

## مقایسه تأثیر فلوکستین و آلپرازولام در کاهش قندخون بیماران دیابتی نوع دو

دکتر محمد افخمی اردکانی\* دکتر احمد شجاع الدینی اردکانی\*\* دکتر وحیده سلطانی\*\* دکتر عصمت ملانوری\*\*

### Comparing the effects of Fluoxetine and Alprazolam on blood glucose in patients with type 2 diabetes

M Afkhami Ardekani ❖ A Shojaoddini Ardekani V Soltani E Molanouri

دریافت: ۸۵/۱۱/۱۱ پذیرش: ۸۶/۸/۱۲

#### \* Abstract

**Background:** Diabetes mellitus is the most common endocrine disorder causing micro- and macrovascular complications which could be prevented by good glycemic control. Considering many patients who become resistant to routine anti-diabetic drugs after few years, the administration of other drugs to reduce the level of glucose is an essential approach for a better glycemic control.

**Objective:** The aim of this study was to compare the effects of fluoxetine and alprazolam added to regular anti-diabetic drugs on blood glucose in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** In this paralleled clinical trial, 66 uncontrolled type 2 diabetic patients referred to Yazd Diabetes Research Center were selected and received randomly either 20mg of fluoxetine or 0.5mg of alprazolam for 6 weeks. Mean FBS (fasting blood sugar), 2hpp (2 hours post-prandial glucose), Hb<sub>A1c</sub> (Glycated Hemoglobin) and BMI (Body Mass Index) were measured before and after the study. Data were analyzed by t-test and paired t-test.

**Findings:** The mean FBS, 2hpp, Hb<sub>A1c</sub> and BMI were decreased after using fluoxetine by 27.5±7.5mg/dl, 47.5±10.5, 1.5±0.5% and 2.2±0.8kg/m<sup>2</sup>, respectively (P=0.001). Also the mean FBS, 2hpp and Hb<sub>A1c</sub> were decreased by 13.7±13.5mg/dl, 22.5±5.6mg/dl and 0.5±0.3% following the administration of alprazolam (P=0.001). Similarly, the mean BMI was increased by 0.3±1.5 kg/m<sup>2</sup> this difference was found to be statistically insignificant (P=0.35).

**Conclusion:** Both fluoxetine and alprazolam were useful for better control of blood glucose in diabetics who were free of diabetic complications; nevertheless, it seems that fluoxetine is more effective than alprazolam.

**Keywords:** Fluoxetine, Alprazolam, Blood Glucose, Type2 Diabetes Mellitus

#### \* چکیده

**زمینه:** دیابت قندی شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز است. با توجه به مقاوم شدن بیماران دیابتی به داروهای ضد دیابت خوراکی، استفاده از سایر داروها برای کنترل بهینه قندخون و به تعویق انداختن عوارض دیابت لازم است.

**هدف:** مطالعه به منظور مقایسه تأثیر فلوکستین و آلپرازولام در کاهش قندخون در بیماران دیابتی نوع دو انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی که به روش موازی انجام شد، ۶۶ بیمار دیابتی نوع دو مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد که دیابت کنترل نشده داشتند به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند، یک گروه روزانه ۲۰ میلی‌گرم فلوکستین روزانه و گروه دیگر روزانه ۰/۵ میلی‌گرم آلپرازولام به مدت ۶ هفته دریافت کردند. مقادیر نمایه توده بدنی، قندخون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا و هموگلوبین گلیکوزیله قبل و بعد از مصرف دارو اندازه‌گیری و داده‌ها توسط آزمون آماری تی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میانگین نمایه توده بدنی، قندخون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا و هموگلوبین گلیکوزیله پس از مصرف فلوکستین به ترتیب به میزان ۲۷/۵±۷/۵ کیلوگرم بر مترمربع، ۲۷/۵±۷/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ۱/۵±۰/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ۲/۲±۰/۸ کیلوگرم بر مترمربع افزایش یافت که این کاهش در تمام موارد معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱). میانگین قندخون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا و هموگلوبین گلیکوزیله در گروه آلپرازولام نیز به ترتیب ۱۳/۷±۴/۵ و ۲۲/۵±۵/۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ۰/۵±۰/۳ درصد کاهش داشت (P=۰/۰۰۱)، ولی نمایه توده بدنی ۰/۳±۱/۵ کیلوگرم بر مترمربع افزایش یافت که معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌ها نشان داد که فلوکستین و آلپرازولام در تعدیل قند بالا در مبتلایان به دیابت نوع دو که دچار عوارض عمده‌ای نشده‌اند نقش کمکی دارند و فلوکستین در این زمینه بهتر عمل می‌کند.

**کلیدواژه‌ها:** فلوکستین، آلپرازولام، گلوکز خون، دیابت ملیتوس نوع دو

\*\* پزشک عمومی

\* دانشیار و فوق تخصص غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

آدرس مکاتبه: یزد، بلوار جمهوری اسلامی، کوچه اورژانس افشار، مرکز تحقیقات دیابت یزد، تلفن ۵۲۵۸۲۳۴ - ۰۲۵۱

**\*مقدمه:**

دیابت قندی شایع‌ترین بیماری غدد درون‌ریز بوده و با عوارض دراز مدت در عروق کوچک و بزرگ همراه است.<sup>(۱)</sup> دیابت نوع دو شایع‌ترین نوع دیابت است. سن شروع آن به طور معمول بعد از ۳۰ سالگی است و شیوع آن با افزایش سن زیاد می‌شود.<sup>(۲)</sup> نتایج حاصل از مطالعه کنترل دیابت و عوارض آن (DCCT) نشان داد که می‌توان با حفظ سطح گلوکز خون در حدود نزدیک به محدوده طبیعی، بروز ضایعه‌های عروق کوچک و عوارض عصبی ناشی از دیابت را به تعویق انداخت و پیشرفت آن را کند کرد.<sup>(۳)</sup> با توجه به این که بسیاری از بیماران دیابتی نوع دو پس از گذشت چند سال مصرف داروهای معمول خوراکی ضد دیابت دچار نوعی مقاومت به این داروها می‌شوند و به دوزهای حداکثر آنها نیز پاسخ نمی‌دهند و بسیاری از آنها مایل به تزریق انسولین نیز نیستند، لزوم استفاده از سایر داروهایی که قادر به کاهش قندخون باشند، مشخص می‌شود. در این رابطه داروهای متعددی از گروه‌های گوناگون مثل بنزودیازپین‌ها، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز مورد آزمون قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان به آلپرازولام، فلودیازپام، کلونازپام، ایمپرامین، نورتریپتیلین، فلوکستین، پاروکستین، سرتالین و مکلوماید اشاره کرد.<sup>(۴-۱۳)</sup> نتایج این مطالعه‌ها، تأثیر مفید بعضی از این داروها را بر کنترل قندخون بیماران دیابتی نشان داده‌است که در برخی موارد فرآیند تأثیر آنها متفاوت از نحوه تأثیر اصلی دارو بوده است. هدف این مطالعه، تعیین اثر افزودن فلوکستین و آلپرازولام به داروهای ضد دیابت خوراکی در کاهش قندخون و مقایسه اثر این دو دارو بود.

**\* مواد و روش‌ها:**

این کارآزمایی بالینی به روش موازی در سال ۱۳۸۵ در مرکز تحقیقات دیابت یزد انجام شد. از بین مراجعه‌کنندگان به این مرکز، ۶۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو که داروهای خوراکی ضد دیابت مصرف کرده و قندخون ناشتای بیش‌تر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (دیابت کنترل نشده) داشتند، ولی دچار عوارضی مانند رتینوپاتی پرولیفراتیو، کراتینین بالای ۱/۲ و تری‌گلیسرید بالای ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر نبودند، انتخاب شدند پس از مصاحبه و کسب رضایت از بیماران، مشخصات دموگرافیک آنها و سابقه بیماری‌های عصبی-روانی، قلبی، کلیوی، آلرژی و مصرف داروهایی که با آلپرازولام یا فلوکستین تداخل دارند، در پرسش‌نامه ثبت شد. در صورت منفی بودن سوابق بیماری و دارویی، افراد به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. علاوه بر داروهای ضد دیابت خوراکی قلبی، گروه اول روزانه ۰/۵ میلی‌گرم آلپرازولام و گروه دوم روزانه ۲۰ میلی‌گرم فلوکستین به مدت ۶ هفته دریافت کردند. بیماران مورد مطالعه تحت درمان با گلی بن کلامید و مت‌فورمین بودند و از این لحاظ تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. همچنین رژیم غذایی و دارویی بیمار از دو ماه قبل از شروع مطالعه و در طول مطالعه تغییری نداشت.

از بیماران خواسته شد در صورت بروز هر یک از علائم فراموشی، اضطراب، اغتشاش شعور، تپش قلب، بی‌قراری، گیجی و منگی، اشکال در تکلم، تحریک پذیری و عصبانیت، اشکال در به خواب رفتن و خواب آلودگی شدید به مجری طرح اطلاع دهند. در صورت ایجاد عوارض دارویی ناشی از داروهای مورد

جدول ۱- مقایسه متغیرها در زمان‌های قبل و بعد از مطالعه در دو گروه

آپرازولام		فلوکستین		گروه متغیرها
بعد	قبل	بعد	قبل	
۱۵۷/۸±۲۲/۵	۴/۰±۳/۰	۱۴۱/۳±۲/۱	۵/۸±۳/۳	قندخون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۲۰۱/۱±۳۹/۲	۷/۴±۶/۱	۲۱۵/۶±۱/۱	۵/۵±۱۰/۴	قند دو ساعت بعد از غذا (میلی گرم در دسی لیتر)
۸/۱±۰/۵	۷/۰±۶/۸	۹/۰±۱/۸	۶/۱±۶/۹	هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)
۲۷/۵±۱/۶	۱۸/۳±۳/۱	۶/۳±۶/۰	۸/۴±۲/۱	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)

مطالعه، بیماران از مطالعه خارج شدند. قندخون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا، هموگلوبین گلیکوزیله و نمایه توده بدنی بیماران در اولین مراجعه و همچنین بعد از پایان ۶ هفته درمان اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری تی تجزیه و تحلیل شدند و p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### \* یافته‌ها:

از ۶۶ بیمار مورد مطالعه، ۳۷ نفر (۵۶/۶ درصد) مرد و ۲۹ نفر (۴۳/۴ درصد) زن بودند. محدوده سنی آنها از ۳۷ تا ۶۹ سال با میانگین سنی ۵۳/۴۶±۶/۹۷ سال بود. متوسط طول مدت ابتلا به دیابت ۳/۲±۶/۸۶ سال (محدوده ۱ الی ۱۶ سال) بود. فلوکستین میانگین قندخون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا، هموگلوبین گلیکوزیله و نمایه توده بدنی را به ترتیب به به میزان ۲۷/۵±۷/۵ و ۴۷/۵±۱۰/۵ میلی‌گرم بر دسی لیتر، ۱/۵±۰/۵ درصد و ۲/۲±۰/۸ کیلوگرم بر مترمربع کاهش داد که در تمام این موارد کاهش بعد از مطالعه نسبت به قبل از مطالعه، معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۱). آپرازولام نیز میانگین قندخون ناشتا و دو ساعت و بعد از غذا و هموگلوبین گلیکوزیله را به ترتیب به میزان ۱۳/۷±۴/۵ و ۲۲/۵±۵/۶ میلی‌گرم بر دسی لیتر و ۰/۵±۰/۳ درصد کاهش داد (p=۰/۰۰۱) ولی نمایه توده بدنی را ۰/۳±۱/۵ کیلوگرم بر مترمربع افزایش داد که مورد اخیر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین میزان کاهش قندخون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا، هموگلوبین گلیکوزیله و نمایه توده بدنی در گروه فلوکستین به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه آپرازولام بود (p=۰/۰۰۱) (جدول شماره ۱).

#### \* بحث و نتیجه‌گیری:

این تحقیق نشان داد که مصرف ۲۰ میلی‌گرم فلوکستین نسبت به مصرف ۰/۵ میلی‌گرم آپرازولام روزانه طی شش هفته میانگین قندخون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا، هموگلوبین گلیکوزیله و نمایه توده بدنی را به میزان بیش‌تری کاهش می‌دهد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج برخی از مطالعه‌ها مطابقت دارد. در کارآزمایی بالینی که در سال ۱۳۸۱ در مرکز تحقیقات دیابت یزد انجام شد، مصرف روزانه ۰/۵ میلی‌گرم آپرازولام به مدت ۶ هفته باعث کاهش قندخون ناشتا به میزان ۳۶/۶۳ میلی‌گرم در دسی لیتر شد و علت آن اثر آپرازولام بر میزان انسولین پلازما یا کاهش مقاومت به انسولین در افراد دیابتی ذکر شد که این اثر جدای از اثرات ضد اضطرابی آن بود.<sup>(۱۴)</sup> در مطالعه لاستمن و همکاران بر روی ۵۸ بیمار با کنترل نامناسب قندخون، مصرف روزانه ۲ میلی‌گرم آپرازولام باعث کاهش هموگلوبین گلیکوزیله در مقایسه با گروه دارونما شد، و علائم اضطرابی در هر دو گروه کاهش یافت. البته

انجام شد، مصرف روزانه ۶۰ میلی‌گرم فلوکستین به مدت ۱۲ ماه سطح پپتید C و قندخون ناشتا را در گروه مورد کاهش داد به طوری که فعالیت گلیکوژن سنتتاز عضله اسکلتی در این گروه ۳۱ درصد و در گروه دارونما ۷ درصد افزایش نشان داد.<sup>(۱۹)</sup> به نظر می‌رسد اثر فلوکستین بر فعالیت گلیکوژن سنتتاز در بافت عضله اسکلتی، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد و باعث کنترل قندخون می‌شود. در مجموع مطالعه‌های متعدد بر روی بیماران دیابتی نوع دو چاق نشان می‌دهند که فلوکستین باعث بهبود نسبی کنترل قندخون و کاهش قابل ملاحظه سطوح انسولین مورد نیاز می‌شود.<sup>(۱۲ و ۱۶ و ۱۷)</sup>

با توجه به این که در مواقع تنش و اضطراب، هورمون‌هایی مانند کاتکول‌آمین‌ها و کورتیزول می‌توانند باعث افزایش قندخون در بیماران شوند، می‌توان نقش آلپرازولام در کاهش قندخون را از طریق ممانعت از عمل این هورمون‌ها دانست. البته احتمال اثر آلپرازولام در کاهش قندخون ناشتا، جدا از اثرات ضداضطرابی آن نیز مطرح است.<sup>(۴)</sup>

نتایج این مطالعه، نقش کمکی فلوکستین و آلپرازولام را در تعدیل قندخون بالا در افراد مبتلا به دیابت نوع دو که دچار عوارض عمده‌ای نشده‌اند، نشان می‌دهد که با مقایسه متغیرها به نظر می‌رسد می‌توان از این دو دارو، فلوکستین به عنوان داروی کمکی در دیابت نوع دو استفاده کرد.

#### \* سپاسگزاری:

بدین‌وسیله از همکاری آقایان دکتر محمود رفیعیان و دکتر ضیاء بوتربی و کارکنان محترم مرکز تحقیقات دیابت یزد قدردانی می‌شود.

#### \* مراجع:

JH, et al. Glick HL, Dupont Kelly WN, 1. Textbook of Internal Medicine. 3<sup>rd</sup> ed. USA:

کاهش در هموگلوبین گلیکوزیله به تخفیف اضطراب بیماران وابسته نبود.<sup>(۴)</sup>

در یک مطالعه بر روی بیماران دیابتی نوع دو و چاق، مصرف روزانه ۴۰ میلی‌گرم فلوکستین به مدت دو ماه باعث کاهش قندخون ناشتا و نمایه توده بدنی شد و با کم شدن نمایه توده بدنی قندخون هم کاهش یافت.<sup>(۱۵)</sup> در مطالعه‌ای بر روی ۶۰ بیمار دیابتی مبتلا به افسردگی، مصرف ۴۰ میلی‌گرم فلوکستین به طور روزانه باعث کاهش قابل توجه اما غیر معنی‌دار هموگلوبین گلیکوزیله در گروه تحت درمان با این دارو در مقایسه با گروه دارونما شد.<sup>(۱۰)</sup> در مطالعه دیگری که با کلامپ گلوکز به روش متقاطع بر روی ۸ بیمار چاق و ۸ بیمار غیر چاق مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد، مصرف روزانه ۶۰ میلی‌گرم فلوکستین به مدت ۱۴ روز باعث بهبود عملکرد انسولین در بافت محیطی و کبد شد که جدا از اثر آن بر وزن بود.<sup>(۱۱)</sup> مطالعه ماهوکس و همکاران نیز تأثیر مشابهی را نشان داد.<sup>(۱۶)</sup> در مطالعه دابرس و همکاران بر روی ۸۲ بیمار دیابتی نوع دو نیز مصرف روزانه ۶۰ میلی‌گرم فلوکستین به مدت ۸ هفته باعث کاهش قندخون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و سطح انسولین ناشتای پلازما در گروه تحت درمان در مقابل گروه دارونما شد.<sup>(۱۷)</sup>

در مطالعه کانولی و همکاران بر روی ۳۰ بیمار بالای ۶۰ سال چاق و مبتلا به دیابت نوع دو، بیماران گروه مورد پس از ۳ و ۶ ماه مصرف فلوکستین به ترتیب ۲/۶ و ۳/۹ کیلوگرم کاهش وزن و ۳۵ میلی‌گرم در دسی لیتر کاهش قندخون ناشتا داشتند اما در گروه شاهد هیچ گونه بهبودی در قندخون ناشتا به وجود نیامد. عوارض جانبی در دو گروه نیز مشابه بودند. بنابراین فلوکستین به عنوان داروی بدون عارضه برای کاهش وزن و کنترل قندخون در کوتاه مدت برای بیماران دیابتی نوع دو گزارش شد.<sup>(۱۸)</sup> در مطالعه‌ای که توسط برومل و همکاران بر روی ۴۰ بیمار چاق مبتلا به دیابت نوع دو یا اختلال تحمل گلوکز

- Lippincott Williams & Wilkins; 1997. 2155-6 [Vol 2]
2. Fauci A S, Brawnwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 1998. 1969 [Vol 2]
  3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 Sep 30; 329(14): 977-86
  4. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Effectes of alprazolam on glucose regulation in diabetes. Results of double blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 1995 Aug; 18(8): 1133-9
  5. Okada S, Ichiki K, Tanokuchi S, et al. Improvement of stress reduces glycosilated haemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. J Int Med Res 1995 Mar-Apr; 23(2):119-22
  6. Gomez R, Huber J, Tombini G, Barros HM. Acute effect of different antidepressants on glycemia in diabetic and non-diabetic rats. Braz J Med Biol Res 2001 Jan; 34(1): 57-64
  - Schiffmann , Gall D, Antoine MH7. . Tricyclic antidepressant Lebrun P,SN imipramine reduces the insulin secretory rate in islet cells of Wistar albino rats through a calcium antagonist action. 2004 May; Diabetologia 47(5):909-16
  8. Erenmemisoglu A, Ozdogan UK, Saraymen R, Tutus A. Effect of some antidepressants on glycaemia and insulin levels of normoglycaemic and alloxan-J Pharm induced hyperglycaemic mice. 1999 Jun; 51(6):741-3Pharmacol
  9. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al Effects of nortriptyline on depression and glucose regulation in diabetes: results of a double-blind, placebo controlled trial. psychosom Med 1997 May-Jun; 59(3):241-50
  - , Griffith LS, Freedland KE, Lustman PJ10. . Fluoxetine for depression in Clouse RE diabetes: a randomized double-blind 2000 Diabetes Care placebo-controlled trial. May; 23(5):618-23
  11. Potter van Loon BJ, Radder JK, Frolich M, et al. Fluoxetine increases insulin action in obese nondiabetic and in obese noninsulin-dependent diabetic individuals. Int J Obes Relat Metab Disord 1992 Feb; 16(2):79-85
  12. Gray DS, Fujioka K, Devine W, Bray GA. Fluoxetine treatment of the obese diabetic. Int J Obes Relat Metab Disord 1992 Mar; 16(3):193-8
  13. Kesim M, Duman EN, Kadioglu M, et Antinociceptive effects of fluoxetine and al. paroxetine with their related actions on Neuro Endocrinol Lett glycemia in mice. 2006 Feb Apr; 27 (1-2): 281-7
  ۱۴. افخمی اردکانی م، خانی پ. بررسی تأثیر آلپرازولام بر کاهش قندخون ناشتا در بیماران دیابتی نوع ۲. مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار (اسرار)، زمستان ۱۳۸۲؛ سال ۱۰ (۴): ۲۱
  - Effects 15. Afkhami-Ardekani M, Sedghi H of fluoxetine on weight reduction in obese Indian Journal of Clinical patients, Biochemistry 2005; 20 (1): 135-8
  - .16. Maheux P, Ducros F, Bourque J, et al Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord 1997 Feb 21(2):97-102

17. Daubresse JC, Kolanowski J, et al Krzentowski G, Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. *Obes Res* 1996 Jul; 4(4):391-6
18. Connolly VM, Gallagher A, Kesson CM. A study of fluoxetine in obese elderly patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1995 May; 12(5):416-8
19. Breuml L, Bjerre U, Bak JF, et al. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity *Metabolism* 1995 Dec, 44 (12): 1570-6