

## مقایسه اثرات درمانی متفورمین، پیوگلیتازون و ویتامین E در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

کارون شاه ابراهیمی (MD)<sup>۱</sup>، شکوفه ذوالنوریان (MD)<sup>۱</sup>، افشین الماسی (PhD)<sup>۲</sup>، اعظم شریفی (PhD)<sup>۳\*</sup>  
علی اصغر کشاورز (MD)<sup>۱</sup>، نازنین فرشچیان (MD)<sup>۲</sup>

۱- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲- گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳- گروه پرستاری، دانشکده پیراپزشکی نهاوند، دانشگاه علوم پزشکی همدان

۴- گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دریافت: ۹۶/۲/۵ اصلاح: ۹۶/۴/۱۲ پذیرش: ۹۶/۵/۱

### خلاصه

**سابقه و هدف:** بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) با تغییرات چربی در کبد همراه با التهاب یا بدون التهاب مشخص می شود. این بیماری تظاهر کبدی سندرم متابولیک میباشد. از آنجائیکه درمان دارویی متفاوتی برای آن معرفی شده است، این مطالعه بمنظور مقایسه اثرات درمانی متفورمین، پیوگلیتازون و ویتامین E در درمان این بیماران انجام شد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سوکور، تعداد ۹۳ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه با تشخیص NAFLD انتخاب و بطور تصادفی به سه گروه ۳۱ نفره تقسیم شدند. سپس برای گروه اول متفورمین ۲g/day، گروه دوم پیوگلیتازون ۳۰ mg/day و گروه سوم ویتامین E ۸۰۰ Iu/day به مدت ۱۲ هفته تجویز گردید. LFT، FBS، BMI، HOMA-IR، سطح سرمی انسولین ابتدا و بعد از درمان اندازه گیری و مقایسه شد (IRCT: ۲۰۱۶۰۱۰۴۱۱۹۹۱N۳).

**یافته ها:** توزیع جنس، متوسط سن، LFT و HOMA-IR در بین گروهها، قبل از درمان تفاوت آماری معنی داری نداشت. میانگین تفاوت شدت بیماری کبد چرب در مرحله قبل با بعد از درمان در گروه دریافت کننده متفورمین (۱/۰۶±۰/۶۳)، پیوگلیتازون (۱/۱۹±۰/۷۵) و ویتامین E (۰/۷۷±۰/۶۲) گزارش گردید که از نظر آماری معنی دار بود (p<۰/۰۵). همچنین سطح سرمی انسولین (p<۰/۰۱) و HOMA-IR (p<۰/۰۵) در بین گروهها معنی دار بود، بطوریکه داروی پیوگلیتازون در کاهش شدت بیماری کبد چرب، سطح سرمی انسولین و HOMA-IR بیشترین تاثیر را نشان داد و به ترتیب متفورمین و ویتامین E در رده های بعدی قرار گرفتند.

**نتیجه گیری:** براساس این مطالعه داروی پیوگلیتازون هم در کاهش شدت بیماری کبد چرب و هم در کاهش LFT و سطح سرمی انسولین مؤثرتر از متفورمین و ویتامین E می باشد.

**واژه های کلیدی:** بیماری کبد چرب غیر الکلی، سندرم متابولیک، متفورمین، پیوگلیتازون، ویتامین E.

### مقدمه

پیشرفت آن به سمت سیروز به اثبات رسیده است (۹-۱۷). خصوصیات بالینی NAFLD به طور کامل شناخته شده نیست و از نظر بالینی، بیماران مبتلا معمولاً بدون علامت هستند. اما بالا رفتن سطوح آمینوترانسفرازهای سرم در ۹۰٪ موارد نشانه عمومی بیماری محسوب می شود (۱۰-۱۷). اصلی ترین فاکتورهای خطر همراه با این بیماری شامل چاقی، فشارخون بالا، هایپرلیپیدمی، بیماری های قلبی عروقی، دیابت و مقاومت به انسولین می باشد. به همین دلیل در بیماران چاق و دیابتی توصیه می شود که حتماً از نظر NAFLD کنترل شوند (۱۱ و ۱۲). با توجه به شیوع بالا، کمبود اطلاعات در مورد سیر بیماری و ماهیت مزمن NAFLD، عقاید متفاوتی در مورد توصیه به انجام درمان های اختصاصی وجود دارد (۱۴). بنابراین درمان این بیماری بیشتر بر روی برطرف کردن علل

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) شامل طیفی از ضایعات کبدی می باشد که به دلیل تجمع چربی در سلولهای کبدی رخ می دهد و باعث تخریب پیشرفته پارانشیم کبد شده و منجر به فیبروز و سیروز کبدی می شود (۱۲). در حال حاضر NAFLD بعنوان شایعترین علت بیماری مزمن کبدی در سراسر جهان در بزرگسالان و کودکان شناخته شده است و تخمین زده می شود که ۱۴ تا ۳۰ درصد از مردم آمریکا به این بیماری مبتلا باشند (۵-۱). در ایران نیز شیوع آن تا ۳۲ درصد گزارش شده است (۳). نتایج مطالعات جدید حاکی از آن است که اتیولوژی و پاتوژنز این بیماری دقیقاً مشخص نیست (۷-۴)، اما به نظر میرسد که مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم لیپیدها نقش کلیدی در افزایش میزان چربی سلولهای کبدی داشته و

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی به شماره ۸۷۰۱۰ دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می باشد.

\*مسئول مقاله: دکتر اعظم شریفی

آدرس: همدان، نهاوند، بلوار ولی عصر (عج)، دانشکده پیراپزشکی. تلفن: ۰۸۱-۳۳۲۳۳۳۵۵

کبدی و سابقه یرقان از مطالعه خارج شدند. در ابتدای مطالعه در تمام بیماران مبتلا به NAFLD، BMI، سطوح سرمی آنزیمهای کبدی در گردش شامل آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) Aspartate aminotransferase، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) Alanine aminotransferase، آلکانلان فسفاتاز (ALP) Alkalane phosphatase و انسولین سرم در آزمایشگاه بیمارستان امام رضا (ع) اندازه گیری شد. سپس بیماران به طور تصادفی به سه گروه ۳۱ نفره تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان با متفورمین ۲ gr/day، گروه دوم تحت درمان با پیوگلیتازون ۳۰ mg/day و گروه سوم تحت درمان با ویتامین E ۸۰۰ Iu/day بمدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. متفورمین ساخت شرکت دارو سازی آریا، ویتامین E ساخت شرکت شهد دارو و پیوگلیتازون ساخت شرکت پخش رازی بود. در پایان دوره درمان مجدداً بیماران مورد ارزیابی قرار گرفتند و سونوگرافی کبد، BMI و آزمایشات اندازه گیری و ثبت گردید.

در این مطالعه BMI با تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه گردید. انسولین نیز به روش الیزا با کیت مونوباند محصول شرکت مونوباند آمریکا اندازه گیری شد. از شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) برای اندازه گیری غیر مستقیم مقاومت به انسولین [گلوکز ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر) × انسولین (IU در میلی لیتر) تقسیم بر ۴۰۵] استفاده شد. LFT و FBS نیز با کیت پارس آزمون و دستگاه اوتوآنالایزر متعلق به کمپانی هیتاچی ۹۰۲ اندازه گیری گردید (در این بررسی نقطه برش برای AST و ALT، ۴۰ IU/L و برای HOMA-IR عدد ۱/۶۴ در نظر گرفته شد). برای کاهش خطر ناشی از خطای اندازه گیری، همه بیماران توسط یک سونوگرافست و توسط دستگاه سونوگرافی GE- x200 در مرحله قبل و بعد از درمان، مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین جهت یکنواخت و استاندارد بودن تشخیص کبد چرب، درجه بندی اکوژنیسته کبدی به صورت زیر در اختیار رادیولوژیست قرار گرفت:

#### -درجه صفر یا وضعیت طبیعی

-درجه یک یا خفیف: افزایش اکوژنیسته پارانسیم کبد به صورت منتشر همراه با ساختار ظریف کبد (اکوژنیسته مشابه قشر کلیوی).

- درجه دو یا متوسط: تشدید کاهش پرتو اولتراسوند و تضعیف دیده شدن قسمت خاصی از کبد (ورید پورتال قابل مشاهده).

-درجه سه یا شدید: کاهش دیده شدن ورید پورت و هیپاتیک به دلیل فشرده شدن به وسیله پارانسیم حاوی چربی اطراف و همچنین تشدید بیشتر کاهش پرتو اولتراسوند (ورید پورتال غیر قابل مشاهده) (۲۴).

پس از ورود داده ها به نرم افزار SPSS۱۶، برای مقایسه متغیرهای کمی دارای توزیع نرمال از آزمون تی زوجی، آزمون ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD (حداقل اختلافات معنی دار) و برای مقایسه متغیرهای کمی دارای توزیع غیر نرمال از آزمون کروسکالوالیس، آزمون تعقیبی من-ویتنی و برای مقایسه قبل و بعد از درمان در هر گروه از آزمون ویلکاکسون استفاده شد و  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در این پژوهش ۹۳ بیمار مبتلا به NAFLD، در سه گروه دارویی مورد مطالعه قرار گرفتند که ۳۶ نفر (۳۸٪) مرد و ۵۷ نفر (۶۱٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران  $43/87 \pm 10$  سال بود. میانگین BMI قبل از شروع درمان در گروه

زمینه ای مانند چاقی، کنترل دیابت و مقاومت به انسولین معطوف می باشد (۱۳و۱۱و۱۰) و اکثر محققان ترکیبی از رژیم غذایی مناسب و فعالیت بدنی را برای پیشگیری و درمان این بیماری پیشنهاد کرده اند (۱۴و۷). مقاومت به انسولین یکی از عوامل مهم در بروز این بیماری می باشد و به نظر می رسد که با افزایش حساسیت به انسولین و از بین بردن مقاومت به آن با درمانهای دارویی می توان به نتایج مطلوبی در درمان رسید (۱۵). در یک مطالعه که بر روی موش های آزمایشگاهی چاق انجام شده، متفورمین توانسته با کاهش مقاومت به انسولین سبب کاهش چربی در سلولهای کبدی شود (۱۶). در مطالعات دیگری که بر روی داروی پیوگلیتازون انجام شده، نتایج حاکی از آن است که این دارو با کاهش مقاومت به انسولین باعث بهبود شاخص های آزمایشگاهی و بافت شناسی در مبتلایان به کبد چرب می گردد (۱۷و۱۸).

همچنین از آنجاییکه فرآیندهای اکسیداتیو در کبد و صدمات ناشی از آن، در ایجاد بیماری موثر شناخته شده اند، تجویز داروهای آنتی اکسیدان نیز به عنوان یکی از روش های کنترل بیماری مورد نظر قرار گرفته است (۲۰و۱۹و۷). مطالعات انجام شده در دیگر کشورها بر روی مقایسه اثر درمانی داروهای پیوگلیتازون، متفورمین و ویتامین E در کنترل روند این بیماری، اغلب به این نتیجه رسیده اند که اثرات درمانی متفورمین و پیوگلیتازون بهتر از درمانهای دیگر بوده است (۲۳-۲۱و۹). با این وجود هنوز درمان قطعی و مشخصی برای این بیماری پیشنهاد نشده است (۱۴و۱۰و۷). بنابراین پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثرات درمانی متفورمین، پیوگلیتازون و ویتامین E بر تستهای عملکرد کبدی Liver Function Tests (LFT)، سطح سرمی انسولین، شاخص مقاومت به انسولین Homeostatic model assessment of Insulin resistance (HOMA-IR) و شاخص توده بدنی (BMI) Body Mass Index و قند خون ناشتا (FBS) Fasting Blood Sugar، جهت انتخاب داروی موثرتر، انجام گرفت.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سوکور پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد P-۱۰-۸۷۰-۱ و شماره کارآزمایی بالینی IRCT: 201601041991N3 بر روی ۹۳ نفر از بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی که جهت دریافت خدمات درمانی به درمانگاه تخصصی غدد بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه مراجعه می نمودند، انجام شد. حجم نمونه با استفاده از مقادیر اثر مورد انتظار برای داروی پیوگلیتازون بر آنزیم های کبدی (LFT) یا شدت کبد چرب در سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۹۰٪، حداقل ۲۲ نفر در هر گروه تعیین گردید که جهت افزایش توان مطالعه و نیز امکان خارج شدن نمونه ها از مطالعه در طی دوره درمان، به ۳۱ نفر در هر گروه افزایش یافت. بیماران پس از کسب رضایت آگاهانه به طور تصادفی به گروهها اختصاص یافتند. همچنین در این مطالعه، آزمایش یا هزینه ای اضافه بر روند تشخیص و درمان بیماران به آنها تحمیل نشد. افراد مبتلا به NAFLD (بر اساس سونوگرافی کبد)، محدوده سنی ۱۸-۷۵ سال از هر دو جنس، دارا بودن سرولوژی هیپاتیت ویرال منفی وارد مطالعه شدند و در صورت مصرف الکل، حاملگی، ابتلا به دیابت، هیپوتیروئیدی، بیماریهای قلبی، نارسایی کلیوی، بیماریهای عفونی، مصرف کورتیکواستروئیدها، تظاهرات بارز سایر بیماریهای

درجه شدت بیماری کبد چرب، سطح سرمی انسولین و HOMA-IR، داروی پیوگلیتازون بیشترین تاثیر را نشان داد و بترتیب متفورمین و ویتامین E در رده های بعدی قرار گرفتند. در خصوص متغیر BMI، نیز اگر چه در نتیجه آنالیز واریانس یکطرفه این اختلافات معنی دار نبودند، ولی در مقایسه میانگین ها با روش LSD (حداقل اختلافات معنی دار)، گروه متفورمین نسبت به ویتامین E کاهش بیشتری نشان داد ( $p=0.042$ ). همچنین در مورد کاهش متغیرهای AST و ALT، داروی پیوگلیتازون بیشترین تاثیر را در بین سه گروه دارویی نشان داد. در مورد کاهش FBS بر اساس نتایج آنالیز واریانس بین گروههای دارویی به طور کلی اختلاف معنی دار مشاهده نشد.

همچنین در خصوص کاهش متغیرهای سطح سرمی انسولین و HOMA-IR، داروهای مورد استفاده دارای اثر متفاوت بودند ( $p<0.05$ )، مقایسات برنامه ریزی شده پسین نشان داد که تنها اختلاف پیوگلیتازون و ویتامین E معنی دار بود ( $p=0.007$ ) (جدول ۲).

متفورمین  $31.9 \pm 1.98$ ، در گروه پیوگلیتازون  $30 \pm 1.45$  و در گروه ویتامین E  $28.7 \pm 2.12$  گزارش گردید. قبل از شروع درمان، بین گروههای دارویی از نظر جنسیت، سن، BMI، آنزیم های AST، ALT، ALKp، سطح سرمی انسولین و HOMA-IR اختلاف معنی داری وجود نداشت. بعد از طی دوره درمان، متغیرهای شدت بیماری کبد چرب، BMI، AST، ALT، HOMA-IR و سطح سرمی انسولین در هر سه گروه دارویی قبل از درمان با بعد از درمان دارای اختلاف آماری معنی دار بود. متغیر FBS نیز تنها در گروههای متفورمین و پیوگلیتازون معنی دار گزارش گردید ( $p<0.05$ ) (جدول ۱).

برای مقایسه تاثیر داروها بر روی متغیر های مورد بررسی، مقادیر اختلاف ایجاد شده قبل با پس از درمان برای هر متغیر در بین گروههای دارویی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میانگین اختلاف ایجاد شده قبل با پس از درمان برای متغیرهای شدت بیماری کبد چرب، سطح سرمی انسولین و HOMA-IR در بین گروهها معنی دار بود ( $p<0.05$ ). در خصوص کاهش

جدول ۱. مقایسه میانگین های متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از درمان در هر سه گروه دارویی

متغیر	گروه های دارویی		متفورمین		پیوگلیتازون		ویتامین E	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
شدت بیماری کبد چرب (براساس اکوژیستیته کبد)	$1/87 \pm 0/12$	$0/81 \pm 0/22$	$1/71 \pm 0/64$	$0/52 \pm 0/8$	$1/39 \pm 0/48$	$0/61 \pm 0/53$		
		( $p<0/001$ )		( $p<0/001$ )		( $p<0/001$ )		
BMI	$31/9 \pm 1/98$	$31/2 \pm 1/25$	$30 \pm 1/45$	$29/5 \pm 1/44$	$28/7 \pm 2/12$	$28/4 \pm 1/96$		
		( $p<0/001$ )		( $p=0/007$ )		( $p=0/018$ )		
AST	$33/3 \pm 11/18$	$27/2 \pm 13/96$	$36/9 \pm 16/33$	$27/12 \pm 8/6$	$30/3 \pm 12/19$	$24/6 \pm 15/44$		
		( $p=0/20$ )		( $p=0/014$ )		( $p=0/002$ )		
ALT	$42/6 \pm 14/28$	$29/5 \pm 11/56$	$49/3 \pm 12/27$	$33/8 \pm 13/11$	$37/4 \pm 16/58$	$28/5 \pm 13/85$		
		( $p=0/002$ )		( $p=0/018$ )		( $p=0/002$ )		
ALKp	$183/5 \pm 38/75$	$175/4 \pm 29/97$	$218/7 \pm 34/19$	$196/3 \pm 33/46$	$187/5 \pm 25/98$	$178/3 \pm 29/76$		
		( $p=0/195$ )		( $p=0/075$ )		( $p=0/172$ )		
FBS	$100/7 \pm 8/11$	$92/5 \pm 9/47$	$97/6 \pm 10/21$	$87/5 \pm 9/34$	$90/8 \pm 12/22$	$88/6 \pm 11/68$		
		( $p=0/014$ )		( $p=0/005$ )		( $p=0/283$ )		
سطح سرمی انسولین	$11/72 \pm 4/98$	$9/5 \pm 5/25$	$11/2 \pm 3/18$	$7/9 \pm 2/26$	$8/6 \pm 2/98$	$7 \pm 3/33$		
		( $p<0/001$ )		( $p<0/001$ )		( $p<0/001$ )		
HOMA-IR	$2/87 \pm 1/12$	$2/2 \pm 0/98$	$2/9 \pm 1/95$	$1/7 \pm 1/34$	$1/96 \pm 2/08$	$1/58 \pm 1/82$		
		( $p<0/001$ )		( $p<0/001$ )		( $p<0/001$ )		

جدول ۲. مقایسه اختلاف میانگین ها قبل با پس از درمان برای متغیرهای مورد بررسی در بین سه گروه دارویی

متغیر	گروه های دارویی	متفورمین	پیوگلیتازون	ویتامین E	P-value
شدت بیماری کبد چرب (براساس اکوژیستیته کبد)		$1/06 \pm 0/63$	$1/19 \pm 0/75$	$0/77 \pm 0/62$	0/04
BMI		$0/71 \pm 0/85$	$0/51 \pm 0/98$	$0/27 \pm 0/62$	0/123
AST		$6/1 \pm 13/88$	$9/9 \pm 21/11$	$5/7 \pm 9/34$	0/510
ALT		$13/1 \pm 21/7$	$15/5 \pm 34/4$	$8/9 \pm 14/9$	0/582
ALKp		$8 \pm 33/7$	$22/5 \pm 67/8$	$9/3 \pm 36/9$	0/436
FBS		$8/1 \pm 17/4$	$10 \pm 18/5$	$2/2 \pm 11/3$	0/143
سطح سرمی انسولین		$2/2 \pm 1/49$	$3/3 \pm 2/55$	$1/5 \pm 0/92$	0/009
HOMA-IR		$0/67 \pm 0/63$	$1/2 \pm 1/46$	$0/38 \pm 0/33$	0/027

## بحث و نتیجه گیری

کمترین تاثیر را نشان داد. لذا به نظر میرسد که تجویز متفورمین در بیماران با وزن زیاد ممکن است گزینه بهتری نسبت به ویتامین E تلقی گردد. در مورد کاهش سطح آنزیمهای کبدی (AST و ALT) اگر چه در این تحقیق اختلاف بین گروههای دارویی معنی دار نبود، ولی میانگین کاهش ایجاد شده در هر دو متغیر در گروه پیوگلیتازون بیشتر از دو داروی دیگر بود که با مطالعه Razavizade و همکاران (۲۱)، Ahmed، و همکاران (۷) و Vernon و همکاران (۳۸) هم راستا می باشد. به نظر می رسد که داروهای افزایش دهنده حساسیت به انسولین می توانند تابلوی بیوشیمیایی و محتوی چربی کبدی را در بیماران مبتلا به NAFLD بهبود بخشند. در برخی از مطالعات مشخص شده که تiazolidinediones باعث کاهش چربی در کبد می شوند (۳۹) که این خصوصیت داروی پیوگلیتازون با تاثیر آن در کاهش شدت بیماری کبد چرب سازگار می باشد.

در خصوص کاهش متغیر FBS دو داروی پیوگلیتازون و متفورمین مقدار کاهش بیشتری نسبت به ویتامین E نشان دادند. همچنین در خصوص کاهش متغیرهای سطح سرمی انسولین و HOMA-IR، داروی پیوگلیتازون بیشتر از دو داروی دیگر، موثر بوده است. این موضوع از تاثیر بیشتر داروی پیوگلیتازون در زمینه کاهش مقاومت به انسولین حکایت داشته و قابلیت بیشتر این دارو را نشان میدهد. Promrat و همکاران (۱۸) نیز در مطالعه خود نتایج مشابهی در خصوص تاثیر پیوگلیتازون روی کاهش مقاومت به انسولین گزارش نمودند. به طور کلی، اگر چه تاکنون داروی تایید شده ای توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA=Food and Drug Administration) برای درمان NAFLD مشخص نشده است، ولی با توجه به پاتوژنز احتمالی مطرح شده برای این بیماری (مقاومت به انسولین، استرس های اکسیداتیو) داروهایی که باعث افزایش حساسیت به انسولین می شوند (مانند متفورمین و پیوگلیتازون) و نیز داروهایی که باعث کاهش استرس اکسیداتیو می گردند (مانند ویتامین E) در درمان این بیماری بکار برده می شوند. همچنین با توجه به یافته های این پژوهش مشخص شد که داروی پیوگلیتازون در بهبود این بیماری، مؤثرتر از دو داروی دیگر است، اما قبل از اینکه به عنوان درمان اساسی NAFLD انتخاب شود، نیاز به مطالعات تصادفی کنترل شده بیشتری می باشد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و از خانم زندی و آقای شریفی، کارشناسان آزمایشگاه تشکر و قدردانی می گردد.

در این تحقیق هر سه داروی متفورمین، پیوگلیتازون و ویتامین E تاثیرات قابل توجه و معنی داری روی متغیرهای مورد بررسی بخصوص شدت بیماری کبد چرب، ALT، AST، سطح سرمی انسولین و HOMA-IR داشتند که نشان دهنده تاثیر درمانی هر یک از این داروها در درمان NAFLD می باشد، اما داروی پیوگلیتازون موثرتر از دو داروی دیگر بود. نتایج فوق با گزارش Shadid و همکاران (۲۵)، Al-Gharabally و همکاران (۲۶) و Belfort و همکاران (۲۷)، Sanyal و همکاران (۲۸)، Aithal و همکاران (۲۹) در مورد داروی پیوگلیتازون، Nair و همکاران (۳۰)، Marchesini و همکاران (۳۱)، Nobile V (۳۲) در مورد داروی متفورمین، Harrison و همکاران (۳۳) و Aghah و همکاران (۳۴) در مورد ویتامین E مطابقت دارند. بر اساس بررسی های انجام شده تاکنون مطالعات اندکی در زمینه مقایسه اثر درمانی این داروها با هم انجام شده است (۲۱). لذا انجام چنین مقایسه هایی جهت انتخاب بهترین و موثرترین دارو از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در این تحقیق تاثیر دو داروی متفورمین و پیوگلیتازون در کاهش درجه شدت بیماری کبد چرب بیشتر از ویتامین E بود و در عین حال پیوگلیتازون کاهش بیشتری نسبت به متفورمین نشان داد اگر چه اختلاف این دو نیز معنی دار نبود.

Razavizade و همکاران نیز در پژوهشی که با هدف مقایسه اثرات درمانی پیوگلیتازون و متفورمین در فواصل زمانی دو ماهه و چهار ماهه، بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به NAFLD انجام دادند، دریافتند که بعد از دو ماه درمان، میزان آنزیم های کبدی در گروه پیوگلیتازون به طور قابل ملاحظه ای بهبود یافت اما در گروه متفورمین تغییری حاصل نشد. در حالیکه بعد از طی شدن دوره درمانی چهار ماهه، متفورمین و پیوگلیتازون هر دو باعث کاهش میزان آنزیم های کبدی، کلسترول و HOMA-IR شدند اما از نظر آماری تفاوتی بین تاثیرات درمانی این دو دارو مشاهده نشد، هرچند که میزان کاهش آنزیم های کبدی در گروه پیوگلیتازون بیشتر از گروه متفورمین گزارش گردید (۲۱).

Boettcher و همکاران (۲۳)، Sanyal و همکاران (۳۵)، Tiikkainen و همکاران (۳۶) نیز در پژوهش های خود به نتایج مشابهی دست یافتند، بنابراین به نظر می رسد که داروی پیوگلیتازون در کنترل و کاهش شدت کبد چرب موثرتر باشد. همانطوریکه بر اساس پژوهش های قبلی انجام شده (۲۷ و ۲۹ و ۹) انتظار می رفت، در این تحقیق نیز متفورمین بیشتر از دو داروی دیگر باعث کاهش وزن و BMI گردید و در مقایسه میانگین های دو به دو بین گروه متفورمین و ویتامین E، اختلاف معنی دار بود. در این مورد ویتامین E

## A Comparison of the Therapeutic Effects of Metformin, Pioglitazone and Vitamin E in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver

K. Shahebrahimi (MD)<sup>1</sup>, Sh. Zulnoorian (MD)<sup>1</sup>, A. Almasi (PhD)<sup>2</sup>, A. Sharifi (PhD)<sup>\*3</sup>,  
A.A. Keshvarz (MD)<sup>1</sup>, N. Farshchian (MD)<sup>4</sup>

1.Department of Internal Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran

2.Department of Biostatistics, Faculty of public health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah I.R.Iran

3.Department of Nursing, Faculty of Nahavand Paramedical, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan I.R.Iran

4.Department of Radiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran

---

J Babol Univ Med Sci; 19(9); Sep 2017; PP: 32-8

Received: Apr 25<sup>th</sup> 2017, Revised: July 3<sup>th</sup> 2017, Accepted: Jul 23<sup>th</sup> 2017.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is specified by changes in fat in the liver, with or without inflammation. The disease is the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Since a different medicinal treatment has been introduced, this study was conducted to compare the therapeutic effects of metformin, pioglitazone and vitamin E in treatment of these patients.

**METHODS:** In this single-blind randomized clinical trial, 93 patients with the diagnosis of NAFLD who referred to Imam Reza Hospital in Kermanshah were randomly divided into three groups (n = 31). Then, the first group received two gr/day metformin, the second group received 30 mg/day pioglitazone and the third group received 800 IU/day vitamin E for 12 weeks. LFTs, BMI, HOMA-IR, FBS, and serum insulin levels were measured before and after the treatment course (IRCT: 2016010411991N3).

**FINDINGS:** There was no significant difference between the groups in terms of distribution of sex, mean age, LFT and HOMA-IR before treatment. The mean difference in severity of NAFLD before or after the treatment was metformin (1.06 ± 0.63), pioglitazone (1.195±0.75) and vitamin E (0.77±0.62), which was statistically significant (p<0.05). In addition, serum insulin levels (p<0.01) and HOMA-IR (p<0.05) were significant between the groups; pioglitazone showed highest effect on reducing the severity of NAFLD, serum insulin levels, and HOMA-IR. Metformin and vitamin E were next in line, respectively.

**CONCLUSION:** Based on the results of this study, pioglitazone is more effective than metformin and vitamin E both in reducing the severity of NAFLD and in lowering LFT and serum insulin levels.

**KEY WORDS:** *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Syndrome, Metformin, Pioglitazone, Vitamin E.*

---

#### Please cite this article as follows:

Shahebrahimi K, Zulnoorian Sh, Almasi A, Sharifi A, Keshvarz AA, Farshchian N. A Comparison of the Therapeutic Effects of Metformin, Pioglitazone and Vitamin E in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(9):32-8.

\* Corresponding author: A. Sharifi (PhD)

Address: Faculty of Nahavand Paramedical, Nahavand, Hamadan, I.R.Iran

Tel: +98 81 33237355

E-mail: a.sharifi@umsha.ac.ir

## References

1. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: the diagnosis and management. *World J Hepatol.* 2015;7(6):846-58.
2. Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):397-419.
3. Ghaemi AR, Taleban FA, Hekmatdoost A, Rafiei A, Hosseini V, Amiri Z, Homayounfar R, Fakheri H. Effect of weight reduction diet on non-alcoholic fatty liver disease. *Iran J Nut Sci Food Technol.* 2013;8(2):123-34. [In Persian].
4. Xiangbing Shu, Zhang Li, Guang Ji. Vitamin E Therapy in NonAlcoholic Fatty Liver Disease. *Internat J Clin Med.* 2014;5(3):87-92.
5. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(8):837-58.
6. Abdulla A, Reynolds C, A-Kader H. Non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD): The search for a cure. *Eur Med J.* 2016;1(2):93-100.
7. Ahmed A, Wong R, Harrison S. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2062-70.
8. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(5):365-83.
9. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. the role of Metformin in the management of NAFLD. *Experiment Diabet Res.* 2012. Available From: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/716404>
10. Thrasher T, Abdelmalek M. Nonalcoholic fatty liver disease. *N C Med J* 2016;77(3):216-19.
11. Valantinas J, Apanaviciene DA, Maroziene I, Sveika A. The prevalence of metabolic risk factors among outpatients with diagnosed nonalcoholic fatty liver disease in Lithuania. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):57-62.
12. Younesian A, Moradi H, Razavianzade N, Zahedi E. Prevalence of fatty liver using ultrasound in male high-school pupils without history of liver disease and its relationship with liver enzymes, body mass index and waist - hip ratio. *Razi J Med Sci.* 2015;22(132):79-86.
13. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. nonalcoholic fatty liver disease: multimodal treatment options for a pathogenetically multiple-hit disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(4): 272-84.
14. Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian M, Keshavarz A. Effect of ginger supplementation on liver enzymes, hepatic fibrosis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: a double blind randomized-controlled clinical trial. *Iran J Nut Sci Food Technol.* 2016;11(2):1-8.
15. Duvnjak M, Tomasic V, Gomercic M, Smircic Duvnjak L, Barsic N, Lerotic I. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *J Physiol Pharmacol* 2009;60(7):57-66.
16. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasetti S, Zoli M, Melachionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358:893-4.
17. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- $\gamma$  ligand rosiglitazone. *Hepatol.* 2003;38(4):1008-17.
18. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol.* 2004;39(1):188-96.
19. Leclercq IA. Antioxidant defence mechanisms: New players in the pathogenesis of non - alcoholic steatohepatitis. *Clin Sci (London).* 2004;106(3):235-7.
20. Bell LN, Wang J, Muralidharan S, Chalasani S, Fullenkamp AM, Wilson LA, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in NASH: a PIVENS follow-up study. *J Hepatol.* 2012;56(4):1131-8.
21. Razavizade M, Jamali R, Arj A, Matini SM, Moraveji A, Taherkhani E. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. *Hepat Mon.* 2013;13(5):9270.
22. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S. A randomized control trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J gastroenterol.* 2005;100(5):1082-90.

23. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Therap.* 2012;35(1):66-75.
24. Aliashrafi S, Ebrahimi-Mameghani M, Irandoost P, Hamzavi F. Serum ferritin and liver enzymes ratio and their agreement with NAFLD severity. *Yafte.* 2014;15(5):104-11. [In Persian].
25. Shadid S, Jensen MD. Effect of pioglitazone on biochemical indices of nonalcoholic fatty liver disease in upper body obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(5):384-7.
26. AL- Gharabally A, Obrien CH, Acosta R. A pilot Study of Pioglitazone for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Month.* 2007;7(3):131-37.
27. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland G, Finchy A. Placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New Eng J Med.* 2006;355(22):2297-307.
28. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. Pioglitazone, vitamin E. or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-85.
29. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol.* 2008;135(4):1176-84.
30. Nair S, Diehl Am, Wiseman M, Farr Ghjr, Perillo PR. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 2004;20(1): 23-28.
31. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lanset* 2001;358:893-4.
32. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther.* 2008;30(6):1168-76.
33. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward j. Vitamin E and Vitamin C treatment improves Fibrosis in Patient with non alcoholic steatohepatitis. *Am J gastroenterol.* 2003;98(11):2485-490.
34. Aghah M, Daryanoosh F, Moeini M, Mohamadi M, Fatahi MR. The effect of 12 weeks vitamin E supplementation and aerobic training on liver enzymes of non-alcoholic steatohepatitis patients. *Armaghane-danesh.* 2017;21(10):964-75. [In Persian]
35. Sanyal AJ, Mofradpscontos My. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1107-15.
36. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(8):2169-76.
37. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetol.* 2012;55(4):885-904.
38. Vernon G, Baranova A, Younossi Zm. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85.
39. Jamali R, Jamali A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Feyz J Kashan Univ Med Sci.* 2010;14(2):169-81.