دانشور
پزشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌ودوم-شماره ۱۱۳
آبان ۱۳۹۳

اثرهای درمانی متفورمین و آکاربوز و ترکیب این دو دارو بر سطح ویسفاتین سرم در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع۲ القاشده توسط نیکوتین‌آمید و استرپتوزوسین

نویسندگان: الهام رفیع[1]، زهرا سالمی[2*]، محمدعلی غفاری[3] و محمدتقی گودرزی[4]

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

* نویسنده مسئول: زهرا سالمی **E-mail: Dr.zsalemi@arakmu.ac.ir**

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

چکیده

مقدمه و هدف: درحال‌حاضر، دو داروی متفورمین و آکاربوز دردرمان دیابت استفاده‌می‌شوند. در این مطالعه، اثر این دو دارو به‌طورجداگانه وهمراه با هم در کنترل گلایسمیک وهمچنین بر پروفایل لیپید و میزان ویسفاتین سرم در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع۲ القاشده توسط تزریق استرپتوزیسین و نیکوتین‌آمید بررسی‌شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) ۱۵ دقیقه پس از تزریق صفاقی نیکوتین‌آمید (۱۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به دیابت نوع۲ مبتلا شدند؛ یک هفته پس از ابتلا به دیابت، موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم‌شدند؛ سه گروه از آنها به‌ترتیب توسط متفورمین به‌صورت محلول در آب با دوز ۱۵۰میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در هر روز، آکاربوز به‌صورت مخلوط در غذای روزانه به میزان۴۰ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ گرم غذای مصرفی و ترکیب دو داروی متفورمین و آکاربوز به‌مدت شش هفته درمان‌شدند. شاخص توده بدن (BMI)، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکه، پروفایل لیپید، انسولین،HOMA-IR و ویسفاتین سرم، اندازه‌گیری و با گروه کنترل مقایسه‌شدند.

نتایج: هر سه روش درمانی، موجب کاهش ویسفاتین سرم نسبت‌به موش‌های درمان‌نشدهٔ مبتلا به دیابت نوع۲ شد.ند ولی این کاهش، تنها در گروه تحت درمان با متفورمین نسبت‌به گروه دیابتی، معنی‌دار بود (۲۱/۲۷±۱۶۲/۷۲و۶/۴۵±۶۶/ ۱۹۵ P=۰/۰۰۱)؛ همچنین در هر سه گروه درمانی، میزان ترشح انسولین کاهش‌یافت و این کاهش در گروه دریافت‌کننده آکاربوز (P<۰/۰۵)و ترکیب دو دارو (P<۰/۰۵)، نسبت‌به گروه کنترل دیابتی، معنی‌دار بود. میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکه در هر سه گروه تحت درمان نسبت‌به موش‌های درمان‌نشده، کاهشی معنی‌دار را نشان‌داد 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 هایپرگلایسمی و درمان موش‌هایی که توسط نیکوتین‌آمید و استرپتوزوسین به دیابت نوع۲، مبتلا شده‌اند با افزودن آکاربوز به متفورمین، نسبت‌به موش‌هایی که توسط متفورمین و یا آکاربوز به‌تنهایی درمان‌شدند، کارایی بالاتری داشت.

واژگان کلیدی: آکاربوز، متفورمین، دیابت نوع۲، موش صحرایی، ویسفاتین.

مقدمه

دیابت ازجمله مهم‌ترین مشکلات سلامت و شایع‌ترین بیماری متابولیک در دنیاست که بیش از ۳۵۰ میلیون نفر از مردم دنیا به آن مبتلا هستند؛ این عارضه با سطح بالای گلوکز خون شناخته‌می‌شود (۱). دیابت نوع ۲ با ناهنجاری پاتوفیزیولوژیک ازجمله اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حد گلوکزتوسط کبد مشخص می‌شود(۲). چاقی با دیابت نوع۲، تحمل گلوکز مختل، افزایش فشارخون و آرتریت، همراه است (۳و٤). مطالعات اپیدمیولوژیک، افزایش سریع شیوع چاقی را نشان‌می‌دهند (٤). دیابت به دلیل ایجاد عوارضی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری مرحله انتهایی کلیوی و قطع اندام تحتانی، رنج و هزینه‌ای زیاد را به بیمار تحمیل‌می‌کند و سهمی عمده از شیوع و مرگ‌ومیر در سطح جهانی را به خود اختصاص‌می‌دهد (۵). امروزه مشخص شده که بافت چربی علاوه‌بر ذخیره چربی با ترشح هورمون‌های مختلف، تحت نام آدیپوکاین از طریق سازوکارهای متعدد در مسیرهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی، در هموستاز کل بدن نقش‌دارد و می‌تواند در ابتلای فرد به بیماری‌های مزمن، نقشی حفاظتی و معتدل‌کننده داشته‌باشد (٦). آدیپوکین‌ها با تعدیل‌کننده‌های انرژی، مانند انسولین که به‌صورت طولانی‌مدت عمل‌می‌کنند، بر هم کنش‌دارند (۷). ویسفاتین، علاوه‌بر اثرهای بیولوژیک فراوان، مانند تأثیر بر متابولیسم گلوکز و لیپید، در پاتوژنز دیابت و چاقی مؤثر است؛ این آدیپوکین که در گذشته به‌عنوان شاخص افزاینده پیش‌سلول‌های β (PBEF) شناخته‌می‌شد، تاحد زیادی در بافت چربی احشایی بیان‌می‌شود 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 چاق، مقاوم به انسولین و دیابتی، سطح ویسفاتین پلاسما همراه با پیشرفت چاقی و با افزایش mRNA ویسفاتین، دربافت چربی احشایی (و نه در کبد یا چربی زیرجلدی) افزایش‌می‌یابد؛ سطح ویسفاتین پلاسما همچنین در موش‌های چاق با یک رژیم غذایی پرچرب نسبت‌به موش‌های لاغر بالاتر است. سطح ویسفاتین پلاسما برخلاف انسولین، بی‌درنگ، پس از مصرف غذا تغییرنمی‌کند. تزریق وریدی ویسفاتین، گلوکز پلاسما را کاهش‌می‌دهد اما روی غلظت انسولین اثری‌ندارد؛ بنابراین پیشنهادمی‌شود که ویسفاتین به‌طور مستقیم، اثرهای هیپوگلیسمی اعمال‌کند ولی ترشح انسولین را تحریک‌نمی‌کند (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، ۱۲۰میلیون نفر در سراسر دنیا آن را مصرف‌می‌کنند و خط اول درمان دیابت نوع ۲ محسوب‌می‌شود؛ این دارو به‌عنوان یک عامل آنتی‌هیپرگلیسمی، غلظت گلوکز خون را بدون اینکه موجب هیپوگلیسمی شود، پایین‌می‌آورد؛ 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 وخوراکی خاص در درازمدت (مونوتراپی) با محدودیت‌هایی همراه است. مطالعات انجام‌شده، از آن حکایت‌دارند 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 استفاده‌می‌کنند. در این مطالعه از آکاربوز به‌عنوان درمان کمکی همراه با متفورمین استفاده‌شد. عمل مهارکنندگی

آلفا گلوکوزیدازی آکاربوز تجزیه کربوهیدرات‌ها را در روده به‌تأخیرمی‌اندازد و با کاهش جذب گلوکز خون، باعث تخفیف در افزایش قند خون و کاهش انسولین به‌ویژه پس از صرف غذا می‌شود (۱۲)؛ کارایی این دارو به‌عنوان اولین خط درمان و در ترکیب با سولفونیل اوره یا انسولین اثبات‌شده‌است. در ترکیب با متفورمین، آکاربوز می‌تواند سبب بهبود کنترل گلایسمیک در درازمدت شود. برخی از اثرهای سودمند این دارو در بهبود مؤلفه‌های التهابی ازجمله CRP،IL-6، HOMA-IR، فشار خون و BMI مشاهده‌شده‌است (۱۳). با توجه به اثرهای درمانی مفید آکاربوز و متفورمین روی هایپرگلایسمی، هایپرانسولینمی، وزن بدن و در برخی مطالعات، میزان تری‌گلیسرید و با توجه به اینکه این شاخص‌ها در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی مؤثرند، می‌توان‌پیش‌بینی‌کرد 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 به‌ویژه ویسفاتین در دیابت۲ بررسی‌نشده‌است، بر آن شدیم تـا کارایی آنها را بر مؤلفه‌های مرتبط با هایپرگلایسمی، پروفایل لیپید و ویسفاتین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی‌کنیم.

مواد و روش‌ها

معرف‌ها و مواد شیمیایی

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

LDL cholesterol = total cholesterol - (HDL-C + TG/5)

HbA1c به روش کروماتوگرافی تعویض کاتیونی با استفاده از کیت خریداری‌شده از شرکت BIOSYSTEMS (اسپانیا) اندازه‌گیری‌شد. غلظت ویسفاتین سرم با استفاده از کیت شرکت CRYSTAL DAY BIOTECH (چین) و انسولین با استفاده از کیت شرکت MERCODIA (سوئد) هردو به روش الایزا اندازه‌گیری‌شدند. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از مدل هموستاز ارزیابی مقاومت انسولینی محاسبه‌شد:

HOMA _ IR = fasting insulin µU/mL ×fasting glycaemia mmol/L / 22.5

حیوان‌ها

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۶۰ تا ۳۰۰ گرم) از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تهران خریداری‌شدند و به‌مدت یک هفته برای خوگرفتن به محیط، با دسترسی آزدانه به آب و غذا، تحت شرایط کنترل‌شده دمایی (۲۳±۲°C) و بهره‌مندی از ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرارگرفتند. 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 االقای دیابت نوع ۲، ابتدا محلول نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به‌صورت صفاقی تزریق‌شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه‌شدهٔ STZ در بافر سیترات با pH=٤/٥ نیز به‌صورت داخل‌صفاقی با دوز٦٠ میلی‌گرم برکیلوگرم تزریق‌شد. گروه کنترل سالم، فقط بافرسیترات با همان حجم دریافت‌کرد (١٤). ۷۲ ساعت پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بالای ۱۲٦ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ درنظرگرفته‌شد (۱۵).

روش کار

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

(گروه دوم) انتخاب و سه گروه دیگر به‌مدت شش هفته به‌ترتیب تحت درمان و مداخله دارویی با متفورمین (گروه سوم)، آکاربوز (گروه چهارم) و ترکیب متفورمین و آکاربوز (گروه پنجم) قرارگرفتند. داروی متفورمین با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت محلول در آب آشامیدنی (۱٦) و داروی آکاربوز با دوز ٤۰ میلی‌گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم غذای روزانه تجویزشد (دوز دریافتی روزانه برای هر موش صحرایی، معادل ۰/۵±۱۸میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش صحرایی بود) (۱۷)؛ گروه پنجم، ابتدا به‌مدت دو هفته متفورمین را با همان دوز همراه با آب آشامیدنی دریافت‌کردند و پس از آن، علاوه‌بر متفورمین، آکاربوز نیز با همان دوز و همراه با غذای روزانه دراختیار حیوان‌ها قرارگرفت. با توجه به اینکه دوز دریافت داروها متناسب با وزن موش‌ها تنظیم‌می‌شد و هر موش براساس وزن خود، دارو دریافت‌می‌کرد، هر موش به‌صورت تکی و ایزوله در قفسی جداگانه نگهداری‌می‌شد؛ در این مدت، گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی، فقط آب و غذای معمولی دریافت‌کردند. گروه‌بندی موش‌ها به شرح زیر بود:

۱-گروه کنترل سالم؛ ۲-گروه دیابتی؛ ۳-گروه دیابتی دریافت‌کننده متفورین؛ ٤-گروه دیابتی دریافت‌کننده آکاربوز و ۵-گروه دیابتی دریافت‌کننده آکاربوز و متفورمین.

وزن اولیه و پایانی و طول بدن موش‌ها درآغاز و پایان درمان، به‌منظور محاسبه BMI و قند خون ناشتا همهٔ حیوان‌ها در طول درمان اندازه‌گیری‌شد. پس از پایان هفته ششم و پس از یک شب ناشتایی، موش‌ها با استفاده از تزریق صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین(۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بیهوش شدند و نمونه خون از قلب جمع‌آوری‌شد. نمونه خون کامل به‌منظور اندازه‌گیری HbA1c، در لوله حاوی EDTAجمع‌آوری و سپس برای اندازه‌گیری سایر مؤلفه‌های بیوشیمیایی، نمونه سرم جداشد.

تجزیه‌وتحلیل آماری

اطلاعات به‌دست‌آمده در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار رایانه‌ای $SPSS_{۱٦}$ بررسی‌شدند. ابتد نرمال‌بودن توزیع متغیرها در هر پنج گروه با استفاده از آزمون sample Kolmogorov – smirnov به تفکیک بررسی‌شده، پس از حصول اطمینان از نرمال‌بودن متغیرها و با استفاده از ثبت آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA)، میانگین متغیرها در پنج گروه، مورد تجزیه‌وتحلیل آماری قرارگرفت؛ پس از مشاهده معنی‌دارشدن اختلاف میان گروه‌ها با استفاده از آزمون پست هوک توکی(تعقیبی) گروه‌ها دوبه‌دو تجزیه‌وتحلیل‌شدند؛ نتایج حاصل از این بررسی به‌صورت میانگین± انحراف معیار گزارش‌شد و اختلاف آماری با $P< ۰/۰۵$ معنی‌دار درنظرگرفته‌شد.

نتایج

جدول ۱، اثردارو را درگروه‌های تحت درمان بر میزان BMI، گلوکز خون ناشتا و HbA1c نشان‌می‌دهد. BMI در موش‌های دیابتی نسبت‌به گروه کنترل سالم، کاهشی معنی‌دار را نشان‌می‌دهد (P=۰/۰۰۱)؛ این مؤلفه در هر سه گروه پس از درمان افزایش‌یافت ولی فقط در گروه تحت درمان با متفورمین، این افزایش معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱).

میزان قند خون در موش‌های نرمال و دیابتی در آغاز مطالعه و پس از گذشت شش هفته درمان اندازه‌گیری‌شد. ۷۲ ساعت پس از القای دیابت، میزان قند خون ناشتا در موش‌های دیابتی در مقایسه با موش‌های کنترل سالم، به‌طور معنی‌دار افزایش‌داشت (آغاز مطالعه)P=۰/۰۰۱. هر سه روش درمانی پس از شش هفته، کاهشی معنی‌دار را در قند خون نسبت‌به گروه کنترل دیابتی نشان‌داند؛ از میان این سه روش، درمان با ترکیب متفورمین و آکاربوز، مؤثرتر بودP=۰/۰۰۱.

جدول ۱. تأثیر متفورمین، آکاربوز و ترکیب این دو بر BMI، گلوکز خون ناشتا و HbA1c در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع۲

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

دسته‌بندی گروه‌ها به‌صورت شش‌تایی و داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار هستند.

[a] $P< 0.05$ درمقایسه با گروه کنترل سالم

[b] $P< 0.05$ درمقایسه با گروه کنترل دیابتی

نتایج حاصل از اندازه‌گیری HbA1c، نشانگر افزایش معنی‌دار هموگلوبین گلیکه در موش‌های دیابتی نسبت‌به گروه کنترل سالم بود۰/۰۰۱=P؛ مقایسه این مؤلفه، از کاهش معنی‌دار در همه گروه‌های تحت درمان حکایت‌می‌کرد و از میان روش‌های درمانی، ترکیب متفورمین و آکاربوز را مؤثرتر می‌دانست۰/۰۰۱=P. قابل‌بیان است که مصرف آب و غذای رت‌های دیابتی به‌طور قابل‌توجهی از مصرف آب و غذای رت‌های کنترل سالم و درمان‌شده‌ها بیشتر بود. در گروه تحت درمان با آکاربوز، میزان غذای مصرفی تغییری‌نداشت اما دریافت آب کاهش‌یافته‌بود.

تأثیر روش‌های درمان بر پروفایل لیپید در موش‌های دیابتی در جدول ۲ نشان‌داده‌شده‌است. درمان در هر سه گروه، موجب کاهش معنی‌دار در میزان تری‌گلیسرید سرم شد۰/۰۰۱=P. از میان سه گروه تحت درمان، کاهش تری‌گلیسرید سرم در گروه پنجم که ترکیب هر دو دارو را مصرف‌می‌کردند، مشهودتر بود؛ درضمن، میزان کلسترول در این گروه، کاهشی معنی‌دار را نشان‌داد۰/۰۰۱=P. میزان LDL-c با مصرف آکاربوز، کاهش معنی‌دار۰/۰۰۱=P و میزان HDL-c تنها با مصرف متفورمین، افزایشی معنی‌دار را نشان‌داد۰/۰۰۱=P.

با توجه به جدول ۳ درمقایسه با گروه کنترل دیابتی، در هر سه گروه تحت درمان، میزان ویسفاتین سرم کاهش‌یافته‌بود اما فقط متفورمین، میزان ویسفاتین را به‌طور معنی‌دار پایین‌آورد۰/۰۰۱=P.

میزان انسولین در گروه دیابتی، کاهشی معنی‌دار داشت۰/۰۰۱=P و پس از درمان، این کاهش در هر سه گروه ادامه‌داشت و در گروه درمان‌شده با آکاربوز ۰/۰۵>P و ترکیب دو دارو۰/۰۵>P، این کاهش، معنی‌دار بود.

مقایسه گروه‌ها درخصوص شاخص مقاومت انسولین درگروه درمان‌شده با آکاربوز و ترکیب دو دارو، کاهشی بیشتر را نشان‌داد.

جدول ۲. تأثیر متفورمین و آکاربوز و ترکیب این دو بر پروفایل لیپید در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع۲

گروه‌های مورد مطالعه	کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	تری‌گلیس‌رید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
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[a]	۵۸/۲±[a]۲/۶۳	۲۹/۲±۸/۳۶
دیابتی+ متفورمین	۱۲۰/۰۰±۱۲/۵۴	۶۳/۰۰±[b]۱۵/۱۸	۶۶/۶±۳/۵۰	۴۲/۶±[ab]۲/۸۸
دیابتی+ آکاربوز	۸۷/۶۰±۱۱/۱۴	۵۹/۶۰±[b]۹/۴۷	۴۰/۲±[ab]۵/۵۴	۲۴/۴±[a]۱/۵۱
دیابتی+ متفورمین و آکاربوز	۸۳/۴۰±[ab]۱۳/۷۵	۵۰/۶۰±[b]۴/۰۳	۴۷/۸±[a]۴/۷۶	۲۷/۲±[a]۴/۰۲

دسته‌بندی گروه‌ها به‌صورت شش‌تایی و داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار هستند.

[a] $P< 0.05$ درمقایسه با گروه کنترل سالم

[b] $P< 0.05$ 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 نوع۲

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

دسته‌بندی گروه‌ها به‌صورت شش‌تایی و داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار هستند.

[a] $P< 0.05$ درمقایسه با گروه کنترل سالم

[b] $P< 0.05$ درمقایسه با گروه کنترل دیابتی

بحث

به دلیل پیچیدگی‌های بیولوژیک و پاتوژنز دیابت نوع ۲ در انسان، نمی‌توان مدل‌های حیوانی به‌طورکامل منطبق با آن را اجراکرد؛ اما مدل‌هایی وجوددارند که با استفاده از آنها می‌توان بعضی جنبه‌های پاتوژنز و ردیابی درمان با داروهای آنتی‌دیابتیک را بررسی‌کرد؛ یکی از بهترین مدل‌ها برای دیابت نوع ۲، استفاده همراه با هم نیکوتین‌آمید و استرپتوزوسین است (۱۹و۱۸)؛ در این روش، نیکوتین‌آمید از سلول‌های بتا پانکراس محافظت‌می‌کند، نابودی آنها را به‌تأخیرمی‌اندازد، سبب نوسازی آنها می‌شود و مؤلفه‌های مرتبط با قند خون را کنترل‌می‌کند درحالی‌که STZ به دلیل اثرهای سمی خود، موجب افزایش رادیکال‌های آزاد، تغییر در غشای پلاسمایی سلول‌های بتا و آسیب DNA می‌شود؛ همچنین با مهار آنزیم پلیADP–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 کاهشNAD، موجب تقلیل سمیت STZ می‌شود (۲۱)؛ موش‌هایی که این‌گونه دیابتی می‌شوند، یک هایپرگلایسمی ملایم را نشان‌می‌دهند که با فاز اولیه ترشح انسولین پس از غذا ارتباط‌دارد؛ به‌طوری‌که محتوی انسولین پانکراس در مقایسه با رت‌های غیردیابتی، حدود ۵۰ درصد کاهش‌می‌یابد (۲۲)؛ این افزایش ملایم قند خون به‌عنوان حالت

دیابتیک در موش‌های تحت مطالعه درنظرگرفته‌شد.

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 استفاده‌شد. متفورمین، اولین و پرمصرف‌ترین داروی ضددیابتی بی‌گوانیدی است که با کاهش گلوکز تولیدشده در کبد و پایین‌آوردن سطح گلوکز ناشتا عمل‌می‌کند. مصرف متفورمین به‌عنوان تنها دارو (مونوتراپی)، موجب کاهش HbA1c می‌شود؛ ازطرف‌دیگر، داروهای مهارکننده آلفا گلیکوزیداز، مانند آکاربوز، موجب کاهش هایپرگلایسمی، تأخیر در تجزیه کربوهیدرات‌ها در روده و کاهش جذب قند می‌شوند؛ مصرف این دارو نیز موجب کاهش HbA1c وکاهش معنی‌دار در سطح قند خون افزایش‌یافته پس از صرف غذا می‌شود درحالی‌که موجب افزایش انسولین و بروز هایپوگلایسمی نمی‌شود (۲٤). اثرهای آکاربوز روی سطوح گلوکز خون ناشتا غیرمنتظره نیست؛ این اثرها ممکن است به‌وسیله کاهش سمیت گلوکز با بهترشدن حساسیت به انسولین و پاسخ سلول‌های بتای پانکراس به گلوکز توجیه‌شود (۲۵). گرچه مطالعاتی بسیار، روی بیماران با دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین، هیچ اثری از آکاربوز روی گلوکز پلاسمای ناشتا نشان‌نمی‌دهند (۲٦)، اثرهای سودمند این دارو در مطالعات دیگر نشان‌داده‌شده‌اند (۲۷و۲۸). تحقیق حاضر مشخص‌کرد که قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکه با مصرف متفورمین و آکاربوز به‌مدت شش هفته، کاهشی معنی‌دار را نشان‌می‌دهد ولی کاهش این دو مؤلفه با استفاده از ترکیب دو دارو به‌طور معنی‌دار، بیشتر از مصرف هریک از داروها به‌صورت انفرادی است. نتایج این مطالعه در کاهش هموگلوبین گلیکه توسط متفورمین در توافق با مطالعات *بیلی*[1](۲۹) و درخصوص آکاربوز در توافق با Van de laaret است (۳۰). *هالیمی*[2] و همکارانش، اثرهای بهتر مصرف ترکیب هر دو دارو را تأییدمی‌کنند (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 نقش‌دارند (۳۲). مطالعه ما نشان‌داد که بروز دیابت در رت‌ها با افزایش معنی‌دار تری‌گلیسریدو کاهش کلسترول، LDL وHDL همراهست. درمان در هر سه گروه، موجب کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید، نسبت‌به گروه دیابتی درمان‌نشده است؛ این کاهش در توافق با مطالعات گذشته با دریافت آکاربوز نسبت‌به متفورمین، مشهودتر است؛ گرچه گروه پنجم با مصرف ترکیب دو دارو، کاهشی بیشتر را نشان‌می‌دهند (۳۳).

مطالعات پیشین از آن حکایت‌می‌کنند که میزان کلسترول توتال با مصرف آکاربوز، کاهش و با مصرف متفورمین افزایش‌یافته‌است؛ هرچند که تفاوت، معنی‌دار نیست (۳٤)؛ مطالعه ما نیز این امر را تأییدمی‌کند؛ درضمن، تأثیر ترکیب دو دارو در کاهش کلسترول نسبت‌به مصرف آکاربوز به‌تنهایی مشاهده‌می‌شود.

طبق مطالعات پیشین، مصرف آکاربوز، موجب کاهش LDL شده (۳۵) ولی متفورمین بر LDL تأثیرنداشته‌است (۳٦). مطالعه حاضر نشان‌می‌دهد که میزان LDL نسبت‌به گروه دیابتی با مصرف آکاربوز، کاهش و با مصرف متفورمین افزایش‌یافته‌است. داروی ترکیبی LDL را کاهش‌داده‌است. نتایج دیگران نشان‌می‌دهند که میزان HDL در گروه تحت درمان با آکاربوز، افزایش و با مصرف متفورمین تغییری‌نداشته (۳٤) و در برخی موارد افزایش‌داشته‌است (۳٦). نتیجه مطالعه ما، نشانگر کاهش HDL در گروه آکاربوز و افزایش در گروه متفورمین است؛ مصرف ترکیب دو دارو نیز از HDL کاسته‌است. در این مطالعه، درمان با آکاربوز و به‌ویژه اضافه‌شدن آن به متفورمینف اثرهایی مثبت و جامع‌تر را نسبت‌به متفورمین روی متابولیسم لیپیدها داشته، از میزانTG، LDL و کلسترول تام می‌کاهد. کاهش غلظت TG از کاهش فعالیت لیپاز

[1]- Bailey
[2] - Halimi

نشان‌دارد 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 جداشده 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 انجام‌می‌دهد (۹). گزارش‌شده 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 رزروراترول که بتوانند میزان ویسفاتین را کاهش‌دهند، توجه‌دارند (۳۹).

مطالعات *پاگانو*[1] نشان‌داد که ویسفاتین پلاسما وRNA پیامبرش در بافت چربی زیرجلدی در افراد چاق کاهش‌می‌یابد (۴۰) اما گزارش‌هایی دیگر (۴۱و۴۲)، بیانگر افزایش سطح ویسفاتین پلاسما در افراد T2DM و در بچه‌های چاق هستند. نتایج این مطالعه از افزایش ویسفاتین در رت‌های دیابتی نسبت‌به موش‌های سالم حکایت‌می‌کرد. متفورمین به‌عنوان یک حساس‌کننده انسولین، موجب کاهش معنی‌داری در سطح انسولین پلاسما می‌شود(۴۳). *ژو*[2] و همکاران گزارش‌دادند، AMPK با اعمال چندگانه متفورمین ارتباط‌دارد (۴۴). زمانی‌که AMP به AMPK متصل می‌شود، AMPK سلول را از حالت آنابولیک به حالت کاتابولیکی تغییرمی‌دهد و درنتیجه، مسیرهای مصرف ATP بلوکه و تعادل انرژی به جای خود برمی‌گردد(۴۵)؛ در این حالت سنتز گلوکز، لیپید و پروتئین و همچنین رشد سلول مهارمی‌شود درحالی‌که اکسیداسیون اسید چرب و مصرف گلوکز تحریک‌می‌شود. یافته‌هایی محدود درباره اثرهای متفورمین روی آدیپوکین‌ها به‌ویژه ویسفاتین وجوددارند. *سیه*[3] و همکارانش (۴۶) گزارش‌کردند که متفورمین، روی ویسفاتین سرم در بیماران T2DM اثری‌نداشته‌است. *اِردم*[4] و همکارانش (۴۲)، طی انجام مطالعه‌ای دوازده‌هفته‌ای روی ۴۴ بیمار دیابت نوع۲ دیدند که حساسیت انسولین و کنترل گلیسمیک اتفاق‌می‌افتد اما سطح ویسفاتین تغییرنمی‌کند؛ موارد بالا نشان‌می‌دهند که حساس‌کننده‌های انسولین، ممکن است اثرهایی اندک، روی ویسفاتین داشته‌باشند؛ برخلاف مطالعات بالا ما مشاهده‌کردیم که سطوح ویسفاتین درسرم پس از درمان با متفورمین کاهش‌یافت.

در یک مورد از مطالعات اخیر، روی بیماران سندروم تخمدان پلی‌کیستیک با شرایط مقاومت انسولین مشاهده‌شد که سطح ویسفاتین در مقایسه با کنترل پس از سه ماه درمان با متفورمین کاهش‌یافته (۴۷). در این مطالعه گزارش‌شد که ترشح ویسفاتین به‌وسیله انسولین و گلوکز با مسیرهای فسفاتیدیل‌اینوزیتول۳ کیناز و پروتئین‌کینازB تنظیم‌شده‌است (۴۸)؛ مطالعه‌ای دیگر نشان‌داد که متفورمین به‌طور مستقیم، روی بافت اسکلتی و آدیپوسیت‌ها عمل‌کرده، شاخص مهارکننده شماره ۱ فعال‌کننده پلاسمینوژن را در بافت چربی مهار و پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP را در موش تحریک‌می‌کند (۲۶) که این امر، ممکن است، توجیه‌کنندهٔ مشاهده ما در این مطالعه باشد.

در مطالعه ما نیز، آکاربوز بر ویسفاتین سرم تأثیری‌نداشت، چون آکاربوز، سیگنالینگ انسولین را بهبودمی‌بخشد، 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 تأثیری‌نداشته، بیشتر ساخته و

[1]- Pagano
[2] - Zhou
[3]- Hsieh
[4] - Erdem

ترشح‌شده‌باشد. بررسی سازوکار تأثیر آکاربوز بر سنتز و ترشح ویسفاتین به مطالعاتی دیگر نیازدارد. با توجه به محدودیت زمانی، تأثیر داروها تنها به مدت شش هفته بررسی‌شد لذا جادارد که در مطالعات آتی، این مدت افزایش‌یابد.

نتیجه‌گیری

کنترل هایپرگلایسمی و درمان موش‌هایی که توسط نیکوتین‌آمید و استرپتوزوسین به دیابت نوع ۲، مبتلا شده‌اند، با افزودن آکاربوز به متفورمین، نسبت‌به موش‌هایی که تنها با متفورمین یا آکاربوز درمان‌شدند، دارای کارایی بالاتری است.

سپاس و قدردانی

بدین‌وسیله از شرکت داروسازی اکسیر(بروجرد) که در تهیه داروهای متفورمین و آکاربوز، ما را یاری‌رساندند، تقدیرمی‌شود.

منابع

1. Steppan 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. Matthaei 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. Depediatria. 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.
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 Pharmceutical 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, DeFranzo RA. Glucose toxicity l. 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: adouble 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-weekmonotherapy 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'AngeloA, 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. ClinicalEndocrinology 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 Nutrrition. 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[1], Zahra Salemi[1]*, Mohamad Ali Ghaffari[2], Mohammad Taghi Goodarzi[3]

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±21.7, 195.66±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