

## مقایسه میزان قند خون در قطع یا عدم قطع قرص متفورمین تا روز عمل جراحی بای پاس عروق کرونر، در بیماران دیابتی تیپ II

دکتر مسعود تربیت\*، دکتر سیدعباس آقایی میبیدی\*\*، دکتر مریم فرهادیان\*\*\*

IRCT2014092210348N2

دریافت: ۹۴/۹/۲۳ پذیرش: ۹۵/۲/۲۱

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** در زمینه اثر متفورمین در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری شواهد موجود از تأثیرات حمایتی قلبی این دارو حکایت دارند، با اینحال، همچنان در مورد فواید ادامه مصرف یا قطع متفورمین حین جراحی های مازور تردید وجود دارد. هدف از اجرای مطالعه حاضر، ارزیابی اثرات ادامه مصرف متفورمین بر سطح گلوکز پلاسما، شاخص های عملکرد کلیوی و pH خون شریانی در بیماران دیابتی تحت جراحی بای پاس عروق کرونر بود.

**روش کار:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، ۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ با ASA class II کاندید جراحی بای پاس عروق کرونری بستری در بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۹۳ در طرح وارد شدند و به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده درمان انسولین همراه با تداوم مصرف متفورمین و درمان انسولین با قطع مصرف متفورمین تقسیم شدند. در ابتدا شاخص های سن، جنس و (شاخص توده بدنی) BMI با هم مقایسه شدند که در این موارد اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت و سپس شاخص های قند خون، BUN، کراتینین، pH خون شریانی، آریتمی های قلبی و نیاز به اینوتروپ بین دو گروه مقایسه شد. اینوتروپهای مورد استفاده در این مطالعه شامل: دوپامین، دوبوتامین، اپی نفرین، نوراپی نفرین و میلرینون تا حصول فشارخون سیستولیک بالای ۱۰۰ میلیمترجیوه بود.

**نتایج:** میانگین BUN سرم بعد از عمل جراحی و همچنین طی یک روز بعد از آن در گروه با قطع متفورمین به طور معنی داری بالاتر از گروه ادامه دهنده متفورمین بود اما تفاوت در میانگین BUN در روزهای دوم و سوم بعد از جراحی بین دو گروه وجود نداشت. طی سه روز بعد از جراحی، میانگین کراتینین در گروه با ادامه مصرف متفورمین به طور معنی داری پایین تر از گروه فاقد تداوم مصرف متفورمین بود. هرچند تفاوتی بین دو گروه مطالعه از لحاظ pH قبل از جراحی وجود نداشت اما میانگین pH در گروه با تداوم مصرف متفورمین پائین تر از گروه شاهد بود. تفاوت معنی داری در میانگین گلوکز خون قبل و طی ۳ روز بعد از جراحی بین دو گروه با و بدون ادامه درمان با متفورمین مشاهده نشد. میانگین موارد نیاز به اینوتروپ حین عمل در گروه با ادامه مصرف متفورمین برابر ۱/۵۷ نفر و در گروه قطع مصرف دارو برابر ۱/۰۵ نفر بود که تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود. در هیچیک از گروه های مطالعه چه قبل از جراحی و چه بعد از آن، آریتمی های قلبی گزارش نشد. همچنین در مدت زمان نیاز به لوله تراشه در ICU و نیاز به اینوتروپ نیز اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

**نتیجه نهایی:** علیرغم عدم تغییر در سطح سرمی قند خون بیماران، تداوم و قطع مصرف متفورمین در بیماران تحت CABG با افزایش سطح BUN و کراتینین و همچنین کاهش pH در روزهای اول و دوم بعد از جراحی همراه بود، قابل توجه اینکه، تغییرات BUN و کراتینین (Cr) در بیماران ادامه دهنده قرص متفورمین بصورت معنی داری کمتر بوده ولی در هر دو گروه، این موارد برگشت پذیر میباشند و طی روزهای بعد به محدوده طبیعی باز می گردند. تجویز این دارو با افزایش نیاز به اینوتروپ قلبی و افزایش خطر وقوع آریتمی های بعد از عمل جراحی همراه نیست.

**کلید واژه ها:** بای پاس عروق کرونر / دیابت شیرین / کراتینین / متفورمین

\* استادیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\* دستیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (abas.aghaee@yahoo.com)

\*\*\* استادیار آمار زیستی، مرکز تحقیقات مدلسازی بیماریهای غیر واگیر دانشگاه علوم پزشکی همدان

**مقدمه:**

بروز دیابت ملیتوس در بیماران تحت جراحی بای پاس عروق کرونر (CABG) در حال افزایش بوده و در حال حاضر این میزان در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد تخمین زده میشود. در واقع، بخش مهمی از بیماران تحت جراحی فوق با خطر بالای بروز و تشدید دیابت و سندرم متابولیک مواجه هستند (۱). بیماران مبتلا به دیابت بصورت ذاتی با پیامدهای نامطلوب بعد از جراحی بای پاس کرونر مواجه می شوند (۲-۴) و در این راستا وقوع بالای مورتالیتی، نارسائی کلیوی، سکتة های مغزی، عفونتهای محل زخم و افزایش نیاز بیشتر به اینوتروپ ها قابل پیش بینی است (۵-۸). علاوه بر وقوع این عوارض، بستری بلند مدت در بیمارستان و بخشهای ویژه و لذا افزایش هزینه های مراقبت بیمارستانی از جمله موارد دیگر پیامدهای نامطلوب جراحی در این بیماران خواهد بود (۹). به علاوه، بیماران دیابتیک تحت جراحی بای پاس عروق کرونر، نیاز بالائی به تکرار روسکولاریزاسیون (عمل جراحی مجدد بای پاس عروق کرونر) پیدامی کنند تا جائیکه خطر پذیرش مجدد بیماران تا ۲۴٪ و خطر بستری مجدد تا ۴٪ در آنان افزایش می یابد (۱۰، ۱۱).

با این وجود، به نظر می رسد که این پیامدها به دلیل وقوع درگیری متعدد عروق کرونر، اختلالات عملکرد اندوتلیالی، وجود عملکرد نامطلوب سیستم انعقادی و پلاکتی برگشت ناپذیر بوده و لذا با افزایش مورتالیتی حین جراحی، کاهش میزان بقای بیماران و وقوع بالای حوادث راجعه مغزی همراه خواهد شد (۱۵-۱۲).

بنابراین، در تعیین و ارزیابی نتایج کنترل دیابت در بهبود وضعیت این بیماران، ابتدا شناخت اثرات پیشگیرانه کنترل دیابت و هیپرگلیسمی باید مورد توجه قرار گرفته که این مسئله مستلزم شناخت اثرات هیپرگلیسمی بر ساختار سیستم قلب و عروقی است. همانگونه که کاملاً مشخص شده است، در میوکارد غیر ایسکمیک، منبع اولیه و اصلی انرژی میوکارد از اسیدهای چرب تامین می شود (۱۶). با این توصیف که در طول ایسکمی و زمانی که اسیدهای چرب به خوبی قابل متابولیزه نیستند، افزایش سطح اسیدهای چرب درون میوکارد بوجود خواهد آمد که این تجمع سبب سرکوب و کاهش قابلیت کنتراکتیلتی میوکارد، افزایش آریتمی ها و رادیکالهای آزاد اکسیژن مییابد که با تخریب نهائی عملکرد اندوتلیالی همراه

خواهد بود (۱۷). افزایش سطح اسیدهای چرب همچنین موجب اختلال در متابولیسم گلوکز خواهد شد که عمدتاً در طول وقوع ایسکمی میوکارد حادث می شود. در میوکارد ایسکمیک غیر دیابتی، تغییر در روند متابولیسم اسیدهای چرب به متابولیسم گلوکز نقشی حمایتی دارد تا جائی که امکان مصرف گلوکز را به جای اسیدهای چرب جهت تامین انرژی مورد نیاز میوکاردی را فراهم می نماید و لذا از وقوع مرگ سلولی به دلیل کمبود انرژی و اکسیژن ممانعت می نماید. با اینحال در میوکارد فرد دیابتی، به دلیل اختلال در انتقال و متابولیسم گلوکز به داخل میوکارد، امکان متابولیزه شدن گلوکز و استفاده از این انرژی ممکن نبوده و لذا کاهش در انرژی تولیدی و افزایش در سطح گلوکز خون همچنان تداوم خواهد داشت (۱۸).

بسیاری از مطالعات نشان داده اند که بیماران دارای سندرم حاد کرونری همراه با بروز هیپرگلیسمی، در معرض خطر بالای مرگ و میر و عوارض بیمارستانی هستند (۱۹-۲۶). نشان داده شده است که در بیماران با گلوکز خون زمان پذیرش بالاتر از ۱۱۰ میلیگرم بر دسی لیتر، خطر مرگ و میر بیمارستانی، ۳/۹ برابر افرادی است که سطح گلوکز کمتری را دارا هستند (۲۷). در بیماران دیابتی دارای سندرم حاد کرونری، قند خون بالاتر از ۱۸۰ با افزایش ۸۰ درصدی در مرگ و میر بیمارستانی همراه است که در اثر افزایش شدت نارسائی بطن چپ رخ می دهد (۲۸). بنابراین، در این افراد، افزایش سایز انفارکت قابل پیش بینی است (۲۹). در واقع، افزایش خطر بروز مورتالیتی در این بیماران نه تنها در افراد دیابتی بلکه در افراد غیر دیابتی نیز رخ می دهد (۳۰، ۳۱). در مطالعه ای بر روی ۲۹۱ بیمار با سندرم حاد کرونری، مرگ و میر ۳۰ روزه و یکساله به طور مستقیم با سطح هیپرگلیسمی در رابطه مستقیم بوده و این مسئله در هردو گروه بیماران دیابتی و غیر دیابتی صادق است (۳۲).

با توجه به مطالب فوق الذکر این مطالعه با هدف مقایسه میزان قند خون در قطع یا عدم قطع قرص متفورمین تا روز عمل جراحی CABG، در بیماران دیابتی تیپ II انجام گرفت.

**روش کار:**

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود که افراد مورد مطالعه آن از بین بیماران مراجعه کننده به بیمارستان

در کلیه مراحل انجام کار، آیین نامه اخلاق در پژوهش مدنظر قرار گرفته و پژوهشگران بر آن پایبند بودند. اطلاعات بیماران نزد مجری طرح امانت بود. رضایت نامه کتبی و آگاهانه از بیماران جهت شرکت در طرح گرفته شد. در صورت بروز عوارض یا عدم تحمل، بیمار از مطالعه حذف می شد. پروتکل طرح توسط مرکز کارآزمایی های بالینی کشور مورد تأیید قرار گرفت. هیچ هزینه اضافی بر بیمار تحمیل نشد.

نتایج حاصله برای متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف استاندارد (mean  $\pm$  SD) و برای متغیرهای کیفی طبقه ای به صورت درصد بیان شد. مقایسه بین متغیرهای کمی، توسط آزمون t-test و یا Mann-Whitney test انجام شد. مقایسه بین متغیرهای کیفی نیز، با استفاده از آزمون Chi-square انجام شد. در ارزیابی روند تغییرات شاخص های مطالعه طی زمانهای گوناگون از آزمون Repeated Measure ANOVA استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده ها از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۱ استفاده گردید. سطح معنی داری در تمام آزمونها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج:

در مطالعه حاضر، دو گروه وارد شدند. گروه نخست افرادی بودند که درمان با متفورمین تا روز عمل جراحی ادامه یافته بود و در گروه دوم مصرف متفورمین یک روز قبل از عمل قطع شده بود. میانگین سنی بیماران به ترتیب برابر  $59/15 \pm 2/63$  سال و  $59/51 \pm 2/32$  سال بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشت ( $P=0.498$ ). میانگین نمایه توده بدنی نیز در دو گروه به ترتیب برابر  $23/69 \pm 1/19$  و  $25/06 \pm 1/12$  کیلوگرم بر متر مربع بود که در این مورد هم از نظر آماری تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0.130$ ).

همچنین نتایج حاصل از آزمون آماری نشان داد که توزیع جنس بیماران در دو گروه نیز همسان می باشد ( $P=0.671$ ).

در جدول ۱ میزان PH، BUN، Cr و BS در دو گروه مورد مطالعه در زمان شروع مطالعه (Baseline) مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج حاصل از آزمون نشان دهنده آن است که بین شاخص های مذکور در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود ندارد.

اکباتان همدان در سال ۱۳۹۳ و بر اساس معیارهای ورود و خروج زیر انتخاب شدند. ۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ با ASA class II کاندید جراحی بای پس عروق کرونری در طرح وارد شدند. پس از گرفتن شرح حال، بیماران دیابتی نوع ۲ کاندید جراحی الکتیو جراحی بای پس عروق کرونری که تحت درمان با داروی متفورمین بودند، بطور تصادفی در دو گروه قطع یا ادامه درمان با متفورمین تا روز عمل جراحی قرار گرفتند. آزمایشات قند خون، کراتینین (Cr) و BUN خون، گازهای خون شریانی قبل از عمل جراحی ثبت شدند. همچنین داروهای دیگر قند خون و انسولین در صورت استفاده طبق پروتکل رایج ادامه یافتند. پروتکل بیهوشی برای همه بیماران یکسان بود. حین عمل جراحی آزمایشات قند خون، BUN خون، پتاسیم خون، گازهای خون شریانی ثبت گردیده و در ICU نیز همین آزمایشات و میزان بروز آریتمی پس از عمل جراحی، نیاز به داروهای اینوتروپ مثبت، مدت زمان استفاده از آن و مدت زمان داشتن لوله تراشه در ICU ثبت شد. شرایط خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱- افراد دیابتی نوع I ۲- افراد دیابتی تیپ II که قندخون آنها کنترل نبود ۳- بیمارانی که نارسایی قلبی  $EF < 35\%$  داشتند ۴- بیمارانی که آنزیم کبدی بالا ( $ALT > 3$  و  $AST > 3$ ) برابر محدوده نرمال) داشتند ۵- بیمارانی که  $Cr > 1.5$  mg/dl و  $BUN > 20$  mg/dl داشتند ۶- بیمارانی که عمل جراحی CABG آنها بصورت الکتیو نبود ۷- بیمارانی که از داروهای اینوتروپ مثبت قبل از عمل جراحی استفاده می کردند ۸- بیمارانی که اختلالات ریوی و عروق محیطی داشتند ۹- بیمارانی که از نظر بیهوشی در کلاس ASA II قرار نداشتند ۱۰- بیمارانی که تحت درمان با مشتقات xanthine یا Dipyridamle بودند ۱۱- بیمارانی که کاندید عمل جراحی بای پس عروق کرونر Off-pump بودند ۱۲- بیمارانی که مصرف بیش از ۱۰۰۰ میلی گرم متفورمین در روز داشتند ۱۳- بیمارانی که پتاسیم خون بیشتر از ۴ meq/l قبل از عمل جراحی داشتند.

جهت دو سوکور کردن مطالعه، گروهی که بیمار در آن قرار گرفتند از دید محقق اصلی و بیمار نامشخص بود و این اطلاعات که هر بیمار در چه گروهی قرار گرفته در لیستی دیگر که در دست شخص دیگری بود نگهداری می شد.

از لحاظ تغییرات pH، هرچند تفاوتی بین دو گروه مطالعه از لحاظ pH قبل از جراحی وجود نداشت اما میانگین pH در گروه با تداوم مصرف متفورمین پایین تر از گروه شاهد بود که البته این مورد نیز اختلاف معنی دار آماری را نشان نمی داد.

از لحاظ تغییرات قند خون، تفاوت معنی داری در میانگین این شاخص قبل و طی سه روز بعد از جراحی بین دو گروه با و بدون ادامه درمان با متفورمین مشاهده نشد ( $P=0.749$ ) (جدول ۴).

جدول ۴: مقایسه تغییرات میانگین سطح قند خون در دو گروه ادامه و قطع متفورمین در زمانهای مختلف

ادامه متفورمین	قطع متفورمین	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	قندخون
۱۳۶/۰۶ $\pm$ ۴۹/۵۲	۱۴۵/۳۷ $\pm$ ۵۲/۵۴		قبل از عمل
۱۴۶/۱۵ $\pm$ ۳۱/۶۷	۱۳۴/۱۵ $\pm$ ۳۵/۸۷		ابتدای عمل
۲۰۳/۸۲ $\pm$ ۲۷/۴۳	۲۰۲/۶۶ $\pm$ ۴۹/۷۷		شروع پمپ
۲۲۷/۴۸ $\pm$ ۳۱/۸۰	۲۳۵/۰۰ $\pm$ ۴۰/۶۲		ساعت دوم عمل
۲۳۳/۴۴ $\pm$ ۴۳/۴۸	۲۵۴/۶۶ $\pm$ ۶۱/۴۶		آخر عمل
۱۹۴/۷۷ $\pm$ ۴۶/۷۰	۱۹۰/۶۸ $\pm$ ۴۵/۶۶		۱۲ ساعت اول
۱۷۷/۷۷ $\pm$ ۲۶/۸۵	۱۶۹/۴۰ $\pm$ ۴۵/۶۲		۱۲ ساعت دوم
۱۶۲/۸۴ $\pm$ ۳۳/۴۵	۱۵۲/۹۱ $\pm$ ۴۴/۶۵		۱۲ ساعت سوم
۱۴۶/۷۱ $\pm$ ۴۱/۶۸	۱۳۴/۱۵ $\pm$ ۳۴/۷۹		۱۲ ساعت چهارم
۱۲۹/۷۳ $\pm$ ۲۸/۳۶	۱۲۲/۹۵ $\pm$ ۳۱/۰۸		۱۲ ساعت پنجم

همچنین، تفاوتی بین دو گروه از لحاظ میانگین زمان نیاز به لوله تراشه در ICU بین دو گروه مشاهده نگردید. میانگین نیاز به اینوتروپ حین عمل در گروه با ادامه مصرف متفورمین برابر ۱/۵۷ نفر و در گروه قطع مصرف دار برابر ۱/۰۵ نفر بود که تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $P=0.763$ ). در هیچیک از گروه های مطالعه چه قبل از جراحی و چه بعد از آن، آریتمی های قلبی گزارش نشد.

### بحث:

مروری بر مطالعات انجام گرفته که البته بسیار محدود نیز هستند، بیانگر این موضوع است که برخی از مطالعات بر بی اثر بودن دارو بر شاخص های مذکور حکایت داشته اند، در حالیکه برخی نیز از اثرات جانبی دارو بر شاخص ها سخن گفته اند. در مطالعه المسعودی و همکاران در سال ۲۰۱۵ مشابه با نتایج مطالعه حاضر، وقوع آریتمی ها بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. همچنین در این مطالعه تفاوتی بین دو گروه از لحاظ نیاز به اینوتروپ، زمان خروج لوله تراشه، زمان بستری در ICU و نیاز بعد

جدول ۱: مقایسه میانگین PH, BUN, Cr و BS در دو گروه قطع و ادامه متفورمین در ابتدای مطالعه

متغیر	قطع متفورمین	ادامه متفورمین	انحراف استاندارد $\pm$ میانگین انحراف استاندارد $\pm$ میانگین ارزش P
اوره خون	۲۱/۴ $\pm$ ۷/۰۵	۲۲/۵۳ $\pm$ ۶/۶۰	۰/۴۳۳
کراتینین خون	۰/۹۵ $\pm$ ۰/۲۰	۱/۰۵ $\pm$ ۰/۱۸	۰/۱۳۵
اسیدیته خون	۷/۴۶ $\pm$ ۰/۰۶	۷/۴۶ $\pm$ ۰/۰۵	۰/۹۸۶
قند خون	۱۴۵/۳۷ $\pm$ ۵۲/۵۴	۱۳۶/۰۶ $\pm$ ۴۹/۵۲	۰/۳۸۹

در ارزیابی تغییرات شاخص های مورد مطالعه در دو گروه با و بدون ادامه مصرف متفورمین، مشخص شد میانگین BUN سرم بعد از جراحی و نیز طی یک روز بعد از آن در گروه قطع متفورمین به طور معنی داری بالاتر از گروه ادامه مصرف متفورمین بود اما تفاوت در میانگین BUN در روزهای دوم و سوم بعد از جراحی بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0.671$ ) (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه تغییرات اوره خون (BUN) در دو گروه ادامه و قطع متفورمین در زمان های مختلف

اوره خون	قطع متفورمین	ادامه متفورمین	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد میانگین $\pm$ انحراف استاندارد
قبل از عمل جراحی	۲۲/۵۳ $\pm$ ۶/۶۰	۲۱/۴۰ $\pm$ ۷/۰۵	
پس از عمل جراحی	۲۶/۵۵ $\pm$ ۹/۱۹	۲۲/۱۵ $\pm$ ۶/۹۰	
روز اول پس از جراحی	۲۹/۷۵ $\pm$ ۶/۸۵	۲۵/۲۰ $\pm$ ۷/۳۱	
روز دوم پس از جراحی	۲۶/۰۹ $\pm$ ۵/۷۲	۲۵/۲۰ $\pm$ ۶/۹۴	
روز سوم پس از جراحی	۲۳/۶۰ $\pm$ ۴/۷۴	۲۳/۳۳ $\pm$ ۵/۷۶	

Repeated measures ANOVA

همچنین از لحاظ تفاوت در میانگین کراتینین خون (Cr)، مشاهده شد که در طی سه روز بعد از جراحی، میانگین این شاخص در گروه قطع متفورمین به طور معنی داری بالاتر از گروه تداوم مصرف متفورمین بود ( $P=0.001$ ) (جدول ۳).

جدول ۳: مقایسه تغییرات کراتینین (Cr) در دو گروه ادامه و قطع متفورمین

کراتینین	قطع متفورمین	ادامه متفورمین	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد میانگین $\pm$ انحراف استاندارد
قبل از عمل	۱/۰۵ $\pm$ ۰/۱۸	۰/۹۵ $\pm$ ۰/۲۰	
پس از عمل	۱/۱۳ $\pm$ ۰/۲۶	۰/۹۷ $\pm$ ۰/۲۲	
روز اول	۱/۲۴ $\pm$ ۰/۱۷	۱/۰۸ $\pm$ ۰/۲۴	
روز دوم	۱/۱۲ $\pm$ ۰/۱۹	۱/۰۲ $\pm$ ۰/۲۳	
روز سوم	۱/۱۰ $\pm$ ۰/۱۸	۰/۹۵ $\pm$ ۰/۱۸	

اختلال ایجاد شده پس از عمل جراحی کمتر نیز بود، البته در هر دو گروه مورد مطالعه اختلال عملکرد کلیوی گذرا بوده و پس از گذشت سه روز به سطح اولیه عملکرد کلیه باز گردید. نیاز به اینوتروپ نیز که نشانه ضعف عضله قلبی است در دو گروه یکسان بود و اختلاف معنادار آماری وجود نداشت. میزان قند خون در زمانهای مختلف عنوان شده را تحت تاثیر قرار نداد و این مورد نیز کاملاً مستقل از اثرات دارو بر سطح قند خون بود. همچنین مدت زمان نیاز به داشتن لوله تراشه در ICU و نیز تغییرات pH در دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری نشان نداد. با توجه به موارد ذکر شده قطع استفاده از داروی متفورمین در بیماران تحت جراحی CABG توصیه نمی شود بلکه ادامه آن تا حدی سبب بهبود عملکرد کلیوی در طی سه روز اول جراحی بزرگ CABG نیز میشود.

### سپاسگزاری:

این مقاله برگرفته از پایان نامه دستیاری بیهوشی می باشد. نویسندگان بر خود لازم می دانند از کلیه عزیزانی که در انجام این مطالعه مارا یاری دادند تشکر نمایند. همچنین نتایج این مطالعه با منافع شخصی نویسندگان ارتباطی ندارد.

از جراحی به انسولین برقرار نبود که این موارد در مطالعه حاضر نیز اختلاف معنی دار آماری نشان نداد. تنها عارضه جانبی دارو، بروز اختلالات گوارشی در بیماران دریافت کننده متفورمین بود که بیشتر از گروه پلاسبو بود (۳۳). در مطالعه برادری و همکاران در سال ۲۰۱۱، تفاوتی بین دو گروه از لحاظ سطح گلوکز خون در شروع پذیرش در ICU وجود نداشت. اما سطح گلوکز خون ۱۲ ساعت بعد از پذیرش در بخش، در گروه متفورمین پائین تر از گروه پلاسبو بود که مشابه مطالعه اخیر بود. به علاوه، میانگین دوز پتاسیم و نیاز به انسولین همچنین تعداد اپیزودهای هیپرگلیسمی در گروه متفورمین کمتر از گروه شاهد بود. اختلال و آنالیز گاز شریانی تفاوتی بین دو گروه نداشت (۳۴) که این مورد توسط مطالعه حاضر نیز به اثبات رسید. در مطالعه دلاپورت و همکاران در سال ۲۰۱۳، نیز میزان مورتالیتی تفاوتی بین دو گروه با و بدون درمان با متفورمین نداشت (۳۵).

### نتیجه نهایی:

بر اساس مطالعه حاضر میتوان نتیجه گیری نمود که استفاده مداوم داروی متفورمین، هیچگونه تاثیر منفی پایدار بر عملکرد کلیوی ندارد و حتی در مقایسه با گروهی که قرص متفورمین را از شب قبل از عمل قطع کرده اند

### References

- Gorter PM, Olijhoek JK, Van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173(2):363-369.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110(14):340-437.
- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The multicenter study of per operative ischemia research group. *Ann Intern Med* 1998; 128(3):194-203.
- Charlesworth DC, Likosky DS, Marrin CAS. Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76(2):436-443.
- Clough RA, Leavitt BJ, Morton JR. The effect of comorbid illness on mortality outcomes in cardiac surgery. *Arch Surg* 2002; 137(4):428-433.
- Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C. Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110(11): II41-II44.
- Luciani N, Nasso G, Gaudino M. Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients: a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short- and mid-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(4): 1149-1154.
- Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JAC. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(5):1570-1576.
- Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(5):1392-1399.
- Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2- year period after coronary

- artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19(7): 698-703.
11. Whang W, Bigger Jr JT. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from the CABG Patch Trial database. *J Am College Cardiol* 2000; 36(4):1166-1172.
  12. Szabó Z, Hakanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(3):712-719.
  13. Cohen Y, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1998; 81(1):7-11.
  14. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus in (Cr) eases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am College Cardiol* 2002; 40(3):418-423.
  15. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am College Cardiol* 1992; 20(3):736-744.
  16. Opie LH. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. Relative rates of aerobic and anaerobic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Circulation Res* 1976; 38(50):52-74.
  17. Liu Q, Docherty JC, Rendell JCT, Clanachan AS, Lopaschuk GD. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in postischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *J Am College Cardiol* 2002; 39(4):718-725.
  18. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. *Hypertension* 1995; 26(6):869-879.
  19. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and in (Cr) eased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355(9206):773-778.
  20. Foo K, Cooper J, Deaner AA. Single serum glucose measurement predicts adverse outcomes a (Cr) oss the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89(5):512-516.
  21. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegel WH, Nauck MA. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: The langendreer myocardial infarction and blood glucose in diabetic patients' assessment (LAMBDA). *Diabetes Care* 2005; 28(10):2551-2553.
  22. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am College Cardiol* 2002; 40(10):1748-1754.
  23. Stranders I, Diamant M, Van Gelder RE. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004; 164(9):982-988.
  24. Kosiborod, M. Rathore, SS. Inzucchi, SE. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111(23): 3078-3086.
  25. Mehta SR. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the (CR) EATE-ECLA randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005; 293(4):437-446.
  26. Cheung NW, Wong VW, Mclean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006; 29(4):765-770.
  27. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111(6):754-760.
  28. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26(13):1255-1261.
  29. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL stud. *Eur Heart J* 2006; 27(11):1289-1297.
  30. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovas Surg* 2005; 130(4):1144.e1-1144.e8.
  31. Fish LH, Weaver TW, Moore AL, Steel LG. Value of postoperative blood glucose in predicting complications and length of stay after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2003; 92(1):74-76.
  32. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003; 26(5):1518-1524.
  33. El Messaoudi S, Nederlof R, Zuurbier CJ, Van Swieten HA, Pickkers P, Noyez L, et al. Effect of metformin pretreatment on myocardial injury

- during coronary artery bypass surgery in patients without diabetes (MetCAB): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(8):615-23.
34. Baradari AG, Emami Zeydi A, Aarabi M, Ghafari R. Metformin as an adjunct to insulin for glycemic control in patients with type 2 diabetes after CABG surgery: a randomized double blind clinical trial. *Pak J Biol Sci* 2011; 14(23):1047-54.
35. Delaporte A, Hacquebard JP, Origer P, Patijn I, Maatouk M, Germain O, et al. Does chronic metformin therapy offer cardiomyoprotection in coronary artery bypass grafting surgery patients? A case control study. *Care* 2013 ; 17 (Suppl 2): 452

*Original Article*

## Comparing Alterations of Blood Glucose Level in type II Diabetic Patients Taking Metformin and Withhold of Metformin on the Morning of Coronary Artery Bypass Graft Surgery

M. Tarbiat, M.D. <sup>\*</sup>; S.A. Aghaee Meybodi, M.D. <sup>\*\*</sup>; M. Farhadian, Ph.D. <sup>\*\*\*</sup>

Received: 14.12.2015

Accepted: 10.5.2016

### Abstract

**Introduction & Objective:** In the context effect of metformin in patients with acute coronary syndrome, available evidence supports cardiac effect. Yet, there is doubt about continuation or discontinuation of metformin before major surgery. The aim of the present study is to determine the efficacy of continuing metformin in plasma glucose, renal function index, arterial PH in type II diabetic patients after coronary artery bypass graft surgery.

**Materials & Methods:** In this clinical-experimental study, 90 type II diabetic patients with ASA class II admitted for CABG surgery in Hamadan Ekbatan Hospital were enrolled in the study in 2014 and were randomly assigned to two groups, one group treated with insulin and continued metformin and the other group treated with insulin and discontinued metformin. In the beginning indicators such as age, sex, body mass index (BMI) were compared which were not significantly different in the two groups. Then, other parameters such as blood glucose, BUN, Cr, arterial blood PH, cardiac arrhythmia and need for inotrope were compared. Used inotropes in this study included dopamine, dobutamine, epinephrine, norepinephrine, milrinon to achieve systolic blood presser pressure over 100mmHg.

**Results:** Average plasma BUN after surgery and one day after surgery in the group who discontinued metformin significantly were higher compared with the metformin group, but no differences were observed in average plasma BUN in the 2nd and 3rd days after surgery in the two groups. During 3 days after surgery, average plasma creatinine was significantly lower in metformin group compared to non- metformin group. Although there was no difference between the two groups in pH parameter before surgery but in the metformin group, average pH was lower than non-metformin group after surgery. Before and 3 days after surgery mean blood glucose level was not significantly different between the two groups. During surgery, average need for inotrope in metformin group equaled 1.57 person and in non- metformin group equaled 1.05 person showing no significant difference in demography. In the both groups, not only before surgery, but also after surgery there was no cardiac arrhythmia. Also, the need for inotrope duration and tracheal intubation duration in ICU were not significantly different.

**Conclusion:** Although serum glucose level of patients did not change, continuation and discontinuation of metformin in patients with CABG surgery was concomitant with elevated BUN and Cr. Level and decrease of pH on the 1st and 2nd days after surgery. Noticeably, BUN and Cr. Fluctuation in patients who continued metformin, were significantly lower, but in the two groups these values were reversible and return to normal range in pending several days after surgery. Prescription of this drug did not increase the need for cardiac inotrope and risk of incidence of arrhythmia after surgery.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2016; 23 (2):110-117*)

**Keywords:** Coronary Artery Baypass / Creatinin / Diabetes Mellitus / Metformin

\* Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine  
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.

\*\* Resident, Department of Anesthesiology, School of Medicine  
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (abas.aghaee@yahoo.com)

\*\*\* Assistant Professor of Biostatistics, Non-Communicable Diseases Research Center  
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.