مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و دوم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۲۹ ـ ۲۲۱ (مرداد ـ شهریور ۱۳۹۹)

مقاله‌ی پژوهشی

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

دکتر امیر فرّخیان[۱]، دکتر مریم توحیدی[۲]، دکتر مهتاب نیرومند[۳]، دکتر نوشین‌سادات آهنچی[۲]، دکتر داوود خلیلی[۲]، آرش درخشی[۱]، دکتر علی پیرصالحی[٤]، دکتر فرزاد حدائق[۲]، دکتر محمد عباسی‌نظری[۱]

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. ٤) گروه داخلی، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، خیابان حضرت ولیعصر (عج)، تقاطع بزرگراه نیایش، پردیس نیایشِ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده‌ی داروسازی، گروه داروسازی بالینی، صندوق پستی: ۱۹۹۱۹۵۳۳۸۱، دکتر محمد عباسی‌نظری:
e-mail: m_abbasi@sbmu.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**=۰/۰۲). در انتهای مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری در سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید، **LDL** و **HDL** دو گروه مشاهده نشد (۰/۶۶، ۰/۲۱، ۰/۸۱، **P**=۰/۲۶). 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: ۹۸/۱۱/۲۷ـ دریافت اصلاحیه: ۹۹/۷/۳۰ ـ پذیرش مقاله: ۹۹/۸/۲۸

مقدمه

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 مانند بی‌خوابی ناشی از مسافرت طولانی با هواپیما[i] یا کار نوبتی و هم‌چنین نشانگان تأخیر در شروع خواب[ii]، 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

i -Jet Lag
ii -Delayed Sleep Phase Disorder (DSPD)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

سیستم ایمنی نیز می‌باشد و از آنجا که ترکیب نسبتاً بدون عارضه‌ای است، می‌تواند به سهولت به عنوان یک درمان کمکی در موارد عدیده‌ای مورد استفاده قرار گیرد.[۱] سلامت مصرف ملاتونین حتی در دوزهای فارماکولوژیک در مطالعات متعددی گزارش گردیده است.[۳،٤]

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[i](HDL) و لیپوپروتئین کم چگالی [ii](LDL) گردد.[۵] اثرات مستقیم ملاتونین بر گیرنده-های LDL نیز از دیگر مکانیزم‌های احتمالی موثر در کاهش LDL برشمرده شده است.[٦] در مطالعات جداگانه‌ای کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد[۷] و تقویت گلوتاتیون 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[iii] و همکاران در ده زن اشاره کرد که گزارش دادند تجویز ۱ میلی‌گرم در روزِ ملاتونین، بعد از یک ماه، سبب افزایش سطوح LDL می-گردد.[۹] در مطالعه ی دیگری که بصورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور انجام گرفته، تأثیرات تجویز ملاتونین با دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز بر شاخص‌های متابولیک ٦۰ 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=۰/۰٤).[۱۰]

یکی از مشکلات افراد مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ اختلالات لیپیدی است. مقاومت به انسولین بیماران دیابتی در متابولیسم تری‌گلیسرید، HDL وVLDL موثر است. مکانیزم اینکه چرا مقاومت به انسولین سبب اختلال لیپیدی می‌گردد، پیچیده است ولی به هرحال بیمارانِ 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 تاکیدات زیادی وجود دارد. به عنوان مثال بر اساس توصیه گایدلاین انجمن امریکایی دیابت ۲۰۲۰ (ADA2020) در همه بیماران دیابتی ٤۰ تا ۷۵ ساله حتی بدون وجود مشکلات اترواسکلروتیک، 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 ٦ 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 فلووکسامین یا نیفدیپین، وجود نارسایی کلیوی یا

i -High Density Lipoprotein
ii- Low Density Lipoprotein
ii- Tamura

iv- Moderate Intensity
v-Interventional
vi- Randomized Double Blind Clinical Trial

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

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 ٦ 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 امریکا 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 ٦۸ و ۵۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در نظرگیری انحراف معیار حدود ١٦ 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 سانتریفیوژ نمودن نمونه، پلاسما جداسازی و تا زمان تکمیل همه‌ی نمونه‌ها، در فریزر ۷۰- درجه‌ی سلسیوس نگه‌داری می‌گردید. مشخصات کامل دموگرافیک بیماران مانند سن، جنس، سابقه ی ابتلا به دیابت و داروهای مصرفی اخذ و از ایشان خواسته می‌شد تا مصرف قرص‌های ملاتونین یا دارونما را بصورت هرشب ۲ 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 سانتریفیوژ، 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 ۱/٦ ٪، تری-گلیسرید ۱/۳ ٪ و ۱/٤ ٪، LDL ۱/۰ ٪ و ۱/۲ ٪ و HDL کلسترول 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

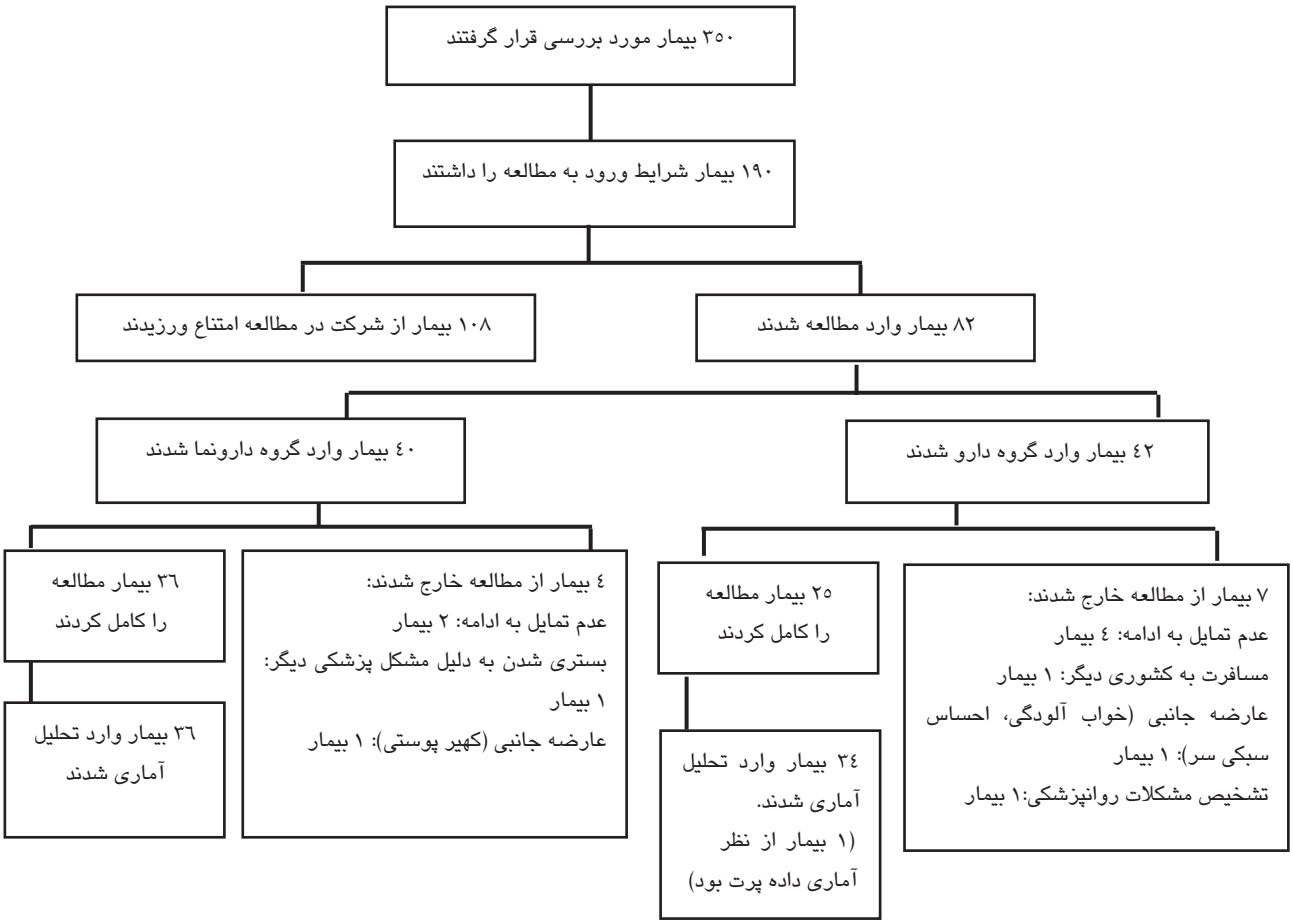
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

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 فلوچارت مطالعه درج شده است.



تصویر ۱- فلوچارت 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک پایه‌ی بیماران مورد مطالعه

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

مقایسه داده‌های کیفی با تست مربع کای و در خصوص داده‌های کمی، در صورت توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون تی مستقل و درصورت 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 در گروه دارونما ۸۶٪ بود، مصرف سایر داروها میان دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول ۲- داروهای مصرفی بیماران مورد مطالعه

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

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.

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 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

با بیماران گروه دارونما بیشتر بود و آنالیزهای آماری نیز معنی‌داری این تفاوت را نشان داد (P=۰/۰۳). هم‌چنین آنالیزها نشان داد که غلظت ملاتونین در گروه دارو در حالت پایه و انتهای مطالعه تفاوت معنی‌داری دارد (P=۰/۰۳) در حالیکه در گروه دارونما این تفاوت معنی‌داری نبود (P=۰/٤۱).

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

	گروه ملاتونین (تعداد= ۳۴ نفر)	گروه دارونما (تعداد= ۳۶ نفر)	مقدار p
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱٤٦/٥±۲۹/٦	۱٤۱/۲±۲۹/۷	۰/۲٦
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱٥۹/۷±٦۹/٤	۱٥٥/٥±۷۷/۲	۰/۸۱
LDLکلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۷٥/٦(٦٤/٤-۸۸/۲)	٦۸/۸(٥۷/۷-۷۷/٦)	۰/٦۷
HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	٤۲/٤±۷/۰	٤۳/۲±۱۰/٤	۰/٦٦
غلظت ملاتونین (نانوگرم در لیتر)	۳۸/۷±۱٤/۳	۳۷/۰±۱٤/۰	۰/۰۳
HgA1C (٪)	۷/۳۲±۰/۹	۷/۰۸± ۱/۰	۰/٥۷

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 ـ ویتنی استفاده گردید. . P<۰/۰٥ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

جدول۴- 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

	تغییرات با اصلاح اثر مقادیر پایه، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و HgA1C	مقدار p
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)		۰/٥۸٦
ملاتونین	-۲/۸٦٥ (٤/۱۳٥)	
دارونما	-٦/۰۷٦ (٤/۰۷٦)	
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)		۰/۹٥٤
ملاتونین	-۱/٦۹٤ (۸/۸۷۷)	
دارونما	-۰/۹٦٤ (۸/۷٥۰)	
LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)		۰/۱٦٤
ملاتونین	۰/٦۲ (۲/۱۹٤)	
دارونما	-٤/۳۱۳ (۲/۱٦۲)	
HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)		۰/٥٦۷
ملاتونین	-۰/۳۰۲ (۰/۸۰۲)	
دارونما	-۰/۹٥۷ (۰/۷۹۰)	
غلظت ملاتونین (نانوگرم در لیتر)		۰/۳۰۰
ملاتونین	٦/۳۰۷ (۱/٦۲۰)	
دارونما	۳/۹۱۳ (۱/٥۷۳)	
HgA1C (٪)		۰/۹٥۰
ملاتونین	-۰/۰٦۰ (۰/۱٥٦)	
دارونما	-۰/۰۷٥ (۰/۱٥٤)	

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<۰/۰٥ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

از نظر ایمنی مصرف دارو یا دارونما خواب آلودگی شایع‌ترین عارضه‌ی گزارش شده در حین انجام مطالعه بود، که در هر دو گروه گزارش گردید؛ که در جدول ٥ به آن‌ها اشاره شده است. شایان ذکر است که تنها یک بیمار در گروه دارو به سبب بروز خواب آلودگی شدید و احساس سبکی سر آزاردهنده از مطالعه، خارج گردید.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

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(٪ ٤/٨)	٥(٪ ١٢/٥)
کاهش خواب یا بدخوابی (۳)	۲(٪ ٤/٨)	۱(٪ ۲/٥)
سرگیجه (۱)	۱(٪ ۲/٤)	۰
افزایش بزاق (۱)	۱(٪ ۲/٤)	۰
افزایش اشتها (۲)	۱(٪ ۲/٤)	۱(٪ ۲/٥)
کسالت و ناخوشی (۱)	۱(٪ ۲/٤)	۰
افزایش دفعات ادرار (۱)	۱(٪ ۲/٤)	۰
بثورات پوستی (۱)	۱(٪ ۲/٤)	۰
سردرد (۱)	۱(٪ ۲/٤)	۰
احساس کردن سر (۱)	۱(٪ ۲/٤)	۰
درد گوارشی (۲)	۰	۲(٪٥)
افت قند خون (۱)	۰	۱(٪ ۲/٥)
کاهش ضربان قلب (۱)	۰	۱(٪ ۲/٥)
خارش سر و بدن (۱)	۰	۱(٪ ۲/٥)
کهیر پوستی (۱)	۰	۱(٪ ۲/٥)
افزایش وزن (۱)	۰	۱(٪ ۲/٥)
کم شدن دست و پا زدن در خواب (۱)	۰	۱(٪ ۲/٥)

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.[۱٤] داده‌های موجود در خصوص تأثیر یا عدم تأثیر تجویز ملاتونین خوراکی بر سطح لیپیدهای بدن همچنان اندک و متناقض می‌باشند. رضوان‌فر[i] و همکاران در یک مطالعه‌ی قبل و بعد[ii] تأثیر تجویز ٦ میلی‌گرم در روز ملاتونین را در ٦٤ 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.[۱٥] 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 بتابلاکر (به عنوان داروهای موثر بر سطوح لیپید) در دوگروه تفاوت معنی‌داری نداشت. فقط مصرف متفورمین میان دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان داد، به نحوی که ۱۰۰ ٪ افراد در گروه دارو و ۸٦/۱ ٪ 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[۱٦] سبب مخدوش شدن نتایج مطالعه‌ی حاضر گردیده باشد.

i- Rezvanfar
ii - Before-after

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

در سال ۲۰۱۹ متاآنالیزی در خصوص تأثیر ملاتونین بر شاخص‌های آنتروپومتریک و پروفایل لیپید منتشر شد که با بررسی بانک‌های معتبر پزشکی نهایتاً نتایج ۱۲ مطالعه ی 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 آتیپیکال، بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، افراد دچار سندرم متابولیک، بیماران دیابتی و غیره در این مطالعات دیده می‌شوند. این متاآنالیز 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[i] 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 ٦ میلی‌گرم در روز است) تجویز و گزارش داده شده که تنها سبب افزایش قابل توجه HDL کلسترول بعد از ۱۲ هفته مصرف می‌گردد.[۱۰] 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=۰/۰۳) 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 سنجش 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 مطالعه ی حاضر، عارضه ی دارویی وخیمی که ناشی از ملاتونین یا دارونما باشد در طول مدت پژوهش مشاهده نگردید و بعبارتی مصرف ٦ 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.[٤،۱۹] تنها یک بیمار در گروه دارو به سبب بروز خواب آلودگی 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 مثلا: برنامه غذایی و فعالیت بدنی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه کنترل نشده بود که ممکن است بر نتایج تاثیر گذار باشد. این مطالعه با دوز ٦ 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 ٦ 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 کارآیی 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 منافعی 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-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

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, SuginoN. 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. Farrokhian A, Tohidi M, Ahanchain M, Khalili D, Niromand 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]

Original Article

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

Farrokhian A[1], Tohidi M[2], Niroomand M[3], Ahanchi NS[2], Khalili D[2], Derakhshi A[1], Pirsalehi A[4], Hadaegh F[2], Abbasinazari M[1]

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

e-mail: m_abbasi@sbmu.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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1399.22.3.6.7]