

اثر درمانی ترکیب کافئین و گلی بنکلامید بر چربی‌ها و گلوکز سرم موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲

نویسندگان: محمدحسن قوسیان مقدم^{۱*}، محسن خلیلی نجف‌آبادی^۲، سعیده قاسمی دولت‌آبادی^۳ و فرزانه شجاع شفیعی^۴

۱. استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲. استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۴. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: محمدحسن قوسیان مقدم E-mail: ghosian@yahoo.com

چکیده

مقدمه و هدف: بهبود متابولیسم گلوکز و کاهش ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲ بر اثر مصرف کافئین گزارش شده است. امروزه گلی بنکلامید به‌طور شایع در درمان دیابت استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی اثر درمانی ترکیب کافئین و گلی بنکلامید بر میزان قند و چربی‌های سرم در موش‌های دیابتی نوع ۲ بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۳۲ موش صحرایی نر به چهار گروه «دیابتی، دیابتی درمان شده با گلی بنکلامید، کافئین، ترکیب گلی بنکلامید و کافئین» تقسیم شدند. دوز دارویی گلی بنکلامید ۰/۲۸۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و کافئین ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دوز ترکیب درمانی ۵۰ درصد دوزهای پیشین بود. دیابت از طریق تزریق ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوسین به‌صورت تک‌دوز القا شد. درمان پس از اثبات دیابت تا روز شانزدهم ادامه یافت. میزان گلوکز سرم و پروفایل چربی موش‌ها در پایان دوره، مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: تحقیق حاضر نشان داد که ترکیب درمانی گلی بنکلامید و کافئین با ۵۰ درصد دوز درمانی، سبب کاهش معنادار گلوکز سرم نسبت به گروه کنترل در روزهای چهارم، نهم و شانزدهم شد ($p < 0/05$). درمان ترکیبی، سبب کاهش معنادار تری‌گلسیرید و افزایش معنادار HDL و نسبت HDL به LDL سرم شد ($p < 0/05$). در حالی که این تغییرها در گروه‌های تحت درمان با گلی بنکلامید و کافئین به‌تنهایی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: درمان ترکیبی گلی بنکلامید و کافئین، سبب بهبود کنترل گلوکز سرم شده، می‌تواند ایجاد تغییرهایی مفید و بارز را در میزان تری‌گلسیرید و HDL سرم موش‌های دیابتی در پی داشته باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، کافئین، گلی بنکلامید، ترکیب درمانی، گلوکز، لیپیدهای سرم.

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌ودوم-شماره ۱۱۶
اردیبهشت ۱۳۹۴

دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۱
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۱/۱۷
پذیرش: ۱۳۹۴/۰۱/۲۴

مقدمه

مصرف قهوه یا کافئین به‌عنوان یک ترکیب گیاهی در حد مجاز مصرف، عارضه‌ای خاص را برای انسان ایجاد نمی‌کند، ما بر آن شدیم تا در این تحقیق با در نظر گرفتن اینکه درمان دو یا چند دارویی (با دوز کمتر) در کنترل بسیاری از بیماری‌ها، پاسخی بهتر ایجاد می‌کند، به اثر ترکیبی کافئین و گلی بنکلامید و مقایسه آن با تک‌تک ترکیب‌ها در کنترل قند خون بپردازیم. پیش‌بینی صحت فرضیه این مطالعه می‌تواند ما را به مصرف قهوه و گلی بنکلامید با دوز پایین‌تر یا مصرف کمتر گلی بنکلامید در افرادی که کافئین را به هر شکلی مصرف می‌کنند، رهنمون سازد.

مواد و روش‌ها

حیوان‌های مورد مطالعه: در آغاز مطالعه، ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن ۱۹۵ تا ۲۲۰ گرم از انیستیتو رازی تهیه شدند. موش صحرایی غیردیابتی با قند خون ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بوده که برای دوره سازش‌پذیری با شرایط، به صورت ۳ تا ۴ عدد در هر قفس در اتاق حیوان‌ها با دمای کنترل‌شده و دوره نوری ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوان‌ها بدون محدودیت به آب و غذای استاندارد (تهیه‌شده از کمپانی پارس) دسترسی داشتند؛ این مطالعه با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوان‌های آزمایشگاهی (NIH) و اصول مرکز مطالعات دانشگاه شاهد صورت گرفته است. ایجاد دیابت: برای ایجاد دیابت نوع ۲ از تزریق استرپتوزوسین (تهیه‌شده از شرکت سیگما) با دوز منفرد ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (که به‌طور دقیق، پیش از تزریق در سرم نرمال سالین حل‌شده) به‌صورت داخل‌صفاقی استفاده شد که با تخریب سلول‌های پانکراس و کاهش میزان انسولین، موش‌ها دیابتی شدند که در شانزده روز ابتدایی تزریق به علت از میان رفتن کامل سلول‌های بتا، دیابت ایجاد شده مشابه دیابت نوع ۲ است (۱۰، ۱۱). اثبات دیابت با خون‌گیری از دم موش‌ها و سنجش قند

دیابت شیرین نوع ۲ در زمره شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب شده که شامل گروه ناهمگونی از اختلال‌ها از قبیل اختلال ترشح انسولین مقاومت به انسولین و تولید بیش‌ازحد گلوکز به‌وسیله کبد و متابولیسم غیرطبیعی چربی است (۱). پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهند افراد مبتلا به این بیماری در جهان از ۱۷۱ میلیون در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ برسند (۲). امروزه به‌رغم در دسترس بودن داروهای صنعتی، استفاده از گیاهان دارویی برای تخفیف علائم و درمان بیماری دیابت و کنترل قند خون، مورد توجه قرار گرفته‌اند.

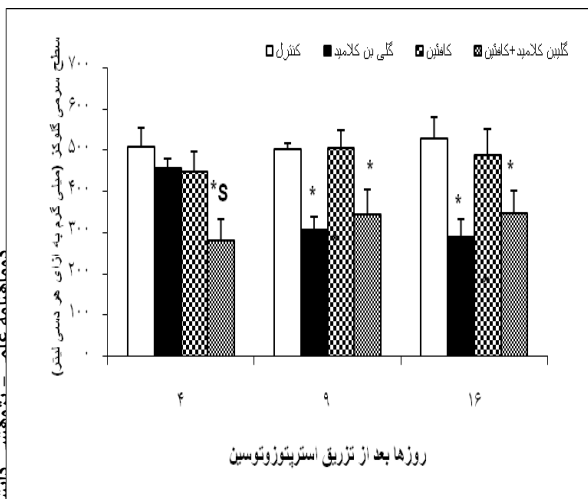
مطالعات نشان می‌دهند که مصرف قهوه، ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲ را کاهش می‌دهد و باعث بهبود تحمل گلوکز می‌شود (۳)؛ همچنین، مصرف زیاد قهوه، ریسک بروز دیابت را در جمعیتی با شیوع بالای دیابت به‌نحوی چشمگیر کاهش می‌دهد (۴). کافئین (۱، ۷ و ۳، ۱) تری‌متیل‌گزانترین، آلکالوئیدی طبیعی است که در قهوه، چای و نوشابه‌های کولادار با میزانی متفاوت وجود دارد. مطالعات نشان داده‌اند که کافئین می‌تواند به بهبود متابولیسم گلوکز (۳، ۵)، کاهش سطح گلوکز خون و بهبود تحمل به گلوکز (۶) و افزایش چشمگیر در اکسیداسیون چربی‌ها و در نتیجه، انرژی مصرفی در فعالیت‌های طولانی‌مدت منجر شود (۷).

گلی بنکلامید از گروه سولفونیل‌اوره‌ها، جزو داروهای محرک ترشح انسولین است و امروزه به‌طور شایع در درمان دیابت نوع ۲ مصرف می‌شود؛ اگرچه این ترکیب‌ها دارای عوارض نامطلوب متعدد بوده‌اند (۸)؛ بنابراین، نیاز برای یافتن ترکیب‌های مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کمتر احساس می‌شود (۹)؛ از طرفی، امروزه برای کنترل بهتر بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت از درمان‌های چنددارویی استفاده می‌شود. با توجه به اینکه گزارش‌هایی متعدد، کاهش میزان قند خون را به‌دنبال مصرف کافئین گزارش کرده‌اند (۴، ۵) و اینکه

نتایج

اثر درمان با گلی بنکلامید، کافئین و درمان ترکیبی بر سطح گلوکز سرم

همان گونه که در نمودار ۱ مشاهده می شود در روز چهارم پس از تزریق استرپتوزوسین، کاهش معناداری $p < 0.05$ در میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی درمان شده با مجموعه گلی بنکلامید و کافئین در مقایسه با گروه کنترل دیده شد (۴۴ درصد) و همچنین، کاهش میزان گلوکز سرم در این گروه در مقایسه با گروه دیابتی درمان شده با گلی بنکلامید (۳۸ درصد) و دیابتی درمان شده با کافئین (۳۷ درصد) به تنهایی نیز معنادار بوده است؛ در حالی که گلوکز سرم در گروه دیابتی درمان شده با گلی بنکلامید و دیابتی درمان شده با کافئین، نسبت به گروه کنترل کاهشی معنادار نداشت.



نمودار ۱. مقایسه سطح سرمی گلوکز در روزهای چهارم، نهم و شانزدهم پس از تزریق استرپتوزوسین در گروه‌های مورد مطالعه

در روزهای نهم و شانزدهم پس از تزریق استرپتوزوسین، میزان گلوکز سرم در دو گروه دیابتی درمان شده با گلی بن کلامید و دیابتی درمان شده با مجموعه گلی بنکلامید و کافئین در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معناداری $p < 0.05$ داشته، گرچه در مقایسه دو گروه یادشده، تفاوتی معنادار دیده نشد. در گروه دیابتی درمان شده با کافئین به تنهایی کاهش معنادار در میزان گلوکز سرم دیده نشد.

خون با گلوکومتر در روز سوم پس از تزریق استرپتوزوسین صورت گرفت و قند خون بالای ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان دیابت در نظر گرفته شد.

حیوان‌ها به طور تصادفی به چهار گروه دیابتی و دیابتی درمان شده با گلی بنکلامید (شرکت تولید دارو) و دیابتی درمان شده با کافئین (شرکت Merck) و دیابتی درمان شده با مجموعه گلی بنکلامید و کافئین تقسیم شدند. در گروه درمان با گلی بنکلامید، این دارو با دوز ۰/۲۸۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (۱۱) و در گروه درمان با کافئین، این دارو با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (۱۲) و در گروه درمان ترکیبی، گلی بنکلامید با دوز ۰/۱۴۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و کافئین با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به تفکیک از روز سوم (پس از اثبات دیابت) تا روز شانزدهم به حیوان‌ها تزریق شد.

تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های (پارامترهای) سرمی: میزان قند سرم به عنوان معیار اصلی سنجش تأثیر داروهای ضد دیابتی در روزهای چهارم، نهم و شانزدهم پس از تزریق استرپتوزوسین اندازه گیری شد؛ همچنین در روز شانزدهم با استفاده از حجم خون به دست آمده از قلب حیوان و جدا کردن سرم خون، میزان گلوکز و پروفایل چربی، یعنی کلسترول، تری گلیسرید و HDL با استفاده از کیت‌های مناسب (تهیه شده از شرکت زیست شیمی) به روش اسپکتروفتومتری اندازه گیری و LDL سرم نیز با فرمول فریدوالد ($LDL = TC - HDL - TG/5$) محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات حاصل به وسیله نرم افزار SPSS¹⁹ مورد بررسی قرار گرفت و سپس نرمال و غیر نرمال بودن داده‌ها مشخص و داده‌های نرمال با آنالیز واریانس یک طرفه و داده‌های غیر نرمال با آزمون کروسکال والیس بررسی شد. مقایسه میان تک تک داده‌ها گروه‌ها در آزمون یک طرفه با توکی بررسی شد. سطح $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. نمودارهای مرتبط با نرم افزار EXCEL ترسیم شد.

درمان شده با کافئین و در درمان ترکیبی گلی بنکلامید و کافئین نسبت به گروه کنترل دیده نشد.

جدول شماره ۱، این مطالعه نشان می‌دهد که در گروه دیابتی درمان شده با مجموعه گلی بنکلامید و کافئین، افزایشی معنادار در HDL سرم (۳۱/۲۵ میلی گرم بر دسی لیتر) در مقایسه با گروه کنترل (۱۵/۸۸ میلی گرم بر دسی لیتر) دیده شد در حالی که گروه‌های درمان شده با گلی بنکلامید و کافئین، به تنهایی چنین تغییرهایی را نشان ندادند؛ همچنین، درمان ترکیبی با گلی بنکلامید و کافئین، سبب افزایش معنادار در نسبت HDL به LDL سرم در مقایسه با گروه کنترل شد؛ در حالی که این افزایش در گروه‌های درمان شده با گلی بنکلامید و کافئین، به تنهایی مشاهده نشد.

اثر درمان با گلی بنکلامید، کافئین و درمان ترکیبی بر پروفایل چربی سرم

همان گونه که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، درمان ترکیبی گلی بنکلامید و کافئین، سبب کاهش معنادار در میزان تری گلیسرید سرم در مقایسه با گروه کنترل شد (۴۵ درصد) در حالی که این کاهش معنادار در گروه‌های درمان شده با گلی بنکلامید و کافئین به تنهایی مشاهده نشد. در تحقیق حاضر، میزان کلسترول سرم در گروه‌های دیابتی درمان شده با گلی بنکلامید، دیابتی درمان شده با کافئین و در درمان ترکیبی گلی بنکلامید و کافئین، کاهشی معنادار نسبت به گروه کنترل نداشته‌اند؛ همچنین، کاهشی معنادار در میزان LDL سرم در گروه‌های دیابتی درمان شده با گلی بنکلامید، دیابتی

جدول ۱. سطح سرمی کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، HDL/LDL ratio در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه	مؤلفه‌های (پارامترهای) سرم (میلی گرم بر دسی لیتر)				
	کلسترول	تری گلیسرید	LDL	HDL	HDL/LDL ratio
کنترل	۷۸/۲۲ ± ۶/۸۳	۲۰۴/۰۹ ± ۱۹/۵۲	۶۲/۳۳ ± ۸/۶۹	۱۵/۸۸ ± ۴/۴۴	۰/۳۷
گلی بنکلامید	۸۱/۰۰ ± ۸/۱۵	۱۶۱/۸۳ ± ۲۸/۸۵	۷۰/۱۲ ± ۶/۶۵	۱۸/۶۶ ± ۴/۲۷	۰/۲۴
کافئین	۷۶/۸۵ ± ۶/۷۰	۱۴۹/۴۲ ± ۳۰/۰۷	۶۲/۲۵ ± ۹/۱۸	۲۲/۴۲ ± ۵/۲۲	۰/۴۵
گلی بنکلامید و کافئین	۸۵/۸۷ ± ۱۰/۶۱	*۱۱۲/۱۲ ± ۱۶/۶۲	۵۴/۶۲ ± ۱۲/۷۱	*۳۱/۲۵ ± ۶/۳۶	*۱/۵۵

بحث

دیابت، قادر نبوده است میزان قند خون را کاهش دهد؛ این در حالی است که درمان ترکیبی کافئین و گلی بنکلامید با نصف دوز اولیه توانسته در زمانی کوتاه‌تر، میزان گلوکز سرم را به صورتی معنادار کاهش دهد.

مطالعات گذشته، افزایش ترانسپورتر گلوکز را در سطح سلول‌های عضلانی به عنوان سازوکار اثر کافئین شناخته‌اند (۱۳) و با توجه به اثر گلی بنکلامید در افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا پانکراس به نظر می‌رسد، کافئین پس از ایجاد دیابت، تنها در حضور انسولین القاشده توسط گلی بنکلامید (حتی با ۵۰ درصد دوز درمانی) می‌تواند سبب کاهش قند خون

در تحقیق حاضر، برای ایجاد دیابت از استرپتوزوسین استفاده شد که طی شانزده روز اول، الگویی شبیه دیابت نوع ۲ ایجاد می‌کند (۱۰). درمان با گلی بنکلامید در موش‌های دیابتی شده، سبب کاهش معنادار میزان گلوکز سرم در روزهای نهم و شانزدهم شد؛ این یافته با مطالعه احمدی و همکاران همخوانی دارد (۱۱)؛ اگرچه مطالعه کاگامی و همکاران نشان می‌دهد که کافئین، دارای اثر محافظتی روی سلول‌های بتای پانکراس است و می‌تواند از تخریب آنها جلوگیری کند (۱۲) و در مطالعه اورزو و همکاران نیز، درمان با کافئین پیش از تزریق استرپتوزوسین، سبب کاهش گلوکز سرم شده (۶) ولی مطالعه حاضر نشان داد که درمان با کافئین، پس از ایجاد

در مطالعه حاضر، کلسترول سرم و میزان LDL سرمی در گروه دیابتی، افزایش و HDL کاهش یافت و درمان با گلی بنکلامید، سبب کاهش معنادار در کلسترول سرم و میزان LDL سرمی نشد؛ درمان با تجویز کافئین و درمان ترکیبی نیز نتوانست تغییری محسوس در میزان کلسترول و LDL سرم ایجاد کند در حالی که درمان ترکیبی، باعث افزایش HDL و نسبت HDL به LDL شد. با توجه به رابطه معکوس HDL پلاسما و تری گلیسرید با کاهش تری گلیسرید سرم، افزایش در HDL نیز قابل انتظار بود (۱۴). با کاهش گلوکز سرم، متابولیسم پروتئین از مسیر کاتابولیک به آنابولیک تغییری کند که خود، سبب سنتز پروتئین‌هایی از قبیل Apo-AI می‌شود که ۷۰ درصد ساختمان HDL را شامل می‌شود و در نتیجه، میزان HDL سرمی افزایش می‌یابد (۱۸).

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان دادند که درمان ترکیبی گلی بنکلامید و کافئین، سبب بهبود کنترل گلوکز سرم شده، می‌تواند موجب تغییرهایی مفید و بارز در میزان تری گلیسرید و HDL سرم شود؛ همچنین، این مطالعه نشان می‌دهد، مصرف کافئین می‌تواند دوز مورد نیاز گلی بنکلامید را به منظور کنترل قند خون کاهش دهد.

سپاس و قدردانی

این تحقیق با استفاده از حمایت معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد در قالب پایان‌نامه دانشجویی خانم دکتر سعیده قاسمی دولت‌آبادی انجام شده است که بدین وسیله، نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را نسبت به این معاونت ابراز می‌کنند.

منابع

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principle of Internal Medicine. 18th ed. NEW YORK: MCGraw-Hill; 2012: 2968-3003.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-53.
3. Van Dam R.M. Coffee and type 2 diabetes: From beans to beta-cells. *Nature Metabolic Cardiovascular Disease* 2006; 16: 69-77.
4. Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, Fabsitz R.R, Howard B. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: The Strong Heart Study. *Nature Metabolic Cardiovascular Disease*. 2011; 21: 418-23.

شود؛ در حالی که کافئین به تنهایی، این اثر را نشان نداده است.

مطالعات نشان می‌دهند، افزایش قند خون به دنبال القای دیابت با استریتوزوسین، سبب ایجاد تغییرهایی بارز و نامطلوب در سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم می‌شود که این می‌تواند توجه‌کننده سطح نامطلوب لیپیدهای سرم در موش دیابتی این تحقیق باشد. در تحقیق حاضر، درمان با گلی بنکلامید، همانند مطالعات شیردل و همکاران (۱۴)، سبب کاهش تری گلیسرید شده ولی این کاهش، معنادار نبوده است. کافئین به تنهایی نیز، سبب کاهش تری گلیسرید سرم شده که با مطالعه جارا و همکاران (۱۵)، مطابق بوده است اگرچه این کاهش نیز معنادار نبود. درمان ترکیبی کافئین و گلی بنکلامید با ۵۰ درصد دوز استفاده شده در گروه‌های پیشین، سبب ایجاد اثری سینرژستیک و کاهش معنادار تری گلیسرید سرم شد.

در مطالعه جارا و همکاران نشان داده شد که میزان تری گلیسرید سرمی پس از [صرف] غذا با دوز کافئین تجویز شده، رابطه‌ای معکوس دارد (۱۴)؛ همچنین، جول و همکاران نشان دادند که تجویز عصاره چای سبز با ۵ درصد، سبب مهار لیپاز معده‌ای و پانکراسی در محیط *invitro* می‌شود (۱۶). ونگ و همکاران، کاهش جریان لنفاوی مزاتریک و کاهش جذب اسیدهای چرب را به عنوان عوامل مؤثر بر کاهش تری گلیسرید توسط کافئین مطرح کردند (۱۷).

5. Yoshioka K, Kogure A, Yoshida T, Yoshikawa T. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002; 360: 703.
6. Urzúa Z, Trujillo X, Huerta M, Trujillo-Hernández B, Rios-Silva M, Onetti C, et al. Effects of chronic caffeine administration on blood glucose levels and on glucose tolerance in healthy and diabetic rats. *Journal of International Medical Research*. 2012; 40(6): 2220-30.
7. Damirchi A, Rahmani-Nia F, Mirzaie B, Hasan-Nia S, Ebrahimi M. Effect of caffeine on metabolic and cardiovascular responses to submaximal exercise in lean and obese men. *Biomedical Human Kinetics*. 2009; 1: 31-35.
8. katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and clinical pharmacology*. 11th ed. NEW YORK: MC Graw-Hill; 2009: 727-751.
9. Ivorra MD, Paya M, Villar A. A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *Journal of Ethnopharmacology*. 1989; 27: 243-275.
10. Latha RC, Daisy P. Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallic acid isolated from *Terminalia bellerica* Roxb. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chemico-biological Interactions*. 2011; 15 (1-2): 112-8.
11. Ahmadi Al, Khalili M, Seyedhoseyni S, Roudsari EM, Nahri-Niknafs B. Synthesis, antidiabetic and hypolipidemic activities of new diethylamine and triethoxysilyl derivatives of tolbutamide on rats. *Medicinal Chemistry*. 2012; 8(5): 964-9.
12. Kagami K, Morita H, Onda K, Hirano T, Oka K. Protective effect of caffeine on streptozotocin-induced beta-cell damage in rats. *Journal of pharmacy and Pharmacology*. 2008; 60(9): 116-5
13. Wright DC1, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes*. 2004; 53(2): 330-5.
14. Shirdel Z, Mirbadalzadeh R, Madani H. Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic effects of Zingiber in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2009; 9: 7-15.
15. Jarrar SF1, Obeid OA. Timing of caffeine ingestion alters postprandial metabolism in rats. *Nutrition*. 2014; 30(1): 107-11.
16. Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandermander J, Lairon D. Green tea extract (AR25t) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *Journal of nutritional biochemistry*. 2000; 11: 45-51.
17. Wang S, Noh SK, Koo SI. Epigallocatechin gallate and caffeine differentially inhibit the intestinal absorption of cholesterol and fat in ovariectomized rats. *Journal of nutrition*. 2006; 136: 2791-6.
18. Georg P, Ludvic B. Lipids and diabetes. *Journal of clinical and basic cardiology*. 2000; 3: 159-162.

Daneshvar
Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
22nd Year, No.116
April- May, 2015*

Received: 02/03/2015

Last revised: 06/04/2015

Accepted: 13/04/2015

Therapeutic effect of a combination of caffeine and glibenclamide on serum glucose and lipids in type 2 diabetic rats

Mohammad Hassan Ghosian Moghadam^{1*}, Mohsen Khalili Najafabadi², Saideh Ghasemi Dowlatabadi³, Farzaneh Shoja Shafiei⁴

1. Assistant Professor - Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Professor - Physiology Department, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
3. Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

E-mail: ghosian@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: The glucose metabolism improvement and the risk reduction of the diabetes type 2 by caffeine consumers have been reported. Today, glibenclamide is commonly used in the treatment of diabetes. This research aimed to investigate the therapeutic combination effect of caffeine and glibenclamide on serum lipids and glucose in type 2 diabetic rats.

Materials and Methods: In this research study, 32 rats in four groups were divided into diabetic and diabetics treated with glibenclamide, caffeine, and caffeine-glibenclamide combination. The drug dose for glibenclamide was 0.285 mg/kg, for caffeine was 100 mg/kg and for their combination was 1:1. Diabetes was induced by the injection of a single dose of 60 mg/kg of streptozotocin. The treatment continued for 16 days after diabetes verification. The levels of serum glucose and lipid profile in the rats were measured at the end of the period.

Results: The present research showed that the combination of glibenclamide and caffeine with 50% effective dose could significantly decrease the serum glucose as compared to the control group at days 4, 9 and 16 ($p < 0.05$). The combination resulted in a significant reduction in triglyceride and a significant increase of HDL and HDL to LDL ratio, while these changes were not observed for glibenclamide or caffeine individually.

Conclusion: The therapeutic combination of glibenclamide and caffeine improved the serum glucose and could have significant beneficial effects on the level of triglyceride and HDL cholesterol levels in the diabetic rats.

Key words: Diabetes, Caffeine, Glibenclamide, Combination therapy