

Effect of the combination between metformin and lansoprazole on blood glucose levels in diabetic mice

Dr. Rana Makhous*

Alaa AlNassif**

(Received 20 / 4 / 2024. Accepted 5 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

Several studies have indicated the ability of gastrin to promote an increase of β cell mass in pancreas, an increase of glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) secretion, thus gastrin may improve glucose tolerance. Proton pump inhibitors (PPIs) indirectly increase serum gastrin levels in animals and humans via a negative feedback effect. Therefore, the aim of the study was to investigate the effect of lansoprazole (LPZ) on blood glucose levels in diabetic mice. Hyperglycemia was induced experimentally in female white albino mice by a single intraperitoneal administration of alloxan monohydrate which was dissolved in normal saline. Seven days later, mice with fasting blood glucose (FBG) levels ≥ 150 mg/dL were considered diabetic and used in this study. Mice were divided into five groups: (normal group), (diabetic group), (DM+lansoprazole group), (DM+metformin group), (DM+Combination group). FBG levels were measured and an intraperitoneal glucose tolerance test was performed at the end of the study. LPZ significantly improved glucose metabolism compared with diabetic control group. We found that metformin and lansoprazole were equally effective in reducing FBG levels. Contrary to our expectation, the effects of the combination therapy and metformin mono-therapy on glycemic control were equivalent.

Key words: Diabetes mellitus; Alloxan monohydrate; Proton pump inhibitors; metformin.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Professor, department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Postgraduate student , department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

تأثير المشاركة بين دواء ميتفورمين ودواء لانسوبرازول على مستويات غلوكوز الدم لدى فئران سكريين

د. رنا ماخوس*

آلاء الناصيف**

(تاريخ الإيداع 20 / 4 / 2024. قبل للنشر في 5 / 6 / 2024)

□ ملخص □

أشارت عدة دراسات إلى قدرة الغاسترين على زيادة كتلة خلايا بيتا البنكرياسية وتحسين تحمل الغلوكوز من خلال إفراز هرمون 1-glucagon-like peptide. تسبب مثبطات مضخة البروتون زيادة غير مباشرة في مستويات الغاسترين الدموية لدى الحيوانات والبشر عبر آلية التلقيح الراجع السلبي. لذلك، تهدف الدراسة إلى التقصي عن تأثير العلاج بدواء لانسوبرازول على مستويات السكر الدموية لدى فئران سكرية. أُحدث الداء السكري لدى إناث فئران بيضاء albino بحقنها مادة الألوكسان المنحل في المصل الفيزيولوجي داخل الصفاق. بعد مضي 7 أيام من الحقن، تم قياس سكر الدم الصيامي واعتبرت الفئران مصابة بالداء السكري عندما كانت مستويات سكر الدم الصيامي لديها $\leq 150\text{mg/dl}$. تم توزيع الفئران إلى 5 مجموعات (شاهد طبيعي، شاهد سكري، مجموعة سكرية أعطيت دواء لانسوبرازول، مجموعة سكرية أعطيت دواء ميتفورمين، مجموعة سكرية أعطيت مشاركة بين دوايين (لانسوبرازول+ميتفورمين)). تمت معايرة سكر الدم الصيامي وإجراء اختبار تحمل الغلوكوز داخل الصفاق لجميع المجموعات في نهاية الدراسة. لقد خُفض دواء لانسوبرازول بشكل هام إحصائياً قيم غلوكوز الدم مقارنة مع مجموعة الشاهد المرضي، وكانت فعاليته الخافضة لسكر الدم مقارنة جداً لدواء ميتفورمين. بالمقابل، كانت الفعالية الخافضة لسكر الدم لدى مجموعة المشاركة (لانسوبرازول+ميتفورمين) ومجموعة ميتفورمين متشابهة.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري، ألوكسان مونوهيدرات، مثبطات مضخة البروتون، ميتفورمين.



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* مدرسة - قسم علم تأثير الأدوية والسموم - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.
** طالبة ماجستير - قسم علم تأثير الأدوية والسموم - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

إنّ مثبطات مضخة البروتون (PPIs) Proton pump inhibitors من أبرز الأدوية المستخدمة في تدبير الاضطرابات الهضمية بما فيها القلس المعدي المريئي (gastro-oesophageal reflux disease (GERD) و القرحة الهضمية. أشارت العديد من الدراسات التي أجريت خلال العقد الماضي سواء على حيوانات التجربة أو لدى مرضى الداء السكري إلى حدوث تحسن ملحوظ في مستويات سكر الدم نتيجة استخدام PPIs، وتفترض هذه الدراسات أن فعالية PPIs الخافضة لسكر الدم قد تعود إلى قدرتها على زيادة مستويات الغاسترين الدموية الذي يُعزّز بدوره إفراز هرمون (GLP-1) glucagon-like peptide-1 الأمر الذي يسبب زيادة تحرر الإنسولين وتقليل الشهية للطعام. في دراسة أجراها الباحث T. B. Bödvarsdóttir وزملاؤه في الدنمارك عام 2010 على جردان من كلا الجنسين من نوع Psammomys obesus (نموذج حيواني لتحريض T2DM) وعولجت بدواء لانسوبرازول بجرعات مختلفة تتراوح بين (1-15mg/kg) لمدة 17 يوماً. أظهرت النتائج انخفاضاً ملحوظاً في مستويات السكر الدموية لدى مجموعة الجرذان الخاضعة للعلاج بدواء لانسوبرازول بجرعتي (10,15mg/kg) مقارنة بمجموعة الشاهد المرضي [1]. وفي دراسة أخرى للباحث Vishal Patel وزملائه أجريت في الهند عام 2013 على فئران ذكور تم تحريض الداء السكري لديها بمركب الستيروتوزوسين ثم تم تقسيمها إلى أربع مجموعات: (مجموعة شاهد، مجموعة تلقت العلاج بدواء اوميبرازول، مجموعة تلقت العلاج بدواء اكسيناتيد، مجموعة تلقت مشاركة بين الدوائين السابقين). بعد 4 أسابيع بينت النتائج انخفاضاً ملحوظاً في مستويات السكر لدى مجموعة المشاركة مقارنة بباقي المجموعات، كما كان الانخفاض في مستويات الغلوكوز لدى مجموعة اوميبرازول طفيفاً مقارنة مع مجموعة الشاهد [2]. في سياق مشابه، أجريت دراسة يابانية للباحث Kohzo Takebayashi وزملائه عام 2014، شملت 89 مريضاً سكرياً من النمط الثاني، تم تقسيمهم إلى مجموعتين: (مجموعة من المرضى تلقت العلاج بدواء alogliptin وحده، ومجموعة من المرضى تلقت مشاركة بين كل من دواء lansoprazole ودواء alogliptin) لمدة 3 أشهر. أظهرت النتائج انخفاضاً متشابهاً في مستويات الغلوكوز الصيامي والخضاب الغلوكوزي لدى مرضى المجموعتين [3]. انطلاقاً من الدراسات السابقة فكرنا بدراسة تأثير العلاج بدواء لانسوبرازول على مستويات السكر الدموية لدى فئران سكرية.

أهمية البحث وأهدافه**1. هدف الدراسة:**

تقييم تأثير العلاج بمثبطات مضخة البروتون، ودراسة تأثير مشاركتها مع بعض خافضات سكر الدم الفموية مثل ميتفورمين على مستويات السكر الدموية لدى حيوانات التجربة.

2. أهمية الدراسة:

إذا تم إثبات فعالية PPIs في خفض مستويات سكر الدم لدى حيوانات التجربة فذلك سيُمدد الطريق لإجراء دراسات سريرية عند مرضى الداء السكري وبالتالي:

- تشجيع استخدام PPIs كأدوية مساعدة قليلة التكلفة ذات فعل مزدوج خافض لسكر الدم ومُعالج للقلس المرافق له.

• ضرورة توخي الحذر لدى مرضى السكري من إمكانية حدوث هبوط في سكر الدم في حال مشاركة PPIs مع أدوية السكري التقليدية.

• تقليل جرعة الأدوية الخافضة لسكر الدم وبالتالي انخفاض نسبة حدوث الآثار الجانبية الناجمة عنها.

طرائق البحث ومواده:

تم إنجاز كامل العمل في مخبر حيوانات التجربة في كلية الصيدلة بجامعة تشرين في الفترة الممتدة بين شهر أيلول عام 2021 وشهر حزيران عام 2022.

1. الحيوانات المستخدمة:

جرى العمل على إناث فئران البينو ببيضاء تراوحت أعمارها بين 8-12 أسبوعاً وأوزانها بين 20-30g. وضعت هذه الحيوانات في أقفاص تسمح لها بتناول الطعام والشراب بسهولة وبدرجة حرارة ثابتة تبلغ 25 درجة مئوية وفي ظروف الإضاءة الطبيعية (دورة 12 سا ليل/نهار). تغذت الحيوانات طيلة مدة الدراسة على الخبز اليابس المجزأ إلى قطع صغيرة.

2. تحريض الداء السكري وتصميم التجربة:

بعد ليلة صيام كاملة، أُحدث الداء السكري من النمط الثاني لدى مجموعة من الفئران بحقنها مادة الألوكسان المنحل في المصل الفيزيولوجي داخل الصفاق وجرعة 165mg/kg من وزن الفأر [4]. بعد مضي 7 أيام من الحقن، تم قياس سكر الدم الصيامي واعتبرت الحيوانات مُصابة بالنمط الثاني من الداء السكري تلك التي مستوى سكر الدم الصيامي لديها $150\text{mg}/\text{dl}$ [5,6].

تم تحديد مستويات سكر الدم بأخذ قطرة دم من الوريد الذيلي وقياسه بواسطة جهاز فحص السكر Glucolab. تم تكرار العملية السابقة لدى الفئران التي لم يتحرض لديها الداء السكري. قد يعزى فشل إحداث الداء السكري في المرة الأولى إلى التخرب السريع لمركب الألوكسان في محاليله المائية. تم تحديد الجرعة المستخدمة من الألوكسان قبل البدء بالعمل من خلال طور تجريبي. يُعد الألوكسان من أكثر النماذج الحيوانية المستخدمة لتحريض الداء السكري لدى حيوانات التجربة حيث يسبب تدرج جزئي لخلايا β البنكرياسية مما ينعكس على كمية الإنسولين المنتج من هذه الخلايا.

بعد ذلك، وزعت مجموعات الدراسة إلى خمس مجموعات، تحوي كل منها 7 فئران إناث كالتالي:

• مجموعة شاهد طبيعية (سليمة) غير معالجة، ضمت 7 فئران وخضعت لنفس الشروط التي خضعت لها المجموعات الأخرى، كما خضعت للتثبيت اليومي بمحلول يحوي كربوكسي ميثيل سيللوز الصودي و بيكربونات الصوديوم دون باقي الأدوية لمدة 14 يوماً.

• مجموعة شاهد سكرية (مريضة) حُرِض لديها الداء السكري بواسطة الألوكسان، غير معالجة ضمت 7 فئران وخضعت لنفس الشروط التي خضعت لها المجموعات الأخرى، كما خضعت للتثبيت اليومي بمحلول يحوي كربوكسي ميثيل سيللوز الصودي و بيكربونات الصوديوم دون باقي الأدوية لمدة 14 يوماً. كان عدد فئران هذه المجموعة في بداية الدراسة 7 لكن نفق منها فأر واحد خلال مدة الدراسة.

- مجموعة سكرية (مريضة) حُرِضَ لديها الداء السكري بواسطة الألوكسان، ضَمَّت 7 فئران وخضعت للتنبيب اليومي بدواء لانسوبرازول لمدة 14 يوماً وبجرعة 12mg/kg حيث عُكِّت المادة الدوائية بواسطة كربوكسي ميتيل سيللوز الصودي وبيكربونات الصوديوم، ولم ينفق من هذه المجموعة أي فأر خلال مدة الدراسة.
- مجموعة سكرية (مريضة) حُرِضَ لديها الداء السكري بواسطة الألوكسان، ضَمَّت 7 فئران وخضعت للتنبيب اليومي بدواء ميتفورمين لمدة 14 يوماً وبجرعة 308mg/kg حيث تم حل المادة الدوائية بواسطة كربوكسي ميتيل سيللوز الصودي وبيكربونات الصوديوم، ولم ينفق منها أي فأر خلال مدة الدراسة.
- مجموعة سكرية (مريضة) حُرِضَ لديها الداء السكري بواسطة الألوكسان، ضَمَّت 7 فئران وخضعت للتنبيب اليومي بكل من دواء لانسوبرازول وميتفورمين لمدة 14 يوماً وبجرعة 12mg/kg و 308mg/kg على التوالي، حيث نفق منها فأران خلال مدة الدراسة.

تم تحديد مقدار الجرعة اليومية لكل دواء انطلاقاً من الجرعة العلاجية اليومية لدى البشر Human equivalent dose (HED) وحساب الجرعة المكافئة لها لدى الفأر (Animal equivalent dose (AED) وفق القانون التالي [7]:

$$HED(mg/kg) = AED(mg/kg) \div 12.3$$

من الجدير ذكره أنه كان يتم وزن الفئران كل يومين كما تمت معايرة سكر الدم الصيامي قبل البدء بالدراسة وفي نهايتها وإجراء اختبار تحمل الغلوكوز داخل الصفاق لجميع المجموعات في نهاية الدراسة.

3. الاختبارات المستخدمة:

في نهاية اليوم الرابع عشر، خضعت الفئران للصيام لمدة تتجاوز 16h مع السماح لها بحرية الحصول على الماء فقط. في صباح اليوم التالي، تمت معايرة سكر الدم الصيامي لجميع مجموعات الدراسة، ثم قمنا بإجراء اختبار تحمل الغلوكوز داخل الصفاق حيث تم تحضير المستلزمات المطلوبة لإنجاز الاختبار (إيتانول 70%، قطن، سرنجات 1ml، شفرات حادة، جهاز تحليل السكر Glucolab والشرائح الخاصة به، ميكروبييت، محلول غلوكوز ذو تركيز 10% المنحل في المصل الفيزيولوجي). تلا ذلك قياس وزن كل فأر ضمن المجموعة الواحدة وبناءً على الوزن أُعطي كل فأر الدواء المطبق عليه من بداية الدراسة وبعد نصف ساعة تم تسجيل القياس الأول لتركيز الغلوكوز لكل فأر ضمن مجموعته قبل الحقن (t= 0min). بعد ذلك، حُقِن كل فأر بالحجم اللازم من محلول غلوكوز 10% حسب وزنه بواسطة سرنجات 1ml حيث تمت عملية الحقن داخل الصفاق ببطء في الربع السفلي الأيمن البطني بزوايا 30-45 درجة لتجنب الحقن تحت الجلد [8]. تجدر الإشارة إلى أن الجرعة المستخدمة من الغلوكوز هي 1.5g/kg من وزن الفأر، وتم تحديد الحجم اللازم من الغلوكوز وفق القانون التالي:

$$\text{الحجم اللازم من محلول الغلوكوز (ml)} = 15 \times \text{وزن الفأر (kg)}$$

تم تسجيل قيم غلوكوز الدم خلال 30, 60, 120 min من حقن الغلوكوز. في نهاية الاختبار، تم تزويد الفئران بعد وضعها في أقفاص نظيفة بالطعام الخاص بها والماء وخضعت للمراقبة لمراقبة تصرفاتها وحالتها الفيزيولوجية.

4. الدراسة الإحصائية:

تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمستويات سكر الدم الصيامي والنتيجة عن اختبار IPGTT. تم تقييم الأهمية الإحصائية للفروق بين متوسطات سكر الدم الصيامي لكل مجموعة على حدى قبل وبعد انتهاء التنبيب الفموي بتطبيق اختبار T-Student test ثنائي الجانب كما تم تقييم الأهمية الإحصائية للفروق بين متوسطات سكر الدم

الصيامي والنتيجة عن اختبار IPGTT خلال الدقائق 0، 30، 60، 120 في نهاية الدراسة لجميع المجموعات بتطبيق اختبار تحليل التباين أحادي التصنيف One way ANOVA ومن ثم اختبار LSD كاختبار لاحق. اعتبرت قيمة $p < 0.05$ هامة إحصائية وذلك باستخدام برنامج SPSS28.

النتائج والمناقشة

النتائج :

1. نتائج اختبار سكر الدم الصيامي:

لوحظ وجود فروق ذات دلالة إحصائية عند مقارنة متوسط قيم غلوكوز الدم لكل مجموعة قبل وبعد تطبيق العلاج (جميع قيم $p < 0.05$) باستثناء مجموعتي الشاهد الطبيعي والمرضي حيث كانت قيم $p > 0.05$. يمثل الجدول (1) الفروق بين متوسطات قيم غلوكوز الدم في بداية الدراسة ونهايتها وقيمة p لكل مجموعة.

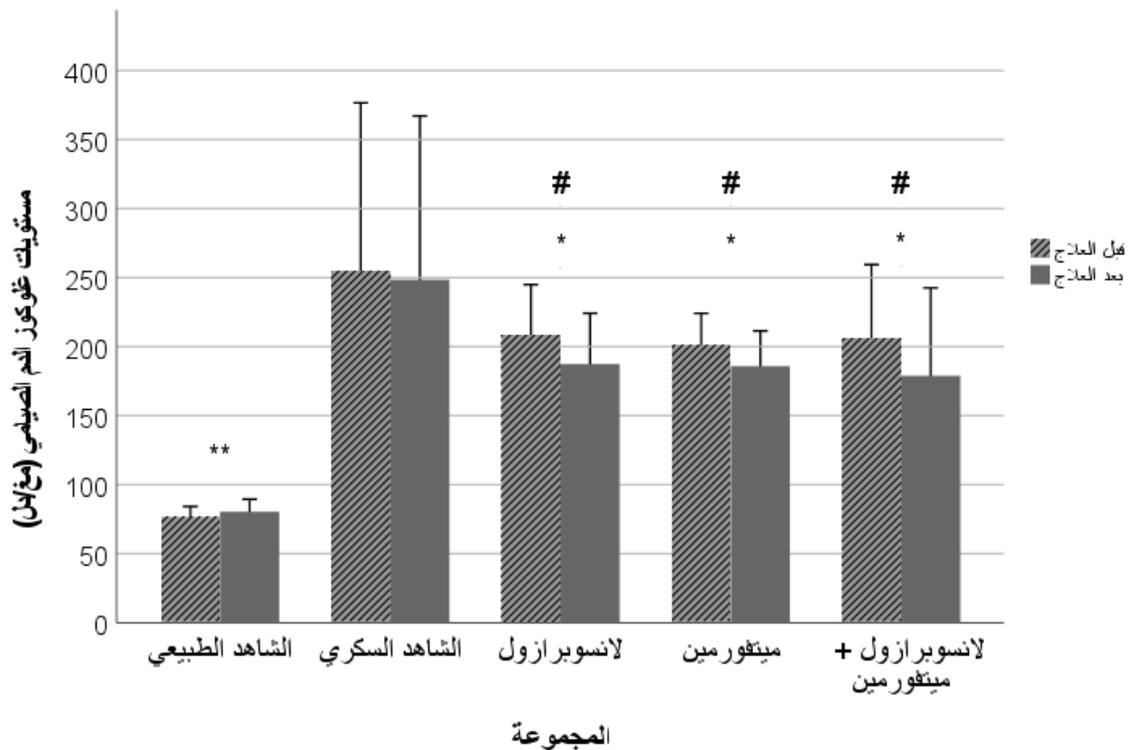
جدول (1) الفروق بين متوسطات قيم غلوكوز الدم في بداية الدراسة ونهايتها وقيمة p لكل مجموعة.

مجموعات الدراسة	Mean(mg/dl) ± SE			قيمة P
	في بداية الدراسة	في نهاية الدراسة	الفرق بين المتوسط (بداية - نهاية)	
الشاهد الطبيعي	76.57 ±3.11	80.29 ±3.72	- 3.72	0.058
الشاهد المرضي	255.33 ±47.2	248.5 ±46.14	6.83	0.141
مجموعة لانسوزول	208.43 ±14.93	187.29 ±15.05	21.14	< 0.001*
مجموعة ميتفورمين	201 ±9.42	185.86 ±10.14	15.14	< 0.001*
مجموعة (لانسوزول+ميتفورمين)	206.4 ±19.09	178.8 ±22.96	27.6	0.015*

*فارق ذو دلالة إحصائية في متوسط قيم غلوكوز الدم قبل وبعد تطبيق العلاج.

تجدر الإشارة إلى وجود اختلاف هام إحصائياً في متوسط قيم غلوكوز الدم لمجموعة الشاهد الطبيعي مقارنة مع باقي المجموعات في بداية الدراسة، ولم توجد أي فروق أخرى ذات دلالة معنوية. من جانب آخر وعند مقارنة متوسطات قيم غلوكوز الدم لجميع المجموعات في نهاية الدراسة، كانت قيم $p < 0.05$ حيث تبين وجود فرق هام معنوياً في متوسط غلوكوز الدم بين مجموعة الشاهد الطبيعي وباقي مجموعات الدراسة، كما لوحظ وجود انخفاض ذو دلالة إحصائية في متوسط غلوكوز الدم لجميع مجموعات الدراسة (بما فيها مجموعة لانسوزول) مقارنة مع مجموعة الشاهد المرضي. مما سبق نجد أن دواء لانسوزول قد خفّض بشكل هام إحصائياً مستويات غلوكوز الدم مقارنة مع مجموعة الشاهد المرضي، بينما كانت فعاليته الخافضة لسكر الدم مقارنة جداً لدواء ميتفورمين دون وجود فرق هام إحصائياً بين دواء لانسوزول ودواء ميتفورمين. بالمقابل انخفضت قيم غلوكوز الدم لدى مجموعة المشاركة (لانسوزول+ميتفورمين) لكن هذا الانخفاض كان غير هام إحصائياً عند مقارنته مع مجموعة ميتفورمين وحدها الأمر الذي يشير إلى عدم

الحصول على فعل تآزري عند إضافة دواء لانسوبرازول إلى دواء ميتفورمين. يُعبر المخطط (1) عن متوسط قيم غلوكوز الدم لجميع المجموعات في بداية ونهاية الدراسة.



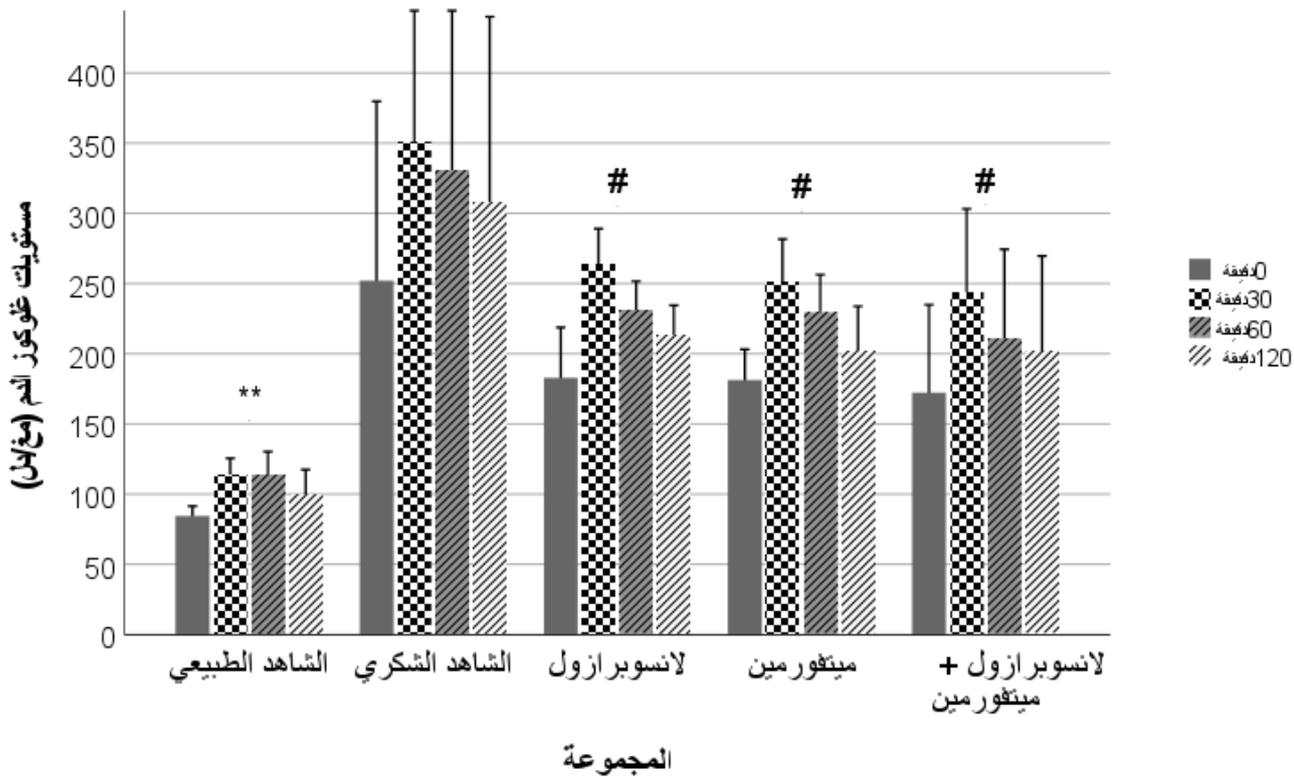
مخطط (1) متوسط قيم غلوكوز الدم مقدره بوحدة (مغ/دل) لجميع المجموعات في بداية و نهاية الدراسة. * فارق ذو دلالة إحصائية في متوسط قيم غلوكوز الدم قبل وبعد تطبيق العلاج. ** فارق ذو دلالة إحصائية في متوسط قيم غلوكوز الدم مقارنة مع باقي مجموعات الدراسة. # فارق ذو دلالة إحصائية في متوسط قيم غلوكوز الدم مقارنة مع الشاهد المرضي في نهاية الدراسة.

2. نتائج اختبار تحمل الغلوكوز داخل الصفاق:

يُظهر الجدول والمخطط (2) متوسطات غلوكوز الدم خلال اختبار تحمل الغلوكوز داخل الصفاق. بعد 30 دقيقة من حقن الغلوكوز داخل الصفاق (1.5g/kg)، وصلت مستويات السكر إلى ذروتها مقارنة بالمستوى الصيامي لها ثم تراجعت تبعاً بعد ذلك. عند مقارنة متوسطات غلوكوز الدم خلال الدقائق (0,30,60,120)، أظهرت جميع مجموعات الدراسة بما فيها مجموعة لانسوبرازول قدرة واضحة ومميزة على خفض مستويات سكر الدم مقارنة مع مجموعة الشاهد المرضي (جميع قيم $P < 0.05$) كما وجدنا أن مجموعة لانسوبرازول قد حسنت من تحمل الفئران لحمولة الغلوكوز حيث كان تأثيرها مشابهاً لتأثير لدواء ميتفورمين. انخفضت قيم غلوكوز الدم لدى مجموعة المشاركة (لانسوبرازول+ميتفورمين) لكن هذا الانخفاض كان غير هام إحصائياً عند مقارنته مع مجموعة ميتفورمين وذلك طيلة فترة إجراء اختبار IPGTT.

الجدول (2) متوسطات غلوكوز الدم خلال اختبار تحمل الغلوكوز داخل الصفاق.

120 الدقيقة	60 الدقيقة	30 الدقيقة	0 الدقيقة	Mean(mg/dl)±SE المجموعة
99.71 ±7.28	113.86 ±6.73	114 ±4.73	84.57 ±2.84	الشاهد الطبيعي
308 ±51.38	330.83 ±44.3	351.17 ±47.6	252.17 ± 49.65	الشاهد المرضى
213.29 ±8.67	231.86 ±8.1	263.86 ±10.32	182.86 ±14.7	مجموعة لانسوبرازول
202.14 ±12.96	229.43 ±11.02	252 ±12.16	181.29 ±8.94	مجموعة ميتفورمين
201.80 ±24.45	211.60 ±22.65	244.40 ±21.19	172.4 ±22.53	مجموعة (لانسوبرازول+ميتفورمين)



مخطط (2) متوسط قيم غلوكوز الدم مقدرة بوحدة (مغ/دل) خلال مدة اختبار تحمل الغلوكوز داخل الصفاق لجميع المجموعات في نهاية الدراسة. ** فارق ذو دلالة إحصائية في متوسط قيم غلوكوز الدم مقارنة مع باقي مجموعات الدراسة طيلة فترة الاختبار. # فارق ذو دلالة إحصائية في متوسط قيم غلوكوز الدم مقارنة مع الشاهد المرضى خلال مدة الاختبار.

المناقشة:

كما ذكرنا سابقاً، تهدف دراستنا إلى التقصي عن تأثير العلاج بمثبطات مضخة البروتون، ودراسة تأثير مشاركتها مع خافضات سكر الدم شائعة الاستخدام لدى مرضى الداء السكري مثل ميتفورمين على مستويات الغلوكوز الدموية لدى حيوانات التجربة، ومقارنة تأثيراتها مع هذه الأدوية. إن نتائج هذا البحث لها أهمية بالغة، نظراً لشيوع استخدام PPIs من قبل مرضى الداء السكري، فمن المُحتمل أن يؤثر استعمالها على مستويات سكر الدم لديهم.

بالنسبة لنتائج مستويات سكر الدم الصيامي، فقد لوحظ وجود فروق ذات دلالة إحصائية عند مقارنة متوسط قيم جلوكوز الدم لكل مجموعة قبل وبعد تطبيق العلاج ماعدا مجموعتي الشاهد الطبيعي والمرضي. من جانب آخر، لوحظ وجود انخفاض ذو دلالة إحصائية في متوسط جلوكوز الدم لجميع مجموعات الدراسة (بما فيها مجموعة لانسوبرازول) مقارنة مع مجموعة الشاهد المرضي في نهاية الدراسة.

لقد خُفِضت الأدوية المستخدمة في الدراسة (دواء لانسوبرازول، دواء ميتفورمين) ومجموعة المشاركة بشكل هام إحصائياً مستويات جلوكوز الدم الصيامي مقارنة مع مجموعة الشاهد المرضي، لكن بقيت مستويات سكر الدم لدى مجموعة الشاهد الطبيعي أخفض وبشكل هام إحصائياً مقارنة مع باقي مجموعات الدراسة، مما يشير إلى فعالية هذه الأدوية في ضبط سكر الدم لكن ليس إلى درجة إعادتها إلى الحدود الطبيعية. كانت فعالية دواء لانسوبرازول الخافضة لسكر الدم مقارنة جداً لدواء ميتفورمين. بالمقابل كانت الفعالية الخافضة لسكر الدم لدى مجموعة المشاركة (لانسوبرازول+ميتفورمين) ومجموعة ميتفورمين متشابهة. عند مقارنة متوسطات جلوكوز الدم خلال الدقائق (0,30,60,120)، توافقت نتائج اختبار تحمل الجلوكوز داخل الصفاق لجميع المجموعات خلال هذه الدقائق مع نتائج اختبار سكر الدم الصيامي التي حصلنا عليها في نهاية الدراسة.

من الصعب تفسير النتائج التي توصلنا إليها نظراً لعدم قيامنا بإجراء معايير لمعالم أخرى كالإنسولين أو الغاسترين أو GLP-1 وغيرها، ولكن قد نعزو نظرياً وبحسب دراسات سابقة التحسن الملحوظ في قيم سكر الدم سواء خلال اختبار سكر الدم الصيامي أو خلال IPGTT لدى مجموعة لانسوبرازول مقارنة مع الشاهد المرضي إلى قدرة لانسوبرازول على زيادة مستويات الغاسترين الدموية وهو بدوره يزيد أحد هرمونات الإنكريتين الهضمية التي تعزز إفراز الإنسولين من الجزء المتبقي من خلايا β البنكرياسية [9].

تُعدّ دراستنا الدراسة الوحيدة التي تقصت عن تأثير PPIs لدى فئران سكرية بواسطة الألوكسان حيث يسبب الألوكسان تترك جزئي لخلايا β البنكرياسية مما ينعكس على كمية الإنسولين المنتج من هذه الخلايا. قمنا بالتقصي عن تأثير المشاركة بين ميتفورمين ولانسوبرازول ومقارنته مع تأثير ميتفورمين وحده. انخفضت مستويات جلوكوز الدم الصيامي وخلال اختبار تحمل الجلوكوز لكن بشكل غير هام إحصائياً لدى إضافة دواء لانسوبرازول إلى دواء ميتفورمين مقارنة مع دواء ميتفورمين وحده. كان من المتوقع الحصول على فعل تآزري خافض لمستويات سكر الدم الصيامي عند إضافة دواء لانسوبرازول إلى دواء ميتفورمين كونه يعمل بآليات مختلفة مستقلة

عن إفراز الإنسولين، فهو ينقص استحداث السكر وإنتاجه من الكبد ويقلل امتصاصه من الأمعاء. قد يعود ذلك إلى الاختلاف في مستوى التخریب الحاصل بخلايا β والذي بدوره ينعكس على مستويات سكر الدم والتي لم تكن بنفس النسبة لدى كل الفئران، لذلك نستطيع القول: أن النموذج الحيواني المستخدم لتحريض الداء السكري قد يكون السبب في عدم القدرة على تحقيق تحسن ملحوظ في مستويات سكر الدم الصيامي أو خلال IPGTT لدى إضافة دواء لانسوبرازول إلى دواء ميتفورمين مقارنة مع دواء ميتفورمين وحده. من جانب آخر، أشارت عدة دراسات أُجريت في الزجاج وعلى أفراد أصحاء بقدرة PPIs على تثبيط نواقل Organic Cation Transporter (OCTs) المسؤولة عن قبط الميتفورمين إلى الأمعاء والكبد، مما يمنع دخوله إلى هذا الخلايا وممارسة تأثيراته المتعددة التي تقود إلى خفض سكر الدم. وبناءً على ذلك، قد تساهم التداخلات الدوائية المحتملة بين دواء لانسوبرازول ودواء ميتفورمين في عدم الحصول على تأثير تآزري خافض لسكر الدم الصيامي أو خلال IPGTT لدى إضافة دواء لانسوبرازول إلى دواء ميتفورمين مقارنة مع دواء ميتفورمين وحده.

من الجدير ذكره، قد يكون أيضاً لصغر حجم العينة دوراً في عدم حدوث فعل تآزري خافض لسكر الدم سواء خلال اختبار سكر الدم الصيامي أو خلال IPGTT لاسيما أنه انخفضت مستويات غلوكوز الدم لكن بشكل غير هام إحصائياً لدى إضافة دواء لانسوبرازول إلى دواء ميتفورمين مقارنة مع دواء ميتفورمين وحده.

الاستنتاجات والتوصيات:

• الاستنتاجات

- ❖ خفّض دواء لانسوبرازول بشكل هام إحصائياً مستويات غلوكوز الدم مقارنة مع مجموعة الشاهد المرضي في نهاية الدراسة وخلال اختبار تحمل الغلوكوز، لكنه لم يستطع إعادتها إلى الحدود الطبيعية.
- ❖ أبدى دواء لانسوبرازول فعالية خافضة لسكر الدم مقارنة جداً لتأثير دواء ميتفورمين في نهاية الدراسة وخلال اختبار تحمل الغلوكوز.
- ❖ لم نحصل على أي فعل تآزري خافض لسكر الدم عند إضافة دواء لانسوبرازول إلى دواء ميتفورمين في نهاية الدراسة وخلال اختبار تحمل الغلوكوز.

• التوصيات

- ❖ إجراء الدراسة نفسها على نموذج آخر لإحداث الداء السكري مثل استخدام حمية عالية الدسم.
- ❖ إجراء الدراسة نفسها مع معايرة مستويات الإنسولين والغاسترين و GLP-1.
- ❖ إجراء الدراسة بمشاركة دواء لانسوبرازول مع إحدى شادات مستقبلات GLP-1
- ❖ إجراء دراسات سريرية تشمل مرضى سكري من النمط الثاني بعضهم تتم معالجتهم بأدوية خافضة لسكر الدم والبعض الآخر تتم معالجتهم بمشاركة بين إحدى PPIs وخافضات سكر الدم.

References

1. Bödvarsdóttir, T., et al., Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in Psammomys obesus, a model of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2010. 53: p. 2220-2223.
2. Patel, V., et al., Combination of omeprazole with GLP-1 agonist therapy improves insulin sensitivity and antioxidant activity in liver in type 1 diabetic mice. *Pharmacological Reports*, 2013. 65(4): p. 927-936.
3. Takebayashi, K., et al., Effect of combination therapy with alogliptin and lansoprazole on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*, 2014. 61(10): p. 1031-1039.
4. Khleef, A.A. and S.K. Saeed, Evaluation of the therapeutic efficacy of Aloe vera juice on weight, liver and renal function in laboratory rats induced with diabetes. *Evaluation*, 2022. 140(03).
5. Shahid, S. and S. Taj, Antidiabetic activity of extracts of Pistachia khinjuk on alloxan monohydrate induced diabetic mice. in MATEC web of conferences. 2019. EDP Sciences.

6. Olurishe, C.O., et al., Sitagliptin–Moringa oleifera coadministration did not delay the progression nor ameliorated functional and morphological anomalies in alloxan induced diabetic nephropathy. *Indian journal of pharmacology*, 2017. 49(5): p. 366.
7. Nair, A. and S. Jacob, A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*, 2016. 7: p. 27–31.
8. Zhang, P., Glucose tolerance test in mice. *Bio-protocol*, 2011. p. 159.
9. Hao, S., et al., Lansoprazole enhances the antidiabetic effect of sitagliptin in mice with diet-induced obesity and healthy human subjects. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2014. 66(8): p. 1133-1139.
10. Kim, A., et al., Effects of proton pump inhibitors on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drug Metabolism and Disposition*, 2014. 42(7): p. 1174-1179.
11. Nies, A.T., et al., Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs). *PloS one*, 2011. 6(7): p. 22163.

