاسبه می‌شد.

پس از جمع‌آوری اطلاعات ۸۶ نفر بیمار غیر دیابتی در گروه N؛ ۲۶ نفر بیمار دیابتی تحت درمان با انسولین در گروه I و ۴۶ نفر بیمار دیابتی تحت درمان با سولفونیل اوره آ در گروه S قرار گرفتند.

## نتایج:

از نظر عوامل مخدوش‌کننده مطالعه از قبیل جنس، میانگین سنی، سابقه مصرف سیگار، HTN، هیپرلیپیدمی و میانگین طول مدت دیابت؛ اطلاعات زیر بدست آمد (جدول شماره ۱).

دیابت قندی شایعترین بیماری آندوکراین است (۱) که در حال حاضر حدوداً ۱۵۰ میلیون مبتلا در سطح جهان دارد و پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۴۵ به ۳۰۰ میلیون نفر برسد. در ایران از هر ۵ نفر بالای ۳۰ سال یک نفر یا مبتلا به دیابت است یا عدم تحمل به گلوکز دارد (۲) و در بیماران دیابتی شایعترین علت مرگ ومیر و ناتوانی بیماری عروق کرونر و CVA می‌باشد که نسبت به جمعیت غیر دیابتیک شایعتر است، دیابت نه تنها ریسک فاکتورهای آترواسکلروز برای بیمارهای عروق کرونر را تشدید می‌کند بلکه خود به عنوان عامل مستقلی برای ایجاد بیماری عروق کرونر در نظر گرفته می‌شود (۱۱،۳،۴).

از آنجاییکه شایعترین نوع دیابت (NIDDM) معمولاً با داروهای خوراکی از جمله سولفونیل اوره درمان می‌شوند، در چند سال گذشته چند مطالعه؛ افزایش شیوع و شدت بیمارهای کرونری به دنبال مصرف سولفونیل اوره آ را نشان داده است ولی سایر مطالعات آن را تأیید نکرده‌اند اما FDA در پرورشور این داروها برای مصرف‌کنندگان این دارو احتمال افزایش خطر را گوشزد نموده است.

## روش کار :

مطالعه بصورت آینده‌نگر و Clinical Trial با فرض افزایش شدت و وسعت انفارکتوس میوکارد در بیماران دیابتی تحت درمان با سولفونیل اوره آ پایه‌ریزی شد.

بیمارانی که برای اولین بار دچار MI حاد شده و در CCU بستری شدند و سابقه بیماری واضح قلبی نداشتند وارد مطالعه و در گروه‌های بیماری دیابتی

براساس EF بیماران به ۴ گروه تقسیم شدند:

55% <= EF < 75%	گروه A
40% <= EF < 55%	گروه B
30% <= EF < 40%	گروه C
EF < 30%	گروه D

در این بررسی علاوه بر مقایسه میانگین عددی سه گروه، بیماران بصورت کیفی به چهار دسته تقسیم شدند:

CPK < 10000	گروه ۱
10000 <= CPK < 20000	گروه ۲
20000 <= CPK < 30000	گروه ۳
30000 <= CPK	گروه ۴

داشت بطوریکه در بیماران دیابتی شیوع Ant MI مشخصاً بیشتر بود (P-Value = 0.008).  
۳ - مقایسه شدت MI در بیماران تحت درمان با اتسولین و سولفونیل اوره آ (جدول شماره ۳). توزیع فراوانی دو گروه بر حسب EF اختلاف معنی‌دار است (P-Value = 0.0023). بطوریکه فراوانی گروه I در گروه C و D بیشتر است یعنی اینکه میزان کاهش EF و اختلال عملکرد بطن چپ در گروه تحت درمان با اتسولین بیشتر است که این برخلاف فرض مطالعه است.  
۴ - در مقایسه وسعت MI در بیماران دیابتی تحت درمان با اتسولین (I) و سولفونیل اوره آ (S). اول میانگین سطح زیر منحنی CPK برای گروه I و S محاسبه شد، که بترتیب ۲۰۱۵۸ و ۱۶۹۹۱ بودند که علیرغم تفاوت ظاهری با محاسبه P-Value = 0.16 اختلاف معنی‌دار نیست.

دوم - از نظر کیفی با هم مقایسه شدند که در جدول شماره ۴ آمده است.

توزیع فراوانی در گروه I و S بر حسب سطح زیر منحنی

۱ - دو گروه I و S از جهت میانگین سنی و طول مدت دیابت، جنس، سابقه سیگار، HTN هیپرلیپیدمی و آریتمی اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند بنابراین گروه کنترل S و گروه شاهد I را میتوان با هم مقایسه نمود.

در مقایسه گروه دیابت (مجموع I و S) و گروه غیر دیابت از نظر میانگین سنی، هیپرلیپیدمی، آریتمی تفاوت نداشته ولی از نظر جنس، سابقه مصرف سیگار و HTN اختلاف معنی‌دار وجود دارد.

بطوریکه شیوع در جنس زن در گروه دیابت بیشتر است (P-Value = 0.0024). سابقه مصرف سیگار در گروه N (غیر دیابتی) بیشتر بود (P-Value = 0.02) و میزان HTN در گروه بیماران دیابتی بیشتر بود (P-Value = 0.00003).

۲ - مقایسه سه گروه از نظر نوع MI، که به چهار منطقه تقسیم شدند (طبق جدول شماره ۲).

دو گروه I و S با هم اختلاف معنی‌دار نداشتند ولی در بین دو گروه دیابت و غیر دیابت تفاوت عمده وجود

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی سه گروه I و S و N برحسب سن، طول مدت دیابت، جنس، سوابق مصرف سیگار، هیپرلیپیدمی، HTN و آریتمی

گروههای مصرف دارو	پایانگین سن (سال)	مدت (سال) پایانگین طول دیابت	جنس		سابقه مضر سیگار		سابقه هیپرلیپیدمی		سابقه HTN		آریتمی	
			F	M	Yes	NO	Yes	NO	Yes	NO	Yes	NO
N	۶۴/۶۴	-	۲۴	۶۲	۳۴	۵۲	۳۲	۵۴	۱۹	۶۷	۲۳	۶۳
I	۶۲/۵۴	۷/۷۳	۱۱	۱۵	۶	۲۰	۱۲	۱۴	۱۲	۱۴	۹	۱۷
S	۶۳/۳۰	۵/۸۷	۲۷	۱۹	۸	۳۸	۱۶	۳۰	۲۷	۱۹	۱۶	۳۰

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی سه گروه N, S, I بر حسب محل MI در بیماران مورد مطالعه در شهر زنجان

کل MI دارو	Ant	Postinf	Lat	Nong ware
N	۳۵	۳۵	۴	۱۲
I	۱۸	۶	۰	۲
S	۲۸	۱۰	۰	۸

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی سه گروه I و S بر حسب EF در بیماران دیابتیک شهر زنجان

Drng	EF	A	B	C	D	ALL
I		۲	۶	۱۰	۸	۲۶
S		۷	۲۸	۷	۴	۴۶
All		۹	۳۴	۱۷	۱۲	

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی گروههای I و S بر حسب سطح زیر منحنی CPK در بیماران دیابتیک

Drng	CPK <sup>2</sup>	۱	۲	۳	۴	ALL
I		۲	۱۲	۱۰	۲	۲۶
S		۱۲	۲۲	۸	۴	۴۶
All		۱۴	۳۴	۱۸	۶	

2 - Daniel W. Fuster Diabet's chapter-  
Text book of Harison 1998 P: 2074-75

3 - North American jurnal endocrinology and metabdism - current therapy for diabetseptember 1997 P: 511-522.

4 - Richard M.Bergonstal Arthur H. Rubenstein Degroot Endocrinolog P: 1459, 1493.

5 - Bertramg . Katjung Basic and clinical ptar chapter 40 .

6 - University group Diabetes program A study of the effect of Hypoglycemic agent of vascular complication in the patient Diabet 1970 19: 789-830 .

7 - leibowits G. Cerasic swlphonylurea treatment of NIDDM patient with cardio vascular Diabetology 1996 39:503 - 514 .

8 - Despres - JP - Lamorche B . Hyperinsulinemia as an independent risc pactoe for IHD N.Eng.j. Med 1996 Apr(11) 334(15) 952-7.

9 - Wilson . pw Diabet Melitus and CHD Am.j.KideylD. 1998 Nov. P: 89-100.

10 - Melander.A. Eur.J.clin Invest 1998 Sep. 28 suppl P: 23-5.

11 - O'Keefe - jH, Miles. jm. Myoclin - pro 1999 feb 74(2) S, 171-80 .

با هم تفاوت معنی دار ندارد.  $P\text{-Valu} = 0.12$

### بحث و نتیجه گیری :

در مقایسه بیماران دیابت و غیر دیابت اختلاف معنی داری وجود داشت که از جمله شیوع بیشتر جنس زن و HTN در بیماران دیابت مبتلا به MI حاد می باشد که منطبق با یافته های قبلی می باشد و یکسان بودن گروه های مورد مطالعه از نظر ایجاد آریتمی خطرناک در طول مدت بستری، برخلاف مطالعات قبلی می باشد. از نظر شدت MI در دو گروه I و S که با معیار EF بعد از MI سنجیده شده است میزان اختلال EF در گروه انسولین نسبت به سولفونیل اوره آ بیشتر بود که بر خلاف ادعای قبلی و فرض مطالعه ما می باشد. از نظر وسعت MI که با سطح زیر منحنی CPK سنجیده شده است گروه سولفونیل اوره آ از وسعت MI بیشتری برخوردار نبود، بنابراین نتیجه می گیریم که مصرف داروی سولفونیل اوره آ برای کنترل دیابت سبب افزایش شدت و وسعت MI نمی شود.

### پیشنهاد :

پیشنهاد می شود که تجویز داروی سولفونیل اوره آ برای کنترل دیابت از نظر شدت و وسعت انفارکتوس MI بلامانع است. ولی از نظر افزایش بیماری های ایسکمیک قلب و MI در بیماران دیابتی تحت درمان به بررسی وسیعتری نیاز دارد.

### کتابنامه :

۱ - جیبیان، س، مهدوی هواده، ع، « طرح کشوری پیشگیری و کنترل دیابت » وزارت بهداشت درمان