

# دانشور پزشکی

## اثرهای درمانی متفورمین و آکاربوز و ترکیب این دو دارو بر سطح ویسفاتین سرم در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ القاشده توسط نیکوتین آمید و استرپتوزوسین

نویسندگان: الهام رفیع<sup>۱</sup>، زهرا سالمی<sup>۲\*</sup>، محمدعلی غفاری<sup>۳</sup> و محمدتقی گودرزی<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۲. استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی گروه بیوشیمی و ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۳. دانشیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۴. استاد مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی همدان، اراک، ایران

E-mail: Dr.zsalemi@arakmu.ac.ir

\* نویسنده مسئول: زهرا سالمی

### چکیده

مقدمه و هدف: در حال حاضر، دو داروی متفورمین و آکاربوز در درمان دیابت استفاده می‌شوند. در این مطالعه، اثر این دو دارو به‌طور جداگانه و همراه با هم در کنترل گلیسمیک و همچنین بر پروفایل لیپید و میزان ویسفاتین سرم در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ القاشده توسط تزریق استرپتوزوسین و نیکوتین آمید بررسی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با تزریق درون‌صفافی استرپتوزوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) ۱۵ دقیقه پس از تزریق صفافی نیکوتین آمید (۱۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به دیابت نوع ۲ مبتلا شدند؛ یک هفته پس از ابتلا به دیابت، موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: سه گروه از آنها به ترتیب توسط متفورمین به‌صورت محلول در آب با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در هر روز، آکاربوز به‌صورت مخلوط در غذای روزانه به میزان ۴۰ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ گرم غذای مصرفی و ترکیب دو داروی متفورمین و آکاربوز به مدت شش هفته درمان شدند. شاخص توده بدن (BMI)، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیک، پروفایل لیپید، انسولین، HOMA-IR و ویسفاتین سرم، اندازه‌گیری و با گروه کنترل مقایسه شدند.

نتایج: هر سه روش درمانی، موجب کاهش ویسفاتین سرم نسبت به موش‌های درمان نشده مبتلا به دیابت نوع ۲ شدند ولی این کاهش، تنها در گروه تحت درمان با متفورمین نسبت به گروه دیابتی، معنی‌دار بود ( $P=0/001$  ۱۹۵/۶۶±۶/۴۵ و ۱۶۲/۷۲±۲۱/۲۷). همچنین در هر سه گروه درمانی، میزان ترشح انسولین کاهش یافت و این کاهش در گروه دریافت‌کننده آکاربوز ( $P<0/05$ ) و ترکیب دو دارو ( $P<0/05$ )، نسبت به گروه کنترل دیابتی، معنی‌دار بود. میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیک در هر سه گروه تحت درمان نسبت به موش‌های درمان نشده، کاهشی معنی‌دار را نشان داد و این کاهش در گروه تحت درمان با هر دو دارو مشهودتر بود. هر سه روش درمانی در بهبود پروفایل لیپید، مؤثر بودند. شاخص HOMA-IR در گروه مصرف‌کننده داروی ترکیبی، بهتر بود.

نتیجه‌گیری: کنترل هایپرگلیسمی و درمان موش‌هایی که توسط نیکوتین آمید و استرپتوزوسین به دیابت نوع ۲، مبتلا شده‌اند با افزودن آکاربوز به متفورمین، نسبت به موش‌هایی که توسط متفورمین یا آکاربوز به تنهایی درمان شدند، کارایی بالاتری داشت.

واژگان کلیدی: آکاربوز، متفورمین، دیابت نوع ۲، موش صحرایی، ویسفاتین.

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست و دوم-شماره ۱۱۳  
آبان ۱۳۹۳

دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۱۶  
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۳/۰۷/۲۰  
پذیرش: ۱۳۹۳/۰۷/۳۰

## مقدمه

چاق، مقاوم به انسولین و دیابتی، سطح ویسفاتین پلاسما همراه با پیشرفت چاقی و با افزایش mRNA ویسفاتین، دریافت چربی احشایی (و نه در کبد یا چربی زیرجلدی) افزایش می‌یابد؛ سطح ویسفاتین پلاسما همچنین در موش‌های چاق با یک رژیم غذایی پرچرب نسبت به موش‌های لاغر بالاتر است. سطح ویسفاتین پلاسما برخلاف انسولین، بی‌درنگ، پس از مصرف غذا تغییر نمی‌کند. تزریق وریدی ویسفاتین، گلوکز پلاسما را کاهش می‌دهد اما روی غلظت انسولین اثری ندارد؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود که ویسفاتین به‌طور مستقیم، اثرهای هیپوگلیسمی اعمال کند ولی ترشح انسولین را تحریک نمی‌کند (۱۰).

داروهای آنتی‌دیابتیک مختلف، اثرهایی متفاوت، روی مقاومت به انسولین دارند که ممکن است نتیجه سازوکارهای متفاوت عملکرد دارو در بهبود حساسیت به انسولین باشد؛ متفورمین، دارویی از خانواده بی‌گوانیدهاست، ۱۲۰ میلیون نفر در سراسر دنیا آن را مصرف می‌کنند و خط اول درمان دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود؛ این دارو به‌عنوان یک عامل آنتی‌هیپوگلیسمی، غلظت گلوکز خون را بدون اینکه موجب هیپوگلیسمی شود، پایین می‌آورد؛ مهم‌ترین اثر این دارو، کاهش تولید گلوکز کبدی، مهار گلوکونئوژنز و افزایش مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی است؛ این دارو در درمان دیابت بارداری و همچنین برای پیشگیری در افراد پره‌دیابتیک، مؤثر است (۱۱).

درمان با تنها یک داروی ضددیابتی و خوراکی خاص در درازمدت (مونوتراپی) با محدودیت‌هایی همراه است. مطالعات انجام‌شده، از آن حکایت دارند که به‌طور تقریبی، ۵۰ درصد بیماران دیابتی، پس از دو تا سه ماه درمان اولیه با داروی ابتدایی و به دلیل عدم دستیابی به HbA1c مناسب از داروی ضددیابتی دیگری استفاده می‌کنند. در این مطالعه از آکاربوز به‌عنوان درمان کمکی همراه با متفورمین استفاده شد. عمل مهارکنندگی

دیابت از جمله مهم‌ترین مشکلات سلامت و شایع‌ترین بیماری متابولیک در دنیا است که بیش از ۳۵۰ میلیون نفر از مردم دنیا به آن مبتلا هستند؛ این عارضه با سطح بالای گلوکز خون شناخته می‌شود (۱). دیابت نوع ۲ با ناهنجاری پاتوفیزیولوژیک از جمله اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حد گلوکز توسط کبد مشخص می‌شود (۲). چاقی با دیابت نوع ۲، تحمل گلوکز مختل، افزایش فشارخون و آرتروز، همراه است (۳ و ۴). مطالعات اپیدمیولوژیک، افزایش سریع شیوع چاقی را نشان می‌دهند (۴). دیابت به دلیل ایجاد عوارضی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری مرحله انتهایی کلیوی و قطع اندام تحتانی، رنج و هزینه‌ای زیاد را به بیمار تحمیل می‌کند و سهمی عمده از شیوع و مرگ‌ومیر در سطح جهانی را به خود اختصاص می‌دهد (۵). امروزه مشخص شده که بافت چربی علاوه بر ذخیره چربی با ترشح هورمون‌های مختلف، تحت نام آدیپوکین از طریق سازوکارهای متعدد در مسیرهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی، در هموستاز کل بدن نقش دارد و می‌تواند در ابتلای فرد به بیماری‌های مزمن، نقشی حفاظتی و معتدل‌کننده داشته باشد (۶). آدیپوکین‌ها با تعدیل‌کننده‌های انرژی، مانند انسولین که به‌صورت طولانی‌مدت عمل می‌کنند، بر هم کنش دارند (۷). ویسفاتین، علاوه بر اثرهای بیولوژیک فراوان، مانند تأثیر بر متابولیسم گلوکز و لیپید، در پاتوژنز دیابت و چاقی مؤثر است؛ این آدیپوکین که در گذشته به‌عنوان شاخص افزایشدهنده پیش‌سلول‌های  $\beta$  (PBEF) شناخته می‌شد، تا حد زیادی در بافت چربی احشایی بیان می‌شود و در تنظیم گلوکز مؤثر است (۸). ویسفاتین به رسپتورهای انسولین در جایگاهی غیر از جایگاه انسولین متصل شده، مشابه انسولین با کاهش گلوکز آزادشده از هپاتوسیت‌ها و مصرف گلوکز در بافت‌های محیطی، موجب هیپوگلیسمی می‌شود (۹). در موش‌های آزمایشگاهی

از کیت شرکت CRYSTAL DAY BIOTECH (چین) و انسولین با استفاده از کیت شرکت MERCODIA (سوئد) هردو به روش الیزا اندازه‌گیری شدند. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از مدل هموستاز ارزیابی مقاومت انسولینی محاسبه شد:

$$\text{HOMA}_{-IR} = \text{fasting insulin } \mu\text{U/mL} \times \text{fasting glycaemia mmol/L} / 22.5$$

### حیوان‌ها

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۶۰ تا ۳۰۰ گرم) از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تهران خریداری شدند و به مدت یک هفته برای خوگرفتن به محیط، با دسترسی آزادانه به آب و غذا، تحت شرایط کنترل شده دمایی (۲۳±۲°C) و بهره‌مندی از ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. روش کار با حیوان‌ها، مطابق با روش‌های استاندارد و معتبر بوده، به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسید.

### القای دیابت نوع ۲

پس از یک شب ناشتایی، برای القای دیابت نوع ۲، ابتدا محلول نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با pH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. گروه کنترل سالم، فقط با فرسیترات با همان حجم دریافت کرد (۱۴). ۷۲ ساعت پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بالای ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۵).

### روش کار

در این مطالعه تجربی، ۳۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به پنج گروه شش‌تایی تقسیم شدند؛ یک گروه به طور تصادفی به عنوان گروه کنترل سالم (گروه اول) انتخاب و سپس، دیابت نوع ۲ در سایر گروه‌ها القاشد. پس از اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها، یک گروه شش‌تایی به عنوان گروه کنترل دیابتی

آلفا گلوکوزیدازی آکاربوز تجزیه کربوهیدرات‌ها را در روده به تأخیر می‌اندازد و با کاهش جذب گلوکز خون، باعث تخفیف در افزایش قند خون و کاهش انسولین به ویژه پس از صرف غذا می‌شود (۱۲)؛ کارایی این دارو به عنوان اولین خط درمان و در ترکیب با سولفونیل اوره یا انسولین اثبات شده است. در ترکیب با متفورمین، آکاربوز می‌تواند سبب بهبود کنترل گلاسیمیک در درازمدت شود. برخی از اثرهای سودمند این دارو در بهبود مؤلفه‌های التهابی از جمله IL-6، CRP، HOMA-IR، فشار خون و BMI مشاهده شده است (۱۳). با توجه به اثرهای درمانی مفید آکاربوز و متفورمین روی هایپرگلاسیمی، هایپرانسولینمی، وزن بدن و در برخی مطالعات، میزان تری‌گلیسرید و با توجه به اینکه این شاخص‌ها در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی مؤثرند، می‌توان پیش‌بینی کرد که استفاده از ترکیب دو دارو از بروز این بیماری در بیماران دیابتی بکاهد؛ به دلیل اینکه اثر این داروها و ترکیب آنها تاکنون بر تعادل آدیپوکین‌های التهابی و ضدالتهابی به ویژه ویسفاتین در دیابت ۲ بررسی نشده است، بر آن شدیم تا کارایی آنها را بر مؤلفه‌های مرتبط با هایپرگلاسیمی، پروفایل لیپید و ویسفاتین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کنیم.

### مواد و روش‌ها

#### معرف‌ها و مواد شیمیایی

STZ از شرکت سیگما آلدریج (آمریکا) و ماده مؤثر داروهای آکاربوز و متفورمین از طریق شرکت دارویی اکسیر از کارخانه مرک آلمان تهیه شد. کیت اندازه‌گیری قند خون، کلسترول تام، HDL-C و تری‌گلسیرید، از شرکت پارس آزمون (ایران) خریداری شد. LDL-C طبق فرمول فریدوالد محاسبه شد:

$$\text{LDL cholesterol} = \text{total cholesterol} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$$

HbA1c به روش کروماتوگرافی تعویض کاتیونی با استفاده از کیت خریداری شده از شرکت BIOSYSTEMS (اسپانیا) اندازه‌گیری شد. غلظت ویسفاتین سرم با استفاده

جداشد.

### تجزیه و تحلیل آماری

اطلاعات به دست آمده در این مطالعه با استفاده از نرم افزار رایانه ای SPSS<sup>۱۶</sup> بررسی شدند. ابتدا نرمال بودن توزیع متغیرها در هر پنج گروه با استفاده از آزمون sample Kolmogorov - smirnov به تفکیک بررسی شده، پس از حصول اطمینان از نرمال بودن متغیرها و با استفاده از ثبت آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA)، میانگین متغیرها در پنج گروه، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت؛ پس از مشاهده معنی دار شدن اختلاف میان گروه‌ها با استفاده از آزمون پست هوک توکی (تعقیبی) گروه‌ها دوبه دو تجزیه و تحلیل شدند؛ نتایج حاصل از این بررسی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد و اختلاف آماری با  $P < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

جدول ۱، اثر دارو را در گروه‌های تحت درمان بر میزان BMI، گلوکز خون ناشتا و HbA1c نشان می‌دهد. BMI در موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم، کاهش معنی دار را نشان می‌دهد ( $P=0/001$ )؛ این مؤلفه در هر سه گروه پس از درمان افزایش یافت ولی فقط در گروه تحت درمان با متفورمین، این افزایش معنی دار بود ( $P=0/001$ ).

میزان قند خون در موش‌های نرمال و دیابتی در آغاز مطالعه و پس از گذشت شش هفته درمان اندازه‌گیری شد. ۷۲ ساعت پس از القای دیابت، میزان قند خون ناشتا در موش‌های دیابتی در مقایسه با موش‌های کنترل سالم، به طور معنی دار افزایش داشت (آغاز مطالعه)  $P=0/001$ . هر سه روش درمانی پس از شش هفته، کاهش معنی دار را در قند خون نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان دادند؛ از میان این سه روش، درمان با ترکیب متفورمین و آکاربوز، مؤثرتر بود  $P=0/001$ .

(گروه دوم) انتخاب و سه گروه دیگر به مدت شش هفته به ترتیب تحت درمان و مداخله دارویی با متفورمین (گروه سوم)، آکاربوز (گروه چهارم) و ترکیب متفورمین و آکاربوز (گروه پنجم) قرار گرفتند. داروی متفورمین با دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت محلول در آب آشامیدنی (۱۶) و داروی آکاربوز با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم غذای روزانه تجویز شد (دوز دریافتی روزانه برای هر موش صحرایی، معادل  $18 \pm 0/5$  میلی گرم بر کیلوگرم وزن موش صحرایی بود) (۱۷)؛ گروه پنجم، ابتدا به مدت دو هفته متفورمین را با همان دوز همراه با آب آشامیدنی دریافت کردند و پس از آن، علاوه بر متفورمین، آکاربوز نیز با همان دوز و همراه با غذای روزانه در اختیار حیوان‌ها قرار گرفت. با توجه به اینکه دوز دریافت داروها متناسب با وزن موش‌ها تنظیم می‌شد و هر موش بر اساس وزن خود، دارو دریافت می‌کرد، هر موش به صورت تکی و ایزوله در قفسی جداگانه نگهداری می‌شد؛ در این مدت، گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی، فقط آب و غذای معمولی دریافت کردند. گروه بندی موش‌ها به شرح زیر بود:

۱- گروه کنترل سالم؛ ۲- گروه دیابتی؛ ۳- گروه دیابتی دریافت کننده متفورمین؛ ۴- گروه دیابتی دریافت کننده آکاربوز و ۵- گروه دیابتی دریافت کننده آکاربوز و متفورمین.

وزن اولیه و پایانی و طول بدن موش‌ها در آغاز و پایان درمان، به منظور محاسبه BMI و قند خون ناشتا همه حیوان‌ها در طول درمان اندازه‌گیری شد. پس از پایان هفته ششم و پس از یک شب ناشتایی، موش‌ها با استفاده از تزریق صفاقی کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بیهوش شدند و نمونه خون از قلب جمع‌آوری شد. نمونه خون کامل به منظور اندازه‌گیری HbA1c، در لوله حاوی EDTA جمع‌آوری و سپس برای اندازه‌گیری سایر مؤلفه‌های بیوشیمیایی، نمونه سرم

جدول ۱. تأثیر متفورمین، آکاربوز و ترکیب این دو بر BMI، گلوکز خون ناشتا و HbA1c در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

HbA1c (%)	گلوکز خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		BMI (کیلوگرم بر مترمربع)		گروه‌های مورد مطالعه
	پس از ۶ هفته	آغاز مطالعه	پس از ۶ هفته	آغاز مطالعه	
۴/۴۶±۰/۳۷	۷۷/۱۶±۳/۹۸	۶۹/۳۳±۳/۹۸	۰/۶۷۶±۰/۰۲	۰/۶۰۵±/۰۴	کنترل نرمال
۷/۲۵±۰/۷۹ <sup>a</sup>	۲۹۵/۸۳±۲۷/۰۵ <sup>a</sup>	۲۶۹/۸۳±۲۲/۰۳ <sup>a</sup>	۰/۵۰۳±۰/۰۴ <sup>a</sup>	۰/۶۳۳±۰/۰۳	کنترل دیابتی
۴/۹۱±۰/۴۴ <sup>b</sup>	۱۰۵/۸۳±۱۱/۳۵ <sup>ab</sup>	۳۰۷/۰۰±۱۸/۸۳ <sup>a</sup>	۰/۶۷۴±۰/۰۳ <sup>b</sup>	۰/۶۴۲±۰/۰۲	دیابتی + متفورمین
۴/۲۱±۰/۱۷ <sup>b</sup>	۸۹/۱۶±۶/۳۰ <sup>b</sup>	۲۷۷/۱۷±۱۹/۰۴ <sup>a</sup>	۰/۵۲۱±۰/۰۳ <sup>a</sup>	۰/۵۸۰±۰/۰۲	دیابتی + آکاربوز
۳/۸۰±۰/۳۲ <sup>b</sup>	۶۸/۳۳±۲/۹۴ <sup>b</sup>	۲۵۸/۶۷±۳۲/۰۷ <sup>a</sup>	۰/۵۳۰±۰/۰۳ <sup>a</sup>	۰/۵۴۹±۰/۰۳	دیابتی + متفورمین و آکاربوز

دسته‌بندی گروه‌ها به صورت شش تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار هستند.

<sup>a</sup> P < 0.05 در مقایسه با گروه کنترل سالم

<sup>b</sup> P < 0.05 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی

کلسترول در این گروه، کاهش معنی‌دار را نشان داد (P=۰/۰۰۱). میزان LDL-c با مصرف آکاربوز، کاهش معنی‌دار (P=۰/۰۰۱) و میزان HDL-c تنها با مصرف متفورمین، افزایش معنی‌دار را نشان داد (P=۰/۰۰۱).

با توجه به جدول ۳ در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، در هر سه گروه تحت درمان، میزان ویسفاتین سرم کاهش یافته بود اما فقط متفورمین، میزان ویسفاتین را به طور معنی‌دار پایین آورد (P=۰/۰۰۱).

میزان انسولین در گروه دیابتی، کاهش معنی‌دار داشت (P=۰/۰۰۱) و پس از درمان، این کاهش در هر سه گروه ادامه داشت و در گروه درمان شده با آکاربوز، P < ۰/۰۰۵ و ترکیب دو دارو P < ۰/۰۰۵، این کاهش معنی‌دار بود.

مقایسه گروه‌ها در خصوص شاخص مقاومت انسولین در گروه درمان شده با آکاربوز و ترکیب دو دارو، کاهش بیشتر را نشان داد.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری HbA1c، نشانگر افزایش معنی‌دار هموگلوبین گلیکته در موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم بود (P=۰/۰۰۱)؛ مقایسه این مؤلفه، از کاهش معنی‌دار در همه گروه‌های تحت درمان حکایت می‌کرد و از میان روش‌های درمانی، ترکیب متفورمین و آکاربوز را مؤثرتر می‌دانست (P=۰/۰۰۱). قابل‌بیان است که مصرف آب و غذای رت‌های دیابتی به طور قابل‌توجهی از مصرف آب و غذای رت‌های کنترل سالم و درمان‌شده‌ها بیشتر بود. در گروه تحت درمان با آکاربوز، میزان غذای مصرفی تغییری نداشت اما دریافت آب کاهش یافته بود.

تأثیر روش‌های درمان بر پروفایل لیپید در موش‌های دیابتی در جدول ۲ نشان داده شده است. درمان در هر سه گروه، موجب کاهش معنی‌دار در میزان تری‌گلیسرید سرم شد (P=۰/۰۰۱). از میان سه گروه تحت درمان، کاهش تری‌گلیسرید سرم در گروه پنجم که ترکیب هر دو دارو را مصرف می‌کردند، مشهودتر بود؛ در ضمن، میزان

جدول ۲. تأثیر متفورمین و آکاربوز و ترکیب این دو بر پروفایل لیپید در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

گروه‌های مورد مطالعه	کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)	تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)
کنترل نرمال	۱۲۸/۲۰±۸/۶۷	۶۶/۴۰±۴/۶۶	۷۶/۲±۱۲/۵۱	۳۴/۶±۳/۹۱
کنترل دیابتی	۱۰۹/۰۰±۳/۰۰	۹۶/۲۰±۱۱/۵۶ <sup>a</sup>	۵۸/۲±۲/۶۳	۲۹/۲±۸/۳۶
دیابتی + متفورمین	۱۲۰/۰۰±۱۲/۵۴	۶۳/۰۰± <sup>b</sup> ۱۵/۱۸	۶۶/۶±۳/۵۰	۴۲/۶± <sup>ab</sup> ۲/۸۸
دیابتی + آکاربوز	۸۷/۶۰±۱۱/۱۴	۵۹/۶۰± <sup>b</sup> ۹/۴۷	۴۰/۲± <sup>ab</sup> ۵/۵۴	۲۴/۴± <sup>a</sup> ۱/۵۱
دیابتی + متفورمین و آکاربوز	۸۳/۴۰± <sup>ab</sup> ۱۳/۷۵	۵۰/۶۰± <sup>b</sup> ۴/۰۳	۴۷/۸± <sup>a</sup> ۴/۷۶	۲۷/۲± <sup>a</sup> ۴/۰۲

دسته‌بندی گروه‌ها به صورت شش تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار هستند.

$P < 0.05^a$  درمقایسه با گروه کنترل سالم

$P < 0.05^b$  درمقایسه با گروه کنترل دیابتی

جدول ۳. تأثیر متفورمین و آکاربوز و ترکیب این دو برویسفاتین، انسولین و شاخص مقاومت انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

گروه‌های مورد مطالعه	ویسفاتین (نانوگرم بر لیتر)	انسولین (میکروگرم بر لیتر)	شاخص HOMA-IR (%)
کنترل نرمال	۱۵۴/۴۶± <sup>b</sup> ۱۱/۹۷	۰/۷۵± <sup>b</sup> ۰/۱۰	۳/۶۲± <sup>b</sup> ۰/۶۹
کنترل دیابتی	۱۹۵/۶۶± <sup>a</sup> ۶/۴۵	۰/۳۷± <sup>a</sup> ۰/۰۷	۶/۸۰± <sup>a</sup> ۱/۶
دیابتی + متفورمین	۱۶۲/۷۲± <sup>b</sup> ۲۱/۲۷	۰/۳۱± <sup>a</sup> ۰/۱۲	۲/۰۵± <sup>a</sup> ۰/۹۰
دیابتی + آکاربوز	۱۸۳/۵۲± <sup>a</sup> ۱۱/۳۷	۰/۲۲± <sup>ab</sup> ۰/۱۴	۱/۲۵± <sup>ab</sup> ۰/۷۶
دیابتی + متفورمین و آکاربوز	۱۸۰/۱۸± <sup>a</sup> ۵/۱۹	۰/۲۶± <sup>ab</sup> ۰/۱۳	۱/۱۲± <sup>ab</sup> ۰/۵۵

دسته‌بندی گروه‌ها به صورت شش تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار هستند.

$P < 0.05^a$  درمقایسه با گروه کنترل سالم

$P < 0.05^b$  درمقایسه با گروه کنترل دیابتی

## بحث

پلاسمایی سلول‌های بتا و آسیب DNA می‌شود؛ همچنین با مهار آنزیم پلی ADP-ریبوز سنتتاز موجب کاهش سوبسترای آنزیم هسته‌ای، نیکوتین‌آمید آدنین‌دی نوکلوتید، کاهش سنتز انسولین در سلول‌های بتا و درنهایت، مرگ سلولی می‌شود (۲۰). تزریق نیکوتین‌آمید، با جلوگیری از کاهش NAD، موجب تقلیل سمیت STZ می‌شود (۲۱)؛ موش‌هایی که این‌گونه دیابتی می‌شوند، یک هایپرگلیسمی ملایم را نشان می‌دهند که با فاز اولیه ترشح انسولین پس از غذا ارتباط دارد؛ به طوری که محتوی انسولین پانکراس در مقایسه با رت‌های غیردیابتی، حدود ۵۰ درصد کاهش می‌یابد (۲۲)؛ این افزایش ملایم قند خون به‌عنوان حالت

به دلیل پیچیدگی‌های بیولوژیک و پاتوژنز دیابت نوع ۲ در انسان، نمی‌توان مدل‌های حیوانی به‌طور کامل منطبق با آن را اجرا کرد؛ اما مدل‌هایی وجود دارند که با استفاده از آنها می‌توان بعضی جنبه‌های پاتوژنز و ردیابی درمان با داروهای آنتی‌دیابتیک را بررسی کرد؛ یکی از بهترین مدل‌ها برای دیابت نوع ۲، استفاده همراه با هم نیکوتین‌آمید و استرپتوزوسین است (۱۹ و ۱۸)؛ در این روش، نیکوتین‌آمید از سلول‌های بتا پانکراس محافظت می‌کند، نابودی آنها را به تأخیر می‌اندازد، سبب نوسازی آنها می‌شود و مؤلفه‌های مرتبط با قند خون را کنترل می‌کند درحالی‌که STZ به دلیل اثرهای سمی خود، موجب افزایش رادیکال‌های آزاد، تغییر در غشای

دیابتیک در موش‌های تحت مطالعه در نظر گرفته شد.

در این مطالعه از دو داروی متفورمین و آکاربوز که مقاومت به انسولین را با سازوکارهایی متفاوت، بهبودمی‌بخشند و از ریسک ابتلا به بیماری‌های کاردیوواسکولار می‌کاهند (۲۳)، برای درمان استفاده شد. متفورمین، اولین و پرمصرف‌ترین داروی ضد دیابتی بی‌گوانیدی است که با کاهش گلوکز تولیدشده در کبد و پایین آوردن سطح گلوکز ناشتا عمل می‌کند. مصرف متفورمین به‌عنوان تنها دارو (مونوتراپی)، موجب کاهش HbA1c می‌شود؛ از طرف دیگر، داروهای مهارکننده آلفا گلیکوزیداز، مانند آکاربوز، موجب کاهش هایپرگلیسمی، تأخیر در تجزیه کربوهیدرات‌ها در روده و کاهش جذب قند می‌شوند؛ مصرف این دارو نیز موجب کاهش HbA1c و کاهش معنی‌دار در سطح قند خون افزایش یافته پس از صرف غذا می‌شود در حالی که موجب افزایش انسولین و بروز هایپوگلیسمی نمی‌شود (۲۴). اثرهای آکاربوز روی سطوح گلوکز خون ناشتا غیرمتنظره نیست؛ این اثرها ممکن است به‌وسیله کاهش سمیت گلوکز با بهتر شدن حساسیت به انسولین و پاسخ سلول‌های بتای پانکراس به گلوکز توجیه شود (۲۵). گرچه مطالعاتی بسیار، روی بیماران با دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین، هیچ اثری از آکاربوز روی گلوکز پلاسمای ناشتا نشان نمی‌دهند (۲۶)، اثرهای سودمند این دارو در مطالعات دیگر نشان داده شده‌اند (۲۷ و ۲۸). تحقیق حاضر مشخص کرد که قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیک که با مصرف متفورمین و آکاربوز به مدت شش هفته، کاهش معنی‌دار را نشان می‌دهد ولی کاهش این دو مؤلفه با استفاده از ترکیب دو دارو به‌طور معنی‌دار، بیشتر از مصرف هر یک از داروها به‌صورت انفرادی است. نتایج این مطالعه در کاهش هموگلوبین گلیک که توسط متفورمین در توافق با مطالعات پیللی<sup>۱</sup> (۲۹) و در خصوص آکاربوز در توافق با Van de laaret است (۳۰). هالیمی<sup>۲</sup> و همکارانش، اثرهای

بهرتر مصرف ترکیب هر دو دارو را تأیید می‌کنند (۳۱). انواع دیابت به‌ویژه دیابت نوع ۲، اغلب با اختلال‌های لیپوپروتئین و لیپید پلاسما، به‌خصوص افزایش TG و کاهش HDL همراه‌اند که در افزایش ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی به‌ویژه بیماری عروق کرونر نقش دارند (۳۲). مطالعه ما نشان داد که بروز دیابت در رت‌ها با افزایش معنی‌دار تری‌گلیسرید و کاهش کلسترول، LDL و HDL همراه است. درمان در هر سه گروه، موجب کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید، نسبت به گروه دیابتی درمان‌نشده است؛ این کاهش در توافق با مطالعات گذشته با دریافت آکاربوز نسبت به متفورمین، مشهودتر است؛ گرچه گروه پنجم با مصرف ترکیب دو دارو، کاهشی بیشتر را نشان می‌دهند (۳۳).

مطالعات پیشین از آن حکایت می‌کنند که میزان کلسترول توتال با مصرف آکاربوز، کاهش و با مصرف متفورمین افزایش یافته است؛ هرچند که تفاوت، معنی‌دار نیست (۳۴)؛ مطالعه ما نیز این امر را تأیید می‌کند؛ در ضمن، تأثیر ترکیب دو دارو در کاهش کلسترول نسبت به مصرف آکاربوز به‌تنهایی مشاهده می‌شود.

طبق مطالعات پیشین، مصرف آکاربوز، موجب کاهش LDL شده (۳۵) ولی متفورمین بر LDL تأثیر نداشته است (۳۶). مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میزان LDL نسبت به گروه دیابتی با مصرف آکاربوز، کاهش و با مصرف متفورمین افزایش یافته است. داروی ترکیبی LDL را کاهش داده است. نتایج دیگران نشان می‌دهند که میزان HDL در گروه تحت درمان با آکاربوز، افزایش و با مصرف متفورمین تغییری نداشته (۳۴) و در برخی موارد افزایش داشته است (۳۶). نتیجه مطالعه ما، نشانگر کاهش HDL در گروه آکاربوز و افزایش در گروه متفورمین است؛ مصرف ترکیب دو دارو نیز از HDL کاسته است. در این مطالعه، درمان با آکاربوز و به‌ویژه اضافه شدن آن به متفورمین اثرهای مثبت و جامع‌تر را نسبت به متفورمین روی متابولیسم لیپیدها داشته، از میزان TG، LDL و کلسترول تام می‌کاهد. کاهش غلظت TG از کاهش فعالیت لیپاز

<sup>1</sup> - Bailey

<sup>2</sup> - Halimi

تحریک می‌شود. یافته‌هایی محدود درباره اثرهای متفورمین روی آدیپوکین‌ها به‌ویژه ویسفاتین وجود دارند. سیه<sup>۳</sup> و همکارانش (۴۶) گزارش کردند که متفورمین، روی ویسفاتین سرم در بیماران T2DM اثری نداشته‌است. اِردم<sup>۴</sup> و همکارانش (۴۲)، طی انجام مطالعه‌ای دوازده‌هفته‌ای روی ۴۴ بیمار دیابت نوع ۲ دیدند که حساسیت انسولین و کنترل گلیسمیک اتفاق می‌افتد اما سطح ویسفاتین تغییر نمی‌کند؛ موارد بالا نشان می‌دهند که حساس‌کننده‌های انسولین، ممکن است اثرهایی اندک، روی ویسفاتین داشته باشند؛ برخلاف مطالعات بالا ما مشاهده کردیم که سطوح ویسفاتین در سرم پس از درمان با متفورمین کاهش یافت.

در یک مورد از مطالعات اخیر، روی بیماران سندروم تخمدان پلی‌کیستیک با شرایط مقاومت انسولین مشاهده شد که سطح ویسفاتین در مقایسه با کنترل پس از سه ماه درمان با متفورمین کاهش یافته (۴۷). در این مطالعه گزارش شد که ترشح ویسفاتین به‌وسیله انسولین و گلوکز با مسیرهای فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز و پروتئین کیناز B تنظیم شده‌است (۴۸)؛ مطالعه‌ای دیگر نشان داد که متفورمین به‌طور مستقیم، روی بافت اسکلتی و آدیپوسیت‌ها عمل کرده، شاخص مهارکننده شماره ۱ فعال‌کننده پلاسمینوژن را در بافت چربی مهار و پروتئین کیناز فعال شده با AMP را در موش تحریک می‌کند (۲۶) که این امر، ممکن است، توجیه‌کننده مشاهده ما در این مطالعه باشد.

در مطالعه ما نیز، آکاربوز بر ویسفاتین سرم تأثیری نداشت، چون آکاربوز، سیگنالینگ انسولین را بهبود می‌بخشد، به جبران آن، نیاز به ترشح ویسفاتین در بافت چربی، کم می‌شود و به‌احتمال، میزان آن در بافت مدنظر کم شده اما اینکه این هورمون در سرم کم نشده، ممکن است به این مربوط باشد که ویسفاتین از محلی دیگر که آکاربوز روی آن تأثیری نداشته، بیشتر ساخته و

نشان دارد که ممکن است نتیجه افزایش در حساسیت انسولین یا اثرهای غیرمستقیم به دلیل بهبود کنترل گلیسمیک باشد (۳۷)؛ ضمن اینکه آکاربوز، اثر افزایشی روی میزان HDL نداشت.

ویسفاتین، آدیپوکینی است که به‌تازگی از بافت چربی جدا شده و در بافت‌های حساس به انسولین، مانند ماهیچه و چربی نقش شبه‌انسولینی در جذب گلوکز و افزایش تجمع تری‌آسیل گلیسرول در پره-آدیپوسیت‌ها دارد؛ همچنین ویسفاتین، باعث فسفوریلاسیون مولکول‌های هدف انسولین می‌شود هرچند که این اثر را ده بار کمتر از انسولین انجام می‌دهد (۹). گزارش شده که ویسفاتین برای عملکرد سلول‌های بتا ضروری بوده، در تنظیم هموستاز گلوکز نیز، دخیل است (۳۸)؛ به دلیل افزایش این مؤلفه در دیابت، محققان به کاربرد داروها یا مواد گیاهی مانند رزوراترول که بتوانند میزان ویسفاتین را کاهش دهند، توجه دارند (۳۹).

مطالعات پاگانو<sup>۱</sup> نشان داد که ویسفاتین پلازما و RNA پیامبرش در بافت چربی زیرجلدی در افراد چاق کاهش می‌یابد (۴۰) اما گزارش‌هایی دیگر (۴۱ و ۴۲)، بیانگر افزایش سطح ویسفاتین پلازما در افراد T2DM و در بچه‌های چاق هستند. نتایج این مطالعه از افزایش ویسفاتین در رت‌های دیابتی نسبت به موش‌های سالم حکایت می‌کرد. متفورمین به‌عنوان یک حساس‌کننده انسولین، موجب کاهش معنی‌داری در سطح انسولین پلازما می‌شود (۴۳). ژو<sup>۲</sup> و همکاران گزارش دادند، AMPK با اعمال چندگانه متفورمین ارتباط دارد (۴۴). زمانی که AMP به AMPK متصل می‌شود، AMPK سلول را از حالت آنابولیک به حالت کاتابولیکی تغییر می‌دهد و در نتیجه، مسیرهای مصرف ATP بلوکه و تعادل انرژی به جای خود برمی‌گردد (۴۵)؛ در این حالت سنتز گلوکز، لیپید و پروتئین و همچنین رشد سلول مهار می‌شود درحالی‌که اکسیداسیون اسید چرب و مصرف گلوکز

<sup>3</sup> - Hsieh

<sup>4</sup> - Erdem

<sup>1</sup> - Pagano

<sup>2</sup> - Zhou



شده‌اند، با افزودن آکاربوز به متفورمین، نسبت به موش‌هایی که تنها با متفورمین یا آکاربوز درمان شدند، دارای کارایی بالاتری است.

### سپاس و قدردانی

بدین وسیله از شرکت داروسازی اکسیر (بروجرد) که در تهیه داروهای متفورمین و آکاربوز، ما را یاری رساندند، تقدیر می‌شود.

### منابع

1. Stepan CM, Baily ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee PR, Wright CM, et al. The hormon resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307-12.
2. Matthaai S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring H. Pathophysiology and pharmacological Treatment of insulin resistance. *Endocrine*. 2000;21:585-618.
3. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocrine Reviews*. 2007;28:763-777.
4. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998; 21(3):C11- C14.
5. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;94:311-21.
6. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Gary R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*. 2005; 111:1448-54.
7. Singla P, Bardoloi A, Parkash AA. Metabolic effects of obesity: A review. *World Journal of Diabetes*. 2010; 1:76-88.
8. Fonseca – Alaniz, MH, Takada J, Alonso – Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Depediatrics*. 2007;83:192-203.
9. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tenaka M, Kiishimoto K. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307:426–430.
10. Bettowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity. *Medical Science Monitor*. 2006;12:112–119.
11. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012;122:253–270.
12. Deorsa G, Maffioli P, D'Angelo A, Fogari E, Bianchi L, Cicero A. Acarbose on insulin resistance after an oral fat load: a double-blind, placebo controlled study. *Diabetes and Its Complications*. 2011;4:258-266.
13. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Fogari E, D'Angelo A, Palumbo I, et al. Acarbose actions on insulin resistance and inflammatory parameters during an oral fat load. *European Journal of Pharmacology*. 2011; 651:240-50.
14. Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoit NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves in nicotinamide streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012;12:264-69.

ترشح شده‌باشد. بررسی سازوکار تأثیر آکاربوز بر سنتز و ترشح ویسفاتین به مطالعاتی دیگر نیاز دارد. با توجه به محدودیت زمانی، تأثیر داروها تنها به مدت شش هفته بررسی شد لذا جادارد که در مطالعات آتی، این مدت افزایش یابد.

### نتیجه‌گیری

کنترل هایپرگلیسمی و درمان موش‌هایی که توسط نیکوتین‌آمید و استرپتوزوسین به دیابت نوع ۲، مبتلا

15. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *Ethnopharmacol*. 2006;107:285–290.
16. Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM, Tolosa MJ, Ignacio Felice J, Sbaraglini ML, et al. Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of rosiglitazone in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2011;668:477–485.
17. Paiva L, Binsack R, Machado UF. Chronic acarbose-feeding increases GLUT1 protein without changing intestinal glucose absorption function. *European Journal of Pharmacology*. 2002;434:197–204.
18. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998; 47: 224–229.
19. Nakamura T, Terajima T, Ogata T, Ueno K, Yano S. Establishment and pathophysiological characterization of type 2 diabetic mouse model produced by streptozotocin and nicotinamide. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2006;29:1167–1174.
20. Burkart V, Wang ZQ, Radons J, Heller B, Herceg Z, Stingl L et al. Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozotocin. *Nature Medicine*. 1999;5:314–9.
21. Oguri S, Motegi K, Endo Y. Augmented lipopolysaccharide-induction of the histamine-forming enzyme in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2003; 1637:83–90.
22. Tahara A, Matsuyama-Yokono A, Nakano R, Someya Y, Shibasaki M. Hypoglycaemic Effects of antidiabetic drugs in streptozotocin – nicotinamide-induced mildly diabetic and streptozotocin-induced severely diabetic rats. *Journal Compilation Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008;103:560–568.
23. Hanefeld M, Schaper F. Acarbose: oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008;6:153-63.
24. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65:385–411.
25. Rossetti L, Giaccari A, DeFranco RA. Glucose toxicity I. *Diabetes Care*. 1990;13:610-630.
26. Van Gaal L, Nobels F, DeLecuw L. Effect of acarbose on carbohydrate metabolism, electrolytes, minerals and vitamins in fairly well controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Zeitschrift Gastroenterologie*. 1991; 29:642-644.

27. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care*. 1991;14:732-37.
28. Reaven GM, Lardinois CK, Greenfield MS et al. Effect of acarbose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1991;14:732-737.
29. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *New England Journal of Medicine*. 1996;334:574-583.
30. Van de Laart FA, Lucassen PL, Akkermans RP. Alfa-Glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65:385-411.
31. Halimi S, Le Berre MA, Grange V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with type2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double blind, placebo-controlled study. *Diabetes Research Clinical Practice*. 2005;50:49-56.
32. Murali B, Upadhaya U, Goyal R. Effect of chronic treatment with *Enicostemma littorale* in non-insulin-dependent diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002;81:199-204.
33. Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clinical Therapeutics*. 2012;34:1221-1235
34. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II study. *American Journal of Medicine*. 1997;103:483-490.
35. Mughal MA, Memon MY, Zardari MK, Tanwani RK, Ali M. Effect of Acarbose on Glycemic Control, Serum Lipids and Lipoproteins in Type 2 Diabetes. *Pakistan Medical Association*. 2000 ;50:152-156.
36. Pushparaj P, Tan CH, Tan. BKH. Effects of *A6errhoa bilimbi* leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *Ethnopharmacology*. 2000;72:69-76.
37. Giuseppe Derosa A, D'Angelo A, Sibilla AT, Salvadeo A, Ilaria Ferrari A, Elena Fogari A, et al. Modulation of adipokines and vascular remodeling markers during OGTT with acarbose or pioglitazone treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2009;63:723-733.
38. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JCR, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):295-9.
39. Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tsimihodimos V, Petraki MP, Vezyraki P, Elisaf MS, et al. Effect of plant polyphenols on adipokine secretion from human SGBS adipocytes. *Biochemistry Research International*. 2011;2011:285-90.
40. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91:3165-3170.
41. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW, et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clinical Endocrinology*. 2008;69:885-893.
42. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Bozoglu E, Muhsiroglu O, Tapan S, et al. The effects of pioglitazone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;82:214-218.
43. Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, Baxter RC. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptorsubstrate-2. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88:1323-1332.
44. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Clinical Investigation*. 2001;108:1167-1174.
45. Viollet B, Guigas B, Leclerc J, Hebrard S, Lantier L, Mounier R, et al. AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives. *Acta Physiologica*. 2009;196:81-98.
46. Hsieh CH, He CT, Lee CH, Wu LY, Hung YJ. Both slow-release and regular-form metformin improve glycemic control without altering plasma visfatin level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56:1087-1092.
47. Ozkaya M, Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y. Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2010;93:880-884.
48. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2006;43:548-549.

Daneshvar  
Medicine

*Scientific-Research  
Journal of Shahed  
University  
22st Year, No.113  
October-November,  
2014*

Received: 07/09/2014

Last revised: 12/10/2014

Accepted: 22/10/2014

## The effect of metformin, acarbose and their combination on visfatin level in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats

Elham Raffie<sup>1</sup>, Zahra Salemi<sup>1\*</sup>, Mohamad Ali Ghaffari<sup>2</sup>, Mohammad Taghi Goodarzi<sup>3</sup>

1. Department of Biochemistry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Department of Biochemistry, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3. Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

\* E-mail: Dr.zsalemi@arakmu.ac.ir

### Abstract

**Background and Objective:** Metformin and acarbose are two drugs, currently used for treatment of diabetes. The present study examined their effect, alone or combined together, on glycemic control, lipid profile and serum visfatin level in nicotinamide/streptozocin type 2 diabetic rats.

**Materials and Methods:** Type 2 diabetes was induced in male Wistar rats by a single intraperitoneal injection of streptozocin (60 mg/kg body weight), 15 minutes after the i.p. administration of nicotinamide (110 mg/kg body weight). After one week, diabetic rats were randomly divided into 4 groups. Three diabetic groups were treated with 150 mg/kg/day of metformin or acarbose 40 mg/100g of diet and a combination of them for six weeks. Body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), lipid profile, insulin, HOMA-IR and visfatin were assessed and compared with control group.

**Results:** The data showed that all treatment methods down-regulated visfatin levels in diabetic rats, but the reduction was significant only in metformin group ( $162 \pm 21.7$ ,  $195.66 \pm 6.45$ ,  $p=0.001$ ). Serum insulin level also decreased in all treated groups, but it was significant in acarbose ( $p<0.05$ ) and in combination therapy group ( $p<0.05$ ). Fasting blood glucose and glycated hemoglobin decreased significantly in all treated rats, especially in the treated combination group. Lipid profile improved in all treated groups and HOMA-IR was improved in combination therapy group.

**Conclusion:** Compared with acarbose or metformin monotherapy, addition of acarbose to metformin has a superior anti-hyperglycemic efficacy and provides an efficacious and safe alternative for treatment of type 2 diabetic rats.

**Keywords:** Acarbose, Metformin, Type 2 diabetes, Rat, Visfatin