

بررسی اثر متفورمین در کنترل قند خون بیماران جوان مبتلا به دیابت نوع یک

دکتر امیر ضیائی*، دکتر نوید محمدی**، دکتر همایون شیخ الاسلامی*، دکتر زهره یزدی***
دکتر بهرنگ معتمد****

دریافت: ۸۸/۹/۱۴، پذیرش: ۸۹/۴/۱۵

چکیده:

مقدمه و هدف: کنترل متابولیک در بیماران دیابتی نوع یک در دوران بلوغ به علت افزایش مقاومت به انسولین دچار اختلال می‌شود لذا آن گونه که بعضی مطالعات نشان داده اند، یک روش درمانی مانند افزودن متفورمین به انسولین ممکن است در بهبود کنترل قند خون و وضعیت متابولیک این بیماران مفید باشد. بهمین منظور این مطالعه با هدف تعیین اثر افزودن متفورمین به انسولین در کنترل قند خون بیماران جوان مبتلا به دیابت نوع یک انجام شد.

روش کار: این کار آزمایی بالینی کنترل شده سه سوکور بر روی ۳۲ بیمار به مدت ۳ ماه انجام شد. بیماران در دو گروه ۱۶ نفری متفورمین و پلاسبو قرار گرفتند. متفورمین و دارونما براساس وزن به رژیم درمانی آنان افزوده شده و در طول ۳ ماه بیماران ماهی یک بار ویزیت و هفته ای یکبار پایش تلفنی شدند. در نهایت وزن، شاخص توده بدنی (BMI) و دوزاژ انسولین، قند خون ناشتا (FBS)، HbA1C، تری گلیسیرید (TG)، کلسترول و LDL در هر گروه مقایسه شدند. داده ها با آزمون های آماری تی، مجذور کای و دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: میانگین FBS بعد از مطالعه در گروه متفورمین (۱۱۳/۵۶±۱۴/۹ میلی گرم بر دسی لیتر) به طور معنی داری پایین تر از گروه دارونما (۱۳۲/۹۴±۱۷/۲۱ mg/dl) بود (P=۰/۰۲). همچنین TG بعد از مطالعه در گروه متفورمین (۸۷/۹۴±۱۳/۴۵) به طور معنی داری پایین تر از گروه دارونما (۹۹/۵±۱۴/۸۸) بود (P=۰/۰۲۸). میانگین سایر متغیرها شامل BMI، دوزاژ انسولین، HbA1C، کلسترول و LDL در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری با هم نداشتند.

نتیجه نهایی: افزودن متفورمین به انسولین در درمان بیماران دیابتی نوع یک در سنین بلوغ می‌تواند موجب کاهش و کنترل بهتر FBS و TG شود اما تأثیر قابل ملاحظه‌ای در BMI و کاهش دوزاژ انسولین و کلسترول و LDL و HbA1C ندارد.

کلید واژه ها: دیابت نوع یک / قند خون / متفورمین / مقاومت به انسولین

مقدمه:

در یک مطالعه کنترل دیابت و عوارض آن (DCCT)

سطح HbA1C در افراد در سنین بلوغ حدود یک درصد بیش تر از افراد بزرگسال بود. این موضوع همراه با افزایش وزن؛ علی‌رغم دریافت دوز بیشتر انسولین در آنها بوده است. تریاد افزایش HbA1C، دوز بالای انسولین، و افزایش وزن، نشان‌دهنده تأثیر کمتر انسولین در کنترل قند خون (مقاومت به انسولین) در افراد حین بلوغ بوده است (۸).

افزایش ترشح هورمون رشد در طی بلوغ در نوجوانان (۱۹-۱۳ ساله) مبتلا به دیابت نوع یک بیش تر از

مقاومت به انسولین وضعیتی است که در آن سلولهای بدن نسبت به اثرات انسولین مقاوم می‌شوند و پاسخ طبیعی بدن به انسولین کاهش می‌یابد و معمولاً علامتی ندارد (۱). بلوغ همراه با افزایش مقاومت به انسولین می‌باشد و این مسأله هم در افراد دیابتی و هم غیردیابتی ثابت شده است (۴-۲). در بیمارانی که دیابتی هستند این مسأله موجب بدتر شدن کنترل متابولیک در این گروه سنی (بلوغ) می‌شود (۳-۴).

* دانشیار گروه داخلی و عضو مرکز تحقیقات بیماریهای متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین (aziaee1963@yahoo.com)

** استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

*** استادیار گروه طب کار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

**** دستیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

رتینوپاتی پرولیفراتیو، نارسایی کبد یا کلیه و هر بیماری شدید دیگر، اختلال خوردن و سابقه کتواسیدوز دیابتی مکرر (بیش از ۲ بار در سال گذشته که منجر به کاهش سطح هوشیاری و بستری در بیمارستان شده باشد) بودند. بیماران به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. برای تصادفی کردن از روش block randomization استفاده شد. گروه A، گروه دارو و گروه B، گروه دارونما نام گرفتند. هم بیماران و هم ارزیابی کنندگان و هم تجویزکنندگان نسبت به نوع داروی مصرفی بی اطلاع بودند. دوز شروع داروی متفورمین ۵۰۰ میلی گرم در روز بود و به تدریج پس از هفته اول دوز آن افزایش داده شد؛ به طوری که حداکثر دوز در بیماران کمتر از ۵۰ کیلوگرم تا ۱۰۰۰ میلی گرم، در بیماران ۵۰ تا ۷۵ کیلوگرم تا ۱۵۰۰ میلی گرم و در بیماران بیش از ۷۵ کیلوگرم تا ۲۰۰۰ میلی گرم افزایش داده شد. به بیماران توصیه شد جهت کاهش عوارض گوارشی، دارو را با غذا مصرف کنند.

طول مدت انجام مطالعه ۳ ماه بود و بیماران هر ماه تحت ویزیت دوره‌ای قرار گرفته و هر هفته به صورت تلفنی پایش می شدند. از بیماران درخواست شد قند خون خود را قبل از غذا و در هر موقع که احساس ضعف به همراه تعریق و تپش قلب و بی حالی کردند با گلوکومتر چک کنند و همزمان با انسولین تزریقی، نتایج حاصل را ثبت کنند. توصیه شد در صورتی که قند خون ناشتا (FBS) از ۱۴۰ mg/dl بیش تر بود، دوز NPH عصر را ۱۰ درصد افزایش دهند، در صورتی که FBS از ۹۰ mg/dl کمتر بود، دوز NPH عصر را ۱۰ درصد کاهش دهند، در صورت بروز هیپوگلیسمی علامت‌دار به بیمارستان مراجعه کنند و برای تطبیق تمام دوزهای انسولین در تماس مستقیم با مجری طرح باشند.

در هر ویزیت ماهانه، وزن توسط ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱ کیلوگرم، قد توسط متر نواری و در حالت ایستاده هنگامی که پاشنه‌ها و شانه‌های بیمار به دیوار چسبیده بود و فشار خون، توسط فشارسنج جیوه‌ای ریشتر که دارای کاف بازویی مناسب بود، اندازه‌گیری شدند. اندازه‌گیری‌ها توسط یک فرد واحد انجام شد. شاخص توده بدنی (BMI) با استفاده از فرمول وزن (برحسب کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (برحسب متر) محاسبه شد. همچنین میانگین دوز انسولین روزانه براساس دوزاژ انسولین و میانگین FBS در هفت روز آخر قبل از ویزیت ماهانه

همسالان غیردیابتی بوده که منجر به افزایش مقاومت به انسولین در این گروه می شود (۴،۹،۱۰). هورمون‌های جنسی و هیپرگلیسمی همراه با عدم پذیرش، نیز ممکن است در افزایش مقاومت به انسولین نقش داشته باشد (۵،۱۱،۱۲). مقاومت به انسولین در حین بلوغ به طور عمده مصرف محیطی گلوکز را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۳) و همراه با تاثیر کمتر بر متابولیسم چربی می باشد (۱۴) دوزاژ انسولین اغلب جهت فائق آمدن بر مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد اما کنترل متابولیک اغلب در طی مراحل دیرتر تکامل بلوغ بدتر می‌شود (۱۵).

بنابراین، یک نیاز اساسی برای یک رویکرد درمانی متفاوت در نوجوانان دیابتی نوع یک وجود دارد. یک انتخاب می‌تواند استفاده از داروهایی باشد که موجب بهبود در مقاومت به انسولین می‌شود. یک انتخاب درمانی در این زمینه، متفورمین است که تاثیر آن در زمینه کاهش مقاومت به انسولین ثابت شده است. این اثر متفورمین از طریق سرکوب گلوکونئوزنز کبدی و افزایش مصرف گلوکز توسط بافت‌ها اعمال می‌شود.

کارآزمایی بالینی که بر روی نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک انجام شده و اثر متفورمین را در افزایش حساسیت به انسولین سنجیده اند، بسیار اندک و برخی از آنها کنترل نشده هستند (۱۶) لذا، این مطالعه با هدف تعیین تاثیر افزودن متفورمین به انسولین در کنترل قند خون بیماران مبتلا به دیابت نوع یک در سنین بلوغ انجام شد.

روش کار:

بیماران شرکت کننده در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۳۲ نفر بودند و از میان مراجعه‌کنندگان به درمانگاه فوق تخصصی بیمارستان بوعلی سینای قزوین پس از اخذ رضایت آگاهانه انتخاب شدند. حجم نمونه بر مبنای پی آمد (سطح قند خون بیماران) با در نظر گرفتن خطای نوع اول و دوم به ترتیب ۰/۰۵ و ۰/۲ محاسبه شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بین ۱۲ تا ۱۷ سال، مرحله بلوغ (بر اساس روش مارشال) ۲ تا ۵ تانر، حداقل مدت ابتلا به دیابت ۳ سال و HbA1C (در طول ۶ ماه گذشته) بین ۷ تا ۱۱ بود. بیمارانی که وارد مطالعه شدند، می بایست تحت درمان با حداقل یک واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انسولین در روز باشند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلا به نفروپاتی (دفع آلبومین بیش از 300mg/d)،

خود، مراجعه می نمودند، هیچ موردی از شرکت کنندگان از مطالعه خارج نشدند. تمام بیماران از نظر بلوغ در مراحل ۲ تا ۵ تانر قرار داشتند. [۱۶ نفر (۵۰ درصد) تانر ۲ تا ۳ و ۱۶ نفر (۵۰ درصد) تانر ۴ تا ۵]. در گروه متفورمین ۷ نفر مرد (۴۴ درصد) و ۹ نفر زن (۵۶ درصد) و در گروه پلاسبو ۸ نفر مرد (۵۰ درصد) و ۸ نفر زن (۵۰ درصد) بودند. دو گروه از نظر جنسی ($P=1/000$) و مرحله بلوغ ($P=1/000$) تفاوت معنی داری نداشتند. پس از تصادفی سازی و قبل از شروع مطالعه، میانگین متغیرهای دو گروه با هم مقایسه شدند که مشخص شد که سن، قد، وزن BMI، دوزاژ انسولین، HbA1C، FBS، کلسترول LDL، TG در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری ندارند (جدول ۱).

پس از مداخله، میانگین FBS و TG در گروه متفورمین به طور معنی داری نسبت به گروه دارونما بهبود یافته بود (به ترتیب $P=0/028$ ، $P=0/02$) (جدول ۲). قند خون بعد از غذا در بیماران دریافت کننده متفورمین در مقایسه با گروه دارونما کاهش قابل ملاحظه ای نشان داد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/037$).

محاسبه شد. اندازه گیری FBS ها توسط بیمار در منزل به وسیله گلوکومتر Accu chek انجام شد. در نهایت HbA1C، به وسیله کیت شرکت جامعه و به روش کروماتوگرافی ستونی، سطوح تری گلیسرید و کلسترول به وسیله کیت شرکت پارس آزمون و به روش GHODPAP و توسط دستگاه هیپر G و سطح LDL به وسیله کیت شرکت پارس آزمون و به روش آنزیماتیک در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شدند.

آنالیز آماری: پس از جمع آوری داده ها، یافته ها در قالب جداول آماری و شاخص های عددی تنظیم شدند. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 13 به انجام رسید. برای بررسی نرمال بودن یا نبودن متغیرها از آزمون کلموگراف اسمیرنوف استفاده شد که نشان داد توزیع همه متغیرها نرمال بوده است. برای آنالیز داده های کمی از آزمون تی استیودنت برای گروه های مستقل و همچنین آزمون تی زوجی و برای تجزیه و تحلیل داده های کیفی از آزمون مجذور کای و تست دقیق فیشر استفاده شد. سطح معنی داری آماری معادل ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج:

با توجه به این که بیماران برای دریافت مراقبت های

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای دو گروه قبل از شروع مطالعه

ارزش P	گروه شاهد	گروه مداخله	
	۱۳/۳۸±۱/۱۵	۱۳/۳۱±۱/۲۵	سن (سال)
	۱۴۹/۲±۹/۱	۱۵۰/۵±۱۰/۵	قد (سانتی متر)
	۴۲/۹±۱۲/۴	۴۰/۲۵±۱۲/۷	وزن (کیلوگرم)
	۱۸/۸۸±۳/۷۶	۱۷/۲۱±۳/۵۴	BMI (کیلوگرم به متر مربع)
>0/05	۴۵/۳۷±۱۱/۴۱	۴۳/۴۴±۱۳/۵	دوزاژ انسولین (واحد)
	۸/۲±۰/۸۳	۸/۳۶±۰/۸	HbA1C
	۱۵۵/۹±۱۹	۱۶۸/۸±۱۹/۹	FBS (میلی گرم در دسی لیتر)
	۱۳۳/۶۳±۲۵/۵۶	۱۳۵/۷۵±۲۴/۱	Chls (میلی گرم در دسی لیتر)
	۷۸/۷±۱۵/۵	۸۱±۱۲/۶۶	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
	۱۰۳/۱±۱۴/۹	۹۶/۹±۱۴	TG (میلی گرم در دسی لیتر)

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی در دو گروه بعد از اتمام مطالعه

ارزش P	اختلاف میانگین های دو گروه	گروه شاهد	گروه مداخله	
0/32	۴/۳۶	۴۳/۲۱±۱۲/۳۳	۳۸/۸۵±۱۲/۱۶	وزن (کیلوگرم)
0/064	۲/۴۴	۱۹/۰۴±۳/۷۵	۱۶/۶۰±۳/۴۲	BMI (کیلوگرم به متر مربع)
0/156	۶/۳۷	۴۶/۰۰±۱۲/۳۲	۳۹/۶۳±۱۲/۴۷	دوزاژ انسولین (واحد)
0/884	0/04	۸/۰۶±۰/۸	۸/۰۲±۰/۶۳	HbA1C (درصد)
*0/02	۱۹/۳۸	۱۳۲/۹۴±۱۷/۲۱	۱۱۳/۵۶±۱۴/۹	FBS (میلی گرم در دسی لیتر)
0/994	-0/06	۱۳۱/۷۵±۲۳/۵۵	۱۳۱/۸۱±۲۲/۶۵	Chls (میلی گرم در دسی لیتر)
0/755	-۱/۶۲	۷۷/۶۳±۱۵/۳	۷۹/۲۵±۱۳/۹	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
*0/028	۱۱/۵۶	۹۹/۵±۱۴/۸۸	۸۷/۹۴±۱۳/۴۵	TG (میلی گرم در دسی لیتر)

*مقایسه از نظر آماری معنی دار است.

در مطالعه دیگری که توسط ماير و همکارانش انجام شد سطح FBS در گروه متفورمین نسبت به گروه دارونما کاهش قابل ملاحظه ای نشان داد، ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/061$) (۱۸). با توجه به نزدیک بودن این ارزش احتمالی به عدد ۰/۰۵، این احتمال وجود دارد که با بالا بردن حجم نمونه اختلاف بین دو گروه معنی دار می شد. بنابراین، می توان چنین نتیجه گرفت که افزودن متفورمین به انسولین به طور قابل توجهی در کاهش FBS مؤثر است که علت آن می تواند مربوط به تأثیرات متفورمین در رابطه با کاهش مقاومت به انسولین، افزایش مصرف گلوکز در بافت های محیطی و کاهش گلوکونئوژنز کبدی و در کل بهبود وضعیت متابولیک باشد.

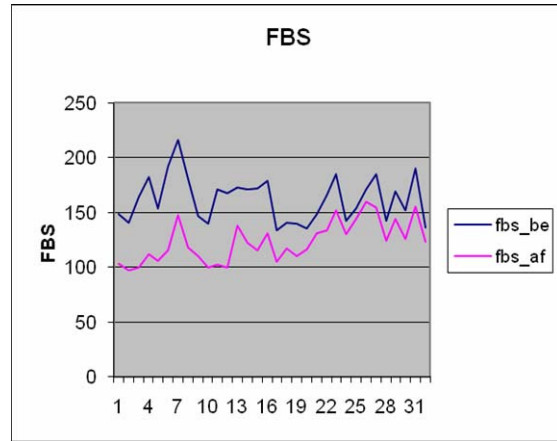
در مطالعه حاضر قند خون بعد از غذا در بیماران گروه متفورمین در مقایسه با گروه دارونما کاهش قابل ملاحظه ای نشان داد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود.

در مطالعه حاضر، میانگین TG در گروه متفورمین به طور معنی داری پایین تر از گروه دارونما بود. بنابراین، می توان گفت که تجویز متفورمین به همراه انسولین می تواند موجب کاهش تری گلیسرید شود و علت آن احتمالاً بهبود کنترل قند خون و بهبود کنترل متابولیک است (۱۷-۱۹). با این حال، با توجه به نتایج متفاوت در دیگر مطالعات، ممکن است بهبود در سطح تری گلیسرید، یافته ای اتفاقی باشد. لذا، جهت اثبات آن لازم است در مطالعه ای دیگر با حجم نمونه بیش تر و مدت طولانی تر مداخله، این یافته مجدداً بررسی شود.

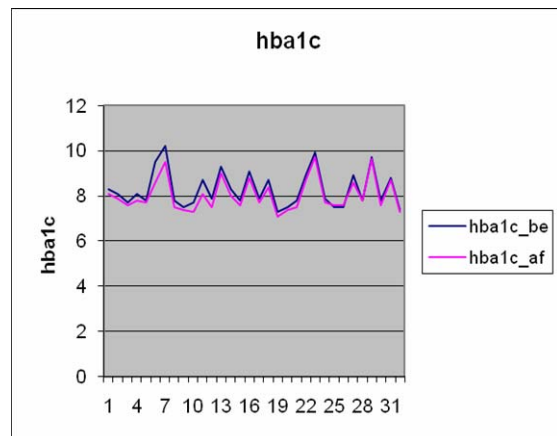
نکته دیگری که از مطالعه حاضر به دست می آید این است که در گروه متفورمین در مقایسه با گروه دارونما، BMI کاهش بیش تری نشان داد. البته تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود، ولی این احتمال وجود دارد که در صورتی که این مطالعه با حجم نمونه بیش تری تکرار شود، این اختلاف معنی دار شود. این یافته با مطالعات دیگر نیز همخوانی دارد (۱۷).

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین دوز مصرفی انسولین در گروه متفورمین نسبت به گروه دارونما بعد از مداخله کاهش یافت، ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. وقتی نتایج قبل و بعد از مطالعه در هر گروه به طور جداگانه بررسی شد، نتایج نشان داد که

همان طور که در نمودارهای ۱ و ۲ مشاهده می شود در مدت مطالعه FBS در تمام افراد مورد بررسی به طور معنی داری افت داشته است، ولی این موضوع در مورد HbA1C صدق نمی کند.



نمودار ۱: مقایسه میانگین FBS در بیماران مورد بررسی در زمان های قبل و بعد از مطالعه



نمودار ۲: مقایسه میانگین HbA1C در بیماران مورد بررسی در زمان های قبل و بعد از مطالعه

بحث:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین FBS بعد از انجام مداخله در گروه متفورمین برابر $14/9 \pm 113/56$ و در گروه پلاسبو برابر $17/21 \pm 132/94$ بود. اختلاف بین قند خون در این دو گروه از نظر آماری معنی دار بود.

در مطالعه ای که هامیلتون و همکاران انجام دادند نیز افت FBS در گروه دریافت کنندگان متفورمین نسبت به گروه دریافت کننده دارونما معنی دار بود (۱۷).

نتیجه نهایی:

در نهایت با توجه به یافته های مطالعه حاضر، از قبیل تمایل به کاهش BMI و دوزاژ انسولین روزانه و کاهش قابل توجه در FBS و TG، می توان نتیجه گرفت که تجویز متفورمین به همراه انسولین در بیماران دیابتی نوع یک در کاهش مقاومت به انسولین، کنترل بهتر قند خون و بهبود وضعیت متابولیک مؤثر است.

از آنجایی که برای یافتن اختلاف معنی دار از نظر آماری برای مقاومت به انسولین، BMI و HbA1C، نیاز به حجم نمونه بالاتر بوده و برای مشخص شدن بیش تر تأثیر متابولیک متفورمین نیاز به زمان طولانی تری است، پیشنهاد می شود مطالعات آینده نگر مشابه با حجم نمونه بیش تر و با مدت زمان طولانی تر در این زمینه صورت پذیرد تا با دلایل بیشتری جهت استفاده یا عدم استفاده همزمان از متفورمین در بیماران دیابتی نوع یک که در دوران بلوغ قرار دارند، تصمیم گیری شود. همچنین با توجه به ثابت شدن افزایش مقاومت به انسولین در حوالی بلوغ ممکن است مطالعات مشابه با تیزولیدین دیون ها با توجه به اثر آن در کاهش مقاومت به انسولین قابل توجیه بوده و نتایج مثبتی نشان دهد.

منابع:

1. Ausiello LD. Cecil medicine. 23rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2008. 1140-4.
2. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039-44.
3. Caprio S. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. *Acta Paediatr* 1999; 88: 84-7.
4. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor control in adolescents with diabetes. *N Eng J Med* 1986 Jul 24; 315(4): 215-9.
5. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Apr; 72(4): 920-6.
6. Daneman D, Wolfson DH, Becker DJ, Drash AL. Factors affecting glycosylated hemoglobin values in children with insulin dependent diabetes. *J Pediatr* 1981 Dec; 99(6): 847-53.
7. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children and adolescents with IDDM from 18 countries: The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 714-20.

در گروه متفورمین تمایل به کاهش نیاز روزانه به انسولین وجود دارد (از $13/5 \pm 43/44$ به $12/47 \pm 39/63$ واحد در روز، $P < 0/001$)، در حالی که در گروه دارونما این کاهش دیده نشد ($11/41 \pm 45/37$ قبل از مداخله در مقایسه با $12/32 \pm 46$ واحد در روز بعد از مداخله، $P = 0/173$). علت کاهش نیاز به انسولین در گروه متفورمین می تواند کاهش مقاومت به انسولین، کاهش گلوکونئوزنز کبدی و بهبود وضعیت متابولیک باشد.

در مطالعات مشابه، دوزاژ انسولین در گروه متفورمین نسبت به گروه دارونما به طور معنی داری کاهش نشان داد (۱۷). علت تفاوت در نتایج بین مطالعه حاضر با مطالعات قبلی، ممکن است ناشی از حجم کم نمونه باشد. آنالیزها نشان دادند که توان مطالعه ما ۳۰٪ (در مورد انسولین) بود و چنانچه قصد داشتیم به اختلاف آماری معنی دار برای انسولین برسیم باید در هر گروه ۶۰ نفر را مطالعه می کردیم از طرف دیگر اگر مطالعه را به مدت طولانی تری انجام می دادیم ممکن بود این درمان موجب تأثیرات بیش تر بر کنترل متابولیک شده و متعاقباً کاهش معنی دار آماری در دوزاژ روزانه انسولین طی درمان با متفورمین بدست آید.

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین HbA1C در دو گروه متفورمین و دارونما اختلاف آماری معنی داری نداشتند. نتایج مطالعات دیگر در این زمینه با یکدیگر متفاوت است. در مطالعه هامیلتون و سارنبلاد، HbA1C در گروه متفورمین به طور معنی داری پایین تر از گروه دارونما بود (۱۷، ۱۹) ولی در مطالعه مایر و همکاران، میزان HbA1C در طی مطالعه تغییری نکرد (۱۸). علت عدم تغییر معنی دار آماری در HbA1C ممکن است به علت حساسیت پایین این آزمون آزمایشگاهی در آزمایشگاه های انجام دهنده این آزمون باشد و جهت پیدا کردن این تغییر انجام مداخله طولانی تر نیاز است تا تأثیرات متابولیکی متفورمین بیش تر نمایان شود.

در مطالعه حاضر تفاوت آماری معنی داری بین میانگین کلسترول تام و LDL در گروه دارونما و متفورمین وجود نداشت. نتیجه اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه نیز مشابه مطالعه حاضر است. علت عدم پاسخ کلسترول تام و LDL به درمان، ممکن است مربوط به تأثیر کنترل قند خون بر نیمرخ چربی باشد که بیشتر تری گلیسرید را تحت تأثیر قرار می دهد تا کلسترول.

8. DCCT Research Group: effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes control and complications trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.
9. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1356-62.
10. Tapanainen P, Kaar ML, Leppaluoto J, Hutunnen NP, Knip M. Normal stimulated growth hormone secretion but low peripheral levels of insulin like growth factor 1 in prepubertal children with insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1995 Jun; 84(6): 646-50.
11. Yki-Jarvinen H, Makimattila S. Insulin resistance due to hyperglycemia: an adaptation protecting insulin sensitive tissues. *Diabetologia* 1997; 40: S141-S144.
12. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2000; 43: 821-35.
13. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998; 6: 89-131.
14. Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanente C, Shulman GI, Sherwin RS, Tamborlane W. Effects of puberty and diabetes on metabolism of Insulin sensitive fuels. *Am J Physiol* 1994 Jun; 266(6 pt 1): E885-E891.
15. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescent in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetic Med* 1998 Sep; 15(9): 752-9.
16. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Sys Rev* 2009 ; 1: CD006691.
17. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 138-43.
18. Meyer L, Bohme P, Delbachian I. The benefits of metformin therapy during continuous subcutaneous insulin infusion treatment of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 2153-8.
19. Sarnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomized placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 323-9.