

تداخلات فارماکوکینتیک بین آتورواستاتین و پیوگلیتازون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

همت اله بابایی^{۱*}، فرنوش فریدبد^۱، انسیه نسلی^۱، مصطفی قربانی^۱، فاطمه عظیمی^۲، باقر لاریجانی^۱

چکیده

مقدمه: بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، جهت کنترل هیپرگلیسمی و دیس لیپیدمی داروهای متعددی مصرف می کنند. این مطالعه جهت ارزیابی تداخلات فارماکوکینتیک بین آتورواستاتین و پیوگلیتازون انجام شد تا مشخص گردد آیا اضافه نمودن پیوگلیتازون تغییری در پارامترهای فارماکوکینتیک آتورواستاتین ایجاد خواهد کرد یا نه.

روش‌ها: در این مطالعه ۱۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ تحت بررسی قرار گرفتند. بیماران تحت درمان با آتورواستاتین ۴۰ میلی گرم در روز و متفورمین ۱ گرم دو بار در روز بودند که نمونه های خونی سریال جهت اندازه گیری غلظت پلاسمایی آتورواستاتین از آنان گرفته شد. یک ماه بعد از اضافه نمودن پیوگلیتازون ۳۰ میلی گرم در روز، دوباره نمونه های خونی سریال جهت اندازه گیری غلظت پلاسمایی آتورواستاتین گرفته شد و پارامترهای فارماکوکینتیک آتورواستاتین قبل و بعد از اضافه کردن پیوگلیتازون با هم مقایسه گردید. اندازه گیری غلظت پلاسمایی آتورواستاتین به روش الکتروشیمی (ولتامتری پالسی تفاضلی) انجام شد.

یافته‌ها: پیوگلیتازون میانگین $AUC_{[0-4]}$ آتورواستاتین را ۷٪ ($P=0/008$) و میانگین C_{max} آتورواستاتین را ۶٪ ($P=0/008$) کاهش داد؛ اما T_{max} آتورواستاتین کاهش معناداری نداشت و میزان آن از میانه ۳/۲۰ به ۳/۳۰ ساعت رسید ($P=0/317$). **نتیجه گیری:** پیوگلیتازون باعث کاهش در غلظت پلاسمایی آتورواستاتین گردید. سازوکار غلظت پلاسمایی کاهش یافته آتورواستاتین، می تواند به علت تسریع متابولیسم آن ناشی از القا سیتوکروم CYP3A4 توسط پیوگلیتازون باشد. این کاهش غلظت کم بوده و بنابراین نیاز به تغییر دوز آتورواستاتین در صورت تجویز همزمان با پیوگلیتازون نمی باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، فارماکوکینتیک، آتورواستاتین، پیوگلیتازون، AUC ، C_{max} ، T_{max}

۱- مرکز تحقیقات دیابت/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز عالی الکتروشیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

بیماری دیابت، گروهی از اختلالات متابولیک را در بر می‌گیرد که همگی با افزایش قند خون مشخص می‌شوند [۱]. تشخیص دیابت شیرین براساس $FPG \geq 126 \text{ mg/dl}$ یا $HbA1c \geq 6.5\%$ در دو نوبت و یا $2hr\text{-PG} \geq 200 \text{ mg/dl}$ یا $\geq 200 \text{ mg/dl}$ گلوکز راندوم همراه با علائم هیپرگلیسمی مثل پلی دیپسی و پلی اوری در یک نوبت می‌باشد [۲]. بیماران دیابتی برای کنترل هیپرگلیسمی و عوارض آن نیاز به مصرف داروهای متعددی دارند که می‌توان به متفورمین، گلیبن‌کلامید، آتورواستاتین، پیوگلیتازون و انسولین اشاره کرد [۳]. این داروها گاهی با هم تداخلات دارویی دارند. آتورواستاتین بطور گسترده‌ای در درمان دیس لیپیدمی این بیماران بکار می‌رود [۴]. آنزیم CYP3A4 مسؤل متابولیسم لوواستاتین، سیمواستاتین و آتورواستاتین است. فلواستاتین و روزواستاتین عمدتاً توسط آنزیم CYP2C9 متابولیزه شده و متابولیسم پراواستاتین در سیتوزول صورت گرفته و مستقل از سیتوکروم CYP450 است [۵، ۶]. القا یا مهار آنزیم‌های سیتوکروم CYP450 علت مهم تداخلات دارویی در مصرف استاتین‌ها با سایر داروهاست [۷]. مهار آنزیمی سیتوکروم‌های مربوطه، می‌تواند منجر به افزایش سطوح پلاسمایی استاتین‌ها و بالارفتن خطر عوارض ناخواسته مثل رابدومیولیز شود [۸]. از طرف دیگر، القای آنزیمی می‌تواند کاهش سطوح پلاسمایی استاتین را بدنبال داشته باشد [۹]. از القاکننده‌های CYP3A4 می‌توان به ریفامپین، فنی‌توئین، دگزاتازون و تروگلیتازون و از مهارکننده‌های آن می‌توان به کتوکونازول، دپلتیازم، کلاریترومایسین و جیم فیروزیل اشاره کرد [۱۰]. پیوگلیتازون یک آگونیست اختصاصی PPAR گاما بوده و در کنترل هیپرگلیسمی موثر است [۱۱]. این دارو توسط سیتوکروم‌های CYP2C8 و CYP3A4 متابولیزه می‌شود [۱۲]. داروی فوق موجب القای سیتوکروم CYP3A4 شده و می‌تواند سرعت متابولیسم سوبستراهای CYP3A4 مثل آتورواستاتین را افزایش داده و منجر به کاهش غلظت پلاسمایی دارو گردد [۱۳]. در مطالعه Kantola و همکاران [۱۴]، تاثیر ایتراکونازول برفارماکوکینتیک آتورواستاتین بررسی و افزایش غلظت‌های پلاسمایی آتورواستاتین با تجویز همزمان ایتراکونازول نشان

داده شد. در مطالعه Janne T Backman و همکاران [۱۵] نشان داده شد که مصرف همزمان ریفامپین با آتورواستاتین منجر به کاهش غلظت‌های پلاسمایی آتورواستاتین گردید. این مطالعه جهت ارزیابی تداخلات فارماکوکینتیک بین آتورواستاتین و پیوگلیتازون انجام شد تا مشخص شود آیا اضافه کردن پیوگلیتازون به درمان بیماران درحال دریافت آتورواستاتین و متفورمین تغییری در پارامترهای فارماکوکینتیک آتورواستاتین شامل سطح زیر منحنی یا AUC_{0-4} و حداکثر غلظت یا C_{max} و زمان حداکثر غلظت یا T_{max} ایجاد خواهد نمود یا نه.

روش‌ها

این مطالعه از نوع آینده‌نگر بوده و جمعیت تحت مطالعه (۱۰ نفر) از میان ۲۰۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ که از دی ۱۳۸۹ تا فروردین ۱۳۹۰ به مرکز تحقیقات دیابت وابسته به پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه کرده بودند و با توجه به معیارهای ورود انتخاب شدند. پروتکل مطالعه به وسیله کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم تصویب گردید. رضایت‌نامه آگاهانه از تمام افراد شرکت‌کننده پیش از ورود به مطالعه گرفته شد. شرکت‌کنندگان در مطالعه شامل افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ با دامنه سنی ۲۰ تا ۵۰ سال و حداقل گذشت ۲ سال از دیابت که تحت درمان با متفورمین ۱ گرم دوبرار در روز و آتورواستاتین ۴۰ میلی‌گرم در روز بودند و به علت ادامه هیپرگلیسمی پیوگلیتازون با دوز ۳۰ میلی‌گرم در روز به درمان آنان اضافه شده بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل مصرف الکل و سیگار، نارسایی کلیوی، مشکلات کبدی، نارسایی قلبی و استفاده از داروهای مداخله‌گر با داروهای مصرفی بودند. با انتقال نمونه‌ها به دانشکده شیمی دانشگاه تهران، سنجش غلظت داروها در آن مرکز صورت گرفت. جهت یکسان سازی داروهای مورد استفاده بیماران بود که با همکاری پژوهشکده غدد، داروهای مذکور از شرکت دارویی تهران شیمی فراهم گردید. دوز آتورواستاتین ۴۰ میلی‌گرم یک بار در روز و همراه با صبحانه و دوز متفورمین ۱ گرم دو بار در روز و همراه صبحانه و شام بود. در روز اول مطالعه، قبل از مصرف

آزمون‌های مورد استفاده (تی زوجی و Wilcoxon) با این نرم‌افزار قابل استفاده است. ابتدا نرمالیت داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف چک شد. شاخص‌های تحلیلی AUC و C_{max} بصورت میانگین \pm انحراف معیار و T_{max} بصورت میانه و دامنه بین رده ای [interquartile range] بیان گردید. شاخصهای توصیفی AUC_{0-4} و C_{max} قبل و بعد از اضافه شدن پیوگلیتازون با استفاده از آزمون تی زوجی چک شد و T_{max} با استفاده از آزمون Wilcoxon محاسبه گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که شامل ۷ (۷۰٪) مرد و ۳ (۳۰٪) زن بودند، شرکت کردند. مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. پارامترهای فارماکوکینتیک آتورواستاتین شامل $AUC_{[0-4]}$ و C_{max} و T_{max} قبل و بعد از اضافه کردن پیوگلیتازون در جدول ۲ نشان داده شده است. میانگین AUC_{0-4} آتورواستاتین قبل از اضافه کردن پیوگلیتازون $10/43 \text{ ng-eq.h/ml} \pm 271/10$ و بعد از اضافه شدن پیوگلیتازون $22/76 \text{ ng-eq.h/ml} \pm 254/6$ رسید ($P=0/006$). میانگین C_{max} قبل از اضافه کردن پیوگلیتازون $4/23 \text{ ng-eq/ml} \pm 96/20$ و بعد از اضافه کردن پیوگلیتازون $8/35 \text{ ng-eq/ml} \pm 89/90$ بود ($P=0/008$). میانه T_{max} بیماران از $3/20$ (۳/۰۰-۳/۲۵) ساعت به $3/30$ (۳/۰۰-۴/۰۰) ساعت رسید ($P=0/317$). پیوگلیتازون میانگین AUC_{0-4} آتورواستاتین را ۶٪ کاهش داد ($P=0/006$ ؛ CI: $10/3$ - $2/2$ ؛ $P=0/006$). پیوگلیتازون همچنین میانگین C_{max} آتورواستاتین را ۷٪ کاهش داد ($P=0/008$ ؛ CI: 11 - 3 ؛ $P=0/008$). تغییرات T_{max} معنادار نبود ($P=0/317$). غلظت‌های پلاسمایی آتورواستاتین قبل و بعد از اضافه کردن پیوگلیتازون در شکل ۱ نشان داده شده است. پیوگلیتازون تاثیر چشمگیری بر پارامترهای فارماکوکینتیک آتورواستاتین شامل AUC و C_{max} و T_{max} نداشت.

روزانه آتورواستاتین با صبحانه و نیز در ساعات ۱ و ۲ و ۳ و ۴ بعد از مصرف آتورواستاتین نمونه های خونی سریال (۵ سی سی) گرفته شد. نمونه‌ها پس از سانتریفوژ و جداسازی سرم در دمای -80 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. از روز بعد پیوگلیتازون با دوز ۳۰ میلی‌گرم در روز و همراه با شام به درمان بیماران اضافه گردید. در پایان یک ماه از مصرف توام آتورواستاتین و پیوگلیتازون دوباره نمونه‌های خونی سریال (۵ سی سی) قبل از مصرف روزانه آتورواستاتین و نیز در ساعات ۱ و ۲ و ۳ و ۴ گرفته شد. سنجش غلظت پلاسمایی آتورواستاتین در حالی صورت گرفت که این دارو به علت مصرف از قبل و منظم توسط بیماران از لحاظ فارماکوکینتیک دارای سطح یکنواخت یا steady state بوده و در محدوده درمانی^۱ قرار داشت. سنجش قند خون ناشتا (FBS) با روش GOD/PAP، تری‌گلیسرید (TG) با روش GPO/PAP، کلسترول تام با روش آنزیماتیک Endpoint و کلسترول HDL-C با ارزیابی آنزیماتیک انجام شد. تمام موارد فوق با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی Randox انجام گردید (Hitachi 902). سطح سرمی آتورواستاتین در نمونه‌های گرفته شده به روش الکتروشیمی (ولتامتری پالسی تفاضلی) اندازه گیری شد. در این روش از یک الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با ذرات نانو، الکتروود کار و یک الکتروود پلاتین به عنوان الکتروود کمکی و یک الکتروود Ag-Ag Cl به عنوان الکتروود مرجع استفاده شد. دستگاه پتانسیو استات استفاده شده microautolab کمپانی Metrohm بود. محدوده خطی اندازه گیری 10^{-9} تا 10^{-7} $1/25 \times 10^{-9}$ (لیتر/مول) مولار بود. سطح دقت ابزار یا روش سنجش برای آتورواستاتین (CV ابزار) برابر با $29/82$ ٪ بود.

آنالیزهای آماری

تمام اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۹ آنالیز گردید. با توجه به نوع آزمون‌های مورد نیاز برای تجزیه و تحلیل و با عنایت به اینکه این آزمون ها در نرم افزار SPSS موجود می باشد و نیز همانند مقالات مشابه که از همین نرم افزار برای تجزیه و تحلیل استفاده نموده‌اند، به نظر می‌رسد این نرم‌افزار برای تجزیه و تحلیل کارایی دارد و

1- Therapeutic range

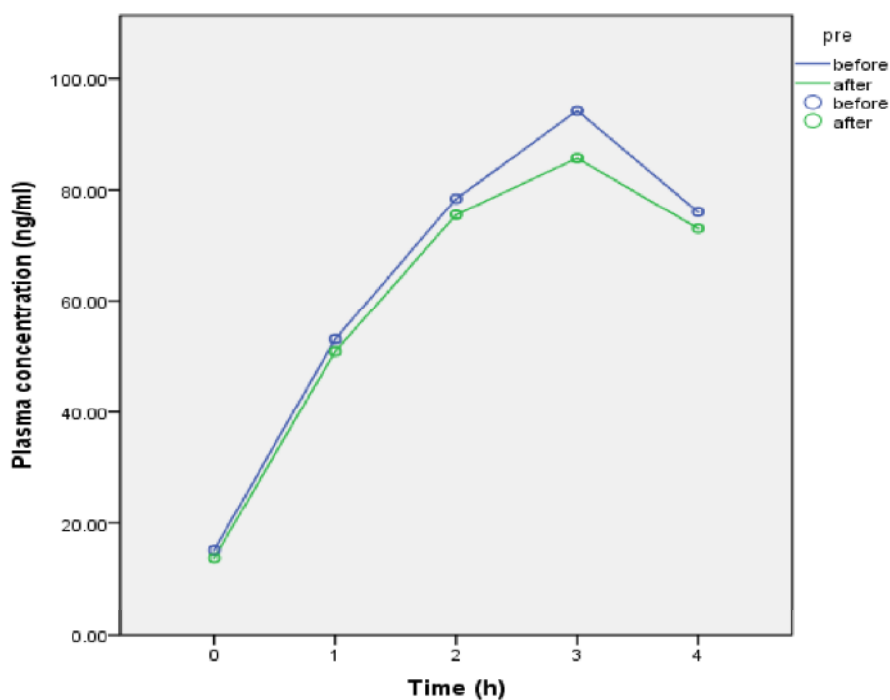
جدول ۱- ویژگی های دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه

| متغیر | میانگین \pm انحراف معیار |
|-------------------------------------|----------------------------|
| سن (سال) | ۴۵/۸ \pm ۳/۶۱ |
| نمایه توده بدنی (Kg/m^2) | ۲۶/۵۰ \pm ۰/۸۸ |
| مدت تشخیص دیابت (سال) | ۷/۵ \pm ۴/۷ |
| فشارخون سیستولیک (mmHg) | ۱۳۰/۷ \pm ۷ |
| فشارخون دیاستولیک (mmHg) | ۸۳ \pm ۵/۶۱ |
| FBS (mg/dl) | ۱۸۴/۳۰ \pm ۸۱/۸۶ |
| کراتینین (mg/dl) | ۰/۷۰ \pm ۰/۱۰ |
| تری گلیسرید (mg/dl) | ۲۵۶ \pm ۳۵۶ |
| HbA1c (%) | ۷/۸۷۱ \pm ۱/۰۷ |
| TC (mg/dl) | ۲۱۸/۳۰ \pm ۴۱/۷۶ |
| HDL-C (mg/dl) | ۴۳/۸۰ \pm ۶/۳۹ |
| LDL-C (mg/dl) | ۱۳۴/۷۰ \pm ۲۳/۷۱ |
| ALT (U/L) | ۲۱/۹۰ \pm ۳/۲۸ |

افراد شرکت کننده در مطالعه: ۱۰ نفر مبتلا دیابت نوع ۲

جدول ۲- پارامترهای فارماکوکینتیک آتورواستاتین

| درمان | C_{\max} [ng-eq/ml] | T_{\max} [h] | AUC_{0-4} [ng-eq.h/ml] |
|----------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------|
| آتورواستاتین | ۴/۲۳ \pm ۹۶/۲۰ | (۳/۰۰-۳/۲۵) ۳/۲۰ | ۲۷۱/۱۰ \pm ۱۰/۴۳ |
| آتورواستاتین + پیوگلیتازون | ۸/۳۵ \pm ۸۹/۹۰ | (۳/۰۰-۴/۰۰) ۳/۳۰ | ۲۵۴/۶۰ \pm ۲۲/۷۶ |

نتایج اطلاعات C_{\max} و AUC بصورت میانگین (SD) و T_{\max} بصورت میانه (interquartail range) می باشد

شکل ۱- غلظت های پلاسمایی آتورواستاتین در ساعات ۰ و ۱ و ۲ و ۳ و ۴ قبل و بعد از مصرف پیوگلیتازون

بحث

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ داروهای متعددی جهت کنترل هیپرگلیسمی و دیس لیپیدمی مصرف می کنند. تداخلات دارویی ممکن است بین این داروها ایجاد شود و این تداخلات می تواند در سطوح مختلف جذب، توزیع، متابولیسم و حذف دارو باشد. فهم این تداخلات دارویی از لحاظ نیل به رژیم های دارویی مطلوب دارای اهمیت است. در این مطالعه، تداخلات فارماکوکینتیک آتورواستاتین با پیوگلیتازون مورد بررسی قرار گرفت. پیوگلیتازون یک تیزولیدیندیون است که آگونیست قوی و اختصاصی PPAR گاما بوده و توسط سیتوکروم های CYP2C8 و CYP3A4 متابولیزه می شود [۱۶]. این دارو در درمان بیماران دیابتی که بیماری فعال کبدی یا افزایش آنزیم های کبدی بیش از ۲/۵ برابر نرمال نداشته و نیز علائم CHF (فانکشنال کلاس ۳ و ۴) ندارند، بکار می رود [۱۷]. آتورواستاتین یک مهارکننده HMG-CoA R بوده که توسط سیتوکروم CYP3A4 و OAT C و گلیکوپروتئین P متابولیزه می شود [۱۸]. سیتوکروم CYP3A4 توسط پیوگلیتازون القا می شود و بنابراین پیوگلیتازون می تواند سرعت متابولیسم سوبسترهای آن نظیر آتورواستاتین را افزایش داده و در نهایت منجر به کاهش غلظت پلاسمایی آتورواستاتین گردد. مطالعات زیادی در مورد تداخلات فارماکوکینتیک آتورواستاتین با داروهای مختلف انجام شده است. در مطالعه انجام شده توسط MELISSA D. SCHULZ-SMITH و همکاران [۱۹] تداخلات فارماکوکینتیک آتورواستاتین با نل فی ناویر بررسی گردید که در آن نل فی ناویر باعث افزایش ۷۴٪ در AUC آتورواستاتین و افزایش ۱۲۲٪ در C_{max} آن شد. بنابراین، آتورواستاتین را بایستی با احتیاط با نل فی ناویر بصورت همزمان تجویز نمود. در مطالعه صورت گرفته توسط Asberg Anders و همکاران [۲۰]، تداخلات بین آتورواستاتین و سیکلوسپورین A در بیماران پیوند کلیه بررسی شد. در این مطالعه افزایش سطوح پلاسمایی آتورواستاتین در اثر مهار مستقیم سیتوکروم CYP3A4

توسط سیکلوسپورین A دیده شد. Kantola T و همکاران [۲۱] در دانشگاه هلسینکی فنلاند تاثیر ایتراکونازول بر فارماکوکینتیک آتورواستاتین را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه ایتراکونازول بطور چشم گیری غلظت های پلاسمایی آتورواستاتین را افزایش داد که ناشی از مهار متابولیسم آن توسط CYP3A4 بوسیله ایتراکونازول است و توصیه گردید که از مصرف همزمان ایتراکونازول با آتورواستاتین یا خودداری شود و یا دوز آتورواستاتین کاهش داده شود. Janna T Backman و همکاران در مطالعه ای تاثیر ریفامپین بر فارماکوکینتیک آتورواستاتین را بررسی نمودند. در این بررسی ریفامپین غلظت های پلاسمایی آتورواستاتین را کاهش داد که می تواند به علت القای سیتوکروم CYP3A4 توسط ریفامپین باشد که منجر به تسریع در متابولیسم آتورواستاتین توسط ریفامپین می گردد. تداخلات فارماکوکینتیک آتورواستاتین با آزیترومایسین و کلاریترومایسین توسط Amsden GW و همکاران [۲۲] بررسی گردید و در این مطالعه افزایش ۸۲٪ و ۵۶٪ بترتیب در AUC و C_{max} آتورواستاتین با کلاریترومایسین دیده شد در حالی که تداخل عمده ای بین آتورواستاتین و آزیترومایسین ملاحظه نگردید. این مطالعه پیشنهاد می کند مصرف آزیترومایسین با آتورواستاتین اشکالی نداشته ولی بهتر است از مصرف همزمان آتورواستاتین با کلاریترومایسین خودداری شود. در مطالعه انجام شده توسط ما، تداخلات فارماکوکینتیک آتورواستاتین با پیوگلیتازون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی گردید. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در نتیجه مصرف همزمان آتورواستاتین و پیوگلیتازون غلظت پلاسمایی آتورواستاتین کاهش پیدا کرد. به عنوان نتیجه گیری، پیوگلیتازون با دوز ۳۰ میلی گرم در روز تاثیر قابل توجهی بر غلظت های پلاسمایی آتورواستاتین با دوز ۴۰ میلی گرم در روز در بیماران دیابتی نداشته و بنابراین نیازی به تغییر دوز آتورواستاتین در صورت مصرف همزمان با پیوگلیتازون وجود ندارد.

مأخذ

1. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes mellitus .In: Williams' Textbook of Endocrinology. Kronenberg HM, et al.[eds]. 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2008, pp. 1324-1389.
2. American Diabetes Association: Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl1):S11-S61.
3. Singh IM, Shishehbor. MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:786-798.
4. Mahle y RWW, Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In:Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacology Basis of Therapeutics. 10th ed. NewYork: McGraw Hill; 2001: pp. 971-1002.
5. White CM. A Review of the pharmacologic an pharmacokinetics aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 963-970.
6. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacokinet* 2003; 42(13): 1141-60.
7. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetics properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84:413-428
8. Park JW, Siekmeier R, Mers M, et al. Pharmacokinetics of pravastatin in heart-transplant patients taking cyclosporin A. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 2002; 40:439-450.
9. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, Dahlqvist R, Neuvonen PJ, Mhjordal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59(12):879-82.
10. Schneck, DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, et al. The effect of gemfibrozile on the pharmacokinetics of rosoustatin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 455-463.
11. Glueck CJ, Moreira A, Goldenberg N, et al. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Report* 2003; 18(8):1618-25.
12. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff e, et al, Thiazolidinedine Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91(9): 3349-54.
13. Goldberg RB, kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1547-54.
14. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacol Ther* 1998; 64(1): 58-65.
15. Janna T Backman, Ham Luurila, Mikko Neuvonen, Petri J Neuvonen. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2005; 78(2): 154-167.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al, Medical Management of Hyperglycemia In Type Diabetes: A Consensus Algorithm For The Initiation And Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009, 32(1): 193-203.
17. Lago RM, Singh PP, AND Nesto RW, Congestive Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes Given Tiazolidinediones: A Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Lancet* 2007; 370(9593): 1129-36.
18. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-1690.
19. MELISSA D. SCHULZ-SMITH, et al. Pharmacokinetic Interactions between Nelfinavir and hydroxyl- 3- Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Atorvastatin and simvastatin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 3445-3450.
20. Anders Asberg, Anders hartmann, Ellen Fjeldsa, et al. Bilateral Pharmacokinetic Interaction Between Cyclosporin A and Atorvastatin in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2001; 1: 382-386.
21. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacol Ther* 1998; 64(1): 58-65.
22. Amsden GW, Kuye O, Wei GC. A study of the interaction potential of azitromycin and claritromycin with atrovastatin in healty volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(4): 444-9.