مقاله پژوهشی

بررسی سطوح سرمی واسپین و کمرین در موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع۲ و درمان شده با داروهای آنتی‌دیابتی متفورمین و آکاربوز

سید محمد علی غفاری[1*]، سید محمدتقی منصوری[2]، محمد حسین حقیقی زاده[3]، الهام رفیع[4]

۱- گروه بیوشیمی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
۳- گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز ، ایران.
۴- مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۸/۱۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۲/۰۶

چکیده

زمینه و هدف: واسپین و کمرین هورمون‌های بافت چربی هستند که در برخی اختلالات از جمله دیابت میزان آن‌ها در سرم تغییر می‌یابد. در این مطالعه اثر دو داروی آنتی‌دیابتی متفورمین و آکاربوز و همچنین ترکیب آن‌ها بر غلظت سرمی واسپین و کمرین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۳۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی در ۵ گروه قرار گرفتند که ۴ گروه به دیابت نوع۲ مبتلا شدند، سه گروه از دیابتی‌ها به ترتیب با متفورمین، آکاربوز و ترکیب دو دارو به مدت شش هفته درمان شدند. وزن بدن، گلوکز ناشتا، هموگلوبین گلیکه، پروفایل لیپید، واسپین و کمرین سرم اندازه‌گیری شد. اطلاعات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS تحلیل گردید. نتایج به صورت میانگین± انحراف معیار گزارش و اختلاف آماری با $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج در این مطالعه نشان داد سطح واسپین و کمرین در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل نرمال به طور معنی‌داری به ترتیب کاهش (P=۰/۰۰۱) و افزایش (P=۰/۰۰۴) داشت و درمان در هر سه گروه درمان شده موجب افزایش معنی‌داری در میزان واسپین سرم شد (P=۰/۰۰۰۱)، اما درمان با متفورمین موجب کاهش معنی‌داری در میزان کمرین در این گروه شد (P=۰/۰۳۶). در این مطالعه گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکه و پروفایل لیپید در گروه تحت درمان با هر دو دارو کاهش بیشتری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: متفورمین و آکاربوز احتمالا از طریق افزایش سطح سرمی واسپین موجب کاهش مقاومت به انسولین می‌شوند.

کلمات کلیدی: **آکاربوز، دیابت نوع۲، موش صحرایی، واسپین، کمرین**

مقدمه

تیپ دو دیابت سلامت افراد در سرتاسر جهان را به خطر انداخته و نقش مهمی در افزایش میزان مرگ و میر دارد که علت آن پیشرفت مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین همراه آن به شمار می‌رود، که اختلال در ترشح انسولین یک عامل ضروری برای شروع بیماری است(۱)که علت عمده‌ی آن افزایش چاقی و سایر عوامل خطر متابولیک است(۲). بافت چربی یک ارگان اندوکرین فعال است که تعدادی مولکول فعال زیستی به نام آدیپوکین ترشح می‌کند (۳). آزاد شدن برخی آدیپوکین‌ها از سلول‌های چربی باعث ایجاد شرایط التهابی مزمن می‌شوند که نقش مهمی در پیشرفت مقاومت به انسولین و ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ دارد (۴). تعدادی از آدیپوکین‌ها نیز برای بررسی ارتباط بین چربی و مقاومت انسولین، حساسیت به انسولین را

*نویسنده مسئول: سیدمحمدعلی غفاری، گروه بیوشیمی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران. تلفن: ۰۹۱۶۳۰۳۸۹۷۹
Email: ghaffarima@yahoo.com

بهبود می‌بخشند (۵) و چون این آدیپوکین‌ها در فرآیندهای متابولیکی مختلف شامل تنظیم کنترل اشتها، حساسیت به انسولین و ترشح انسولین، مصرف انرژی، عملکرد قلبی- عروقی و التهاب شرکت می‌کنند (۶)، بنابراین کاهش حساسیت به انسولین ممکن است بازتابی از عدم تعادل ترشح آدیپوکین‌های پیش التهابی/ پری‌دیابتی و ضدالتهابی/ ضددیابتی باشد که در نتیجه‌ی اختلال در عملکرد بافت چربی رخ می‌دهد (۷). این آدیپوکین‌ها اثرات خود را از طریق اندوکرین، اتوکرین و یا پاراکرین اعمال و متابولیسم راتنظیم می‌کنند (۱). یکی از این آدیپوکین‌ها واسپین است که اولین بار از بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima) با چاقی شکمی، مقاومت انسولین و اختلالات لیپیدی جدا شد. تجویز واسپین به موش‌های چاق موجب بهبود تحمل گلوکز، افزایش حساسیت انسولین و بیان ژن‌های تغییر یافته مربوط به مقاومت به انسولین گردید. همچنین گزارش شد سطوح آن در حیواناتی که هیپرگلیسمی دارند و وزن بدن آن‌ها کم شده، کاهش پیدا می‌کند (۸). مکانیسم دقیق عملکرد واسپین (۹) و این که آیا واسپین مسبب یا محافظ پیشرفت چاقی و سندروم متابولیک است هنوز نامشخص است (۱۰)، اما این فرض را می‌توان مورد توجه قرار داد که با شروع اختلالات متابولیکی سطوح واسپین به عنوان عاملی جبرانی و حفاظتی افزایش یافته و با پیشرفت بیماری غلظت در گردش آن کاهش می‌یابد (۱۱).

کمرین آدیپوکین دیگری است که به صورت پلی پپتید نابالغ از بافت چربی احشایی و کبد ترشح می‌شود. سپس به کمک آنزیم سرین پروتئاز شش اسید آمینه از انتهای کربوکسیل پلی-پپتید هدف جدا شده و به کمرین بالغ تبدیل می‌گردد (۱۲). به دلیل نقش کمرین در تمایز سلول‌های چربی، این پروتئین را در گروه آدیپوکین‌ها طبقه‌بندی کردند (۱۳). گزارش شده که سطح سرمی کمرین در افراد چاق و دیابتی بالا می‌رود (۱۴). بررسی‌های in vitro مشخص کرده‌اند که درمان با کمرین موجب مقاومت به انسولین در سلول‌های عضله یا اسکلتی می‌شود (۱۵). همچنین گزارش شده که کمرین نوترکیب موش فسفوریلاسیون تیروزین سوبسترای ۱ رسپتور انسولین را که توسط انسولین تحریک شده و مصرف گلوکز را در آدیپوسیت‌های 3T3 افزایش می‌دهد (۱۶).

این یافته‌های ضد و نقیض نیاز به تحقیق بیشتر درمورد نقش کمرین در متابولیسم گلوکز را نشان می‌دهد. داروهای ضد دیابتی مختلف اثرات متفاوتی روی مقاومت به انسولین دارند که ممکن است نتیجه مکانیسم‌های متفاوت عملکرد این داروها در بهبود حساسیت به انسولین باشد. متفورمین یک داروی موثر بر هیپرگلیسمی در درمان دیابت ملیتوس است. اثرات آن روی جذب گلوکز و تولید گلوکز کبدی است و به عنوان یک حساس کننده انسولین موجب کاهش در مقاومت انسولین و کاهش در سطح انسولین پلاسما می‌شود (۱۷). عمل مهارکنندگی آلفا گلوکوزیدازی آکاربوز تجزیه کربوهیدرات‌ها را در روده به تاخیر می‌اندازد و با کاهش جذب گلوکز خون، باعث تخفیف در افزایش قند خون وکاهش انسولین به ویژه پس از صرف غذا می‌شود (۱۸) و چون آکاربوز اثرات مثبت بیشتری روی متابولیسم گلوکز و به ویژه پارامترهای مرتبط با مقاومت به انسولین در بیماران دیابت نوع ۲ دارد به درمان با متفورمین و سولفونیل اوره‌ها اضافه می-شود. همچنین آکاربوز اثرات سودمندی در بهبود پارامترهای التهابی از جمله HOMA-IR، کنترل گلایسمیک، فشار خون و BMI دارد (۱۹) و چون بیوسنتز تری‌گلیسرید در کبد با قابل دسترس بودن گلوکز و نیز با حضور انسولین تحریک می‌شود، بنابراین آکاربوز همچنین یک اثر مهاری لیپولیز کبدی اعمال می-کند که نتیجه‌ی اثرات آن روی جذب گلوکز و ترشح انسولین است (۲۰). ما بر اساس این فرضیه که درمان با متفورمین موجب افزایش خاصیت تیروزین کینازی رسپتور انسولین و درمان با آکاربوز منجر به بهبود سیگنال‌دهی انسولین در سلول‌های چربی می‌شود بر آن شدیم تا اثر این داروها را بر سطح سرمی دو هورمون واسپین و کمرین که از ترشحات بافت چربی هستند را بسنجیم. بنابراین به طور کلی هدف از این مطالعه بررسی نقش واسپین در ایجاد حساسیت به انسولین و مقایسه تغییرات آن در شرایط نرمال و دیابت است، یعنی در شرایط دیابت نسبت به شرایط نرمال چه تغییری خواهد کرد؟ و از اهداف دیگر بررسی سطوح کمرین در شرایط دیابت می‌باشد. همچنین اثر داروهای ضد دیابتی متفورمین و آکاربوز و ترکیب این دو دارو، روی غلظت سرمی این فاکتورها که در بیماری‌های مختلف از جمله دیابت تغییر می‌یابند، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

مواد و روش‌ها

معرف‌ها و مواد شیمیایی: نیکوتین‌آمید وSTZ از شرکت سیگما آلدریچ (آمریکا) و ماده موثر داروهای آکاربوز و متفورمین از طریق شرکت دارویی اکسیر تهیه شد. کیت اندازه‌گیری قندخون،کلسترول تام، HDL-C و تری‌گلسیرید، از شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران خریداری شد. LDL-C طبق فرمول فریدوالد محاسبه شد:

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

HbA1c به روش کروماتوگرافی تعویض کاتیونی با استفاده از کیت خریداری شده از شرکت BIOSYSTEMS ساخت کشور اسپانیا اندازه‌گیری شد. غلظت واسپین و کمرین سرم با استفاده از کیت شرکت CRYSTAL DAY BIOTECH ساخت کشور چین و انسولین با استفاده از کیت شرکت MERCODIA ساخت کشور سوئد هر دو به روش الایزا اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از مدل هموستاز ارزیابی مقاومت انسولینی محاسبه گردید.

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

حیوانات: تعداد ۳۰ موش صحرایی نر نژادویستار (۳۰۰-۲۶۰ گرم) خریداری وحیوانات مورد نظر در شرایط آزمایشگاهی مناسب با میانگین درجه حرارت (۲۳±۲°C) و برخورداری از ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. غذای موش‌ها از نوع غذای فشرده و به صورت پلیت و ساخت شرکت خوراک و دام طیور بود. روش کار با حیوانات، مطابق با روش‌های استاندارد و معتبر بوده و به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اهواز رسید.

القای دیابت نوع ۲: برای القای دیابت نوع ۲، ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن موش و به صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از پانزده دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با pH=۴/۵ بلافاصله به صورت داخل صفاقی با دوز۶۰ میلی‌گرم برکیلوگرم پس از یک شب ناشتایی تزریق شد. گروه کنترل سالم فقط بافر سیترات با همان حجم دریافت کرد (۲۱). سه روز پس از تزریق، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بالای۱۲۶میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۲۲).

طرز تهیه غذای حاوی آکاربوز: برای گروه‌های دریافت کننده آکاربوز و ترکیب آکاربوز- متفورمین هر ۱۰۰گرم پودر غذای خریداری شده (با همان ارزش غذایی پلیت سایر گروه‌ها)، با ۴۰ میلی‌گرم ماده موثر آکاربوز به خوبی با آب مخلوط شدند و مجددا به شکل پلیت در آورده و آب‌گیری شد و به جای غذای عادی در اختیار این دو گروه قرار گرفت.

روش کار: ۳۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۵ گروه و در هر گروه ۶ موش قرار گرفتند. به طور تصادفی ۶ موش به عنوان گروه کنترل نرمال در نظر گرفته شد. مابقی حیوانات با مدل – STZ نیکوتین آمید دیابتی شدند که از این ۲۴ سر موش ۶تای آن به عنوان گروه کنترل دیابتی جدا و مابقی نیز در سه گروه ۶تایی به ترتیب تحت درمان با ماده موثر متفورمین با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به صورت محلول در آب آشامیدنی (۲۳)، آکاربوز با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر۱۰۰گرم غذای روزانه (۲۴) و گروه آخر که تحت درمان با ترکیب دو دارو قرار گرفتند. لازم به ذکر است که در گروه دریافت کننده دو دارو 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 حیوانات قرار گرفت و چون دوز دریافت دارو با توجه به وزن هر حیوان تنظیم می‌شد بنابراین هر موش در یک قفس جداگانه نگهداری شد. طی ۶ هفته درمان موش‌های گروه‌های کنترل دریافت طبیعی آب و غذا را داشتند. وزن و قد اولیه و پایانی و قند خون ناشتا همه حیوانات در طول درمان اندازه‌گیری شد.

خلاصه گروه بندی گروه‌ها به صورت زیر می‌باشد:

۱.گروه کنترل نرمال

۲.گروه دیابتی شده با STZ و نیکوتین‌آمید

۳.گروه دیابتی دریافت کننده‌ی متفورمین به صورت محلول در آب

۴.گروه دیابتی دریافت کننده‌ی آکاربوز به صورت مخلوط در غذا

۵. گروه دیابتی دریافت کننده‌ی آکاربوز و متفورمین به ترتیب مخلوط در غذا و آب

پس از پایان هفته ششم همه‌ی حیوانات پس از اندازه‌گیری وزن و قند خون ناشتا، پس از یک شب ناشتایی با کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن) با تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند و نمونه خون از قلب جمع آوری شد. نمونه خون کامل به منظور اندازه-گیری HbA1c جمع آوری و به منظور اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی جداسازی سرم انجام شد.

تحلیل آماری: در این مطالعه داده‌ها با استفاده از نرم افزار رایانه‌ای SPSS ویرایش ۱۶ بررسی شد. ابتدا نرمال بودن توزیع متغیرها در هر ۵ گروه با استفاده از آزمون sample Kolmogorov – smirnov بررسی شد و پس از حصول اطمینان از نرمال بودن متغیرها، و با استفاده از ثبت آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA)، میانگین متغیرها در ۵ گروه مورد تحلیل آماری قرار گرفت. بعد از مشاهده‌ی معنی‌دار شدن اختلاف میانگین بین گروه‌ها با استفاده از آزمون پست هوک (تعقیبی) گروه‌ها دو به دو آنالیزشدند، نتایج حاصل از این بررسی به صورت میانگین± انحراف معیار گزارش گردید و اختلاف آماری با ۰/۰۵ P< معنی‌دار در نظر گرفته شد. همچنین ارتباط بین فاکتورهای واسپین و کمرین با سایر متغیرها با استفاده از همبستگی پیرسون بررسی شد.

نتایج

تغییرات وزن و BMI قبل از تزریق STZ و پس از ۶ هفته درمان در ۵ گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ رت‌های گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱ به وضوح هیپرگلیسمی را نشان دادند. مصرف آب و غذای رت‌های دیابتی به طور قابل توجهی از رت‌های کنترل سالم و درمان شده‌ها بیشتر بود. نتایج حاصل کاهش شدید وزن را در گروه ۲ (P=۰/۰۰۰۱) نشان داد که البته در گروه ۴ و ۵ هم با شدت کمتر مشاهده شد. در گروه ۳ افزایش وزن موش‌ها دیده شد، گروه ۱ نیز با افزایش قابل توجه وزن (P=۰/۰۰۰۱) همراه بود.

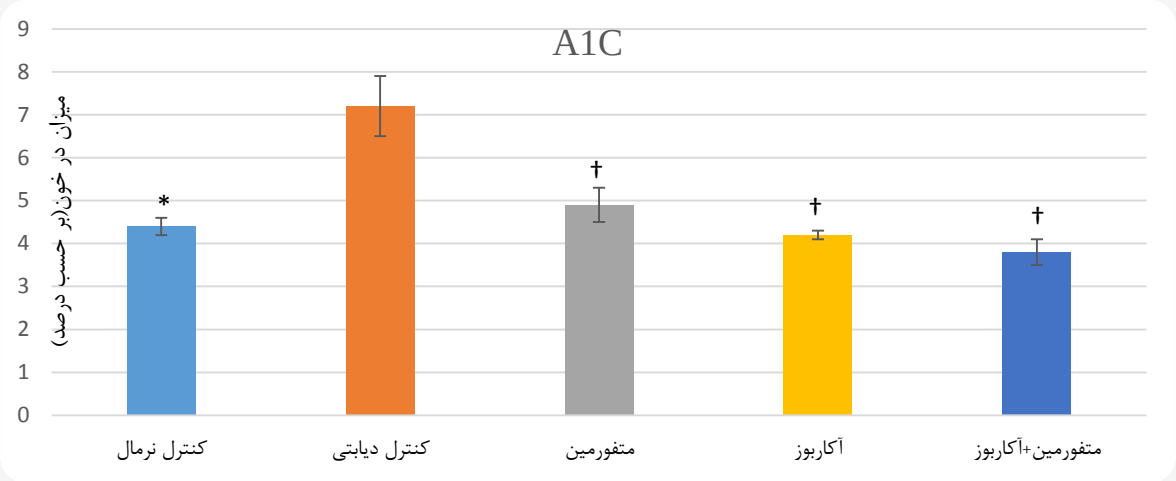
جدول شماره ۱: مقایسه وزن و BMI در ۵ گروه موش صحرایی

گروه / متغیر	وزن (گرم)		شاخص توده بدن (گرم بر سانتی متر مربع)	
	شروع مطالعه	پایان ۶ هفته	شروع مطالعه	پایان ۶ هفته
گروه ۱	۱۳/۳۱±۲۷۷/۱۷	/۴۶ [b]۱۴±۳۲۰/۰۰	/۰۴±۰/۶۰۵	/۰۲± [b]۰/۶۷۶
گروه ۲	۳/۶۵±۲۹۹/۱۷	/۴۰ [a]۱۸±۲۱۸/۵۰	۰/۰۳±۰/۶۳۳	۰/۰۴± [a]۰/۵۰۳
گروه ۳	۱۲/۲۲±۲۹۶/۶۷	/۸۳ [b]۱۴±۳۰۷/۰۰	۰/۰۲±۰/۶۴۲	۰/۰۳± [b]۰/۶۷۴
گروه ۴	۸/۰۰±۲۸۷/۰۰	۱۵/۱۱±۲۲۹/۸۳	۰/۰۲±۰/۵۸۰	۰/۰۳± [a]۰/۵۲۱
گروه ۵	۹/۹۹±۲۶۳/۶۷	۱۱/۲۵±۲۳۱/۵۰	۰/۰۳±۰/۵۴۹	۰/۰۳± [a]۰/۵۳۰

دسته بندی گروه‌ها به صورت ۶ تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشد. گروه‌ها به ترتیب شماره‌گذاری: کنترل نرمال، کنترل دیابتی، درمان شده با متفورمین، درمان شده با آکاربوز، درمان شده هم با متفورمین و هم آکاربوز. [a] P< 0.05 درمقایسه با گروه ۱. [b] P< 0.05 درمقایسه با گروه ۲.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری HbA1c نشانگر افزایش معنی‌دار هموگلوبین گلیکه در موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم بود (P=۰/۰۰۰۱). مقایسه این پارامتر حاکی از کاهش معنی-دار در همه گروه‌های تحت درمان و از میان روش‌های درمانی، ترکیب متفورمین و آکاربوز موثرتر بود(P=۰/۰۰۰۱).

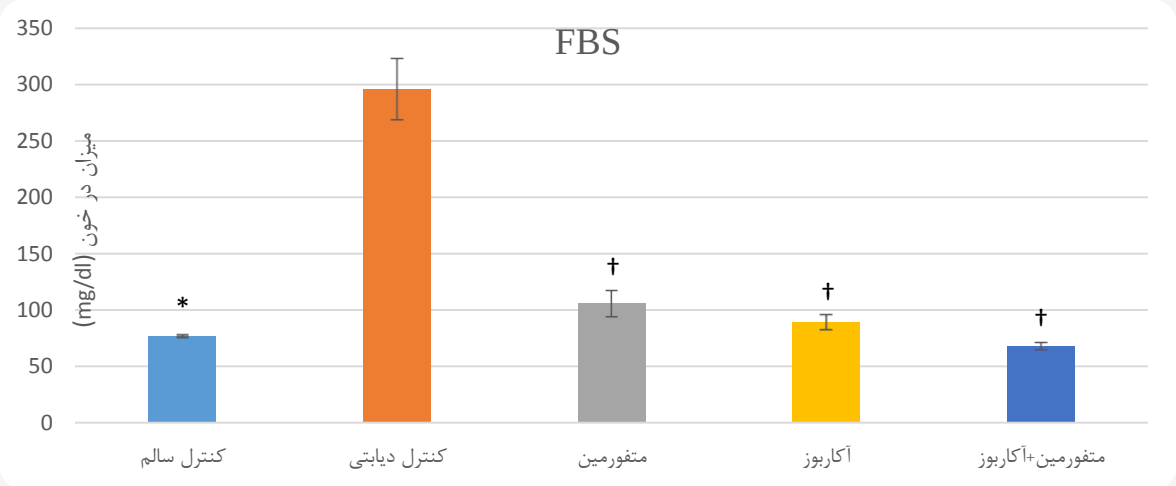
تاثیر روش‌های درمان بر پروفایل لیپید در موش‌های دیابتی در نمودارها نشان داده شده است. درمان در هر سه گروه موجب



نمودار شماره۱: مقایسه میزان **A1C** در ۵ گروه با کمک آزمون واریانس یک‌طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها وجود داشت (P=۰/۰۰۰۱)، با استفاده از آزمون توکی اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نرمال و دیابتی وجود داشت (P=۰/۰۰۰۱)، بین گروه دیابتی و درمان شده با متفورمین (P=۰/۰۰۰۱)، بین دیابتی و گروه درمان شده با آکاربوز (P= ۰/۰۰۰۱)، بین دو گروه دیابتی و درمان شده با ترکیب دو دارو (P= ۰/۰۰۰۱)، االبته اختلاف معنی‌داری بین گروه درمان شده با ترکیب دو دارو و گروه درمان شده با متفورمین وجود داشت (P= ۰/۰۰۲).

*معنی‌داری گروه کنترل نرمال با کنترل دیابتی

†معنی‌داری گروه درمان شده‌ها با کنترل دیابتی

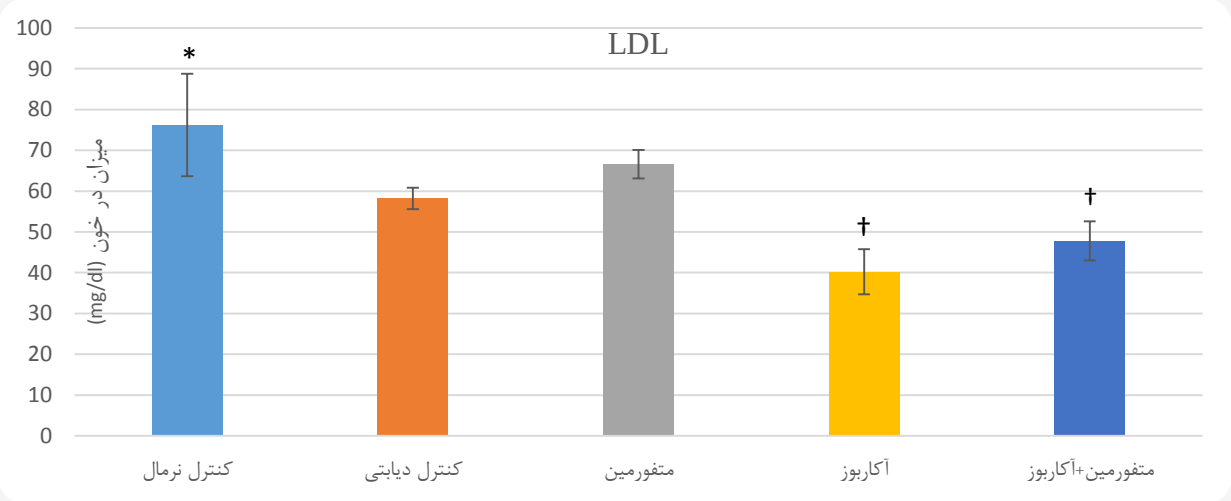


نمودار شماره ۲: مقایسه میزان FBS در ۵ گروه با کمک آزمون واریانس یک طرفه. اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها مشاهده گردید (P=۰/۰۰۰۱) و با استفاده از آزمون توکی (Tukey) اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نرمال و دیابتی (P=۰/۰۰۰۱)، بین گروه دیابتی و درمان شده با متفورمین (P=۰/۰۰۰۱)، بین دیابتی و گروه درمان شده با آکاربوز (P= ۰/۰۰۰۱)، بین دو گروه دیابتی ودرمان شده با ترکیب دو دارو (P=۰/۰۰۰۱)

*معنی‌داری گروه کنترل نرمال با کنترل دیابتی

†معنی‌داری گروه درمان شده‌ها با کنترل دیابتی

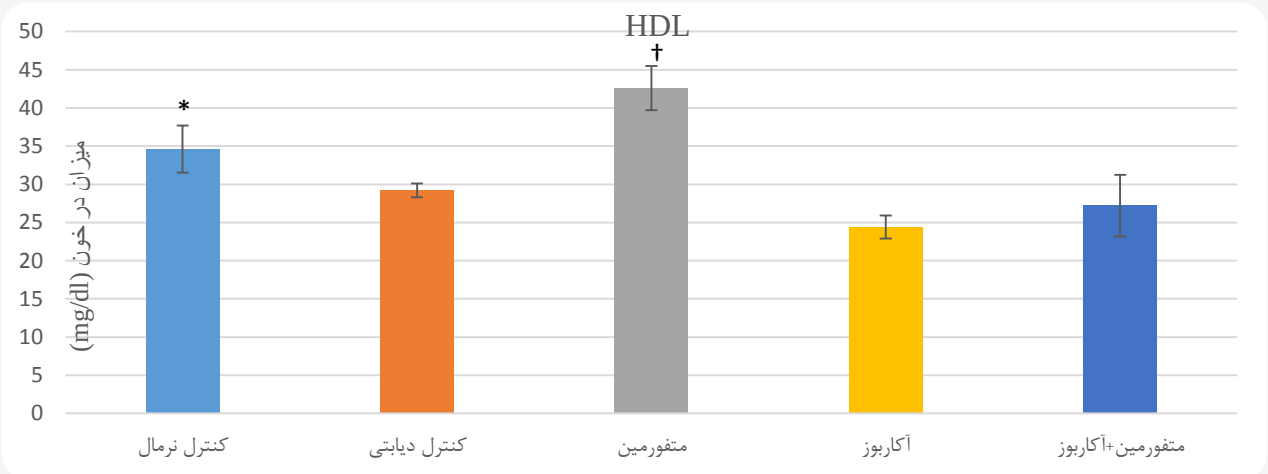
کاهش معنی‌دار در میزان تری‌گلیسرید سرم شد (P=۰/۰۰۰۱). از بین سه گروه تحت درمان، کاهش تری‌گلیسرید سرم در گروه پنجم که ترکیب هر دو دارو را مصرف می‌کردند مشهودتر بود. در ضمن میزان کلسترول در این گروه کاهش معنی‌داری را نشان داد



نمودار شماره۳: مقایسه میزان LDL در ۵ گروه با کمک آزمون واریانس یک‌طرفه. اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها مشاهده گردید (۰/۰۰۰۱ =Pو با استفاده از آزمون توکی اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نرمال و دیابتی وجود داشت (P=۰/۰۰۰۱)، بین دیابتی و گروه درمان شده با آکاربوز (P= ۰/۰۰۰۱)، بین دیابتی و گروه درمان شده با داروهای ترکیبی (P= ۰/۰۴۶)

*معنی‌داری گروه کنترل نرمال با کنترل دیابتی

†معنی‌داری گروه درمان شده‌ها با کنترل دیابتی



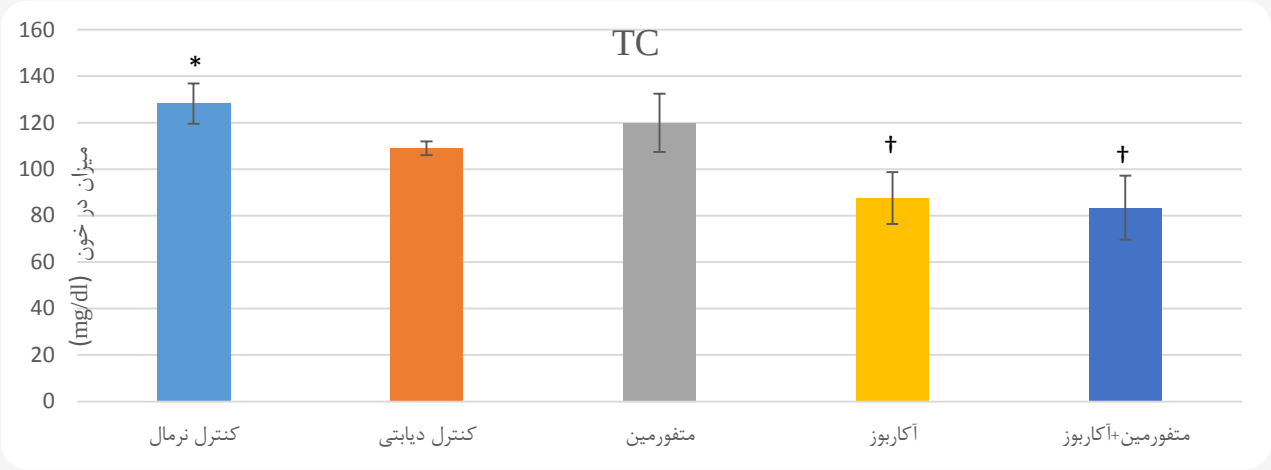
نمودار شماره ۴: مقایسه میزان HDL در ۵ گروه با کمک آزمون واریانس یک‌طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها وجود دارد (p= ۰/۰۰۰۱) و با استفاده از آزمون توکی اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نرمال و دیابتی (P= ۰/۰۱۳) بین گروه دیابتی و درمان شده با متفورمین (p= ۰/۰۰۰۱). البته اختلاف معنی داری بین گروه درمان شده با متفورمین و سایر گروه‌ها وجود داشت (P= ۰/۰۰۰۱).

*معنی‌داری گروه کنترل نرمال با کنترل دیابتی

†معنی‌داری گروه درمان شده‌ها با کنترل دیابتی

(P=۰/۰۰۱). میزان LDL-c با مصرف آکاربوز کاهش معنی‌دار (P=۰/۰۰۱) و میزان HDL-c تنها با مصرف متفورمین افزایش معنی داری را نشان داد (P=۰/۰۰۱).

باتوجه به جدول شماره ۲ سطح سرمی واسپین در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱ کاهش معنی‌داری داشت (p= ۰/۰۰۱). در هر سه گروه تحت درمان یعنی گروه‌های ۳، ۴ و ۵ میزان واسپین



نمودار شماره ۵: مقایسه میزان **TC** در ۵ گروه با کمک آزمون واریانس یک‌طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها وجود دارد (P= ۰/۰۰۰۱) و با استفاده از آزمون توکی اختلاف معنی دار بین دو گروه نرمال و دیابتی (P= ۰/۰۱۳)، بین گروه دیابتی و درمان شده با آکاربوز (P= ۰/۰۰۵) وجود داشت. اختلاف معنی‌داری نیز بین گروه دیابتی و گروه درمان شده با ترکیب دو دارو (P= ۰/۰۰۱). همچنین بین گروه درمان شده با متفورمین و گروه‌های درمان شده با آکاربوز و ترکیب دو دارو معنی داری زیادی وجود داشت (P= ۰/۰۰۰۱) همین طور اختلاف معنی‌داری بین گروه درمان شده با ترکیب دو دارو با سایر گروه‌ها بجز گروه درمان شده با آکاربوز (P< ۰/۰۰۱) وجود داشت.

*معنی‌داری گروه کنترل نرمال با کنترل دیابتی

†معنی‌داری گروه درمان شده‌ها با کنترل دیابتی

نمودار شماره ۶: مقایسه میزان **TG** در ۵ گروه با کمک آزمون واریانس یک‌طرفه، اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱) و با استفاده از آزمون توکی اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی و گروه نرمال و همین طور بین گروه دیابتی و هر سه گروه درمان شده اختلاف معنی‌داری وجود داشت (P= ۰/۰۰۰۱)

*معنی‌داری گروه کنترل نرمال با کنترل دیابتی

†معنی‌داری گروه درمان شده‌ها با کنترل دیابتی

سرم نسبت به گروه ۲ افزایش (p= ۰/۰۰۰۱) یافته بود. همچنین سطح سرمی کمرین در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل نرمال افزایش معنی‌داری داشت (p= ۰/۰۰۴) و در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، در گروه درمان شده با متفورمین میزان

جدول شماره ۲ : مقایسه میزان واسپین، کمرین و شاخص مقاومت انسولین در ۵ گروه موش‌های صحرایی

متغیر / گروه	واسپین (نانوگرم بر میلی لیتر)	کمرین (نانوگرم بر لیتر)	شاخص HOMA-IR (٪)
گروه ۱	۷۸۶/۲±^{b}۲۲/۹	۲۷/۰۵±^{b}۶/۴	۴/۲۱±^{b}۰/۶۹
گروه ۲	۶۹۱/۸±^{a} ۳۱/۰	۴۰/۶۱±^{a}۴/۰	۶/۹۲±^{a}۰/۵۱
گروه ۳	۸۳۰/۹±۴۸ ^{b}/۱	۳۰/۲۶± ^{b}۵/۲	۵/۵۴±۳ ^{b}/۰۴
گروه ۴	۸۴۱/۹±۵۱ ^{b}/۰	۴۳/۳۷±^{a}۴/۶	۱/۵۳± $^{a b}$۰/۴۵
گروه ۵	۹۰۶/۹±^{a}۲۱ ^{b}/۱	۴۰/۳۵±^{a}۷/۸۸	۲/۰۲± $^{a b}$۱/۶۳

دسته بندی گروه‌ها به صورت ۶ تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشد. گروه‌ها به ترتیب شماره‌گذاری: کنترل نرمال، کنترل دیابتی، درمان شده با متفورمین، درمان شده با آکاربوز، درمان شده هم با متفورمین و هم آکاربوز

^{a} $P< 0.05$ درمقایسه با گروه ۱

^{b} $P< 0.05$ درمقایسه با گروه ۲

کمرین سرم کاهش داشت (p= ۰/۰۳۶). همچنین بین گروه درمان شده‌ی ۳ با دو گروه درمان شده‌ی ۴ و با گروه ۵ به ترتیب اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p= ۰/۰۰۵) و (p= ۰/۰۴۳).

جدول شماره ۳: همبستگی واسپین با متغیرهای دیگر

متغیر	مقدار همبستگی	P
قند خون ناشتا	-۰/۷۶۲	۰/۰۱
وزن	۰/۰۹۰	۰/۶۳
شاخص توده بدن	۰/۰۳۷	۰/۸۴
کلسترول LDL	-۰/۱۴۵	۰/۴۴
کلسترول HDL	-۰/۳۲۵	۰/۰۷
کلسترول توتال	-۰/۲۳۶	۰/۲۱
تری گلیسرید	-۰/۸۶۴	۰/۰۱

مقایسه HOMA-IR در ۵ گروه مورد مطالعه اختلاف معنی-داری نشان داد که این اختلاف بین گروه ۱ و ۲ (p= ۰/۰۰۰۱) و بین گروه ۲ و گروه‌های ۳، ۴ و ۵ (p= ۰/۰۰۰۱) بود که البته در گروه ۵ کاهش عددی بیشتری را نشان داد. بین گروه ۱ و گروه‌های درمان شده نیز اختلاف معنی‌داری به ترتیب با گروه ۴ و ۵ (p= ۰/۰۰۴) و (p= ۰/۰۰۲) وجود داشت.

به منظور تعیین همبستگی بین غلظت سرمی واسپین و سایر متغیرهای اندازه‌گیری شده از تحلیل همبستگی پیرسون استفاده شد و ارتباط منفی معنی‌داری بین سطوح سرمی واسپین با قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و شاخص مقاومت به انسولین مشاهده شد و ارتباط منفی معنی‌داری بین سطوح کمرین با وزن، شاخص توده بدن و کلسترول توتال دیده شد.

جدول شماره ۴: همبستگی کمرین با متغیرهای دیگر

متغیر	مقدار همبستگی	P
قند خون ناشتا	۰/۱۸	۰/۳۳
وزن	-۰/۷۷	۰/۰۱
شاخص توده بدن	-۰/۷۳	۰/۰۱
کلسترول LDL	-۰/۳۷	۰/۰۳۹
کلسترولHDL	-۰/۲۵	۰/۱۵
کلسترول توتال	-۰/۵۵	۰/۰۰۱
تری گلیسرید	-۰/۰۵	۰/۷۶

بحث و نتیجه‌گیری

دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیک در دنیاست که با سطح بالای گلوکز خون شناخته می‌شود (۲۵). داروهای مختلفی برای این بیماری تجویز می‌شود اما ممکن است درکنار آثار مفید آن‌ها اثرات نامطلوبی روی بقیه‌ی ارگان‌ها یا ترشحات بافت‌های مختلف از جمله بافت چربی داشته باشند. متفورمین به عنوان یک حساس کننده انسولین در نظر گرفته می‌شود که منجر به کاهش معنی‌داری در سطح انسولین پلاسما می‌شود (۲۶). آکاربوز هیپرگلیسمی بعد از غذا را کاهش می‌دهد و اگرچه HbA1c را

فقط تا ۰/۵ یا ۰/۸ درصد پایین می‌آورد اما کاهش معنی‌داری در سطح گلوکز افزایش یافته‌ی پس از غذا دارد بدون این که سطح انسولین در گردش را افزایش دهند و بدون این که موجب هیپوگلیسمی شود (۲۷). یافته‌های مطالعه ما نشان داد که قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکه با مصرف متفورمین و آکاربوز به مدت شش هفته کاهش معنی‌داری یافت ولی کاهش این دو پارامتر با مصرف همزمان دو دارو کاهش بیشتری را نسبت به مصرف هر دارو به تنهایی نشان داد که این نتایج موافق با Halimi و همکاران است که اثرات بهتر مصرف ترکیب هر دو دارو را مشاهده کردند (۲۸). انواع دیابت به ویژه نوع دو معمولاً با اختلالات لیپوپروتئین و لیپید پلاسما به ویژه افزایش TG و کاهش HDL همراه است که این اختلالات لیپیدی در افزایش ریسک بیماری‌های کاردیووازکولار به ویژه بیماری عروق کرونر نقش دارند (۲۹). در این مطالعه درمان با آکاربوز و به ویژه اضافه شدن درمان آکاربوز به متفورمین اثرات مثبت جامع تری نسبت به متفورمین روی گلوکز و متابولیسم لیپیدها داشت از جمله این که غلظت TG، LDL و کلسترول تام را کاهش داد گرچه گروه پنجم با مصرف ترکیب دو دارو کاهش بیشتر TG را نشان داد که موافق با برخی مطالعات بود (۳۰). کاهش غلظت TG نشان از یک کاهش در فعالیت لیپاز دارد که این ممکن است نتیجه افزایش در حساسیت انسولین یا اثرات غیر مستقیم به خاطر بهبود کنترل گلایسمیک باشد (۳۱)، ضمن این که آکاربوز اثر افزایشی روی میزان HDL نداشت. مطالعات قبلی حاکیست که میزان کلسترول توتال با مصرف آکاربوز کاهش و با مصرف متفورمین افزایش یافته است، هر چند که تفاوت معنی دار نیست (۲۸). مطالعه ما نیز این امر را تایید می‌کند. بافت چربی یک ارگان اندوکرین فعال است که تعدادی آدیپوکین ترشح می‌کند (۱۰). واسپین که یکی از این آدیپوکین‌هاست طی تحقیقاتی در ارتباط با چاقی کشف شد (۷). پیشنهاد شده که واسپین یک فاکتور جالب توجه برای پیشرفت اثرات داروهاست (۳۲). زمانی که موش‌های صحرایی OLETF در اوج چاقی، افزایش وزن و مقاومت انسولینی بودند غلظت سرمی واسپین در آن‌ها افزایش داشت، در حالی که با وخیم‌تر شدن دیابت از غلظت آن کاسته شد (۷). Atya Hanaa B و همکاران نیز مشاهده کردند با طولانی شدن زمان دیابت میزان واسپین در گروه کنترل دیابتی به طور معنی‌داری کاهش یافت (۳۳) و از آنجا که با القا دیابت با STZ، کاهش محتوی انسولین و تخریب نسبی پانکراس اتفاق می‌افتد و حالتی شبیه به مرحله انتهایی دیابت نوع ۲ ایجاد می‌شود احتمالا کاهش میزان واسپین در گروه کنترل دیابتی در مطالعه ما نیز به این دلیل بوده است که موافق با مطالعه (۷) است. علاوه بر آن نشان داده شده که تجویز واسپین منجر به کاهش مصرف غذا شده و تقویت کننده اثرات کاهندگی گلوکز خون است (۳۴). اما برخی مطالعات رابطه‌ای بین واسپین در گردش و حساسیت انسولین مشاهده نکردند (۳۵ و ۳۶).گزارش شد که آگونیست‌های–PPAR گاما، نظیر پیوگلیتازون که عموماً به عنوان حساس کننده انسولین است، می‌تواند موجب تمایز پری‌آدیپوسیت به سلول چربی بالغ شود و از این طریق موجب افزایش میزان واسپین شود (۳۷). در مطالعه ما نیز متفورمین و آکاربوز که از حساس کننده‌های انسولین به شمار می‌روند موجب افزایش معنی‌داری در سطوح واسپین سرم در این گروه‌ها شد. به این ترتیب که کاهش مقاومت به انسولین در این گروه‌ها نیز می‌تواند از بالا رفتن واسپین در سرم و بافت چربی پیروی کند (۳۸). به نظر می‌رسد سطوح واسپین سرم به عنوان یک مارکر برای سنجش بیماران چاق و دیابتی بتواند مناسب باشد (۳۸). بنابراین بر طبق نتایج این مطالعه واسپین کاهش یافته در سرم با مقاومت انسولین افزایش یافته با القا دیابت با نیکوتین‌آمید و STZ ارتباط دارد. همچنین Hida و همکاران گزارش کردند که بیان ژن واسپین در رت‌های دیابتی کاهش می‌یابد (۷). در حالی که انسولین و تیازولیدین دیون‌ها بیان آن را القا می‌کنند. پیشنهاد شده که واسپین ممکن است مکانیسم جبرانی در پاسخ به کاهش حساسیت به انسولین یا تخریب متابولیسم گلوکز داشته باشد. Edgerton گزارش داد که اثرات متفورمین که مصرف گلوکز محیطی را افزایش می‌دهد و موجب بهبود حساسیت انسولین می‌شود، بیان واسپین را افزایش می‌دهد که در این مورد یافته ما موافق با این یافته بود (۳۹) و بر خلاف یافته Gukelik و همکاران (۱۰) بود که نشان دادند در بیماران مصرف کننده متفورمین سطوح واسپین نسبت به بیمارانی که مصرف متفورمین نداشته‌اند کمتر بوده است که البته ممکن است این اختلاف به دلیل وجود تفاوت در مکانیسم تنظیم واسپین در انسان و جوندگان باشد. از آنجا که مکانیسم دقیق عملکرد واسپین به درستی کشف نشده

(۴۵) و ارتباط سطوح واسپین سرم با مارکرهای حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز و چاقی هنوز مورد بحث است (۴۱ و ۳۶). توضیح و توجیه نتایج مشکل است و وجود اختلافات در مورد ارتباط سطوح واسپین با مارکرهای مقاومت انسولین گزارش شده در مطالعات مختلف ممکن است نتیجه تفاوت در جمعیت بیماران باشد یا به علت دخالت فاکتورهای تعریف نشده که ممکن است بر روی سطوح واسپین و یا پروتئاز سوبسترای آن باشد (۴۶) و یا این که ممکن است به علت تفاوت در مکانیسم تنظیم واسپین در انسان و جوندگان باشد (۴۷). مطالعه ما درباره واسپین نشان داد که میزان سرمی واسپین در موش‌های دیابتی کاهش می‌یابد که البته به این معنی است که در حالت مقاومت انسولین (که در مطالعه ما در موش‌ها با افزایش شاخص HOMA-IR تائید شد) این فاکتور کاهش می‌یابد و با مصرف داروهای حساس کننده انسولین نظیر متفورمین و آکاربوز افزایش می‌یابد و شاید بتوان گفت که افزایش اثرات حساس کنندگی این داروها ممکن است به علت افزایش واسپین باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود نقش واسپین به عنوان یک حساس کننده انسولین باشد.

اخیراً چندین گروه گزارش کرده‌اند که کمرین یک آدیپوکین است که تمایز و لیپولیز آدیپوسیت‌ها را تنظیم می‌کند (۱۲). بنابراین کمرین مصرف گلوکز وابسته به انسولین را در آدیپوسیت‌ها افزایش می‌دهد (۱۵) این داده‌ها عملکرد کمرین را به عنوان یک آدیپوکین در تنظیم متابولیکی پیشنهاد می‌کند. در مطالعه Bazaoglu(۱۲) و Weigert (۱۶) کمرین در گردش در افراد چاق افزایش داشت. این مقاله اولین بار گزارش داد که کمرین تحمل گلوکز را در موش‌های چاق و دیابتی بدتر می‌کند (۴۸). اما همچنین چندین تحقیق نشان داده‌اند که بیان کمرین در بافت چربی موش‌هایی با چاقی ژنتیکی افزایش نداشته و در موش‌های db/db (چاق دیابتی) نیز کم شده است اما در P.obesus (مدل موش‌های دیابتی و چاق با دستکاری‌های ژنتیکی) بالا رفته است (۱۲). مطالعه ما نشان داد که سطح سرمی کمرین در موش‌های دیابتی شده افزایش یافته که همسو با مطالعاتی است که ادعا کردند کمرین در مقاومت انسولین افزایش می‌یابد که البته ممکن است مکانیسم جبرانی باشد، یعنی با افزایش مقاومت به انسولین به جبران و در پاسخ به آن افزایش می‌یابد و یا حتی می‌تواند مسبب آن باشد. Takahashi و همکاران (۱۵) گزارش کردند که کمرین نوترکیب موش فسفریلاسیون تیروزین سوبسترای رسپتور انسولین را که توسط انسولین تحریک شده و مصرف گلوکز در آدیپوسیت‌های 3T3 را افزایش می‌دهد. در مقابل این گزارش Kralish و همکاران (۴۹) گزارش کردند که کمرین به طور معنی‌داری انتقال گلوکز تحریک شده به وسیله انسولین در سلول‌های 3T3 را کم می‌کند. در راستای این نتیجه Sell و همکاران(۱۴) گزارش کردند که کمرین مصرف گلوکز در سلول‌های ماهیچه اسکلتی در سطح سوبسترای ۱ رسپتور انسولین و AKT را کاهش می‌دهد که البته چون در مطالعه ما کمرین در گروه دیابتی که هیپرگلیسمی دارد افزایش یافته تائید می‌کند که ممکن است کمرین مصرف گلوکز را در سلول‌ها کاهش دهد. این یافته‌ها نیاز به تحقیق بیشتر در مورد نقش کمرین در متابولیسم گلوکز را نشان می‌دهد. همچنین نشان داده شده که انسولین سطوح کمرین سرم و چربی سفید را افزایش ولی متفورمین آن را کاهش می‌دهد (۵۰). بیان کمرین و رسپتور سوم آن در بافت‌ها برای هموستاز گلوکز نشان می‌دهد که تغییر در عملکردهای بیولوژیکی کمرین می‌تواند به قطع متابولیسم گلوکز که در چاقی اتفاق می‌افتد نسبت داده شود (۴۸). بنابراین پیشنهاد شده که کمرین از طریق تنظیم هموستاز گلوکز در بافت چربی سفید، عضلات اسکلتی و کبد در پاتولوژی مقاومت انسولین شرکت می‌کند (۴۸). Wenchao و همکاران نشان دادند که بیان افزایش یافته کمرین ممکن است به عنوان یک مارکر پیش‌بینی کننده ایجاد نفروپاتی دیابتی در بیماران تیپ ۲ دیابت باشد، که البته در این تحقیق روزیگلیتازون علارغم کاهش کمرین در بافت کلیه موش‌ها نتوانسته کمرین در گردش و کمرین بافت چربی را در رت‌ها کاهش دهد (۵۱). در مجموع به نظر می‌رسد حساس کننده‌های انسولین نظیر متفورمین و آکاربوز می‌توانند بیان واسپین در گردش را افزایش دهند که البته ممکن است بالا رفتن سطوح واسپین یکی از دلایل کاهش مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی مصرف کننده این داروها بوده باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود که واسپین یک حساس کننده انسولین باشد و فقط متفورمین می‌تواند میزان در گردش کمرین را بهبود بخشد. بنابراین چون مقدار کمرین در زمان

افزایش شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی زیاد شده و پس از درمان با متفورمین کاهش یافته می‌توانیم پیشنهاد کنیم این فاکتور با مقاومت انسولین مرتبط است.

تشکرو قدردانی

پژوهش حاضر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی (با شماره CMRC-۹۸) دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز است. بدینوسیله از این مرکز و معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه کمال تشکر به عمل می¬آید. همچنین به حکم وظیفه از شرکت داروسازی اکسیر که در تهیه ماده موثر داروهای متفورمین و آکاربوز، ما را یاری رساندند قدردانی می نماییم.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Kershaw E, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin EndocrinolMetab. 2004;89(6):2548–2556.
2. Narayan KM., Boyle JP, Thompson TJ. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA. 2003;290(14):1884-1890.
3. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2009; 117(6):241–250.
4. Ikeoka D, Mader JK, Pieber TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(1):116-21.
5. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. Diabetes. 1998;47(6):913-917.
6. Kralisch S, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M.Adpokines and adipocyte targets in the future management ofobesity and the metabolic syndrome. Mini RevMed Chem. 2007;7(1):39–45.
7. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparisonof the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissuematrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominaladipose tissues of obese humans. Endocrinology.2004;145(5):2273–2282.
8. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al.Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: aunique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc NatlAcad Sci U S A. 2005;102(30):10610-10615.
9. Bluher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. Endocrine. 2012;41(2):176-182.
10. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T,et al. A novel adipocytokine, visceral adiposetissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), andobesity. J IntMed Res.2008;36(4):625–629.
11. Gulcelik NE, Usman A, Gurlek A. Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications. Endocrine. 2009;36(3):397-403.
12. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. Trends Endocrinol Metab. 2010;21(11):660-7.
13. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology. 2007;148(10):4687-94.
14. Wang LY, Wei L, Yu HY, Zhang Y, Jia WP. Relationship of serum chemerin to obesity and type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009;89(4):235-8.
15.Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrighs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cell. Diabetes. 2009;58(12):2731-40.
16. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, HongKS, Kitazawa R, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiatesinsulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2008;582(5):573–578.
17. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond). 2012;122(6):253-70.
18. 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;25(4):258-266.
19. 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(1-3):240-50.
20. Vasselli JR, DeCarr LB, Velazquez N. Effects of the a-glucosidase inhibition on lipid and lipoprotein metabolism in normal and insulin—deficient diabetic rats: In drugs in development, a-glucosidase inhibition: Potential use in diabetes. Scriabine A. vol. I. Branford. Connecticut, U.S.A.. Neva Press;125-32.
21. 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(26):264-69.
22. 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(2):285–290.
23. 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(3):477–485.
24.Paiva L, Binsack R, Machado UF. Chronic acarbose-feeding increases GLUT1 protein without changing intestinal glucose absorption function. European Journal of Pharmacology. 2002;434(3):197– 204.
25. Steppan CM, Baily ST, Bhat S, BrownEJ, Banerjee PR, Wright CM, et al. The hormon resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409(6818):307-12.
26. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, Spengler M, Wargenau M, Schollberg K, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. Diabetes Care. 1991;14(8):732-37.
27. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabeticagents: current role in type 2diabetes mellitus. Drugs. 2005;65:385–411.
28. 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(1):49-56.
29. Murali B, Upadhaya U, Goyal R. Effect of chronic treatment with Enicostemma littorale in non-insulin-dependent diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology. 2002;81(2):199-204.
30.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(6):1221-1235.
31.Derosa G, Angela D'A, Sibilla A, Salvadeo T, Ferrari I, Fogari E, et al. Modulation of adipokines and vascular remodelling markers duringOGTT with acarbose or pioglitazone treatment. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2009;63(10):723e733.
32. Wada J. Vaspin and insulin resistance. Rinsho Byori.2008;56(8):705–711.
33.Atya1HB , HassanZA, Amin AI, Abd El-S. Vaspin Concentration in Obesity, Impaired glucose tolerance and Type 2 Diabetes.Adv.Res.Biol.Sci. 2013;1(1):6-13.
34. Kloting N, Kovacs P, Kern M, Heiker JT, Fasshauer M, Scho MR. Centralvaspin administration acutely reduces food intake and has sustainedblood glucose-lowering effects. Diabetologia. 2011;54(7):1819-1823.
35. Loeffelholz C, Mohlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. Eur. J. Endocrinol. 2010; 162(3):507–513.
36. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J,Bluher M. Serum levels of theadipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008;93(1): 247–251.
37. Sharma AM, Staels B. Peroxisome proliferator-activatedreceptor gamma and adipose tissue–understandingobesity-related changes in regulation of lipid and glucosemetabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):386-395.
38. You-min W, Wen-ping W, Li-ping W, Qi-huan LÜ, Xiao-hui Z. Adipose tissue in diet-induced obese rats in association with serum free fatty acid and tumor necrosis factor alpha. Calorie control increased vaspin levels of serum and periepididymalinduced .Chin Med J.2010;123(7):936-941
39. Edgerton DS, Johnson KM , Cherrington AD. Current strategies for the inhibition of hepatic glucose production in type 2 diabetes. Front Biosci. 2009;14(1):1169–1181.
40.El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Metabolism:clinical and experimental. 2011;60(1):63–70.
41.Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park J W, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2008;57(2):372–7.
42.Giomisi A, Kourtis A, Toulis K, Anastasilakis AD, Makedou KG, Mouzaki M. Serum vaspin levels in normal pregnancy in comparison with non-pregnant women. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):579–83.
43.Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescenti A, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue

from morbidly obese women. BMC Medical Genetics. 2011;12(1):60-68.
44.Gulcelik, NE, Karakaya J, Gedik A, Usman A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. Eur J Endocrinol. 2009;160(1):65–70.
45. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. Endocrine. 2012;41(2):176-182.
46.Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, et al. Metformin Decreases the Adipokine Vaspin in Overweight in Insulin Resistance. Diabetes. 2008; 57(6):1501–07.
47.Mohammad A. Alghannam, Abeer A. Khalefa, Dalia I. Abd Alaleem, Ahmad A. Ahmad. Plasma Vaspin Levels in Relation to Diet Induced Metabolic Disturbance in Rats International Journal of Diabetes Research. 2013;2(6):112-122.
48. Matthew C. Ernst, Mark Issa, Kerry B. Goralski, Christopher J. SinaChemerin Exacerbates Glucose Intolerance in MouseModels of Obesity and Diabetes. Endocrinology. 2010;151(5):1998–2007.
49. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M,et al. Interleukin-1_ induces the noveladipokine chemerin in adipocytes in vitro. Regul Pept. 2009;154(1-3):102–106.
50. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Kaur J, Heutling D,et al. Insulinand metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin.Diabetes.2009;58(9):1971–1977.
51.Wenchao Hu, Qian Yu, Jie Zhang, Demin Liu.Rosiglitazone Ameliorates Diabetic Nephropathy by Reducing the Expression of Chemerin and ChemR23 in the Kidneyof Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Inflammation. 2012;35(4):1287-1293.

Original Article

Evaluation of Serum Vaspin and Chemerin Levels in Type 2 Diabetic and Treated with Anti Diabetic Drugs Metformin and Acarbose in Rats

Ghaffari MA[1*], Mansouri MT[2], Haghighyzadeh MH[3], Rafie E[4]

1- Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2- Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3- Department of Statistics, Faculty of Medical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
4-Medical and Molecular Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 10 Nov 2014 Accepted: 25 Feb 2015

Abstract

Background & Objective: The serum levels of adipose tissue hormons, Vaspin and Chemerin, alter in some disorder conditions such as diabetes. The aim of this study is to investigate the effect of two anti-diabetic drugs (Metformin and Acarbose) and their combination on serum concentration of Vaspin and Chemerin in type 2 diabetic rats.

Materials & Methods: 30 male, wistar rats are randomly divided into 5 groups, while 4 groups are suffered from type 2 diabetes, and 3 groups of these diabetics are cured using metformin, acarbose, and combination of both, respectively, during 6 weeks. Body weight, fasting glucose, glycated hemoglobin, lipid profile, and serum's vaspin and chemerin are being examined. Statistic data are analyzed using SPSS software. Results report by mean ± standard deviation, and statistic difference considers significant by $P<0.05$.

Results: Findings of this study show a significant decrease for vaspin ($P=0.001$) and a significant increase for chemerin levels ($P=0.004$) in diabetic control group compared with normal control group. Treatment of all groups show a significant increase in serum levels of vaspin ($P=0.001$) while treatment by metformin results in a significant decrease in chemerin level in this group ($P=0.036$). In this study, fasting blood glucose, glycated hemoglobin, and lipid profile in treated group with both of drugs show decrease that is more significant.

Conclusion: Probably metformin and acarbose through increase of serum level of vaspin leads to reduction of insulin resistance.

Keywords: **Acarbose, Metformin, Type 2 Diabetes, Rat, Vaspin, Chemerin**

[*]**Corresponding author: Mohammad Ali Ghaffari,** Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +989163038979
Email: ghaffarima@yahoo.com