

ORIGINAL RESEARCH

The Effect of Atorvastatin on Insulin Resistance in Patients with Type Two Diabetes

Afsaneh Talaei^{1*} , Mehdi Mahmudpour² , Maryam Shahdost³ 

1. Department of Endocrinology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Department of Nephrology, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.

3. Department of Statistic, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: 02 July 2018

Accepted: 12 September 2018

Published online: 10 June 2019

Keywords

Atorvastatin

Diabetes

Insulin resistance

* Corresponding Author:

Afsaneh Talaei; P.O. Box 3848176941, Amiralmomentin Educational and Remedial Center, Next to the Faculty of Medicine, Basij Square, Arak, Iran.

Fax: +98 86 3417 3630

Email: afsanehtalaeii@yahoo.com

ABSTRACT

Background and Aim: Regarding the controversy about the effects of atorvastatin on blood glucose control and diabetes, we evaluated the effects of atorvastatin on blood glucose and insulin resistance in the present study.

Materials and Methods: 88 type two diabetic patients (T2DP), were treated with anti-diabetes oral agents were enrolled in a double blind randomized clinical trial, placebo control. Then they were randomly classified into two 44 cases groups. The intervention group took atorvastatin 40 mg daily and control group took placebo for three months and fasting blood glucose (FBS), insulin resistance, HbA1c and lipid profile were measured and compared at the beginning and the end of the study. Data were analyzed using student t-test and paired t-test.

Ethical Considerations: This study with research ethics code IR.ARAKMU.REC.90.108.10 has been approved by research ethics committee at Arak University of Medical Sciences.

Findings: After three months, insulin, insulin resistance and HbA1c decreased significantly in the intervention group than control group, while FBS non-significantly decreased. Total cholesterol and LDL cholesterol (Low density Lipoprotein) were also decreased.

Conclusion: It seems atorvastatin is effective to decrease FBS and insulin resistance in diabetic patients.

© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

Use your device to scan and
read this article online:



Talaei A., Mahmudpour M., Shahdost M. The Effect of Atorvastatin on Insulin Resistance in Patients with Type Two Diabetes. J Arak Uni Med Sci. 2019; 22(2): 67-74.



JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و دو، شماره دو، خرداد و تیر ۱۳۹۸

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

مقاله پژوهشی

تعیین اثر آتورواستاتین بر مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

افسانه طلایی^{۱*}، مهدی محمودپور^۲، مریم شهردوست^۳

۱. گروه غدد، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.

۳. گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به وجود نتایج ضد و نقیض مطالعات در مورد تاثیر آتورواستاتین بر روی قند خون و کنترل دیابت، در این مطالعه اثرات آتورواستاتین بر روی قند و مقاومت به انسولین را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده با پلاسبو، ۸۸ بیمار دیابتی نوع دو که تحت درمان با داروهای خوراکی کاهنده قند خون بودند، به صورت تصادفی به دو گروه ۴۴ تایی تقسیم شدند. گروه مداخله، روزانه ۴۰ میلی‌گرم آتورواستاتین و گروه کنترل، دارونما به مدت ۳ ماه دریافت کردند و قند خون ناشتا، انسولین، مقاومت به انسولین، HbA1C، پروفیل لیپید، قبل و بعد از سه ماه در دو گروه سنجیده و مقایسه شد و داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی زوجی و تی استیودنت تجزیه و تحلیل شدند.

ملاحظات اخلاقی: مطالعه حاضر با کد IR.ARAKMU.REC.90.108.10 توسط کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به ثبت رسیده است.

یافته‌ها: بعد از سه ماه در گروه مداخله، انسولین، مقاومت به انسولین و HbA1C در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت، در حالی که قند خون ناشتا کاهش قابل ملاحظه‌ای نداشت. سطح کلسترول کل و کلسترول LDL (Low Density Lipoprotein) نیز کاهش معناداری در گروه مداخله داشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد آتورواستاتین در بهبود کنترل قند خون و کاهش مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نقش موثری دارد.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۴/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۲۱

تاریخ انتشار: ۹۸/۰۳/۲۰

واژگان کلیدی

آتورواستاتی

دیابت

مقاومت به انسولین

* نویسنده مسئول:

افسانه طلایی

آدرس پستی: ایران، اراک، میدان بسیج، جنب
دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی
امیرالمومنین، کد پستی: ۳۸۴۸۱۷۶۹۴۱.

نمابر: +98 86 3417 3630

E-mail:

afsanehtalaeei@yahoo.com

۱. مقدمه

با توجه به وجود ارتباط مستقیم بین عوارض دیابت و دیس لیپیدی، در مطالعات مشخص شده است که درصد بالایی از مرگ‌های قلبی عروقی در بیماران دیابتی ناشی از دیس لیپیدی است (۱). از این رو عواملی که بتوانند هم بر روی دیس لیپیدی تاثیرگذار باشند و هم بتوانند بر کنترل قند خون بیماران دیابتی موثر باشند، ارزشمند هستند.

اصلی‌ترین و موثرترین داروهایی که اثرات مفیدی بر روی پروفیل‌های لیپید دارند استاتین‌ها هستند که از بین آن‌ها آتورواستاتین یکی از کم‌عارضه‌ترین و موثرترین آن‌ها به حساب می‌آید. این دارو یک مهارکننده رقابتی انتخابی آنزیم HMG-CoA Reductase است، اما بر خلاف بقیه استاتین‌ها این ترکیب کاملاً سنتتیک است که در بیماران دیابتی مبتلا به هیپرکلسترولمی همراه با سایر داروهای کنترل‌کننده قند مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲).

به نظر می‌رسد که کاهش وزن با تعدیل مولکول‌های فعال بافت چربی که در اصطلاح آدیپوکین نام دارند، در کنترل دیابت نوع دو موثر است. تاثیر مفید آتورواستاتین بر بعضی آدیپوکین‌ها ثابت شده است و به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های تاثیر این دارو در کنترل قند خون باشد (۳).

انسولین از طریق گیرنده‌های خود که در سطح سلول‌های بافت هدف وجود دارند منجر به القای یک سری فرآیندهای آنزیمی فسفریلاسیون در سوبستراهای خود که اصطلاحاً سوبستراهای رسپتور انسولین (Insulin Receptor Substrate) IRS نام دارند، می‌شود (۴، ۵).

مهار این فرآیند علامت‌دهی و جلوگیری از فسفریلاسیون مکانیسمی است که از طریق آن مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود. تماس سلول‌ها با $TNF-\alpha$ (Tumor Necrosis Factor) یا سطوح افزایش‌یافته اسیدهای چرب آزاد منجر به مهار این فسفریلاسیون در بقایای سیرینی IRS-1 می‌شود (۶، ۷) و بدین ترتیب مانع از بروز عملکرد انسولین در بافت هدف می‌گردد.

آتورواستاتین از طریق فرآیندی که اصطلاحاً تأثیر پلیوتروپیک نام دارد، علاوه بر بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال، روند التهاب را کاهش داده، آنژیوژنز و واسکولوژنز را افزایش داده، پلاک‌های آترواسکلروتیک را پایدار و پاسخ‌های ترومبوژنیک را مهار می‌سازد (۸).

مطالعات متعددی اثرات استاتین‌ها را بر کنترل قند خون بررسی کرده‌اند، از جمله استار در ۲۰۱۰ نشان داد که استاتین‌ها ۹ درصد شانس ابتلا به دیابت را افزایش می‌دهند (۹). پریس نشان داد که استاتین‌ها با دوز بالا، ۱۲ درصد بروز دیابت را افزایش داده‌اند (۱۰). هم‌چنین سیدبرگ در مطالعه‌ای در فنلاند نشان داد که استاتین‌ها ۴۶ درصد شانس ابتلا به دیابت را افزایش داده‌اند (۱۱). هم‌چنین ایرکو و همکاران نشان دادند که استاتین‌ها موجب کاهش ترشح انسولین و افزایش مقاومت به انسولین می‌شوند و هموگلوبین A1c را افزایش می‌دهند (۱۲). گرچه گرم‌پور از ایران نشان داد که استاتین‌ها در ترکیب با روی در حیوانات آزمایشگاهی موجب کاهش آسیب به بافت پانکراس می‌شوند و در نهایت موجب کاهش قند خون می‌شوند (۱۳).

با توجه به نتایج متناقض اثرات آتورواستاتین بر کنترل قند خون در مطالعات مختلف، در این مطالعه اثرات این دارو را بر شاخص‌های دیابت بررسی می‌کنیم.

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل‌شده با پلاسبو، ۸۸ بیمار دیابتی نوع دو بین سنین ۲۰ تا ۷۰ سال، شامل هر دو جنس که تحت درمان با داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون بودند، از مراجعین به سه درمانگاه غدد بیمارستان امیرالمومنین انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه ۴۴ نفره تقسیم شدند. گروه مداخله آتورواستاتین به میزان ۴۰ میلی‌گرم روزانه و گروه کنترل دارونما برای مدت سه ماه دریافت کردند. پرسش‌نامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک و سابقه بیماری‌ها و سابقه دارویی بیماران برای آنان تکمیل گردید. پزشک معالج و مشاور آماری و بیماران از این‌که بیماران چه دارویی گرفته‌اند، اطلاع نداشتند. معیارهای ورود شامل موارد زیر بود:

پس از پایان سه ماه آزمایش‌های فوق برای بیماران تکرار شد. برای تحلیل نتایج از نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ برای توصیف داده‌های کیفی از آزمون کای مربع استفاده شد. نتایج قبل و بعد از مداخله در هر گروه و نیز بین دو گروه با استفاده از آزمون‌های آماری تی زوجی، من ویتنی یو و تی استیودنت مقایسه شد.

۳. ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.90.108.10 توسط کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده است.

۴. یافته‌ها

تعداد ۸۸ نفر در دو گروه ۴۴ نفره بررسی شدند. بر اساس نتایج آزمون‌های مقایسه میانگین‌های متغیرهای سن، جنس، وزن و مدت زمان ابتلا در دو گروه مداخله و کنترل، توزیع این متغیرها در دو گروه یکسان است (جدول ۱).

$HbA1C < 9$ ، تری‌گلیسرید کمتر از ۲۵۰، LDL کمتر از ۱۶۰ و بیشتر از ۷۰، HDL (High Density Lipoprotein) بیشتر از ۳۵ و کلسترول کل کمتر از ۲۴۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ سی‌سی و نداشتن عوارض مزمن دیابت از قبیل رتینوپاتی، GFR (Glomerular Filtration Rate) کمتر از ۶۰، بیماری‌های مزمن شامل بیماری قلبی عروقی، خونی، کبدی و اسکلتی عضلانی. افرادی که تحت درمان با انسولین بودند، افراد با سابقه حساسیت به استاتین‌ها و افرادی که در طی ۶ ماه قبل از مطالعه از استاتین‌ها استفاده کرده بودند، وارد مطالعه نشدند.

پس از اخذ شرح حال و دادن توضیحات و اخذ رضایت‌نامه کتبی، آزمایش‌های خون شامل آزمایش‌های کبدی، کلیوی، کتبی، $HbA1C$ (LabonaCheck, Korea)، قند خون ناشتا (پارس آزمون)، انسولین (DIAMETRA-Italy)، پروفیل کامل لیپید (پارس آزمون) اندازه‌گیری شد.

مقاومت به انسولین نیز با استفاده از فرمول HOM-IR (Hemostasis Model Assessment-Insulin Resistance) محاسبه گردید:

$$HOMA-IR = \frac{\text{Insulin } (\mu\text{Iu/ml}) \text{ FBS (mmol/L)}}{22.5}$$

جدول ۱. مقایسه متغیرهای دموگرافیک بیماران قبل از مصرف دارو در دو گروه (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیر	مداخله	کنترل	p
سن (سال)	۵۰ \pm ۹/۵	۵۰/۳ \pm ۱۰/۸	۰/۹
وزن (کیلوگرم)	۷۴/۴۳ \pm ۱۳/۲۸	۷۳/۲۰ \pm ۱۰/۹۸	۰/۶
مدت ابتلا (سال)	۶/۲ \pm ۶/۲	۷/۳ \pm ۶/۳	۰/۴

معناداری نداشت ($p=0/3$). میزان LDL و کلسترول کل در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت ($p=0/02$).
HDL در هر دو گروه تغییرات قابل ملاحظه‌ای نداشت ($p=0/2$) (جدول ۲).

انسولین و مقاومت به انسولین که با استفاده از فرمول HOMA-IR تعیین شد، در گروه مداخله کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت ($p=0/03$). گرچه میزان $HbA1C$ در گروه مداخله به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت، ولی میزان FBS (Fasting Blood Sugar) در گروه مداخله کاهش

جدول ۲. مقایسه شاخص‌های قند خون قبل و بعد از مصرف دارو بین دو گروه مداخله و کنترل (میانگین \pm انحراف معیار)

p	گروه کنترل		p	گروه مداخله		متغیر
	پایان	شروع		پایان	شروع	
۰/۳	۱۵۳/۷ \pm ۳۴/۳ (۱۱۵-۲۰۰)	۱۵۷/۷ \pm ۳۲/۲ (۱۱۰-۲۳۰)	۰/۱	۱۵۵/۰۷ \pm ۴۰/۹ (۱۲۰-۲۰۰)	۱۶۸/۳ \pm ۵۷ (۱۱۰-۲۳۰)	قند خون ناشتا (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۳	۷/۱۵ \pm ۱/۲۱ (۶/۹-۸/۶)	۷/۳۱ \pm ۱/۳ (۷/۱-۸/۷)	۰/۰۱	۶/۷۲ \pm ۱/۲۶ (۶/۵-۷/۹)	۷/۶۸ \pm ۱/۲ (۷/۴-۸/۸)	HbA1c (%)
۰/۳	۸/۷۸ \pm ۵/۵۲ (۴/۵-۱۵)	۹/۳۷ \pm ۷/۲ (۴-۱۵/۵)	۰/۰۴	۷/۱۵ \pm ۵/۸۸ (۳-۱۳)	۹/۴۵ \pm ۵/۹۱ (۴-۱۵)	انسولین (میلی یونیت/لیتر)
۰/۲	۳/۵۷ \pm ۲/۹۴ (۲/۹-۷/۱)	۳/۸۳ \pm ۲/۹۹ (۲/۶-۶/۹)	۰/۰۳	۲/۷۱ \pm ۲/۲۵ (۲/۳-۶/۴)	۳/۷۶ \pm ۲/۳۱ (۲/۸-۶/۸)	HOMA-IR
۰/۲	۱۸۶/۳ \pm ۲۵/۹ (۱۷۰-۲۴۵)	۱۹۲/۷ \pm ۲۸/۶ (۱۸۰-۲۵۵)	۰/۰	۱۵۵/۰۳ \pm ۳۲/۲ (۱۱۰-۲۱۰)	۲۰۸/۰۳ \pm ۳۲/۵ (۱۷۰-۲۵۰)	کلسترول (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۶	۱۰۹/۳ \pm ۱۹/۳ (۹۵-۱۴۵)	۱۱۷/۵ \pm ۲۵/۱ (۱۰۵-۱۵۵)	۰/۰	۸۲/۲ \pm ۲۷/۳ (۷۵-۱۳۰)	۱۲۶/۳ \pm ۲۴ (۱۰۰-۱۶۰)	LDL (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۲	۴۲/۲ \pm ۱۰/۱ (۳۴-۵۸)	۴۳/۷ \pm ۱۱/۱ (۳۲-۵۷)	۰/۵	۴۳/۰۳ \pm ۱۰/۹ (۳۵-۵۵)	۴۴/۵ \pm ۱۳/۳ (۳۰-۶۰)	HDL (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۲	۲۰/۶ \pm ۸/۷ (۱۳-۳۴)	۲۳/۸ \pm ۱۱/۲ (۱۵-۳۶)	۰/۶	۲۵/۰۳ \pm ۱۱/۱ (۱۳-۳۵)	۲۱/۳ \pm ۱۰/۱ (۱۵-۳۵)	AST (یونیت/لیتر)
۰/۶	۲۲/۷ \pm ۱۳/۵ (۱۵-۴۳)	۲۶/۱ \pm ۱۴/۷ (۱۶-۴۵)	۰/۱	۳۲/۵ \pm ۲۱/۱ (۱۷-۵۰)	۲۴/۸ \pm ۱۴/۵ (۱۵-۴۴)	ALT (یونیت/لیتر)

HbA1C و کاهش مقاومت به انسولین نشان‌دهنده اثرات مفید این دارو بر متابولیسم قند می‌باشد. همان‌طور که قابل انتظار بود، سطح کلسترول کل و LDL کلسترول نیز کاهش معناداری در گروه مداخله داشت.

استار در ۲۰۱۰ نشان داد که استاتین‌ها ۹ درصد شانس ابتلا به دیابت را افزایش می‌دهند (۹). پریس و همکاران نشان دادند که استاتین‌ها با دوز بالا، ۱۲ درصد بروز دیابت را افزایش دادند (۱۰). هم‌چنین سیدبرگ در مطالعه‌ای از فنلاند نتیجه گرفت که استاتین‌ها ۴۶ درصد شانس ابتلا به دیابت را افزایش دادند (۱۱). هم‌چنین ایرکو و همکاران نشان دادند که استاتین‌ها موجب کاهش ترشح انسولین و افزایش مقاومت به انسولین می‌شوند و هموگلوبین A1c را افزایش می‌دهند (۱۲).

گرچه کرم‌پور از ایران نشان داد که استاتین‌ها در ترکیب با روی در حیوانات آزمایشگاهی موجب کاهش آسیب به بافت پانکراس می‌شوند و در نهایت موجب کاهش قند خون می‌شوند (۱۳). ژانگ نشان داد تجویز آتورواستاتین به میزان ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه در موش‌های چاق، منجر به بهبود شاخص‌های

آزمایش‌های کبدی و آزمایش‌های عملکرد کلیوی شامل اوره و کراتینین و نیز میزان میکروآلبومینوری در دو گروه تغییرات قابل‌ملاحظه‌ای نداشتند، گرچه افزایش خفیف سطح خونی LDH، CPK و ALT در گروه مداخله مشاهده شد که این افزایش قابل‌ملاحظه نبود.

۵. بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آتورواستاتین بر شاخص‌های قند به‌طور کلی تاثیر مثبتی داشته است و میزان HbA1C، سطح انسولین و مقاومت به انسولین در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل به میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافته است. میزان FBS در گروه مداخله کاهش داشت که البته قابل‌ملاحظه نبود. از آن‌جایی که میزان FBS به‌صورت نوسانی است و تحت تاثیر میزان تولید کبدی گلوکز بوده و هم‌چنین تحت تاثیر رژیم غذایی در شب قبل از آزمایش می‌باشد، شاید علت فقدان تغییرات معنی‌دار قند خون ناشتا مربوط به فقدان تاثیر آتورواستاتین بر مهار تولید کبدی گلوکز باشد؛ گرچه بهبود

در مطالعه دیگری توسط احمد و همکاران نیز اثبات شده است (۱۸). مکانیسم‌های دیگری نیز ذکر شده‌اند، از جمله این که آتورواستاتین موجب کاهش بلوغ سلول‌های چربی شده و از این طریق موجب کاهش GLUT4 (ترانسپورتر قند نوع ۴) می‌شود و هم‌چنین ممکن است مستقیماً موجب کاهش ترشح انسولین از پانکراس شود (۱۹).

مطالعه ما نشان داد که آتورواستاتین در طول مدت درمان اثرات نفروتوکسیک از خود نشان نداد. در گروه مداخله افزایش خفیف سطح خونی ALT و LDH و CPK مشاهده شد که البته قابل ملاحظه نبود و اثر هپاتوتوکسیک نیز در طول این مدت مشاهده نشد.

از محدودیت‌های مطالعه ما، حجم کم نمونه و مدت مطالعه و هم‌چنین دوز ثابت آتورواستاتین و نیز استفاده از یک نوع استاتین می‌باشد.

۶. نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که آتورواستاتین اثرات مفیدی بر هموستاز گلوکز و مقاومت به انسولین دارد که ممکن است مربوط به تعدیل مکانیسم‌های التهابی و واسطه‌های فعال بافت چربی و یا تاثیرات کبدی آن باشد.

۷. تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اراک جهت انجام این مطالعه تشکر نمایند.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

کنترل قند خون و نیز شاخص‌های التهابی شد (۱۴) از طرفی سیمسک نشان داد، دوز ۸۰ میلی‌گرم آتورواستاتین در مقایسه با دوز ۴۰ میلی‌گرم به مدت ۱۸ هفته منجر به افزایش شاخص‌های قند خون شد (۱۵). این یافته دال بر اثرات متفاوت آتورواستاتین بر کنترل قندخون در دو طیف غلظت درمانی در مقایسه با دوز متوسط ۴۰ میلی‌گرم می‌باشد.

چرا در بعضی مطالعات اثرات مثبت آتورواستاتین بر شاخص‌های قند نشان داده شده و در بعضی مطالعات خلاف آن مشهود است؟

ممکن است اثرات آتورواستاتین در بیماران مختلف و یا نژادهای متفاوت اصولاً متفاوت باشد و هم‌چنین اثرات آن وابسته به دوز و یا مدت زمان مصرف و نیز نوع استاتین مصرف شده متفاوت باشد.

یکی از مکانیسم‌های تاثیر آتورواستاتین بر متابولیسم قند خون از طریق بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال و کاهش روند التهاب و افزایش آنژیوژنز می‌باشد (۸). انسولین منجر به القای فرآیندهای آنزیمی فسفریلاسیون در سوبستراهای خود می‌شود (۴، ۵). مهار این فرآیند و جلوگیری از فسفریلاسیون مکانیسمی است که از طریق آن مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود. به‌علاوه به نظر می‌رسد تأثیر التهاب در متابولیسم گلوکز از طریق اثر مستقیم بر پانکراس نیز باشد، به‌گونه‌ای که کاهش التهاب می‌تواند موجب بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس شود. استورم نشان داد که آتورواستاتین از طریق اثر بر شاخص‌های التهابی و کاهش CRP و سایر واسطه‌های التهابی موجب کاهش اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۱۶).

مکانیسم دیگر تأثیر آتورواستاتین بر متابولیسم گلوکز، تأثیر احتمالی این دارو بر متابولیسم داروهای کاهنده قند خون و کاهش کلیرانس این داروها و افزایش اثربخشی این داروها می‌باشد. به‌عنوان مثال، در مطالعه نیراتی بر روی رت‌های دیابتی مشخص گردید که تجویز همزمان آتورواستاتین با گلیبورید به رت‌ها موجب کاهش کلیرانس گلیبورید و افزایش غلظت پلاسمایی و نیمه عمر آن شد که این اثرات وابسته به مهار سیستم متابولیکی سیتوکروم P450 می‌باشد (۱۷). این اثر

References

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129:S1–45. [PubMed]
2. Shyu KG, Chua SK, Wang BW, Kuan P. Mechanism of inhibitory effect of atorvastatin on resistin expression induced by tumor necrosis factor- α in macrophages. *J Biomed Sci*. 2009; 27(16):50.
3. van Hoek M, van Tol A, van Vark-van der Zee LC, Jansen H, Kastelein JJ, Sijbrands EJ, et al. Role of plasma adiponectin on the HDL-cholesterol raising effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(1):93-101.
4. White MF. The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia*. 1997; 40(Suppl. 2):S2-S17.
5. Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol*. 2002; 12:65-71.
6. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996; 271:665-668.
7. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH₂-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser (307). *J Biol Chem*. 2000; 275:9047-9054.
8. Tello A, Marín F, Roldán V, García-Herola A, Lorenzo S, Climent VE, et al. Effect of maximum dose of atorvastatin on inflammation, thrombogenesis and fibrinolysis in high-risk patients with ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(8):934-40.
9. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375 (9716):735–42.
10. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(24):2556–64.
11. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58:1109–1117. doi: 10.1007/s00125-015-3528-5. [PubMed] [Cross Ref].
12. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57:2444–2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x. [PubMed] [Cross Ref].
13. Karampour-Qibchag Z, Heidari R. The effect of combined Atorvastatin and zinc sulfate on serum level of insulin, glucose, and histology of pancreas in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2018; 25 (11):864-877.
14. Zhang N, Huan Y, Huang H, Song GM, Sun SJ, Shen ZF. Atorvastatin improves insulin sensitivity in mice with obesity induced by monosodium glutamate. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 ; 31(1): 35-42.
15. Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbutterl BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes---the CORALL study. *Diabet Med*. 2012; 29(5): 628-31.
16. Strom A, Kolb H, Martin S, Herder C, Simon MC, Koenig W, et al. Improved preservation of residual beta cell function by atorvastatin in patients with recent onset type 1 diabetes and high CRP levels (DIATOR trial). *PLoS One*. 2012; 7(3):e33108.
17. Neerati P, Gade J. Influence of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in normal and diabetic rats. *Eur J Pharm Sci*. 2011; 42(3):285-9.
18. Ahmed D, Sharma M, Pillai KK. The effects of triple vs. dual and monotherapy with rosiglitazone, glimepiride, and atorvastatin on lipid profile and glycemic control in type 2 diabetes mellitus rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012; 26(5):621-31.

19. Parida S, Swain TR, Routray SN, Maiti R. Effect of Atorvastatin on Glycaemic Parameters in Normoglycaemic and Prediabetic Subjects: A Prospective, Panel

Study. J Clin Diagn Res. 2017; 11(2): FC04–FC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/23741.9427.