زیست‌شناسی جانوری، سال شانزدهم، شماره دوم، زمستان ۱۴۰۲، صفحات ۱۲۲-۱۰۹

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات تعاملی بربرین و سیتاگلیپتین بر پروفایل لیپیدی، میزان گلوکز و انسولین در موش‌های نر دیابتی مبتلا به کبد چرب

ثریا مهردوست[۱]، پریچهره یغمایی[۱]*، هانیه جعفری[۱]، آزاده ابراهیم حبیبی[۲]

۱-گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
*مسئول مکاتبات: yaghmaei_p@srbiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۰

DOI: 10.22034/ascij.2023.1984961.1486

چکیده

مقاومت انسولینی کبدی به شدت با NAFLD ارتباط داشته و فاکتور اصلی در بیماریزایی دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک است. مقاومت به انسولین سبب لیپولیز در بافت چربی شده و اختلال در تنظیم متابولیسم لیپیدی سبب انباشته شدن چربی در کبد می‌شود. در این مطالعه اثرات بربرین و سیتاگلیپتین برای بهبود مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در موش‌های اسپراگ-داولی مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شده است. گروه‌ها شامل: ۱- کنترل (سرم فیزیولوژی به عنوان حلال آلوکسان)؛ ۲- مدل (کبد چرب + آلوکسان)؛ ۳- سیتاگلیپتین (کبد چرب + آلوکسان و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سیتاگلیپتین)؛ ٤- بربرین (کبدچرب + آلوکسان و ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بربرین)؛ ۵- بربرین/سیتاگلیپتین (کبد چرب + آلوکسان و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم سیتاگلیپتین و ۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم بربرین). پس از اتمام دوره تیمار در شرایط بیهوشی خونگیری از قلب انجام گرفت و میزان پروفایل لیپیدی، گلوکز، انسولین سنجش شد. میزان تری‌گلیسرید ($p < ۰/۰۱$)، کلسترول ($p < ۰/۰۵$)، LDL ($p < ۰/۰۱$)، اسید چرب آزاد ($p < ۰/۰۵$)، گلوکز ناشتا ($p < ۰/۰۵$) و انسولین ($p < ۰/۰۱$) در گروه تیمار توام نسبت به گروه مدل کاهش و HDL افزایش یافت که این افزایش معنی‌دار نبود. بربرین و سیتاگلیپتین بویژه در تجویز توام اثر مطلوبی در متابولیسم لیپیدها و مقاومت به انسولین دارند و می‌توانند به عنوان یک رژیم درمانی مؤثر برای هایپرلیپیدمی و کبد چرب در نظر گرفته شوند.

کلمات کلیدی: بربرین، سیتاگلیپتین، مقاومت به انسولین، کبد چرب، دیابت نوع ۲.

مقدمه

مکانیسم مقاومت به انسولین در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیر الکلی نقش به سزایی در استئاتوز کبدی دارد. چاقی و دیابت نوع دو که از مهمترین فاکتورهای این بیماری می‌باشند، باعث مقاومت سلول‌های کبدی به انسولین می‌شوند. در دیابت نوع ۲ توانایی انسولین برای تحریک بافت برای جذب گلوکز کاهش می‌یابد که به آن مقاومت به انسولین می‌گویند. همزمان با مقاومت به انسولین، اسیدهای چرب آزاد سرمی و انتقال آن به هپاتوسیت‌ها افزایش می‌یابد. یکی از پیامدهای شدید مقاومت به انسولین، هیپرتری گلیسیریدمی است که در اثر تولید بیش از حد لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسرید می‌باشد. اسیدهای چرب آزاد در عملکردهای انسولین که توسط پروتئین IRS (سوبسترای مسئول انسولین)

انجام می‌شود اختلال ایجاد کرده و باعث بروز مقامت به انسولین می‌گردند. مقاومت انسولینی اثر ممانعت کننده انسولین بر لیپولیز را کاهش می‌دهد و قابلیت دسترسی اسیدهای چرب آزاد را افزایش می‌دهد (۲۲، ۲۸). SREBP-C1 رونویسی آنزیم‌هایی را تنظیم می‌کند که با DNL (لیپوژنز De novo) جهت عمل لیپوژنز همکاری می‌کنند. این در حالی است که SREBP-C1 توسط انسولین تنظیم می‌شود و در شرایط هیپرانسولینمی فعال می‌گردد. از طرفی به دلیل افزایش اسیدهای چرب آزاد خون (به دلیل مقامت به انسولین) میزان اسیدهای چرب آزاد هپاتوسیت‌ها هم افزایش می‌یابد، در این حالت سنتز تری‌گلیسرید در هپاتوسیت‌ها به میزان زیادی افزایش پیدا می‌کند و این در حالی است که میزان سنتز تری گلیسرید از ساخت و ترشح VLDL بالاتر است. در نتیجه این عدم تعادل، تری گلیسیریدها در هپاتوسیت‌ها تجمع پیدا می‌کنند و سبب بروز کبد چرب می‌گردند (۲۵). توسعه مقاومت انسولینی در NAFLD احتمالا بیشتر با عدم تعادل بین سایتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF α و ضد التهابی مثل آدیپونکتین مرتبط است، مخصوصا آنهایی که از بافت چربی ترشح می‌شوند. از طرف دیگر مقاومت انسولینی لیپولیز بافت چربی را افزایش داده که به افزایش در تحویل اسیدهای چرب آزاد به کبد و لیپوژنز جدید منجر می‌شود. علاوه بر این، مقدار بیش از حد لیپید در سلول‌های بتای پانکراس باعث اختلال در تنظیم ترشح انسولین و تغییر در بیان PPAR-α، گلوکوکیناز، GLUT2، پری پرو انسولین و PDX1 شده که می‌تواند منجر به مقاومت انسولینی و آپوپتوز سلول‌های بتا ناشی از اسیدهای چرب آزاد شود (٤). هیپرانسولینمی مزمن، از طریق تنظیم افزایشی فاکتورهای رونویسی لیپوژنیک، باعث افزایش چربی خون شده و همینطور ممکن است باعث تولید سیتوکین‌های پروفیبروتیک مانند فاکتور رشد بافت همبند شود که در نهایت همه این فاکتورها باعث افزایش چربی کبدی می‌شوند (۱۷). مطالعات حیوانی نشان داد که هایپرانسولینی و مقاومت به انسولین توسط تغذیه با رژیم پرچرب القا می‌شود (۱۰).دی پپتیدیل پپتیداز٤ به عنوان یک آدیپوکاین شناخته می‌شود که جز پارامترهای مطرح سندرم متابولیک می‌باشد. مهار کننده‌های Dpp4 مانند سیتاگلیپتین با افزایش فعالیت زیستی هورمون‌های اینکرتین سبب افزایش نیمه عمر اثر انسولین شده و مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشند (۹). AMPK سنسور اصلی انرژی سلول و یک تنظیم‌کننده کلیدی متابولیسم لیپیدهای کبدی و گلوکز محسوب می‌شودو یافته‌های نشان می‌دهد که بربرین قادر به فعال کردن مسیر سیگنالینگ AMPK و یک عامل بالقوه درمانی برای NAFLD است (۳۵). با استناد به خواص اثبات شده بربرین در مهار پراکسیداسیون لیپید و اثرات محافظتی بر علیه اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها و نیز اثرات آنتی‌اکسیدانتی و آنتی‌رادیکالی آن و همچنین اثبات اثرات انسولینوتروپیک سیتاگلیپتین ما را بر آن داشت که از خواص درمانی این ترکیبات بر روند درمان بیماری استئاتوهپاتیت غیر الکلی و بهبود سطح انسولین و تعدیل پروفایل لیپیدی در موش‌های تغذیه شده با رژیم پرکلسترول و پرکالری بهره بگیریم.

مواد و روش‌ها

در این بررسی از ۳۰ راس موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی با وزن تقریبی ۲۵۰ گرم، تهیه شده از مرکز سرم سازی رازی استفاده شد. حیوانات در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی گراد با سیکل نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. برای تغذیه حیوانات از غذای مخصوص موش که از شرکت خوراک دام پارس تهران تهیه شده بود، استفاده گردید و آب لوله کشی تمیز از طریق شیشه های

آبخوری بدون محدودیت در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. در طول دوره تحقیق موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، رعایت گردید. به منظور سازگاری حیوانات با شرایط جدید، پس از یک هفته آزمایشات عملی آغاز شد. کبد چرب غیر الکلی توسط رژیم غذایی امولسیون پرچرب (HFD) شامل ۷۷ درصد چربی روغن ذرت، ١٤ درصد پودر شیر کامل و ۹ درصد کربوهیدرات القا شد (۳۹) (جدول ۱). بعد از ٦ هفته تغذیه با رژیم غذایی پر چرب و قبل از تیمار با بربرین و سیتاگلیپتین، تزریق داخل‌صفاقی تک‌دُز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آلوکسان (سیگما) حل شده در سرم فیزیولوژی در حالت ناشتا انجام شد (۲). لازم به ذکر است که به منظور افزایش اثر گذاری در القأ دیابت یک دوره هشت ساعته محدودیت غذایی اعمال گردید. بعد از گذشتن سه روز از تزریق آلوکسان، در حالت ناشتا به کمک دستگاه اندازه‌گیری قند (کره جنوبی، Easygluco) قند خون اندازه گیری شد. در گروه کنترل که آب و غذای معمولی دریافت می‌کند، به همان اندازه سرم فیزیولوژی به جای آلوکسان به صورت تک‌دُز تزریق شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق، برای تأیید دیابتی شدن میزان قند خون موش‌های صحرایی اندازه‌گیری شد و قند خون بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نشانه دیابتی شدن در نظر گرفته شد. گروه اول: کنترل سالم، حیواناتی که به مدت شش هفته آب و غذای معمولی دریافت می‌کنند. گروه دوم: حیواناتی که به مدت شش هفته رژیم غذایی پر چرب و سپس آلوکسان را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه سوم: حیواناتی که به مدت شش هفته رژیم غذایی پر چرب و سپس آلوکسان را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و بعد به مدت ۲ هفته ترکیب سیتاگلیپتین را با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش خوراکی و حل شده با آب مقطر دریافت کردند. گروه چهارم: حیواناتی که به مدت شش هفته رژیم غذایی پر چرب و سپس آلوکسان را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و بعد به مدت ۲ هفته ترکیب بربرین را با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش خوراکی و حل شده با آب مقطر دریافت کردند. گروه پنجم: حیواناتی که به مدت شش هفته رژیم غذایی پر چرب و سپس آلوکسان را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و بعد به مدت دو هفته ترکیب سیتاگلیپتین را با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم همراه با ترکیب بربرین با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش خوراکی و حل شده با آب مقطر را دریافت کردند.

نحوه بیهوش کردن و خونگیری از حیوانات: پس از پایان دوره آزمایش، حیوانات برای ۱۲ ساعت ناشتا نگه داشته شدند. موش‌ها در دسیکاتور شیشه ای که حاوی پنبه آغشته به دی اتیل اتر بود بیهوش شدند. بلافاصله پس از بیهوشی، توسط قیچی جراحی برشی در وسط قفسه سینه حیوان داده شد و سپس توسط سرنگ خونگیری از قلب صورت گرفت. نمونه‌های خون در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند تا سرم از خون جدا شود سرم ها در دمای ۲۰ - درجه سانتیگراد نگهداری شدند تا برای تعیین فاکتورهای بیوشیمایی مورد نظر مورد استفاده قرار گیرند.

تحلیل آماری داده‌ها: تمامی داده‌ها از نظر آماری توسط نرم افزار پریزم (نسخه ۸) و با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی بررسی گردید

جدول ۱- ترکیب و مقدار کالری رژیم امولسیون پرچرب (۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در روز) از طریق گاواژ در رت‌های NASH

ترکیبات	امولسیون پرچرب
روغن ذرت (گرم)	٤٠٠
ساکارز (گرم)	١٥٠
پودر شیر کامل (گرم)	٨٠
کلسترول (گرم)	١٠٠
سدیم دیوکسی کولات (گرم)	١٠
توئین ٨٠ (گرم)	٣٦/٤
پروپیلن گلایکل(گرم)	٣١/١
مخلوط ویتامین (گرم)	٢/٥
نمک خوراکی (گرم)	١٠
ترکیبات معدنی (گرم)	١/٥
آب مقطر (میلی‌لیتر)	٣٠٠

نتایج

تاثیر بربرین، سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح تری‌گلیسرید :تفاوت معنی‌داری بین گروه مدل دیابتی و گروه کنترل مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۱). درمان با ترکیبات بربرین و سیتاگلیپتین به صورت تنها و توام باعث کاهش تری‌گلیسرید نسبت به گروه مدل دیابتی شد و این کاهش در گروه بربرین و گروه سیتاگلیپتین و گروه بربرین/سیتاگلیپتین بصورت معنی‌دار بود (نمودار ۱).

تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح توتال کلسترول: تفاوت معنی‌داری بین گروه مدل دیابتی و گروه کنترل مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۰۱). درمان با ترکیبات بربرین و سیتاگلیپتین به صورت تنها و توام باعث کاهش میزان کلسترول شد. در گروه دریافت کننده توام ترکیبات بربرین/سیتاگلیپتین تفاوت معنی‌داری با گروه مدل دیابتی ($p <$ ۰/۰۵) مشاهده شد (نمودار ۲).

تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح FFA: تفاوت معنی‌داری بین گروه مدل دیابتی و گروه کنترل مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۰۱). درمان با ترکیبات بربرین و سیتاگلیپتین به صورت تنها و توام باعث کاهش میزان FFA شد. در گروه دریافت کننده توام ترکیبات بربرین/سیتاگلیپتین تفاوت معنی‌داری با گروه مدل دیابتی ($p <$ ۰/۰۵) مشاهده شد (نمودار ۳).

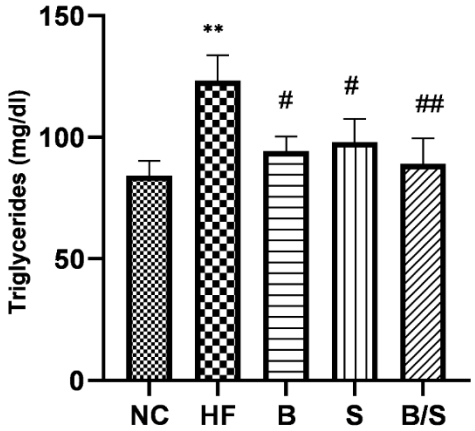
نتایج تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح LDL-c: تفاوت معنی‌داری بین گروه مدل دیابتی و گروه کنترل مشاهده شد. درمان با ترکیبات بربرین و سیتاگلیپتین به صورت تنها و توام باعث کاهش میزان LDL نسبت به گروه مدل دیابتی شد و این کاهش در گروه بربرین و گروه بربرین/سیتاگلیپتین بصورت معنی‌دار به ترتیب (۰/۰۵ > p و ۰/۰۱ > p) بود (نمودار ٤).

تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح HDL-c: بر اساس تحقیقات به عمل آمده مشخص شد که تیمار موش‌های اسپراگ-داولی با رژیم پر کالری مخصوص کبد چرب، باعث افزایش معنی‌داری در سطح HDL-c در گروه HF نسبت به گروه کنترل می‌شود در مطالعه ما نیز تفاوت معنی‌داری بین گروه مدل دیابتی و گروه کنترل مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۵). درمان با ترکیبات بربرین و سیتاگلیپتین به صورت تنها و توام باعث افزایش میزان HDL شد هر چند این

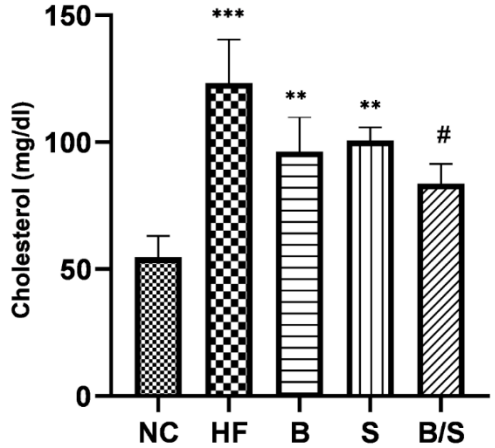
افزایش در هیچ کدام از گروه‌ها معنی‌دار نبود (نمودار ۵).

تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح گلوکز ناشتا: تفاوت معنی‌داری بین گروه مدل دیابتی و گروه کنترل دیده شد ($p < ۰/۰۰۱$) درمان با ترکیبات بربرین و سیتاگلیپتین به صورت تنها و توام باعث کاهش میزان گلوکز ناشتا نسبت به گروه مدل دیابتی شد و این کاهش در گروه بربرین/سیتاگلیپتین بصورت معنی‌دار ($p < ۰/۰۵$) بود (نمودار ٦).

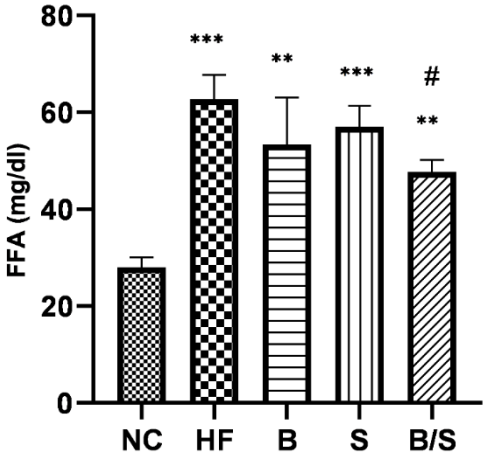
تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح انسولین: در این بررسی تفاوت معنی‌داری بین گروه مدل دیابتی و گروه کنترل مشاهده شد ($p < ۰/۰۱$). درمان با ترکیبات بربرین و سیتاگلیپتین به صورت تنها و توام باعث کاهش میزان انسولین نسبت به گروه مدل دیابتی شد و این کاهش در گروه سیتاگلیپتین و بربرین/سیتاگلیپتین بصورت معنی‌دار بود (نمودار ۷).



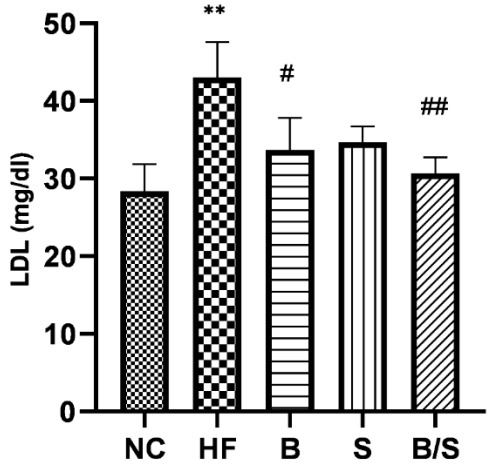
نمودار ۱- تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی تغییرات سطح تری‌گلیسرید در موش‌های دیابتی تحت تیمار با رژیم HFD
** $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، *** $p < ۰/۰۱۰$ مقایسه با گروه کنترل، # $p < ۰/۰۵$ مقایسه با گروه HF، ## $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه HF، NC، گروه کنترل نرمال؛ HF، گروه مدل دیابتی؛ B، دیابتی دریافت کننده ترکیب بربرین (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت ۲ هفته؛ S، دیابتی دریافت کننده ترکیب سیتاگلیپتین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت ۲ هفته؛ S/B، دیابتی دریافت کننده توام ترکیبات سیتاگلیپتین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و بربرین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت ۲ هفته.



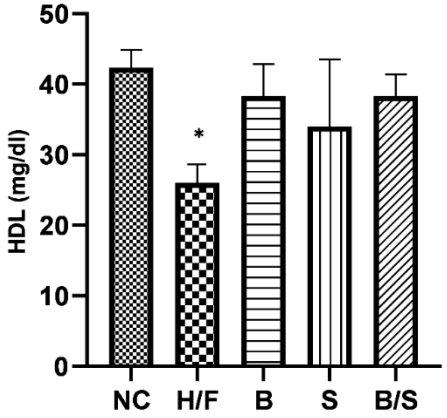
نمودار ۲- تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی بر روی سطح کلسترول توتال در موش‌های دیابتی تحت تیمار با رژیم HFD
** $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، *** $p < ۰/۰۱۰$ مقایسه با گروه کنترل، # $p < ۰/۰۵$ مقایسه با گروه HF



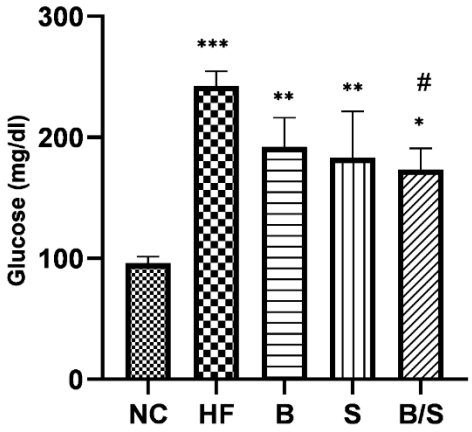
نمودار ۳- تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر سطح FFA در موش‌های دیابتی تحت تیمار با رژیم HFD
** $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، *** $p < ۰/۰۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، # $p < ۰/۰۵$ مقایسه با گروه HF



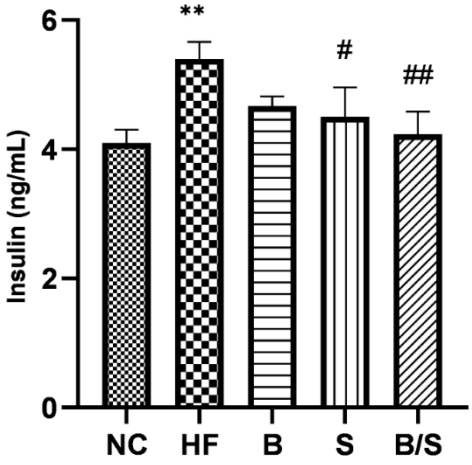
نمودار ٤- تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی سطح LDL-c در موش‌های دیابتی تحت تیمار با رژیم HFD .
** $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، # $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه HF، ## $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه HF



نمودار ٥- تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی سطح HDL-c در موش‌های دیابتی تحت تیمار با رژیم HFD.
* $p < ۰/۰۵$ مقایسه با گروه کنترل



نمودار ٦- تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی سطح FBS در موش‌های دیابتی تحت تیمار با رژیم HFD. * $p < ۰/۰۵$ مقایسه با گروه کنترل، ** $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، *** $p < ۰/۰۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، # $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه HF



نمودار۷ – تاثیر بربرین و سیتاگلیپتین بر روی سطح انسولین در موش‌های دیابتی تحت تیمار با رژیم HFD
** $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه کنترل، # $p < ۰/۰۵$ مقایسه با گروه HF، ## $p < ۰/۰۱$ مقایسه با گروه HF

بحث

مطالعات قبلی افزایش دریافت رژیم غذایی پر چرب را در ایجاد مقاومت به انسولین را نشان داده‌اند (۳۹) سیتاگلیپتین با افزایش فعالیت زیستی هورمون‌های اینکرتین نیمه عمر اثر انسولین را افزایش و مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۹). پس از تحریک انسولین GLUT4 در غشای پلاسما توزیع می‌شود. در مقاومت به انسولین نقص در این فرایند باعث کاهش بیان و جابجایی آن در اندام‌های اصلی هدف انسولین مانند کبد و عضلات می‌شود (۷). GLP1 از L-cell های روده به داخل خون ترشح می‌شود و از طریق باند شدن با رسپتورهای کوپل شده با G پروتئین در سلول‌های بتا و افزایش cAMP و فعال شدن پروتئین کینازها منجر به ترشح انسولین می‌شود. علاوه بر این GLP1توده سلول‌های بتا را از طریق تکثیر و تمایز و مهار آپپتوز افزایش می‌دهد. با مهار تخلیه معده GLP1 قند خون را کاهش می‌دهد و سیری و اشتها را از طریق هیپوتالاموس تنظیم می‌کند (۲۹).

GLP-1 و گیرنده‌های GLP-1 عملکردهای مهمی در ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز دارند که منجر به علاقه زیادی به استفاده از آنها برای کنترل قند خون می‌شود (۱۹). درمان با سیتاگلیپتین با افزایش فعالیت این هورمون و سایر هورمون‌های اینکرتین سبب

کاهش قند خون و انسولین پلاسما در شرایط مقاومت به انسولینی می‌شود. نشان داده شده که سیتاگلیپتین مسیر SIRT1/ AMPK سرکوب شده در HFD را دوباره فعال می‌کند. AMPK برای تنظیم بیان ژن های متابولیسم اسیدهای چرب به فعالیت SIRT1 متکی است و فعالیت AMPK و SIRT1 در حفظ هموستاز انرژی و تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب مهم هستند. SIRT1 یک دی استیلاز وابسته به + NAD است که عملکرد مهمی را در تنظیم هموستاز انرژی در پاسخ به در دسترس بودن مواد مغذی ایفا می‌کند. SIRT1 می‌تواند حساسیت به انسولین را افزایش دهد (۲۶). درمان مزمن مدل موش دیابت نوع ۲ با یک مهار کننده قوی و انتخابی DPP-4 منجر به بهبود قابل توجهی در کنترل قند خون و سوخت و ساز بدن می‌شود. هموستاز گلوکز بهبود یافته و توده سلول β افزایش می‌یابد (۲۳). سیتاگلیپتین میزان mRNA IGF1 و Akt-1، دو ژن دخیل در کنترل بقای سلول β در لوزالمعده را افزایش می‌دهد (۲۴) نشان داده شده که سیتاگلیپتین باعث کاهش استئاتوز کبدی و کاهش آپوپتوز سلول B و بهبود مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی تغذیه شده با فروکتوز مبتلا به مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک می‌شود (۲۱). در موش‌های مدل دیابتی سیتاگلیپتین باعث کاهش بیان SREBP-1c، SCD1 و اسید چرب سنتاز شده همچنین بیان آنزیم‌های کلیدی موثر در گلوکونئوژنز مثل PEPCK و G6Pase کاهش داده و بیان PPARa را در کبد افزایش می‌دهد. همچنین استئاتوز کبدی ناشی از رژیم غذایی را بهبود بخشیده و همچنین التهاب بافت چربی کاهش می‌دهد (۲۷). از آنجا که مقاومت به انسولین با افزایش لیپوژنز کبدی و گلوکونئوژنز، استاتوز کبدی را القا می‌کند، سیتاگلیپتین از طریق سرکوب مسیرهای لیپوژنتیک و گلوکونئوژنتیک ممکن است منجر به کاهش چربی کبد و کاهش مقاومت به انسولین کبدی شود (۳). بربرین تأثیر قابل توجهی بر متابولیسم کربوهیدرات دارد. مطالعات اخیر بالینی نشان دهنده تأثیر زیاد آن بر هموستاز گلوکز است. بربرین بیان mRNA گیرنده انسولین را در سلول‌های کبدی انسانی و عضله اسکلتی افزایش می‌دهد. بربرین سلول‌های B پانکراس را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند همچنین از طریق از طریق افزایش بیان انسولین، بازسازی سلول‌های B، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان و کاهش پراکسیداسیون لیپید یک اثر محافظتی برای دیابت و مقاومت به انسولین دارد (۳۰). بربرین باعث افزایش InsR, mRNA و بیان این پروتئین می‌شود، علاوه بر این سبب افزایش بیان گیرنده‌هایLDL شده و اثر متضاد آن بر مقاومت به انسولین نشان دهنده اثر هم افزایی این ترکیب بر روی InsR و LDLR است. به طور خلاصه، بربرین بیان InsR و LDLR را افزایش می‌دهد و یک پاسخ سلولی کامل در برابر مقاومت به انسولین ایجاد می‌کند (۱۵). میکروبیوتای روده در التهاب ناشی از HFD و اختلالات متابولیکی مرتبط مانند مقاومت به انسولین و چاقی نقش دارد تصور می‌شود که دیس بیوز میکروبیوتای روده اندوتوکسمی متابولیکی را ایجاد می‌کند که التهاب متابولیک را ایجاد می‌کند. بنابراین تنظیم میکروبیوتای روده ممکن است یک روش درمانی جدید برای مبارزه با مقاومت به انسولین و چاقی باشد. از آنجا که بربرین بطور ضعیف به جریان خون جذب می‌شود و عمدتا به طور موضعی در دستگاه گوارش عمل می‌کند، گفته می شود که بربرین با تعدیل میکروبیوتای روده و التهاب روده ممکن است اثرات ضد چاقی و ضد مقاومت به انسولین

داشته باشد. LPS درون زا که جز سمی دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی می‌باشد که با مرگ این باکتری-ها به طور مداوم تولید می‌شود. دیس بیوز میکروبیوتای روده منجر به نقص در یکپارچگی سد روده و افزایش LPS پلاسما شود. اختلال در میکروبیوتای روده و افزایش LPS درون زا با التهاب سیستماتیک درجه پایین و مقاومت به انسولین مرتبط است. بربرین سطح باکتری‌های محافظ روده را بازیابی کرده و سطح LPS را کاهش می‌دهد. بنابراین بربرین ممکن است از طریق تعدیل میکروبیوت روده و کاهش اندوتوکسمی و التهاب از مقاومت به انسولین جلوگیری کند(۲۰). انسولین پس از اتصال به گیرنده خود، تیروزین کیناز رسپتور را فعال می‌کند، که باعث فسفوریلاسیون تیروزین بسترهای گیرنده انسولین IRS-1، IRS-2 و IRS-3 می‌شود و سیگنالینگ پایین دست را فعال می‌کند. مطالعات نشان داده است که بربرین با تعدیل بیان رسپتور انسولین و IRS-1 در سلول‌های β پانکراس و فسفوریلاسیون تیروزین رسپتور انسولین و IRS-1 در عضله اسکلتی موش صحرایی از مقاومت به انسولین جلوگیری می‌کند (۲۰). بربرین باعث بهبود مقاومت به انسولین، بهبود عملکرد میتوکندری، تسریع در تجزیه گلیکوژن و فعال سازی مسیر سیگنالینگ AMPK می شود (۳۲). بربرین سبب تنظیم افزایشی InsR RNA و کاهش گلوکز در cell line های انسانی و سلول‌های کبدی انسانی آلوده به ویروس به هپاتیت B می‌شود (۳۶). بربرین بیان رسپتور انسولین کبدی را از طریق یک مسیر انتقال سیگنال وابسته به پروتئین کیناز- C تنظیم می‌کند. گزارش شده که درمان موش‌های صحرایی دیابت نوع ۲ با بربرین باعث کاهش قند خون ناشتا و انسولین سرم ناشتا، افزایش حساسیت به انسولین و افزایش mRNA ژن InsR و همچنین فعالیت PKC در کبد می شود(۱۵). درمان با بربرین با مهار سیگنالینگ TLR4 ناشی از LPS، بیان TNF-α را کاهش می‌دهد. با توجه به اثر مهاری TNF-α بر سیگنالینگ انسولین، نتایج نشان می‌دهد که بربرین مقاومت به انسولین را از طریق یک مکانیزم مولکولی که اثرات ضد التهابی را همراه دارد، کاهش می‌دهد. مهار سیگنالینگ LPS / TLR4 / TNF-α در کبد منجر به افزایش بیان IRC و IRS-1 می‌شود (۲۰). بربرین این پتانسیل را دارد که از طریق مکانیزمی مرتبط با تنظیم مجدد GLUT4 توسط فعال‌سازیPI3K / AKT و سرکوب مسیر MAPK، آسیب ناشی از PCOS و همچنین مقاومت به انسولین را در مدل موش PCOS کاهش دهد (۳۷). بربرین باعث القا بیان گیرنده LDLR و تنظیم هموستاز LDL پلاسما می‌شود. افزایش بیان LDLR کبدی منجر به پاکسازی پلاسما از LDL به طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده آن می‌شود (15). نشان داده شده که بربرین پایداری mRNA LDLR را افزایش می‌دهد و در سلول‌های تحت درمان با بربرین نیمه عمر mRNA LDLR بطور قابل توجهی تمدید می‌شود. (۱، ۱٤). ترکیب بربرین با رزوراترول (ترکیب فعال کننده sirtuin 1) در موش‌های تغذیه شده با HFD، سبب کاهش قابل توجهی در تجمع لیپید ها و افزایش بیان گیرنده LDL در سلول‌های HepG2 می شود. (۳۸). تجویز خوراکی بربرین در ۳۲ بیمار با کلسترول خون بالا به مدت ۳ ماه باعث کاهش ۲۹ درصد کلسترول سرم، ۳۵ درصد تری گلیسرید و ۲۵ درصد کلسترول LDL شد. همچنین درمان همسترها با چربی خون بالا توسط بربرین، کلسترول سرم را ٤۰ درصد و LDL را ٤۲ درصد کاهش داد و ۳/۵ برابر mRNA LDLR کبدی و ۲/٦ برابر پروتئین LDLR کبدی را افزایش داد. گزارش شده که بربرین بیان LDLR را از طریق

مکانیسم پس از رونویسی که mRNA را تثبیت می‌کند، بالا می برد بنابراین بربرین می‌تواند به عنوان یک داروی جدید برای کاهش چربی خون با مکانیسم عملکردی متفاوت از داروهای استاتین باشد (۱۴). بربرین پروفایل لیپیدی را در دیس لیپیدمیا با ایمنی مطلوب بهبود می‌بخشد. گزارش شده که کلسترول تام، LDL و تری گلیسیرید توسط بربرین به طور معنی‌دار کاهش یافته و میزان HDL افزایش می‌یابد (۱۳). سیتاگلیپتین می‌تواند عملکردهای پیش انسولینی GLP-1 را افزایش دهد. با بهبود مقاومت به انسولین، هیدرولیز اسید چرب کاهش می‌یابد، بنابراین سیتاگلپتین سطح هورمون‌های اینکرتین را بهبود می بخشد و از این طریق بر متابولیسم چربی تأثیر می-گذارد (۳۴). در شرایط فیزیولوژیکی، GLP-1 می‌تواند به سرعت توسط DPP-4 تخریب شده و فعالیت بیولوژیکی خود را از دست بدهد. سیتاگلیپتین یک مهار کننده بسیار انتخابی DPP-4 است که می‌تواند سطح GLP-1 را در بدن افزایش داده و متابولیسم گلوکز خون را تنظیم کند. GLP-1 یک هورمون پلی پپتیدی است می‌تواند با تقویت ترشح انسولین، جلوگیری از ترشح گلوکاگون، کاهش تخلیه معده و سایر روش‌ها، گلوکز خون را کاهش دهد. در پیشرفت دیابت، متابولیسم غیرطبیعی گلوکز و هیپرانسولینمی بر متابولیسم چربی تأثیر می گذارد، باعث افزایش سطح چربی خون و رسوب چربی در بافت احشایی شکم می‌شود (۳۳). GLP-1 سنتز و ترشح لیپوپروتئین‌های کوچک روده را مهار می‌کند و با مهار آنزیم‌های درگیر در سنتز چربی، تجمع چربی در کبد را کاهش می‌دهد. تقویت عمل هورمون‌های اینکرتین از طریق مهار DPP-4 یا افزایش دارویی سیگنالینگ GLP-1R، ترشح روده‌ای تری اسیل گلیسرول، کلسترول و ApoB-48 را کاهش می‌دهد (۱۱). مصرف طولانی مدت سیتاگلیپتین به کاهش تریگلیسرید ناشتا و افزایش HDL-C ناشتا از طریق کاهش وزن کمک می‌کند. در نتیجه درمان با سیتاگلیپتین برای کاهش سطح چربی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که با دیس لیپیدمی همراه است می‌تواند موثر باشد (۸). آدیپوسیتوکین‌هایی که توسط سلول‌های چربی سنتز و ترشح می‌شوند، تأثیر مهمی بر تنظیم حساسیت به انسولین و بهبود متابولیسم لیپیدها و رسوب بیش از حد چربی در موش‌های دیابتی نوع ۲ داشته باشند. سیتاگلیپتین می‌تواند سنتز آدیپوسیتوکین‌ها در بافت چربی احشایی موش‌های دیابتی را تنظیم می‌کند. در مطالعه‌ای مشخص شد که سطح آدیپونکتین و امانتین -۱ در سرم و بافت چربی احشایی در موش‌های دیابتی نوع ۲ به طور قابل توجهی پایین تر از موش‌های کنترل بود در حالی که برعکس، سطح لپتین و کمرین به طور قابل توجهی در موش‌های دیابتی نوع ۲ بالاتر بود. بعد از درمان با سیتاگلیپتین سطح آدیپونکتین و اومنتین ۱ در سرم و بافت چربی احشایی به طور قابل توجهی افزایش یافته در حالی که سطح لپتین و کمرین به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. این بدان معنی است که سیتاگلیپتین می‌تواند سنتز آدیپوسیتوکین‌ها در بافت چربی احشایی موش‌های دیابتی را تنظیم کند. سیتاگلیپتین می‌تواند بیان آدیپوسیتوکین‌ها را در بافت چربی احشایی از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K-AKT تنظیم کند (۳۳). AKT – PI3K یک مسیر سیگنالی مهم است که واسطه فعالیت بیولوژیکی انسولین در داخل بدن است. فعال‌سازی PI3K باعث فسفوریلاسیون هیدروکسیل سوم در حلقه اینوزیتول شود و دی فسفات فسفاتیدیل اینوزیتول به تری فسفاتیدیل اینوزیتول فسفات (PIP3) تبدیل می‌شود که عملکرد پیام رسان دوم را دارد. PIP3 با N ترمینال AKT ترکیب شده و باعث تغییر ساختار آن می‌شود و سپس

فاکتور رونویسی هسته‌ای پایین دست NF-kB را فعال کرده و بیان چندین ژن را تنظیم می‌کند (۱۸). سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول تام و LDL در موش‌های دیابتی توسط سیتاگلیپتین کاهش یافته و میزان HDL افزایش می‌یابد (۳۳). سیتاگلیپتین باعث کاهش تری‌اسیل‌گلیسرول ناشتای پلاسما، VLDL و همچنین کاهش TRL –تری‌آسیل گلیسرول، TRL کلسترول و TRL-ApoB-48 بعد از صرف غذا در همستر و موش می‌شود (۱۱) سیتاگلیپتین می‌تواند سطح بالای FFA را کاهش داده و با کاهش سطح FFA سطح قند خون بهبودیافته و عملکرد سلول‌های بتا افزایش می‌یابد (۱۶).

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد یک رژیم غذایی با امولسیون پرچرب باعث کاهش سطح سرمی HDL می‌شود. اسیدهای چرب آزاد، تریگلیسرید، توتال کلسترول، LDL-C افزایش یافته اما سطح این پارامترها در گروه‌های تیمار بربرین و سیتاگلیپتین در تجویز تکی این ترکیبات و همچنین به طور موثرتر در تجویز توام آنها کاهش و HDL سرم افزایش یافت. که نشان می‌دهد بربرین و سیتاگلیپتین ممکن است چربی خون تولید شده توسط مقاومت به انسولین را از طریق مسیرهای متفاوت و سینرژیک کاهش دهد. همچنین نشان داده شد که درمان توام با بربرین و سیتاگلیپتین از طریق القای مسیرهای متفاوت و سینرژیک سبب بهبود قند ناشتا و کاهش انسولین پلاسما در مدل موش دیابتی مبتلا به کبد چرب شد.

منابع

1. Abidi P., Zhou Y., Jiang J.D., Liu J. 2005. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(10):2170-2176.

2. Abud M.A., Nardello A.L., Torti J.F. 2017. Hypoglycemic effect due to insulin stimulation with *Plantago major* in wistar rats. *Medicinal and Aromatic Plants*, 6(3).

3. Akaslan S.B., Degertekin C.K., Yilmaz G., Cakir N., Arslan M., Toruner F.B. 2013. Effects of sitagliptin on nonalcoholic fatty liver disease in diet-induced obese rats. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 11(4):243-250.

4. Alam S., Mustafa G., Alam M., Ahmad N. 2016. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 7(2):211-217.

5. Bai M., Y. Liu, F. Zhou, Y. Zhang, Q. Zhu, L. Zhang, Q. Zhang, S. Wang, K. Zhu, X. Wang and L. Zhou 2018. Berberine inhibits glucose oxidation and insulin secretion in rat islets. *Endocrinology Journal*, 65(4):469-477.

6. Cameron J., Ranheim T., Kulseth M.A., Leren T.P., Berge K.E. 2008. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*, 201(2):266-273.

7. Chen L., Teng H., Cao H. 2019. Chlorogenic acid and caffeic acid from Sonchus oleraceus Linn synergistically attenuate insulin resistance and modulate glucose uptake in HepG2 cells. *Food Chemistry and Toxicology*, 127:182-187.

8. Fan M., Li Y., Zhang S. 2016. Effects of sitagliptin on lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*, 95(2):e2386-e2386.

9. Gomez-Peralta F., Abreu C., Gomez-Rodriguez S., Barranco R.J., Umpierrez G.E. 2018. Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and

Challenging Clinical Scenarios. *Diabetes Therapy*, 9(5):1775-1789.

10. Goossens G.H. 2008. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiol Behav , 94(2): 206-218.

11. Hsieh J., Longuet C., Baker C.L., Qin B., Federico L.M., Drucker D.J., K. Adeli 2010. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia*, 53(3):552-561.

12. Hussain M., Atif M.A., Ghafoor M.B. 2016. Beneficial effects of sitagliptin and metformin in non-diabetic hypertensive and dyslipidemic patients. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(6):2385-2389.

13. Ju J., J. Li, Q. Lin and H. Xu 2018. Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytomedicine*, 50:25-34.

14. Kong W., Wei J., Abidi P., Lin M., Inaba S., Li C., Wang Y., Wang Z., Si S., Pan H., Wang S., Wu J., Wang Y., Li Z., Liu J., Jiang J.D. 2004. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature Medicine*, 10(12):1344-1351.

15. Kong W.J., Zhang H., Song D.Q., Xue R., Zhao W., Wei J., Wang Y.M., Shan N., Zhou Z.X., Yang P., You X.F., Li Z.R., Si S.Y., Zhao L.X., Pan H.N., Jiang J.D. 2009. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism*, 58(1):109-119.

16. Kutoh E., Wada A., Hayashi J. 2018. Regulation of free fatty acid by sitagliptin monotherapy in drug-naive subjects with type 2 diabetes. *Endocrine Practice*, 24(12):1063-1072.

17. Lewis G.F., A. Carpentier, K. Adeli and A. Giacca 2002. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*, 23(2):201-229.

18. Li S., Chen H., Wang J., Wang X., Hu B., Lv F. 2015. Involvement of the PI3K/Akt signal pathway in the hypoglycemic effects of tea polysaccharides on diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 81:967-974.

19. Lin C.H., Lin C.C. 2016. Sitagliptin attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated cardiomyocytes via nuclear factor-κB pathway inhibition. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11(6):2609-2615.

20. Liu D., Zhang Y., Liu Y., Hou L., Li S., Tian H., Zhao T. 2018. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 126(8):513-520.

21. Maiztegui B., Borelli M.I., Madrid V.G., Del Zotto H., Raschia M.A., Francini F., Massa M.L., Flores L.E., Rebolledo O.R., Gagliardino J.J. 2011. Sitagliptin prevents the development of metabolic and hormonal disturbances, increased β-cell apoptosis and liver steatosis induced by a fructose-rich diet in normal rats. *Clinical Sciences*, 120(2):73-80.

22. McCullough A.J. 2006. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40(1):S17-29.

23. Mu J., Woods J., Zhou Y.P., Roy R.S., Li Z., Zycband E., Feng Y., Zhu L., Li C., Howard A.D., Moller D.E., Thornberry N.A., Zhang B.B. 2006. Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic β-Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 55(6):1695-1704.

24. Rhodes C.J. 2005. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science*, 307(5708): 380-384.

molecular mechanism. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(9):893-897.

33. Xu B., Shen T., Chen L., Xia J., Zhang C., Wang H., Yu M., Lei T. 2017. The effect of sitagliptin on lipid metabolism of fatty liver mice and related mechanisms. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23:1363-1370.

34. Xu G., Huang K., Zhou J. 2018. Hepatic AMP Kinase as a Potential Target for Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence from Studies of Natural Products. *Current Medicinal Chemistry*, 25(8):889-907.

35. Zhang H., Wei J., Xue R., Wu J.D., Zhao W., Wang Z.Z., Wang S.K., Zhou Z.X., Song D.Q., Wang Y.M., Pan H.N., Kong W.J., Jiang J.D. 2010. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism*, 59(2):285-292.

36. Zhang N., Liu X., Zhuang L., Liu X., Zhao H., Shan Y., Liu Z., Li F., Wang Y., Fang J. 2020. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 110:104544.

37. Zhu X., Yang J., Zhu W., Yin X., Yang B., Wei Y., Guo X. 2018. Combination of berberine with resveratrol improves the lipid-lowering efficacy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12).

38. Zou Y., Li J., Lu C., Wang J., Ge J., Huang Y., Zhang L., Wang Y. 2006. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life Science*, 79(11):1100-1107.

25. Sanyal A.J. 2005. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2(1):46-53.

26. Shen T., Xu B., Lei T., Chen L., Zhang C., Ni Z. 2018. Sitagliptin reduces insulin resistance and improves rat liver steatosis via the SIRT1/AMPKα pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(4):3121-3128.

27. Shirakawa J., Fujii H., Ohnuma K., Sato K., Ito Y., Kaji M., Sakamoto E., Koganei M., Sasaki H., Nagashima Y., Amo K., Aoki K., Morimoto C., Takeda E., Terauchi Y. 2011. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes*, 60(4):1246-1257.

28. Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. 2006. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(2):85-96.

29. Van Bloemendaal L., Ten Kulve J.S., la Fleur S.E., Ijzerman R.G., Diamant M. 2014. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *Journal of Endocrinology*, 221(1):T1-16.

30. Vuddanda P.R., Chakraborty S., Singh S. 2010. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Expert Opinion* on *Investigational Drugs*, 19(10):1297-1307.

31. Wang Y., Yan A., Li S., Liu B., Li H., Yan Y. 2019. Efficacy and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes with insulin resistance: Protocol for a systematic review. *Medicine*, 98(35): e16947-e16947.

32. Wu Q.M., Ni H.X., Lu X. 2016. Changes of adipocytokine expression after diabetic rats received sitagliptin and the

Investigating the Interactive Effects of Berberine and Sitagliptin on Lipid Profile, Glucose and Insulin Levels in Diabetic Male Rats with Fatty Liver

Soraya Mehrdoost[1], Parichehreh Yaghmaei[1]*, Hanieh Jafary[1], Azadeh Ebrahim-Habibi[2]

1- Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Hepatic insulin resistance is associated with NAFLD and it is a major factor in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolic syndrome. Insulin resistance causes lipolysis in adipose tissue and disturbance in the regulation of lipid metabolism causes fat accumulation in the liver. In this study, the biological activities of Berberine and Sitagliptin to improve insulin resistance and lipid profile in Sprague-Dawley rats with type 2 diabetes was investigated. groups include 1: control (physiological serum as an alloxan solvent); 2: model (fatty liver + Alloxan); 3: Sitagliptin (fatty liver + Alloxan and Sitagliptin 10 mg/kg); 4: Berberine (fatty liver + Alloxan and Berberine 150mg/kg); 5: Berberine/Sitagliptin (fatty liver + Alloxan and Sitagliptin 5 mg/kg and Berberine 75 mg/kg). At the end of the treatment period, under anesthesia, Blood sampling done from the heart and lipid profile, glucose and insulin measured. The amount of triglyceride ($p < 0.01$), cholesterol ($p < 0.05$), LDL ($p < 0.01$), FFA ($p < 0.05$), fasting glucose ($p < 0.05$) and insulin ($p < 0.01$) in the coadministration group decreased compared to the model group and HDL increased, which was not significant. Berberine and Sitagliptin, especially when administered together, have a favorable effect on lipid metabolism and insulin resistance and can be considered as an effective treatment regimen for hyperlipidemia and fatty liver.

Keyword: Berberine, Sitagliptin, Insulin resistance, Fatty liver, Type 2 diabetes.