

بررسی کارایی و ایمنی تجویز ملاتونین بر تغییرات پروفایل لیپید در بیماران دیابت نوع ۲

دکتر امیر فرخیان^۱، دکتر مریم توحیدی^۲، دکتر مهتاب نیرومند^۳، دکتر نوشین سادات آهنچی^۴، دکتر داوود خلیلی^۵،
آرش درخشی^۱، دکتر علی پیرصالحی^۶، دکتر فرزاد حدائق^۷، دکتر محمد عباسی‌نظری^۸

۱) گروه داروسازی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۲) مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۳) گروه داخلی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۴) گروه داخلی، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۵) نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، خیابان حضرت ولیعصر (عج)، تقاطع بزرگراه نیایش، پردیس نیایش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده‌ی داروسازی، گروه داروسازی بالینی، صندوق پستی: ۱۹۹۱۹۵۳۲۸۱، دکتر محمد عباسی‌نظری: e-mail: m_abbasi@sbm.ac.ir

چکیده

مقدمه: ملاتونین به عنوان یک مکمل و بدون نیاز به تجویز پزشک، به طور وسیعی جهت درمان اختلالات خواب در بسیاری از کشورها بکار می‌رود. گزارش‌هایی از کاهش جذب گوارشی کلسترول، افزایش اکسیداسیون و کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد، با مصرف ملاتونین ذکر شده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر ملاتونین بر تغییرات پروفایل لیپید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد. مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور تصادفی شده است. بیماران با تشخیص بیماری دیابت نوع ۲ وارد مطالعه شدند. آزمودنی‌ها به مدت حداقل ۸ هفته تحت درمان با قرص ملاتونین، به مقدار ۶ میلی‌گرم در روز، یا دارونما قرار گرفتند. مقادیر کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین پر چگالی (HDL) و لیپوپروتئین کم چگالی (LDL)، هم‌چنین غلظت خونی ملاتونین، در ابتدا و انتهای مطالعه ارزیابی گردید. یافته‌ها: خصوصیات دموگرافیک، پروفایل لیپید و داروهای مصرفی بیماران در ابتدای مطالعه در دو گروه شبیه هم بود، به جز مصرف داروی متفورمین (۱۰۰٪ در برابر ۸۶/۱٪، $P=0/02$). در انتهای مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری در سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و HDL دو گروه مشاهده نشد (۰/۶۶، ۰/۲۱، ۰/۸۱، $P=0/26$). عارضه‌ی جانبی وخیمی در بیماران مشاهده نگردید. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، مصرف خوراکی ملاتونین با مقدار مصرف ۶ میلی‌گرم بصورت شبانه، تغییراتی بر پروفایل لیپید بیماران دیابت نوع ۲ ندارد.

واژگان کلیدی: ملاتونین، پروفایل لیپید، دیابت نوع ۲، مکمل غذایی، سطح ملاتونین

دریافت مقاله: ۹۸/۱۱/۲۷ - دریافت اصلاحیه: ۹۹/۷/۳۰ - پذیرش مقاله: ۹۹/۸/۲۸

مقدمه

مانند بی‌خوابی ناشی از مسافرت طولانی با هواپیماⁱ یا کار نوبتی و هم‌چنین نشانگان تأخیر در شروع خوابⁱⁱ، بطور گسترده در دنیا مورد مصرف قرار می‌گیرد.^۲ تحقیقات وسیع نشان داده که ملاتونین دارای نقش‌های متنوع مانند اثرات ضدالتهابی، ضداکسیدانی، ضد سرطانی و تعدیل‌کننده‌ی

ملاتونین با نام شیمیایی N-استیل ۵ متوکسی تریپتامین، اولین بار در سال ۱۹۵۸ در غده‌ی پینه‌آل گاو کشف و تا مدت‌ها تنها به عنوان یک هورمون دخیل در تنظیم چرخه‌ی شبانه روزی بدن مطرح بود.^۱ بیش از دو دهه است که ملاتونین به عنوان یک مکمل جهت درمان اختلالات خواب

i - Jet Lag

ii - Delayed Sleep Phase Disorder (DSPD)

سیستم ایمنی نیز می‌باشد و از آنجا که ترکیب نسبتاً بدون عارضه‌ای است، می‌تواند به سهولت به عنوان یک درمان کمکی در موارد عیدیه‌ای مورد استفاده قرار گیرد.^۱ سلامت مصرف ملاتونین حتی در دوزهای فارماکولوژیک در مطالعات متعددی گزارش گردیده است.^{۲،۴}

یکی از موارد مورد بررسی، تأثیر مثبت ملاتونین در بهبود پروفایل لیپید بوده، که مکانیزم‌های متعددی جهت این مسأله در منابع ذکر شده است. در یک مطالعه‌ی حیوانی گزارش شد، که تجویز ملاتونین می‌تواند سبب کاهش جذب کلسترول از روده و در نهایت کاهش سطوح خونی کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین پر چگالی (HDL) و لیپوپروتئین کم چگالی (LDL) گردد.^۵ اثرات مستقیم ملاتونین بر گیرنده‌های LDL نیز از دیگر مکانیزم‌های احتمالی موثر در کاهش LDL برشمرده شده است.^۶ در مطالعات جداگانه‌ای کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد^۷ و تقویت گلوکوتاتیون پراکسیداز بواسطه‌ی اثرات ضداکسیدانی ملاتونین که نهایتاً سبب کاهش اکسیداسیون LDL می‌گردد^۸ به عنوان مکانیزم‌های مطرح در کاهش لیپید بیان گردیده‌اند.

چندین مطالعه‌ی انسانی نیز به بررسی تأثیر تجویز ملاتونین بر پروفایل لیپید پرداخته‌اند که البته در اکثر آن‌ها تأثیر بر لیپید به عنوان پیامد فرعی مطالعه مطرح بوده است. از اولین مطالعات می‌توان به مطالعه‌ی تامورا^۹ و همکاران در ده زن اشاره کرد که گزارش دادند تجویز ۱ میلی‌گرم در روز ملاتونین، بعد از یک ماه، سبب افزایش سطوح LDL می‌گردد.^۹ در مطالعه‌ی دیگری که بصورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور انجام گرفته، تأثیرات تجویز ملاتونین با دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز بر شاخص‌های متابولیک ۶۰ فرد دیابتی مبتلا به بیماری کرونر قلب بررسی شده است و نهایتاً گزارش شده که ملاتونین سبب افزایش قابل توجه HDL در مقایسه با دارونما می‌گردد (P=۰/۰۴).^{۱۰}

یکی از مشکلات افراد مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ اختلالات لیپیدی است. مقاومت به انسولین بیماران دیابتی در متابولیسم تری‌گلیسرید، HDL و VLDL موثر است. مکانیزم اینکه چرا مقاومت به انسولین سبب اختلال لیپیدی می‌گردد، پیچیده است ولی به هر حال بیماران با اضافه وزن مبتلا به دیابت نوع ۲، معمولاً دچار افزایش سطوح تری‌گلیسرید و

کاهش HDL می‌باشند.^{۱۱} در اهمیت مدیریت درمان لیپیدها در بیماران مبتلا به دیابت تأکیدات زیادی وجود دارد. به عنوان مثال بر اساس توصیه گایدلاین انجمن امریکایی دیابت ۲۰۲۰ (ADA2020) در همه بیماران دیابتی ۴۰ تا ۷۵ ساله حتی بدون وجود مشکلات اترواسکروتیک، مصرف استاتین‌ها بصورت (با دوز متوسط^{iv}) توصیه شده است. همین گایدلاین توصیه به کاهش دوز و یا تغییر خانواده استاتین در صورت بروز عوارض جانبی و یا عدم تحمل توسط بیمار را نیز توصیه نموده است.^{۱۲} از آنجا که بر اساس مطالعات محدود نقش مثبت ملاتونین در بهبود پروفایل لیپید گزارش شده است؛ هدف از انجام مطالعه‌ی فعلی بررسی تأثیر تجویز ملاتونین خوراکی بر تغییرات سطوح لیپید (کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و HDL) بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با دارونما می‌باشد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعه‌ی مداخله‌ای^v و نوع کارآزمایی بالینی دو سویه کور تصادفی شده^{vi} بود، که با هدف بررسی تأثیر تجویز ۶ میلی‌گرم در روز ملاتونین خوراکی در مقایسه با دارونما جهت تأثیر بر پروفایل لیپید بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گردید. مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق در پژوهش پژوهشکده‌ی غدد با شماره‌ی IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1396.424 مورد پذیرش قرار گرفت و نیز با شماره‌ی IRCT.20121021011192N4 در پایگاه کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت و تأیید گردید.

افراد واجد معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از افراد بالای ۱۸ سال که بر اساس دستورالعمل تشخیص و درمان انجمن دیابت آمریکا (ADA) ویرایش سال ۲۰۱۸، مبتلا به دیابت نوع ۲ بوده و به یک درمانگاه بیمارستان آموزشی یا مطب خصوصی فوق تخصص غدد مراجعه کرده بودند. بیماران در صورت وجود هریک از ملاک‌های زیر: بارداری، شیردهی، سابقه‌ی حساسیت به ملاتونین، کار نوبتی، مصرف ملاتونین، اعتیاد به الکل یا مواد مخدر، سابقه‌ی تشنج یا وجود بیماری صرع، مصرف همزمان داروی فلوکسامین یا نیفدیپین، وجود نارسایی کلیوی یا

iv- Moderate Intensity

v- Interventional

vi- Randomized Double Blind Clinical Trial

i- High Density Lipoprotein

ii- Low Density Lipoprotein

iii- Tamura

عدد قبل از خواب آغاز و حدود ۲/۵ ماه بعد جهت پیگیری مراجعه نمایند. نمونه خون‌های اولیه و پیگیری بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه بین ساعت ۸ الی ۹:۳۰ صبح گرفته می‌شد. نمونه‌های مورد نیاز برای سنجش هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) در لوله‌های K2EDTA و برای سایر آزمایش‌ها در لوله‌های فاقد ماده‌ی ضد انعقاد جمع‌آوری شد. در طول مطالعه و تا زمان مراجعه‌ی مجدد، از طریق تماس تلفنی، حداقل دو نوبت با بیماران صحبت شد تا از پذیرش مصرف دارو یا دارونمای تجویزی ایشان، حتی‌الامکان اطمینان حاصل شود؛ و چنانچه بیمار علائمی را گزارش می‌نمود که دال بر بروز عارضه‌ی جانبی احتمالی دارو یا دارونما باشد، مصرف آن قطع و از مطالعه خارج گردد. در نوبت دوم نیز بیماران در حالت ناشتای صبحگاهی به آزمایشگاه مراجعه و نمونه‌ی خونی دوم از ایشان اخذ گردید و بعد از انجام سانتیفریوژ، پلاسمای جدا شده تا تکمیل مراحل نمونه‌گیری در دمای ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری - شد.

پس از تکمیل جمع‌آوری نمونه‌های ۷۰ بیمار، نمونه‌های پلاسمای جداسازی شده مورد آنالیز قرار گرفتند و مقادیر کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و HDL در آن‌ها تعیین گردید. جهت تعیین مقدار از روش رنگ سنجی آنزیمی، با استفاده از کیت‌های تجاری مرتبط (محصول شرکت پارس آزمون، ایران) استفاده شد. ضریب تغییرات درون و برون آزمون به ترتیب برای کلسترول تام ۱/۵٪ و ۱/۶٪، تری-گلیسرید ۱/۳٪ و ۱/۴٪، LDL ۱/۰٪ و ۱/۲٪ و HDL ۱/۰٪ و ۱/۷٪ بوده است. حساسیت این سنجش نیز برای کلسترول تام ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و برای، تری-گلیسرید، LDL و HDL ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شد. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS-20 استفاده گردید. متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار؛ و به صورت میانه و دامنه‌ی میان چارکی؛ به ترتیب برای متغیرهای با توزیع نرمال و غیر نرمال گزارش شده‌اند. متغیرهای کیفی نیز به صورت درصد گزارش گردیده‌اند. جهت بررسی متغیرهای پایه میان دو گروه، مقایسه داده‌های کیفی با تست مربع کای و در خصوص داده‌های کمی، در صورت توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون تی مستقل و در صورت توزیع غیر نرمال از آزمون من-ویتنی استفاده گردید. جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرها از آزمون تی زوجی و جهت مقایسه میانه‌ها از آزمون

کبدی و عدم تمایل برای ورود به مطالعه و تکمیل فرم رضایت آگاهانه وارد مطالعه نمی‌گردیدند.

بیماران واجد معیارهای ورود به مطالعه با کمک نرم‌افزار اکسل بطور تصادفی و به نسبت ۱:۱ در یکی از گروه‌های دارو یا شاهد قرار می‌گرفتند. افراد گروه دارو افرادی بودند، که از آن‌ها خواسته می‌شد تا هر شب قبل از خواب مقدار ۶ میلی‌گرم قرص ملاتونین (۲ قرص ۳ میلی‌گرمی) را مصرف نمایند. از افراد گروه شاهد نیز درخواست می‌گردید که هر شب قبل از خواب ۲ قرص دارونمای ملاتونین را مصرف نمایند. کلیه‌ی پزشکان معالج و افراد پیگیر آزمایش‌های بیمار و نیز فرد تحلیل‌کننده‌ی نتایج از این که هر فرد در کدام یک از گروه‌های دارو یا دارونما قرار دارد اطلاعی نداشتند. هیچ یک از بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، پزشکان همکار مطالعه، تامین‌کنندگان دارو، جمع‌کنندگان داده‌ها، تحلیل‌گران آماری و حتی محقق اصلی از گروه‌های شاهد و آزمون اطلاعی نداشتند، تنها یکی از محققین همکار طرح که در فرآیندهای ذکر شده دخالتی نداشت از این مطلب مطلع بودند.

ملاتونین مصرف شده در این مطالعه، قرص ملاتونین ۳ میلی‌گرم ساخت شرکت Nature Made ایالات متحده‌ی آمریکا بود. به منظور تأمین و حفظ کورسازی قرص دارونما نیز توسط آزمایشگاه فارماسیوتیکس دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی به همان اندازه و رنگ تهیه شده بود. دارو و دارونما هر دو در جعبه‌های مشابه غیر قابل تشخیص، بسته‌بندی و با درج کد ۱ یا ۲ در زیر جعبه به بیماران مورد مطالعه به رایگان داده می‌شد.

پیامد اصلی مورد مطالعه، تغییر در سطح LDL کلسترول در نظر گرفته شد، که بر اساس مطالعه‌ی قبلی^{۱۳} متوسط LDL کلسترول در گروه‌های دارو و شاهد به ترتیب ۶۸ و ۵۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در نظرگیری انحراف معیار حدود ۱۶ و سطح خطای نوع اول (آلفا) ۰/۰۵ قدرت آزمون (بتا) ۸۰٪ محاسبه گردید؛ که بدین نحو حداقل حجم نمونه لازم در هر گروه ۳۳ نفر بدست آمد.

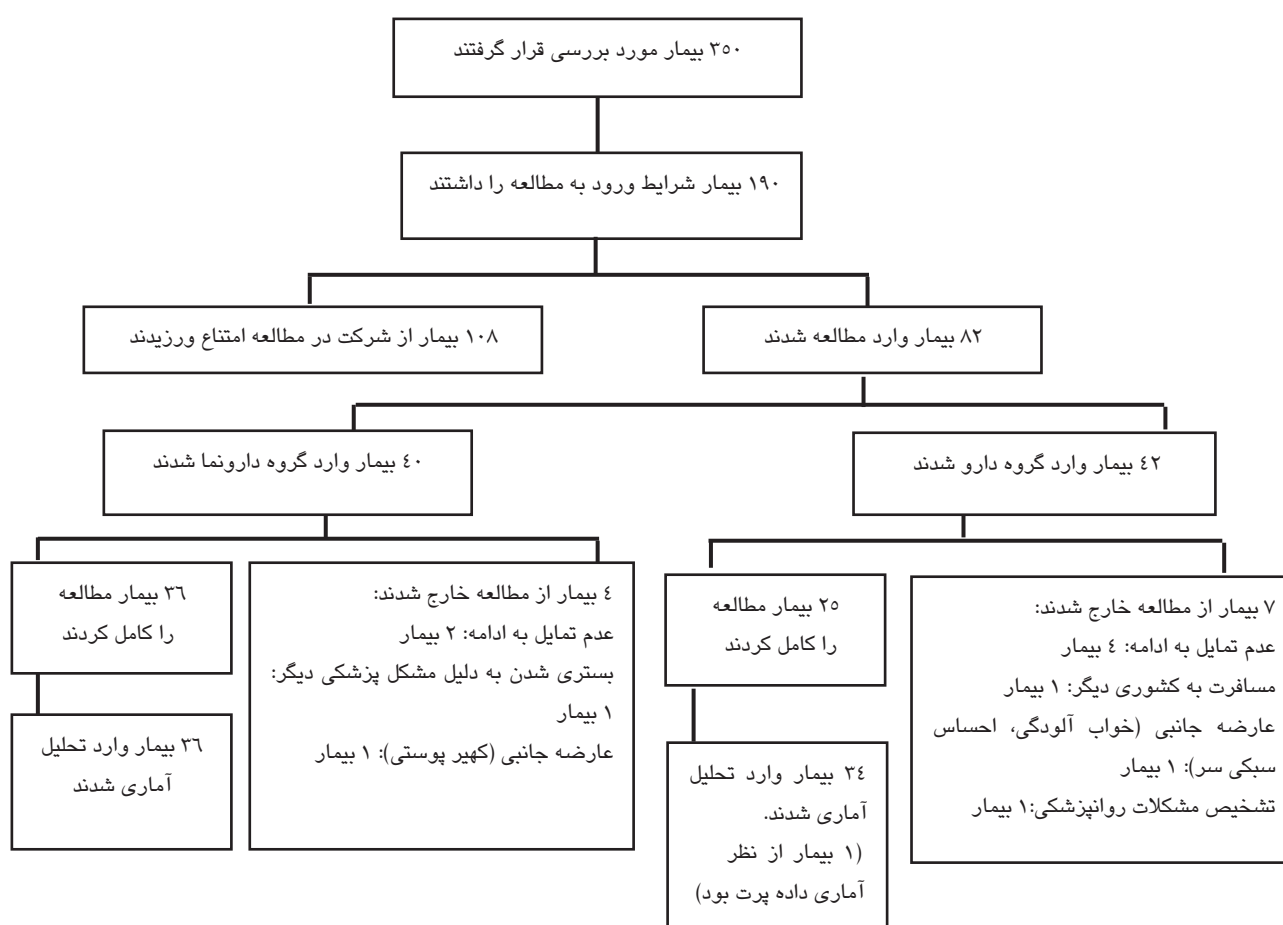
پس از انتخاب بیماران واجد شرایط، نمونه‌ی خونی اولیه از ایشان اخذ و پس از سانتیفریوژ نمودن نمونه، پلاسما جداسازی و تا زمان تکمیل همه‌ی نمونه‌ها، در فریزر ۷۰- درجه‌ی سلسیوس نگهداری می‌گردید. مشخصات کامل دموگرافیک بیماران مانند سن، جنس، سابقه‌ی ابتلا به دیابت و داروهای مصرفی اخذ و از ایشان خواسته می‌شد تا مصرف قرص‌های ملاتونین یا دارونما را بصورت هرسب ۲

ویلکاکسون بهره برده شد. تغییرات میانگین مارژینال متغیرها بر مبنای تست آنکوا که بر اساس هموگلوبین A1C، مقادیر پایه، وزن و شاخص توده‌ی بدنی اصلاح شده، گزارش شده است؛ و در مورد داده‌های غیر نرمال آزمون من-ویتنی به کار رفته است. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در یک بازه‌ی زمانی یک ساله از آبان ۱۳۹۷ الی آبان ۱۳۹۸ تعداد تقریبی ۳۵۰ بیمار دیابتی مراجعه‌کننده به دو

مرکز درمانی از نظر شرایط ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، که ۱۹۰ بیمار شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند؛ و نهایتاً ۸۲ بیمار رضایت ورود به مطالعه را اعلام نموده. در حین انجام مطالعه نیز تعداد ۱۱ بیمار از مطالعه خارج شده و در انتها ۷۱ بیمار مطالعه را تکمیل نمودند. در تصویر شماره ۱ فلوجارت مطالعه درج شده است.



تصویر ۱- فلوجارت مطالعه

خصوصیات دموگرافیک بیماران در جدول شماره ۱ درج شده است و با انجام آنالیزهای آماری مشخص شد که افراد گروه دارو و دارونما از نظر میانگین سنی، توزیع جنسیتی،

شاخص توده‌ی بدنی، طول مدت ابتلا به دیابت، غلظت پلاسمایی ملاتونین و شاخص‌های لیپیدی تفاوت معنی‌داری باهم ندارند.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک پایه‌ی بیماران مورد مطالعه

مقدار p	گروه دارونما (تعداد= ۳۶ نفر)	گروه ملاتونین (تعداد= ۳۴ نفر)	
۰/۸۳	۵۷/۶±۹/۱	۵۷/۷±۸/۵	میانگین سنی (سال)
۰/۶۴	۱۶ (% ۴۴/۴)	۱۷ (% ۵۰)	زنان (درصد)
۰/۱۳	۲۷/۶±۵/۰	۲۹/۳±۴/۵	شاخص توده‌ی بدنی
۰/۹۴	۱۱/۲±۷/۲	۱۱/۱±۷/۰	مدت ابتلای دیابت (سال)
۰/۰۴	۰/۸۹ ±۷/۰۰	۱/۴۷± ۷/۶۰	هموگلوبین A1C (%)
۰/۸۵	۳۶/۰±۱۵/۰	۳۵/۴±۱۳/۸	غلظت ملاتونین (نانوگرم در لیتر)
۰/۷۴	۱۴۶/۶±۳۱/۴	۱۴۹/۳±۳۷/۱	کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۸۷	۱۵۷/۹±۶۲/۸	۱۶۰/۵±۷۵/۱	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۷۹	۷۲/۲(۶۲/۶-۸۱/۶)	۷۲/۷(۶۲/۷-۸۵/۶)	LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۳۹	۴۲/۵±۸/۲	۴۴/۴±۱۰/۱	HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)

مقایسه داده‌های کیفی با تست مربع کای و در خصوص داده‌های کمی، در صورت توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون تی مستقل و در صورت توزیع غیر نرمال از آزمون من-ویتنی استفاده گردید. $P < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

در جدول شماره ۲ داروهای مصرفی دو گروه بیماران نمایش داده شده است و آنالیزهای آماری نشان داد که به جز تفاوت در مصرف متفورمین که در گروه دارو ۱۰۰٪ و

جدول ۲- داروهای مصرفی بیماران مورد مطالعه

مقدار p	گروه دارونما (تعداد= ۳۶ نفر)	گروه ملاتونین (تعداد= ۳۴ نفر)	
۰/۶۵	۱۴ (% ۳۸/۸)	۱۵ (% ۴۴/۱)	انسولین
۰/۰۲	۳۱ (% ۸۶/۱)	۳۴ (% ۱۰۰)	متفورمین
۰/۴۹	۱۲ (% ۳۳/۳)	۱۴ (% ۴۱/۱)	سولفونیل اوره
۰/۹۶	۱ (% ۲/۷)	۱ (% ۲/۹)	گلینایدها
-	۰ (% ۰)	۰ (% ۰)	تiazolidinediones
۰/۶۴	۱۶ (% ۴۴/۴)	۱۷ (% ۵۰)	مهارکننده‌های DPP-4
-	۰ (% ۰)	۰ (% ۰)	آنالوگ GLP-1
۰/۸	۱۸ (% ۵۰)	۱۸ (% ۵۲/۹)	مهارکننده‌های ACE یا ARBها
۰/۲۴	۳۳ (% ۹۱/۶)	۲۸ (% ۸۲/۳)	استاتین‌ها
۰/۱۵	۹ (% ۲۵)	۱۴ (% ۴۱/۱)	بتابلاکرها
۰/۸۴	۷ (% ۱۹/۴)	۶ (% ۱۷/۶)	مدرها
۰/۹۳	۴ (% ۱۱/۷)	۴ (% ۱۱/۱)	مهارکننده‌های کانال کلسیم

DPP-4 inhibitors: dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, GLP-1 rec agonists: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ACEi/ARBs: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers

مقایسه داده‌های با آزمون تی مستقل انجام شده است. $P < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

معنی‌داری میان دو گروه از نظر کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و HDL با یکدیگر در انتهای مطالعه نداشتند. البته غلظت پلاسمایی ملاتونین در بیماران گروه دارو در مقایسه

در جدول ۳ و ۴ شاخص‌های لیپیدی بیماران مورد بررسی و نیز غلظت پلاسمایی ملاتونین دو گروه بیماران نشان داده شده است. آنالیزهای آماری نشان داد که تفاوت

با بیماران گروه دارونما بیشتر بود و آنالیزهای آماری نیز معنی‌داری این تفاوت را نشان داد ($P=0/03$). همچنین آنالیزها نشان داد که غلظت ملاتونین در گروه دارو در حالت معنی‌داری این تفاوت را نشان داد ($P=0/03$). همچنین آنالیزها نشان داد که غلظت ملاتونین در گروه دارو در حالت معنی‌داری این تفاوت را نشان داد ($P=0/03$). همچنین آنالیزها نشان داد که غلظت ملاتونین در گروه دارو در حالت معنی‌داری این تفاوت را نشان داد ($P=0/03$).

جدول ۳- شاخص‌های لیپیدی و غلظت ملاتونین و هموگلوبین A1C بیماران در انتهای مطالعه

مقدار p	گروه دارونما (تعداد= ۳۶ نفر)	گروه ملاتونین (تعداد= ۳۴ نفر)	
۰/۲۶	۱۴۱/۲±۲۹/۷	۱۴۶/۵±۲۹/۶	کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۸۱	۱۵۵/۵±۷۷/۲	۱۵۹/۷±۶۹/۴	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۶۷	۶۸/۸(۵۷/۷-۷۷/۶)	۷۵/۶(۶۴/۴-۸۸/۲)	LDL کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۶۶	۴۲/۲±۱۰/۴	۴۲/۴±۷/۰	HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۰۳	۳۷/۰±۱۴/۰	۳۸/۷±۱۴/۳	غلظت ملاتونین (نانوگرم در لیتر)
۰/۵۷	۷/۰۸± ۱/۰	۷/۳۲±۰/۹	HgA1C (%)

برای متغیرهای کمی داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار برای متغیرهای با توزیع نرمال و به صورت میانه (دامنه‌ی میان چارکی) برای متغیرهای غیرنرمال گزارش شده‌اند. جهت مقایسه در صورت توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون تی مستقل و در صورت توزیع غیر نرمال از آزمون من-ویتنی استفاده گردید. $P<0/05$ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۴- مقایسه تغییرات شاخص‌های لیپیدی، غلظت ملاتونین و هموگلوبین A1C بین دو گروه بیماران در انتهای مطالعه با اصلاح اثر مقادیر پایه، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و هموگلوبین A1C

مقدار p	تغییرات با اصلاح اثر مقادیر پایه، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و HgA1C	
۰/۵۸۶		کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	-۲/۸۶۵ (۴/۱۳۵)	ملاتونین
	-۶/۰۷۶ (۴/۰۷۶)	دارونما
۰/۹۵۴		تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	-۱/۶۹۴ (۸/۸۷۷)	ملاتونین
	-۰/۹۶۴ (۸/۷۵۰)	دارونما
۰/۱۶۴		LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	۰/۶۲ (۲/۱۹۴)	ملاتونین
	-۴/۳۱۳ (۲/۱۶۲)	دارونما
۰/۵۶۷		HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	-۰/۳۰۲ (۰/۸۰۲)	ملاتونین
	-۰/۹۵۷ (۰/۷۹۰)	دارونما
۰/۳۰۰		غلظت ملاتونین (نانوگرم در لیتر)
	۶/۳۰۷ (۱/۶۲۰)	ملاتونین
	۳/۹۱۳ (۱/۵۷۳)	دارونما
۰/۹۵۰		HgA1C (%)
	-۰/۰۶۰ (۰/۱۵۶)	ملاتونین
	-۰/۰۷۵ (۰/۱۵۴)	دارونما

داده‌ها به صورت میانگین (خطای استاندارد) گزارش شده‌اند. مقایسه‌ی تغییرات میانگین متغیرها بر مبنای، آزمون آنکوا برای متغیرهای با توزیع نرمال و آزمون من-ویتنی برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال انجام شده است. $P<0/05$ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

از نظر ایمنی مصرف دارو یا دارونما خواب‌آلودگی شایع‌ترین عارضه‌ی گزارش شده در حین انجام مطالعه بود، که در هر دو گروه گزارش گردید؛ که در جدول ۵ به آن‌ها اشاره شده است. شایان ذکر است که تنها یک بیمار در گروه دارو به سبب بروز خواب‌آلودگی شدید و احساس سبکی سر آزاردهنده از مطالعه، خارج گردید.

جدول ۵- عوارض جانبی مشاهده شده حین مطالعه در دو گروه بیماران

عارضه (تعداد کل)	گروه ملاتونین (درصد) (تعداد=۴۲ نفر)	گروه دارونما (درصد) (تعداد=۴۰ نفر)
خواب آلودگی یا خواب ماندن (۷)	۲٪ (۴/۸)	۵٪ (۱۲/۵)
کاهش خواب یا بد خوابی (۳)	۲٪ (۴/۸)	۱٪ (۲/۵)
سرگیجه (۱)	۱٪ (۲/۴)	۰
افزایش بزاق (۱)	۱٪ (۲/۴)	۰
افزایش اشتها (۲)	۱٪ (۲/۴)	۱٪ (۲/۵)
کسالت و ناخوشی (۱)	۱٪ (۲/۴)	۰
افزایش دفعات ادرار (۱)	۱٪ (۲/۴)	۰
بثورات پوستی (۱)	۱٪ (۲/۴)	۰
سردرد (۱)	۱٪ (۲/۴)	۰
احساس کردن سر (۱)	۱٪ (۲/۴)	۰
درد گوارشی (۲)	۰	۲٪ (۵)
افت قند خون (۱)	۰	۱٪ (۲/۵)
کاهش ضربان قلب (۱)	۰	۱٪ (۲/۵)
خارش سر و بدن (۱)	۰	۱٪ (۲/۵)
کهیر پوستی (۱)	۰	۱٪ (۲/۵)
افزایش وزن (۱)	۰	۱٪ (۲/۵)
کم شدن دست و پا زدن در خواب (۱)	۰	۱٪ (۲/۵)

داده‌ها به صورت درصد گزارش شده است.

بحث

دیابت نوع ۲ اختلال شایعی است، که به ویژه در کشورهای غرب آسیا و حوزه‌ی خلیج فارس زیاد گزارش شده است. همراهی دیابت و اختلالات مرتبط با لیپیدها نیز شایع است.^{۱۴} داده‌های موجود در خصوص تأثیر یا عدم تأثیر تجویز ملاتونین خوراکی بر سطح لیپیدهای بدن همچنان اندک و متناقض می‌باشند. رضوان‌فر^۱ و همکاران در یک مطالعه‌ی قبل و بعد^{۱۱} تأثیر تجویز ۶ میلی‌گرم در روز ملاتونین را در ۶۴ بیمار دیابتی نوع ۲ به مدت ۱۲ هفته بررسی نمودند. آن‌ها گزارش دادند که تجویز شبانه ملاتونین خوراکی تنها سبب افزایش سطح HDL کلسترول می‌شود و تغییری در سطوح کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL تأثیری ایجاد نمی‌کند.^{۱۵} نتیجه مطالعه‌ی حاضر نیز مانند رضوان‌فر نشان داد که تجویز این دوز از ملاتونین تغییری

در سطوح لیپیدها ایجاد نمی‌کند؛ شایان ذکر است که نوع طراحی مطالعه‌ی ما از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده بود. در مطالعه‌ی حاضر شاخص‌های مختلف که می‌توانند سبب سوگیری در نتایج شوند حتی‌الامکان بین گروه دارو و دارونما یکسان بودند. میانگین سطح کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL کلسترول و HDL کلسترول در ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین از نظر داروهای احتمالی موثر بر سطح لیپیدها نیز دو گروه مورد بررسی، تفاوت معنی‌داری نداشتند و مصرف استاتین، مدر و بتابلاک (به عنوان داروهای موثر بر سطوح لیپید) در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. فقط مصرف متفورمین میان دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان داد، به نحوی که ۱۰۰٪ افراد در گروه دارو و ۸۶/۱٪ افراد گروه دارونما این دارو را مصرف می‌کردند، ولی با توجه به دیده نشدن اثرات مثبت در گروه دارو بعید بنظر می‌رسد که آثار مثبت متفورمین در کاهش لیپید^{۱۶} سبب مخدوش شدن نتایج مطالعه‌ی حاضر گردیده باشد.

i- Rezvanfar

ii - Before-after

در سال ۲۰۱۹ متآنالیزی در خصوص تأثیر ملاتونین بر شاخص‌های آنتروپومتریک و پروفایل لیپید منتشر شد که با بررسی بانک‌های معتبر پزشکی نهایتاً نتایج ۱۲ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی را وارد آنالیز نهایی نموده است.^{۱۷} این مطالعات در کشورهای آمریکا، لهستان، ایتالیا، برزیل، مکزیک، عراق و ایران انجام شده‌اند و بیماران ورودی به مطالعات نیز همگونی ندارند؛ به نحوی که مبتلایان به اسکیزوفرنی تحت درمان با داروهای آتپیکال، بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، افراد دچار سندرم متابولیک، بیماران دیابتی و غیره در این مطالعات دیده می‌شوند. این متآنالیز گزارش داده که مصرف ملاتونین خوراکی در کاهش سطح تری‌گلیسرید و LDL کلسترول موثر است. در بین این ۱۲ مطالعه تنها یک مطالعه به بررسی اثر ملاتونین خوراکی بر پروفایل لیپید در افراد دیابت نوع ۲ اختصاص دارد که توسط رایگان^۱ و همکاران انجام شده است. در مطالعه‌ی رایگان که بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دوسویه کور انجام شده است، ملاتونین با دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز (یعنی بیشتر از دوز مطالعه‌ی حاضر که ۶ میلی‌گرم در روز است) تجویز و گزارش داده شده که تنها سبب افزایش قابل توجه HDL کلسترول بعد از ۱۲ هفته مصرف می‌گردد.^{۱۸} در مطالعه‌ی ما تغییر قابل توجهی در سطح HDL کلسترول مشاهده نگردید که می‌تواند به سبب دوز کمتر مصرفی نسبت به مطالعه رایگان باشد. سایر نتایج مطالعه‌ی حاضر و مطالعه‌ی رایگان حاکی از عدم تأثیر ملاتونین خوراکی بر تغییرات سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL کلسترول می‌باشد.

از آنجایی که غلظت پلاسمایی ملاتونین بیماران پس از اتمام مطالعه نیز ارزیابی گردید و اختلاف معنی‌داری بین گروه دارو و دارونما بود ($P=0/03$) به نظر می‌رسد پذیرش مصرف دارو توسط بیماران مورد بررسی در این مطالعه اجابت گردیده است و نگرانی از نظر عدم مصرف ملاتونین و مخدوش نمودن نتایج وجود ندارد. شایان ذکر است که در هیچ‌کدام از مطالعات پیشین سنخ‌بندی سطح پلاسمایی ملاتونین انجام نگرفته است و در مطالعه ما در راستای اطمینان از

مصرف واقعی قرص‌ها در بیماران، پایش سطح پلاسمایی ملاتونین انجام گردید تا از امکان مشکوک بودن به عدم پذیرش مصرف دارو توسط افراد مورد بررسی که یکی از چالش‌های این نوع مطالعات است جلوگیری شود.^{۱۸}

در مطالعه‌ی حاضر، عارضه‌ی دارویی و خیمی که ناشی از ملاتونین یا دارونما باشد در طول مدت پژوهش مشاهده نگردید و بعبارتی مصرف ۶ میلی‌گرم در روز ملاتونین توسط بیماران به راحتی تحمل گردید. مشاهده‌ی ایمنی مصرف ملاتونین همراه است با نتایج مطالعات دیگری که از این مکمل جهت درمان موارد دیگر استفاده نموده‌اند.^{۱۹،۴} تنها یک بیمار در گروه دارو به سبب بروز خواب‌آلودگی شدید و احساس سبکی سر از مطالعه خارج گردید که بعد از قطع دارو نیز عارضه‌ی دارویی رفع گردید.

جهت تفسیر نتایج مطالعه حاضر، وجود محدودیت‌هایی بایستی در نظر گرفته شوند مثلاً: برنامه غذایی و فعالیت بدنی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه کنترل نشده بود که ممکن است بر نتایج تأثیر گذار باشد. این مطالعه با دوز ۶ میلی‌گرم روزانه انجام شده، ممکن است در صورت بالاتر بودن دوز مصرفی نتایج مداخله متفاوت باشد.

در مجموع به نظر می‌رسد استفاده از مکمل ملاتونین با دوز ۶ میلی‌گرم شب‌ها، تغییری در پروفایل لیپید بیماران دیابت نوع ۲ ایجاد نمی‌نماید. یکی از نکات قابل توجه در خصوص ملاتونین خوراکی زیست‌دستیابی اندک آن از راه گوارش است که بنا به نظر منابع میان ۹ الی ۳۳٪ می‌باشد.^{۲۰} این خصوصیت می‌تواند یکی از علل کاهش کارایی تجویز آن در مصرف گوارشی باشد. استفاده از فرمولاسیون‌های با زیست‌دستیابی بهتر مانند اشکال ملاتونین زیرزبانی و یا تزریقی جهت انجام مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری: این تحقیق در قالب طرح پژوهشی مشترک، با حمایت مالی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم و دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است، که بدین‌وسیله از همکاران این دو مرکز تقدیر و تشکر بعمل می‌آید. **تعارض منافع:** نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

i- Raygan

References

1. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, Kobylinska A, Jonge L, Tadio K, et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells* 2019; 8: 681.
2. Low TL, Choo FN, Tan SM. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia - An umbrella review. *J Psychiatr Res* 2020; 121: 10-23.
3. Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 169-75.
4. Abdi S, Abbasinazari M, Valizadegan G, Kamarei M, Panahi Y, Sarafzadeh F, et al. Does the Addition of me-

- latonin to quadruple therapy increases the eradication rate of *Helicobacter pylori*? A double-blind randomized clinical trial. *JCDR* 2018; 12: FC12-14.
5. Hussain SAR. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res* 2007; 42: 267-71.
 6. Mullerwieland D, Behnke B, Koopmann K, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol-synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 416-21.
 7. Wang Z, Ni L, Wang J, Lu C, Ren M, Han W, et al. The protective effect of melatonin on smoke-induced vascular injury in rats and humans: a randomized controlled trial. *J Pineal Res* 2016; 60: 217-27.
 8. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, Ahmed MA. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *Int J Exp Pathol* 2007; 88: 19-29.
 9. Tamura H, Nakamura Y, Narimatsu A, Yamagata Y, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels. *J Pineal Res* 2008; 45: 101-5.
 10. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Edinburgh, Scotland. Clin Nutr* 2019; 38: 191-6.
 11. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep* 2018; 18: 127.
 12. American Diabetes Association *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S111-S134. Available from: URL: <https://doi.org/10.2337/dc20-S010>
 13. Effect of bedtime melatonin consumption on diabetes control and lipid profile. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2017; 37: 74-7.
 14. Shaseb E, Tohidi M, Abbasinazari M, Khalili D, Talasaz AH, Omrani H, et al. The effect of a single dose of vitamin D on glycemic status and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients with ischemic heart disease: a randomized clinical trial. *Acta Diabetol* 2016; 53: 575-82.
 15. Rezvanfar MR, Heshmati G, Chehrei A, Haghverdi F, Rafiee F, Rezvanfar F. Effect of bedtime melatonin consumption on diabetes control and lipid profile. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2016; 37: 74-7.
 16. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050-5.
 17. Loloei S, Sepidarkish M, Heydarian A, Tahvilian N, Khazdouz M, Heshmati J, Pouraram H. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 1901-10.
 18. Abbasinazari M, Sahraee Z, Mirahmadi M. The patients' adherence and adverse drug reactions (ADRs) which are caused by *Helicobacter pylori* eradication regimens. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 462-6.
 19. Farrokhan A, Tohidi M, Ahanchain M, Khalili D, Nirmand M, Mahboi A, et al. Effect of bedtime melatonin administration in patients with type 2 diabetes: a triple-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Iran J Pharm Res* 2019; 18: 258-68.
 20. Harpsøe NG, Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 901-9.

Original Article

Safety and Efficacy of Melatonin in the Lipid Profile of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial

Farrokhan A¹, Tohidi M², Niroomand M³, Ahanchi NS², Khalili D², Derakhshi A¹, Pirsalehi A⁴, Hadaegh F², Abbasinazari M¹

¹Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran,

²Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ³Department of Internal Medicine, Shohadaye Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ⁴Department of Internal Medicine, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: m_abbasi@sbm.ac.ir

Received: 17/02/2020 Accepted: 18/11/2020

Abstract

Introduction: Melatonin is available as a dietary supplement and is frequently used for sleep disorders. Decrease in cholesterol absorption, increase in LDL oxidation, and decrease in free fatty acids have been associated with melatonin use. The present study aimed to evaluate the effects of melatonin on changes in the lipid profile of patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and Methods:** This double-blind randomized clinical trial was conducted on patients with diagnosis of type 2 diabetes mellitus. They were allocated to receive either 6 mg/d of melatonin or placebo for a minimum of eight weeks. The levels of cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) were evaluated at baseline and at the end of the study. **Results:** The demographic characteristics, baseline lipid profiles, and current medication use were found to be similar in the two groups, except for metformin use (100% vs. 86.11%; $P=0.02$). There was no significant difference between the two groups in terms of the lipid parameters, such as cholesterol, triglyceride, LDL, and HDL levels ($P=0.26, 0.81, 0.21$, and 0.66 , respectively). There were no serious adverse drug reactions in the two groups during the study. **Conclusion:** According to the results of this trial, 6 mg/d of melatonin does not change the lipid profile of patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Melatonin, Type 2 diabetes mellitus; Lipid profile; Dietary supplement; Melatonin level