

## Efficacy of Bromocriptine for Glycemic Management in Type 2 Diabetes Mellitus

Mitra Niafar<sup>1</sup>, Nooshin Milanchian<sup>1</sup>, Naser Aga Mohammadzadeh<sup>1</sup>, Amir Bahrami<sup>1</sup>, Kavous Shasavari Nia<sup>2\*</sup>, Morteza Gojazadeh<sup>3</sup>, Sanaz Karimi Aval<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bone Research Center, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Road Traffic Injury Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 22 Jun, 2013      Accepted: 3 Sep, 2013

### Abstract

**Background and Objectives:** There are still needs for new therapy for treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Bromocriptine has several advantages including plasma glucose and lipid reduction. This study was designed to examine the effectiveness of Bromocriptine on glycemic control in poorly controlled T2DM patients.

**Material and Methods:** In the present clinical trial study, 43 T2DM patients were investigated. Bromocriptine was administrated with a dose of 1.25 mg/day orally at bedtime. The mentioned dose was gradually increased up to 2.5 mg twice aday. The demographic characteristics, height, weight, fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood sugar, glycosylated hemoglobin (HbA1C), lipid profile and creatinine were measured. Patients were followed-up during 1.5, 3, and 6 months later.

**Results:** The mean age of study was 55.0±7.2 years. Mean of baseline fasting blood glucose of patients were decreased from 184.3 mg/dL to 155.5, 148.9 and 159.5 mg/dL in 1.5, 3 and 6 months after treatment, respectively (p<0.0001). Two-hour postprandial blood sugar reached to 217.0, 205.1 and 201.0 mg/dL in baseline times from 276.6 mg/dL (p<0.0001). After three months observation, there was 0.8% reduction in HbA1C whereas, it was 0.9% in month six (p<0.0001).

**Conclusion:** The concomitant treatment with bromocriptine and other antiglycemic drugs was effective in glycemic control of T2DM cases.

**Keywords:** Bromocriptine, Type 2 Diabetes Mellitus, Glycemic Control

\*Corresponding author:

E-mail: kavous.shasavari@yahoo.com

## مقاله پژوهشی

### اثر بخشی بروموکریپتین در کنترل قند خون بیماران دیابتی نوع ۲

میترا نیافر<sup>۱</sup>، نوشین میلانچیان<sup>۱</sup>، ناصر آقا محمدزاده<sup>۱</sup>، امیر بهرامی<sup>۱</sup>، کاووس شهسواری نیا<sup>۲\*</sup>، مرتضی قوجازاده<sup>۲</sup>، ساناز کریمی اول<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>مرکز تحقیقات استخوان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup>تیم پژوهشی اپیدمیولوژی و پیشگیری از حوادث، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
 \*گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۴/۱ پذیرش: ۹۲/۶/۱۲

## چکیده

**زمینه و اهداف:** با توجه به نیاز مبرم به درمان‌های جدید و شواهدی از اثرات سودمند بروموکریپتین در کنترل قند و لیپیدهای خون، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی بروموکریپتین در کنترل قند خون در بیماران دیابت نوع ۲ با کنترل نامطلوب، طراحی و اجرا گردید.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی قبل و بعد می باشد. ابتدا ۷۴ بیمار بر اساس معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند ولی در نهایت ۴۳ نفر بررسی شدند. در مطالعه حاضر، برای بیماران دیابتی نوع ۲ با کنترل نامطلوب، بروموکریپتین خوراکی با دوز ۱/۲۵ mg هنگام خواب آغاز و به تدریج تا ۲/۵mg دو بار در روز رسید. فاکتورهای مورد بررسی شامل مشخصات دموگرافیک، قند، وزن، قند ناشتای خون، قند خون دو ساعت پس از صرف غذا، درصد هموگلوبین A1C، پروفایل لیپیدی و کراتینین در مدت ۶ ماه (روز ۴۵، ماه سوم و ششم) مورد پیگیری قرار گرفت. از آزمون Repeated-measured ANOVA و آزمون t جفت شده برای بررسی تغییرات زمانی متغیرهای مورد مطالعه استفاده گردید.

**یافته‌ها:** میانگین سنی نمونه‌های مورد بررسی برابر ۵۵/۰±۷/۲ سال بود (۷۰/۳٪ زن). میانگین قند خون ناشتای بیماران مورد مطالعه از ۱۸۴/۳ mg/dl در ابتدای مطالعه به ۱۵۵/۵ mg/dl، ۱۴۸/۹ و ۱۵۹/۵ در روز اول، ماه سوم و ماه ششم رسید ( $P<۰/۰۰۰۱$ ) و میانگین قند خون دو ساعته نیز پس از صرف غذا از ۲۷۶/۶ mg/dl به ۲۱۷/۰، ۲۰۵/۱ و ۲۰۱/۰ کاهش یافت ( $P<۰/۰۰۰۱$ ). در ماه سوم، کاهش ۰/۸ درصدی در سطح هموگلوبین A1C مشاهده شد که این مقدار در ماه ششم به ۰/۹٪ رسید ( $P<۰/۰۰۰۱$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بروموکریپتین به عنوان یک درمان همزمان با دیگر داروهای اثربخشی مناسبی در کنترل دیابت نوع ۲ دارد.

**کلید واژه‌ها:** دیابت نوع دو، کنترل قند خون، بروموکریپتین

\*ایمیل نویسنده رابط: kavous.shahsavari@yahoo.com

## مقدمه

از آن به عنوان یک عامل تهدیدکننده رفاه خانواده در تمامی کشورهای جهان یاد می‌کند (۳). برآورد می‌شود که در جهان به طور میانگین در هر ۱۰ ثانیه ۱ نفر به خاطر این بیماری جان خود را از دست می‌دهد و در هر ۳۰ ثانیه یک پا به خاطر دیابت قطع می‌گردد (۴). هزینه‌های درمانی و مراقبتی دیابت نیز بسیار گزاف می‌باشد به گونه‌ای که در ایالات متحده آمریکا هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم پزشکی مرتبط با این بیماری به ترتیب ۱۷۶ و ۶۹ میلیارد دلار در سال تخمین زده شده است و امید به زندگی

دیابت نوع ۲ در نتیجه ناتوانی بدن در تولید یا استفاده بهینه از انسولین رخ می‌دهد. این نوع دیابت اغلب در افراد بالای ۴۰ سال، چاق و دارای سابقه خانوادگی رخ می‌دهد اما امروزه شیوع آن در جمعیت جوان نیز رو به افزایش است (۱). آمارها نشان می‌دهد جمعیت بیماران دیابتی در سال ۲۰۱۱ حدود ۳۶۶ (۸/۳٪) میلیون نفر می‌باشد که پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۳۰ میلادی به ۵۵۲ (۹/۹٪) میلیون نفر برسد (۲). اهمیت بیماری دیابت به عنوان یک بیماری مزمن و ناتوان‌کننده، به حدی است که حتی سازمان ملل

در این پژوهش بیماران دیابتی (نوع ۲) که با وجود مصرف دوز موثر داروهای کاهنده قند خون (شامل ۱.۵ گرم متفورمین و ۱۰ میلی گرم گلی بن گلامید) از کنترل مناسب گلیسمیک برخوردار نبودند وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سن کمتر از ۳۰ سال و بالای ۶۵ سال، هموگلوبین A1c (HbA1c) کمتر از ۷/۵٪ و بالای ۹٪، عدم تمایل بیمار جهت شرکت در مطالعه، بارداری و شیردهی، سابقه حملات سنکوپ، سایکوز شدید، افراد حساس به داروهای مرتبط با ارگوت یا بروموکریپتین و عدم رضایت بیمار در هر مرحله از مطالعه بود.

بر اساس این پروتکل، بروموکریپتین خوراکی با دوز ۱/۲۵ میلی گرم هنگام خواب آغاز و هر سه روز در صورت تحمل بیمار (نبود عوارض گوارشی) دوز دارو ۱/۲۵ میلی گرم افزایش داده شد تا به ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز رسید. جهت آموزش بیماران، ابتدا آنها با بروموکریپتین آشنا و شکل دارویی، نحوه مصرف و عوارض احتمالی مصرف دارو شرح داده شد. در اولین ویزیت پس از بررسی آزمایش‌ها و داروهای مصرفی، تجویز قرص بروموکریپتین آغاز گردید.

داده‌های وزن و قد بیماران با استفاده از یک ترازو و قدسنج استاندارد که هر روز از لحاظ دقت اندازه‌گیری و کالیبراسیون مورد بررسی قرار می‌گرفت اندازه‌گیری شد. وزن بیماران بدون کفش و لباس سنگین اندازه‌گیری شد. برای تعیین اندازه دور شکم نیز از یک مترسنج انعطاف پذیر استاندارد استفاده گردید. برای محاسبه شاخص توده بدنی نیز از اطلاعات بدست آمده از قد و وزن استفاده شد به گونه‌ای که شاخص توده بدنی به صورت تقسیم وزن (به کیلوگرم) بر قد به توان دو (به متر) محاسبه گردید. بیماران بر حسب شاخص توده بدنی به ۴ گروه طبیعی (۱۸/۵-۲۴/۹)، مبتلا به اضافه وزن (۲۵-۲۹/۹)، چاق (۳۰-۳۹/۹) و مبتلا به چاقی مفرط ( $\geq 40$ ) تقسیم گردیدند. بررسی فشار خون توسط یک دستگاه فشارسنج جیوه‌ای کالیبره انجام پذیرفت. پس از جمع‌آوری فاکتورهای پایه و دموگرافیک، در صورتی که بیماران واجد شرایط ورود بوده و معیارهای خروج را نیز نداشتند مورد ارزیابی‌های بیشتری قرار می‌گرفتند. در ابتدای مطالعه، پس از ۸ ساعت ناشتایی از بیماران ۱۰ میلی‌لیتر خون ناشتای وریدی جهت بررسی قند خون، سطح هموگلوبین A1c، کراتینین و پروفایل لیپیدی (کلسترول تام، تری-گلیسیرید، LDL و HDL) جمع‌آوری گردید. برای این منظور از بیماران در وضعیت نشسته پس از ۵ دقیقه استراحت از ورید کوبیتال دست راست خونگیری انجام پذیرفت. سپس صبحانه در اختیار نمونه‌های مورد بررسی قرار می‌گرفت و ۲ ساعت پس از صبحانه یکسان در آزمایشگاه با همان روش توضیح داده شده ۳ میلی لیتر خون دیگر برای بررسی قند خون بیمار جمع‌آوری گردید. از بیماران خواسته می‌شد قبل از خونگیری اول (اندازه‌گیری قند ناشتای خون) از مصرف داروهای خود ممانعت ورزند. پس از خونگیری اول داروی

بیماران دیابتی به طور متوسط ۱۵-۱۰ سال کمتر از عموم جامعه می‌باشد (۵). این شیوع بالا و هزینه‌های سرسام آور درمانی و مراقبتی باعث شده تا در بین بیماری‌های مزمن، دیابت به عنوان اولین عامل مرگ و میر و ناتوانی در دنیا محسوب شود. تا اواسط قرن بیستم میلادی تمام بیماران دیابتی سرنوشت مشترکی داشتند: مرگ. اما کشف انسولین توسط دکتر فردریک بانتینگ (Frederick Banting) و چارلز بست (Charles Best) در سال ۱۹۲۲ و کشف ساختمان شیمیایی این هورمون، هزاران بیمار دیابتی را از مرگ حتمی نجات داد (۶). اگرچه با کشف انسولین و استفاده وسیع از آن، طول عمر بیماران افزایش چشمگیری یافت، اما ظهور عوارض دراز مدت دیابت همچون بیماری‌های میکرو و ماکروواسکولار از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و سکنه های قلبی و مغزی (۷) موجب شد تا چند سال از عمر بیماران با ناتوانی سپری شود. بنابراین رفته‌رفته داروهای جدیدتر کشف و در کنترل دیابت استفاده گردید که بروموکریپتین یکی از جدیدترین این داروهاست. بروموکریپتین یک مشتق ارگوتی است که آگونیست رسپتور دوپامینی D2 می‌باشد (۸،۹). بروموکریپتین قادر است بسیاری از تغییرات متابولیکی دخیل در پاتوژنز دیابت را معکوس نماید و میانگین گلوکز پلازما، تری‌گلیسیرید و اسیدهای چرب آزاد را بدون اینکه تاثیری روی وزن بدن داشته باشد کاهش دهد. بروموکریپتین باعث کاهش ذخایر چربی بدن، بهبود کنترل قند و کاهش نیاز بیماران دیابتی به داروهای هیپوگلیسمیک می‌گردد (۱۶-۱۰ و ۸). امروزه بروموکریپتین سریع رهش به عنوان یک درمان کمکی در کنار دیگر داروها، در کنترل دیابت مطرح شده و توسط انجمن غذا و داروی امریکا مورد تایید قرار گرفته است. اطلاعات بالینی در دسترس نیز نشان دهنده اثربخشی متوسط بروموکریپتین در درمان دیابت و کاهش هموگلوبین A1c به میزان ۰/۷-۰/۴ درصد می‌باشد (۱۷). با این وجود نتایج مطالعاتی که به عنوان پایه ای برای تایید بروموکریپتین توسط سازمان غذا و دارو استفاده شده است هنوز به چاپ نرسیده و به همین خاطر ارزیابی اثربخشی این دارو در کنترل دیابت حیاتی و ضروری می‌باشد. بر این اساس مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی بروموکریپتین در کنترل گلیسمی در بیماران دیابت نوع ۲ با کنترل نامطلوب طراحی و اجرا گردید.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی قبل و بعد بوده که در بیماران دیابتی نوع ۲ با کنترل نامطلوب قند خون مراجعه کننده به درمانگاههای غدد دو بیمارستان سطح ۳ در شهر تبریز انجام پذیرفت. انتخاب بیماران به صورت متوالی بود. در مدت پیگیری بیماران رژیم غذایی و دارویی خود را ادامه داده و داروی جدید به درمانهای قبلی بیمار اضافه نشد. پروتکل مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز مورد بررسی و تایید گردید.

معیار شاخص توده بدنی  $30.9 \pm 4.5$  بدست آمد. بر اساس طبقه بندی استاندارد شاخص توده بدنی، ۴ بیمار (۶/۲٪) دارای شاخص توده بدنی طبیعی، ۲۸ بیمار (۴۸/۸٪) مبتلا به اضافه وزن، ۳۱ بیمار (۴۸/۴٪) دچار چاقی بود و یک بیمار نیز (۱/۶٪) از چاقی مفرط رنج می برد (جدول ۱).

جدول ۱: متغیرهای دموگرافیک و پایه بیماران دیابتی مورد مطالعه

| سن (year)                | ۵۵/۰  | ۷/۲  | ۵۳/۲-۵۶/۸   |
|--------------------------|-------|------|-------------|
| قد (cm)                  | ۱۵۹/۷ | ۸/۶  | ۱۵۷/۶-۱۶۱/۸ |
| وزن (kg)                 | ۷۸/۷  | ۱۳/۵ | ۷۵/۳-۸۲/۰   |
| شاخص توده بدنی           | ۳۰/۹  | ۴/۵  | ۲۹/۷-۳۲/۰   |
| اندازه دور شکم (cm)      | ۱۰۷/۸ | ۹/۰  | ۱۰۵/۵-۱۱۰/۱ |
| فشارخون سیستولیک (mmHg)  | ۱۲۹/۶ | ۱۹/۰ | ۱۲۴/۸-۱۳۴/۴ |
| فشارخون دیاستولیک (mmHg) | ۷۹/۲  | ۱۱/۱ | ۷۶/۵-۸۲/۰   |
| Duration (year)          | ۸/۰   | ۴/۴  | ۷/۰-۹/۱     |

میانگین قند ناشتای خون بیماران دیابتی نوع ۲ با کنترل نامطلوب در ۱/۵ ماه، ماه سوم و ششم درمان در قیاس با بدو ورود (mg/dl)  $184.3$  به ترتیب به  $155.5$ ،  $148.9$  و  $159.5$  تقلیل یافت. Repeated-measured ANOVA نشان دهنده اختلاف معنی دار میانگین قند ناشتای خون در فواصل زمانی مورد بررسی بود ( $P < 0.001$ ؛  $F = 7.74$ ؛  $df = 3; 40$ ). هر سه Cut Point زمانی شامل روز ۴۵ ( $P = 0.001$ )، ماه سوم ( $P < 0.0001$ ) و ششم ( $P = 0.002$ ) اختلاف معنی داری با بدو ورود داشتند. اما میانگین قند ناشتای خون در روز ۴۵ بررسی، ماه سوم و ششم اختلافی با هم نداشتند. میانگین قند خون دو ساعت پس از صرف غذای بیماران، در بدو ورود برابر  $276.6$  mg/dl بود که طی ۱/۵ ماه پس از آغاز درمان به  $217.0$  mg/dl کاهش یافته است. این کاهش در ماه سوم و ششم همچنان ادامه داشته و به ترتیب به  $205.1$  و  $201.0$  میلیگرم در دسی لیتر رسید. آزمون Repeated-measured ANOVA نشان دهنده اختلاف معنی دار میانگین قند خون دو ساعت پس از صرف غذا در فواصل زمانی مورد بررسی بود ( $P < 0.0001$ ؛  $F = 17.8$ ؛  $df = 3; 40$ ). Bonferroni Post Hoc نشان داد در قیاس با ابتدای مطالعه، میانگین سطح سرمی قند خون دو ساعت پس از صرف غذا در روز ۴۵ بررسی، ماه سوم و ماه ششم کاهش معنی داری داشته است ( $P < 0.0001$ ). اما اختلافی بین سه زمان مورد پیگیری مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ) (جدول ۲). همانند قند ناشتای خون و قند دو ساعت پس از صرف غذا، میانگین درصد هموگلوبین A1C نیز طی شش ماه بررسی روندی رو به کاهش داشته است. میانگین و انحراف معیار نسبت HbA1C در ماه سوم  $8.7 \pm 1.4$  درصد بود. در قیاس با ابتدای مطالعه ( $9.0 \pm 1.3$ ) در ماه سوم، کاهشی  $0.8$  درصدی در این متغیر دیده می شود که در ماه ششم به  $0.9$ ٪ رسید (میانگین و انحراف معیار HbA1C در ماه ششم  $8.1 \pm 1.5$  درصد). آزمون Repeated-measured ANOVA ( $P < 0.0001$ ؛  $F = 7.06$ ؛  $df = 3; 40$ ) و Post Hoc آن نشان دهنده کاهش معنی داری در میانگین نسبت HbA1C طی سه ماه اول پیگیری و ماه ششم بود ( $P < 0.0001$ ) (جدول ۳).

گلی بن گلامید (قبل از صبحانه) و متفورمین همراه صبحانه مصرف گردید. شایان ذکر است افراد ارزیابی کننده فاکتورهای تن سنجی، فشار خون و تست های آزمایشگاهی از اهداف مطالعه آگاهی نداشتند.

در فواصل زمانی ۱/۵، ۳ و ۶ ماه پس از اولین مراجعه، میزان قند خون ناشتا و دو ساعت پس از صرف غذا مورد ارزیابی قرار گرفت. پیگیری نسبت هموگلوبین A1C و سطح لیپیدهای نیز در ماه های سوم و ششم انجام گرفت. شایان ذکر است سطح کراتینین، وزن، اندازه دور شکم و فشار خون بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه ارزیابی شد.

حداقل نمونه مورد نیاز در پژوهش حاضر با در نظر گرفتن اختلاف میانگینی برابر  $24.8$  mg/dl در سطح سرمی قند ناشتای خون، و انحراف معیارهای  $42.4$  mg/dl و  $48.8$ ؛ با در نظر گرفتن  $\alpha = 0.05$  و قدرت  $0.90$  ( $\beta = 0.1$ ) حجم نمونه ها برابر ۴۱ بیمار برای انجام مطالعه حاضر کافی به نظر می رسد که در نهایت ۷۴ بیمار وارد مطالعه گردیدند. همه بیماران فرم رضایت در مطالعه رابه دق مطالعه و آنرا تکمیل نمودند. در هر بخشی که بیمار یا همراه وی سوالی در خصوص مطالعه داشت محقق به آنها پاسخ می داد. آنالیزهای آماری: داده ها توسط برنامه آماری Stata 11.0 آنالیز شدند. متغیرهای مورد بررسی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار با محدوده اطمینان ۹۵٪ بیان گردید. از آزمون Repeated-measured ANOVA و آزمون تعقیبی بونفرونی برای بررسی تغییرات زمانی قند ناشتای خون و دو ساعت پس از صرف غذا، کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL، LDL و سطح هموگلوبین A1C استفاده گردید. آزمون t جفت شده نیز برای بررسی فاکتورهای تن سنجی، کراتینین و فشار خون استفاده گردید. شایان ذکر است سطح سرمی قند ناشتا و دو ساعت پس از صرف غذای خون به عنوان پیامد اولیه و سطح هموگلوبین A1C، لیپیدهای سرمی، وضعیت فاکتورهای تن سنجی و فشار خون به عنوان پیامد نهایی در نظر گرفته شد.  $P < 0.05$  نیز به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در مطالعه حاضر ۷۴ بیمار وارد پژوهش شده و داروی بروموکریپتین برای آنها تجویز گردید. ۲۱ بیمار پس از دریافت دارو دچار عوارض بروموکریپتین شدند. عوارض مشاهده شده در مطالعه حاضر شامل ۴ مورد گیجی (dizziness)، ۱۶ مورد تهوع و سردرد و یک مورد هیپوگلیسمی بود. از این ۲۱ بیمار، ۱۰ بیمار انصراف داده ولی ۱۱ بیمار تا انتهای مطالعه مصرف دارو را ادامه دادند که پس از پیگیری ۶ ماهه هیچ عارضه ای مشاهده نشد. از ۶۴ بیمار مورد مطالعه ۶ بیمار در ۱/۵ ماه و ۱۵ بیمار در ماه سوم از مطالعه انصراف دادند. لذا پیگیری ماه سوم در مطالعه حاضر روی ۵۸ بیمار و در ماه ششم روی ۴۳ بیمار انجام پذیرفت. میانگین و انحراف معیار سنی این افراد برابر  $55.0 \pm 7.2$  سال می باشد که ۴۵ ( $70.3$ ٪) نفر از آنان زن بودند. میانگین و انحراف

جدول ۲: تغییرات میانگین (انحراف معیار) قند خون، هموگلوبین A1C و پروفایل لیپیدی سرم در پاسخ به تجویز بروموکریپتین

| P       | ماه ششم      | ماه سوم      | روز ۴۵       | بلو ورود     | شاخص بیوشیمیایی خون               |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------------|
| <۰/۰۰۰۱ | ۱۵۹/۵ (۴۸/۸) | ۱۴۸/۹ (۴۴/۵) | ۱۵۵/۵ (۴۰/۸) | ۱۸۴/۳ (۴۲/۴) | قند ناشتای خون (mg/dl)            |
| <۰/۰۰۰۱ | ۲۰۱/۰ (۶۸/۰) | ۲۰۵/۱ (۶۰/۵) | ۲۱۷/۰ (۵۸/۱) | ۲۷۶/۶ (۶۶/۳) | قند دو ساعت پس از صرف غذا (mg/dl) |
| <۰/۰۰۰۱ | ۸/۱ (۱/۵)    | ۸/۲ (۱/۴)    | -----        | ۹/۰ (۱/۳)    | هموگلوبین A1C (%)                 |
| ۰/۵۲    | ۱۶۷/۸ (۳۶/۸) | ۱۶۹/۰ (۳۹/۰) | -----        | ۱۷۱/۹ (۴۲/۳) | کلسترول تام (mg/dl)               |
| ۰/۹۲    | ۱۷۸/۲ (۸۷/۲) | ۱۷۸/۱ (۸۰/۲) | -----        | ۱۸۲/۴ (۸۲/۴) | تری گلیسرید (mg/dl)               |
| ۰/۱۳    | ۴۶/۷ (۱۰/۰)  | ۴۶/۴ (۹/۰)   | -----        | ۴۵/۸ (۹/۳)   | HDL (mg/dl)                       |
| ۰/۹۱    | ۸۵/۳ (۳۰/۴)  | ۸۶/۵ (۳۵/۳)  | -----        | ۹۰/۱ (۳۲/۴)  | LDL (mg/dl)                       |

جدول ۳: بررسی وضعیت متغیرهای مرتبط با دیابت در ابتدا و انتهای مطالعه

| P      | پس از ۶ ماه  |         | ابتدای مطالعه |         | متغیر                    |
|--------|--------------|---------|---------------|---------|--------------------------|
|        | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار  | میانگین |                          |
| ۰/۰۲*  | ۱۳/۶         | ۷۷/۴    | ۱۳/۵          | ۷۸/۷    | وزن (kg)                 |
| ۰/۰۰۶* | ۹/۴          | ۱۰۶/۴   | ۹/۰           | ۱۰۷/۸   | اندازه دور شکم (cm)      |
| ۰/۱۶   | ۱۳/۱         | ۱۲۶/۲   | ۱۹/۰          | ۱۲۹/۶   | فشارخون سیستولیک (mmHg)  |
| ۰/۲۷   | ۷/۱          | ۷۶/۹    | ۹/۲           | ۷۸/۱    | فشارخون دیاستولیک (mmHg) |
| ۰/۰۰۲* | ۰/۱۴         | ۰/۸۸    | ۰/۰۲          | ۰/۹۴    | کراتینین (mg/dl)         |

\* اختلاف معنی دار با ابتدای مطالعه بر اساس آزمون t جفت شده (Paired t-test).

داروهای کاهنده قند خون و یا انسولین اضافی می‌گردد باعث کاهش هموگلوبین A1C بین ۰/۱-۰/۶ درصد می‌گردد (۱۸). این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر نیز تطابق داشته با این تفاوت که میزان کاهش هموگلوبین A1C در پژوهش حاضر ۰/۹٪ بود. امین الرعایا و همکاران نیز نشان دادند بروموکریپتین باعث کاهش قند خون و هموگلوبین A1C بیماران دیابتی نوع دو چاق می‌شود و این دارو می‌تواند به عنوان درمان کمکی و یا به عنوان مونوتراپی در آنهایی که قند خونشان کمی بالاتر از طبیعی است به کار رود (۱۹). Garber و همکاران نیز در مطالعه مروری خود نشان دادند بروموکریپتین سریع رهش یک عامل هیپوگلیسمیک خوراکی با یک مکانیسم جدید است که فعالیت دوپامینرژیک صبحگاهی را در سیستم اعصاب مرکزی ارتقا داده و نتیجه آن بهبود حساسیت به انسولین و کاهش تولید گلوکز توسط کبد می‌گردد. درمان مکمل توسط بروموکریپتین سریع رهش در محدوده دوزی ۴/۸-۱/۶ میلی‌گرم در روز باعث کاهش متوسط در هموگلوبین A1C (۰/۶۹٪) می‌گردد (۲۰). Ahmad و همکاران نیز در مطالعه مروری خود با هدف به روز رسانی درمان دارویی برای دیابت نوع ۲ بیان داشتند که بروموکریپتین امروزه در آمریکا به عنوان یک عامل ضد هیپرگلیسمی تجویز می‌گردد و به عنوان یک مکمل در کنار تغذیه و ورزش قادر است تا کنترل گلیسمیک را در بزرگسالان دیابتی بهبود بخشد (۲۱). Michael و همکاران در مرور سیستماتیک خود بر روی ۴ مطالعه‌ی بزرگ نشان دادند بروموکریپتین یک داروی قابل قبول برای بیماران دیابتی می‌باشد و بطور متوسط در کنترل گلیسمیک موثر است. یافته‌های این محققین نشان می‌دهد که بهترین اثربخشی این دارو در مراحل اولیه بیماری بوده و قابل استفاده با دیگر داروهای کنترل‌کننده دیابت مثل متفورمین، تیاوولیدیندیونها و آگونیست‌های GLP-1 می‌باشد (۲۲). تمامی یافته‌های این مطالعات با نتایج حاصل از پژوهش حاضر در خصوص کاهش قند ناشتای خون، قند دو ساعته و هموگلوبین A1C همخوانی دارد. اما در خصوص

اما تجویز بروموکریپتین نتوانست هیچ تغییری معنی‌داری در میانگین سطح سرمی کلسترول تام ( $F=0/15$ ;  $P=0/52$ ;  $df=3;40$ )، تری‌گلیسرید ( $F=0/92$ ;  $P=0/05$ ;  $F=0/40$ ;  $df=3;40$ )، LDL ( $P=0/91$ )، HDL ( $F=0/31$ ;  $df=3;40$ ;  $F=0/13$ ;  $P=0/13$ ) و ( $F=0/13$ ;  $P=0/13$ ) ایجاد کند. بر اساس جدول ۳ میانگین وزن بیماران ( $F=0/02$ ;  $P=0/02$ ;  $df=63$ ;  $t=2/4$ )، اندازه دور شکم ( $F=0/06$ ;  $P=0/06$ ;  $df=63$ ;  $t=2/8$ )، و سطح کراتینین ( $F=0/02$ ;  $P=0/02$ ;  $df=63$ ;  $t=3/3$ ) خون در ابتدا و انتهای مطالعه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری داشتند. میانگین وزن بیماران در طول ۶ ماه پیگیری از ۷۸/۷ کیلوگرم به ۷۷/۴ کیلوگرم کاهش یافت که اثر مطلوبی است که توسط بروموکریپتین القاء می‌گردد. متعاقب کاهش وزن بیماران، میانگین اندازه دور شکم نیز از ۱۰۷/۸ سانتی متر به ۱۰۶/۴ سانتی متر کاهش یافت. میانگین سطح کراتینین سرمی نیز همچون دو فاکتور قبلی کاهش معنی‌داری را نشان داد (۰/۹۴ به ۰/۸۸ میلی‌گرم در دسی لیتر کاهش یافت). اما میانگین سطح فشارخون سیستولیک ( $F=0/16$ ;  $P=0/16$ ;  $df=63$ ;  $t=1/4$ ) و دیاستولیک ( $F=0/27$ ;  $P=0/27$ ;  $df=63$ ;  $t=1/1$ ) در انتهای مطالعه اختلافی با ابتدای مطالعه نداشت.

## بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بروموکریپتین به عنوان یک درمان همزمان با دیگر داروهای ضد دیابتی (Concomitant therapy) باعث کاهش موثر میانگین قند ناشتای خون، قند دو ساعت پس از صرف غذا، هموگلوبین A1C، وزن، اندازه دور شکم و کراتینین سرمی می‌گردد. از سوی دیگر این دارو روی پروفایل لیپیدی و فشارخون بیماران دیابتی اثر سودبخش یا مضری ندارد. مطالعات حیوانی و انسانی متعددی در دسترس هستند که بیان می‌دارند بروموکریپتین باعث بهبود کنترل قند بیماران می‌باشد. البته شواهد کلینیکی در دسترس محدود بوده و اغلب مطالعات، کوتاه مدت و با حجم نمونه پایین می‌باشند. این مطالعات نشان می‌دهند هنگامی که بروموکریپتین به دیگر

دوایمینی مانند داروهای نورولپتیک یا متوکلوپرامید ممکن است اثربخشی بروموکریپتین یا این داروها را از بین ببرد. مطالعه حاضر محدودیت‌هایی نیز در برداشت. یکی از این محدودیت‌ها عدم وجود یک گروه دارونما بود. در صورت وجود این گروه امکان مقایسات دقیق‌تر وجود داشت. اما به دلیل ملاحظات اخلاقی نمی‌توان یک گروه از بیماران دیابتی نوع ۲ با کنترل نامطلوب را بدون مداخله درمانی پیگیری نمود. لذا در پژوهش حاضر امکان گنجاندن گروه پلاسبو وجود نداشت. از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم مراجعه مجدد ۲۱ بیماران به کلینیک دیابت پس از ۶ ماه بود. با این وجود در پایان مطالعه ۴۳ بیمار همچنان در پژوهش حضور داشتند که از حداقل نمونه مورد نیاز (۴۱ بیمار) بیشتر است. با این وجود محققین این پژوهش اقدام به انجام Missing Analysis نمودند. بر اساس این آنالیزها اختلاف معنی‌داری بین فاکتورهای دموگرافیک و پایه و در پیگیری سه ماهه بیماران حذف شده با نمونه‌های حاضر در پایان مطالعه وجود نداشت. لذا پژوهشگران این مطالعه بر این باورند از آنجا که اختلاف معنی‌داری در این متغیرها بین افراد حذف شده از مطالعه با بیمارانی که تا انتهای پژوهش حضور داشتند وجود نداشت لذا به احتمال زیاد حذف این بیماران تاثیری بر نتایج کلی مطالعه ندارد.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بروموکریپتین به عنوان یک درمان همزمان با دیگر داروها (Concomitant therapy) باعث کاهش موثر قند ناشتای خون، قند دو ساعت پس از صرف غذا، هموگلوبین A1C، وزن، اندازة دور شکم و کراتینین سرمی می‌گردد. از سوی دیگر این دارو روی پروفایل لیپیدی و فشار خون بیماران دیابتی اثر مفید یا مضر ندارد. مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داد استفاده از بروموکریپتین باعث کاهش معنی‌دار کراتینین سرمی می‌گردد که برای تایید این یافته نیاز به پژوهش‌های بیشتر می‌باشد. دیابت ملیتوس یک سندرم متابولیک مزمن است که ارگان‌های مختلفی از بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهد و باعث بروز عوارض متعددی می‌گردد و پس از مدتی داروهای مرسوم نیز کنترل قابل قبولی روی آن نداشته و نیاز به تغییر دارو در اغلب موارد اتفاق می‌افتد. لذا نیاز به یک عامل ضد دیابتی با حداقل عوارض جانبی و تحمل مناسب می‌باشد که مکانیسم عمل متفاوتی از داروهای کنونی داشته باشد. عوامل قدیمی مورد استفاده در درمان دیابت خطر هیپوگلیسمی، اسیدوز لاکتیک و افزایش وزن را بیشتر می‌کند. به علاوه در درمان‌های طولانی مدت اثربخشی آنها به دلیل نارسایی پیشرونده سلول‌های بتا کاهش می‌یابد (۳۰-۲۹ و ۱۷). بنابراین نیاز به استفاده از درمان جدیدتر می‌باشد. در مطالعه حاضر بروموکریپتین به عنوان یک عامل ضد دیابتی جدید، باعث دستیابی به کنترل گلیسمیک بهتر گشته است. لذا پیشنهاد می‌شود از این دارو به عنوان یک درمان همزمان، در کنار دیگر داروها برای بیماران دیابتی با کنترل نامطلوب استفاده گردد.

لیپیدهای سرمی نتایج متناقض می‌باشد. برخی از مطالعات نقش کاهنده لیپیدهای سرمی برای بروموکریپتین قائل هستند (۲۴-۲۳ و ۱۳) و برخی دیگر نقشی در این زمینه برای این داروی قائل نیستند (۲۰). بنابراین در خصوص اثر بروموکریپتین روی پروفایل لیپیدی نیاز به پژوهش‌های بیشتری است. قسمتی از این تناقضات ناشی از نوع بروموکریپتین مورد استفاده و زمان تجویز آن است. در بیشتر این پژوهش‌ها از بروموکریپتین سریع رهش با دوز صبحگاهی استفاده شده است در حالی که در مطالعه حاضر از بروموکریپتین مسیلات ۲/۵mg صبح و شب استفاده شده است. با این وجود، بروموکریپتین فارغ از نوع آن و زمان تجویز آن اثرات چشمگیری در کاهش قند خون ناشتا، قند دو ساعت پس از صرف غذا و هموگلوبین A1C دارد. شایان ذکر است نوع بروموکریپتین و دوز آن مورد استفاده در پژوهش حاضر نسبت به دیگر مطالعات مشابه کارایی بهتری در کاهش قند خون دارد به گونه‌ای که میانگین قند ناشتای خون ۳۵/۴mg/dl، قند خون دو ساعته ۷۵/۶ mg/dl و هموگلوبین A1C ۰/۹٪ کاهش یافت. علاوه بر اثرات سودمند بروموکریپتین در کنترل دیابت، عوارض ناشی از این دارو نیز کمتر از سایر داروها بوده و بیمار به راحتی آن را تحمل می‌کند. بروموکریپتین حداقل خطر هیپوگلیسمی را در بیماران داشته و عوارض جانبی بارزی روی وزن، سطح تری‌گلیسیرید، اسیدهای چرب آزاد یا فشار خون ندارد. از طرفی به دلیل اثرات مفید قلبی-عروقی بروموکریپتین در درمان دیابت نوع ۲، این دارو ممکن است در بیماران دیابتی که دارای سابقه بیماری قلبی-عروقی نیز هستند مفید واقع گردد (۲۵ و ۲۰). حتی برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند از بروموکریپتین به عنوان خط اول درمان دیابت استفاده شود زیرا این دارو علاوه بر اثرات مثبت در کاهش قند خون باعث می‌گردد تا عوارض قلبی-عروقی در مصرف‌کنندگان آن کاهش یابد (۲۵ و ۹). با این وجود دانش ما در خصوص اثربخشی، کارایی و ایمنی بروموکریپتین محدود می‌باشد لذا نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌گردد. در کنار اثرات سودمند بروموکریپتین، این دارو در دیابت نوع ۱، حملات سنکوپ و سایکوز منع مصرف دارد. این دارو ممکن است باعث افت فشار خون در بیماران مبتلا به میگرن گردد و تولید شیر را در زنان شیرده مهار می‌کند. این دارو در بیمارانی که به بروموکریپتین یا داروهای ارگوت حساسیت دارند نیز نبایستی استفاده شود (۲۶). از آنجایی که این دارو به ویژه در آغاز درمان یا افزایش تدریجی دوز باعث هیپوتانسیون ارتواستاتیک و سنکوپ می‌گردد، بنابراین پیشنهاد می‌شود در بیماران دریافت‌کننده داروهای ضد فشار خون، با احتیاط استفاده گردد. این دارو با داروهای دیگری که توسط مسیر متابولیسمی CYP4A (سیتوکروم P450) متابولیزه می‌شود بایستی با احتیاط استفاده گردد (۲۷ و ۲۸). از طرفی ویژگی اتصالی بروموکریپتین به پروتئین‌های پلاسما ممکن است باعث افزایش غلظت آزاد داروهای گردد که به جایگاه مشابهی متصل می‌شوند و نتیجه آن تغییر اثربخشی و خطر بروز عوارض جانبی این دارو باشد (۲۶) و استفاده همزمان این دارو با آنتاگونیست‌های رسپتور

## References

1. Yoon K-H, Lee J-H, Kim J-W, Cho JH, Choi Y-H, Ko S-H, et.al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; **368**(9548): 1681-1688.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; **94**(3): 311-321.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; **27**(5): 1047-1053.
4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet* 2005; **366**(9498): 1719-1724.
5. Home C. Increasing Prevalence of Diagnosed Diabetes-United States and Puerto Rico, 1995-2010. *Morb Mortal Wkly Rep* 2012; **61**(45): 918-921.
6. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; **93**: S2-S8.
7. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004; **44**(4): 397-405.
8. Southern L, Cincotta A, Meier A, Bidner T, Watkins K. Bromocriptine-induced reduction of body fat in pigs. *J Anim Sci* 1990; **68**(4): 931-936.
9. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, et.al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23**(8): 1154-1161.
10. Cincotta AH, Schiller BC, Meier AH. Bromocriptine inhibits the seasonally occurring obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, and impaired glucose tolerance in the Syrian hamster, *Mesocricetus auratus*. *Metabolism* 1991; **40**(6): 639-644.
11. Holt R, Barnett A, Bailey C. Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes Obes Metab* 2010; **12**(12): 1048-1057.
12. Moller N, Jørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009; **30**(2): 152-177.
13. Cincotta AH, Meier AH. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care* 1996; **19**(6): 667-670.
14. Gibson C, Karmally W, McMahan D, Wardlaw S, Korner J. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**(4): 335-340.
15. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, et.al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care* 1997; **20**(11): 1697-1701.
16. Via MA, Chandra H, Araki T, Potenza MV, Skamagas M. Bromocriptine approved as the first medication to target dopamine activity to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metabol Syndr* 2010; **3**: 43-47.
17. Svacina S. Treatment of obese diabetics. *Adv Exp Med Biol* 2012; **771**: 459-464.
18. Shivaprasad C, Kalra S. Bromocriptine in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; **15** Suppl 1: 17-24.
19. Aminorroaya A, Janghorbani M, Ramezani M, Haghghi S, Amini M. Does bromocriptine improve glycemic control of obese type-2 diabetics? *Horm Res Paediatr* 2004; **62**(2): 55-59.
20. Garber AJ, Blonde L, Bloomgarden ZT, Handelsman Y, Dagogo-Jack S. The Role of Bromocriptine-QR in the Management of Type 2 Diabetes Expert Panel Recommendations. *Endocr Pract* 2013; **8**: 1-22.
21. Ahmed SS, Ali MZ, Laila TR, Begum HA, Ali TMM. Update on Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes. *KYAMC Journal* 2013; **3**(1): 250-361.
22. Via MA, Chandra H, Araki T, Potenza MV, Skamagas M. Bromocriptine approved as the first medication to target dopamine activity to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metabol Syndr Obes* 2010; **3**: 34-43.
23. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, et.al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care* 1997; **20**(11): 1697-1701.
24. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**(4): 789-794.
25. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Ruddy D, Ma ZJ, et.al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2010; **33**(7): 1503-1508.

26. Kerr JL, Timpe EM, Petkewicz KA. Bromocriptine mesylate for glycemic management in type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2010; **44**(11): 1777-1785.
27. Shivaprasad C, Kalra S. Bromocriptine in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; **15**Suppl1: S17-S24.
28. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Kumar S. Dopamine: The forgotten felon in type 2 diabetes. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011; **5**(1): 61-65.
29. Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Adv Exp Med Biol* 2012; **771**: 42-50.
30. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27**(1): 155-161.