



Effect of Therapeutic dose of Metformin drug in Blood Sugar Pregnant Mice Treated With Folic Acid

Faeza Nasir Toama

Aziz Khalid Hamid

Asmat Jamal Jameel

Science \University Kirkuk . Science\University Tikrit. Veterinary Medicine\
Kirkuk.

FN-Faezahisto@yahoo.com Azezkhali370@yahoo.com

Doctoresmat2016@gmail.com

(بحث مسئل عن أطروحة الدكتوراه)

Abstract

The study include effect therapeutic dose of metformin drug in blood sugar of pregnant mice treated with folic acid . Mice weight ranged (25±2) g with age (12-16)weeks ,The concentrations of used were (0.18 & 0.53) mg \25 gm mice body weight which corresponded to (500&1500) mg\70 Kg of body weight in adult human , The therapeutic dose of folic acid used was (0.002) mg\mice body weight which corresponded to (5) mg \ body weight in human , was aimed to define the effects of drugs in sugar level during pregnancy with the presence of folic acid or its absence , The drug was orally administrated , at (6-18)th day of pregnancy while folic acid was administrated at (4-18)th day . This group was treated with metformin drug after 2 hours of folic acid admimstration at (6)th day , The administration was once in the morning of each , The results showed non significant decrease in the sugar level in groups treated with metformin while significant increase in groups treated with metformin drug and folic acid compared with control.

Web Site: www.kujss.com Email: kirkukjournsci@yahoo.com,
kirkukjournsci@gmail.com



Keyword: Metformin drug , Folic Acid , Polycystic Ovaries Sydnrome.

تأثير الجرعة العلاجية من عقار المتفورمين Metformin Drug في سكر دم الفئران الحوامل المعاملة بحامض الفوليك

عصمت جمال جميل

عزيز خالد حميد

فائزة ناصر طعمة

الطب البيطري / جامعة كركوك

العلوم / جامعة تكريت

العلوم / جامعة كركوك

Azezkhalid370@yahoo.com

FN-Faezahisto@yahoo.com

Doctoresmat2016@gmail.com

الخلاصة

تضمنت هذه الدراسة التعرف على تأثير الجرعة العلاجية من عقار المتفورمين في تركيز السكر في الفئران الحوامل غير المصابة بالسكر بمعدل وزن (2 ± 25) غم وعمر (١٦-١٢) أسبوع ، أستخدم العقار بتركيز (٥٠٠ و ١٥٠٠) ملغم / ٧٠ كغم من وزن الجسم في الانسان البالغ والذي يقابل في الفئران بتركيز (٠.١٨ و ٠.٥٣) ملغم / ٢٥ غم وزن جسم الفأرة ، كما أستخدمت الجرعة العلاجية من حامض الفوليك بتركيز ٠.٠٠٢ ملغم / وزن جسم الفأرة والذي يقابل في الانسان (٥) ملغم / كغم من وزن الجسم وذلك للتعرف على تأثير العقار في تركيز السكر خلال الحمل مع وجود حامض الفوليك او بدونه ، تم التجريع فموياً بكل من العقار اعتباراً من اليوم السادس من الحمل الى اليوم الثامن عشر والحامض بدءاً من اليوم الرابع ولغاية اليوم الثامن عشر من الحمل وتم تجريع هذه المجموعة بالعقار بعد الحامض بساعتين في اليوم السادس وذلك في الصباح الباكر ولمرة واحدة في اليوم ، أظهرت النتائج الإحصائية إنخفاض غير معنوي في تركيز السكر في المجموعة المعاملة بالعقار لكلا التركيزين بينما حصلت زيادة معنوية في المجموعة المعاملة بالعقار والحامض لكلا التركيزين مقارنة بمجموعة السيطرة.

الكلمات الدالة : عقار المتفورمين ، حامض الفوليك ، متلازمة تكيس المبايض .



المقدمة

يعتبر عقار المتفورمين من مركبات البايكوانيد التي تتكون من مجموعتين Guanidine مرتبطة مع حلقة من الامونيا و يكون بشكل مسحوق أبيض ، ضعيف الذوبانية في الكحول ويذوب بشكل سريع في الماء ، الجرعة العلاجية الموصى بها ٥٠٠ ملغم للإنسان [١] وأقصى جرعة ٢.٥ غرام ، تؤخذ مرتان الى ثلاث مرات في اليوم مع وجبة الإفطار والعشاء ، مضاد لإرتفاع السكر ولا يحفز على إفراز الانسولين من البنكرياس ، يقلل السكر بواسطة خفض المنتج الكبدى للكلوكوز وزيادة فعالية الانسولين في العضلات والدهون من خلال فعالية AMP kinase [٢] ، يمكن أن يستخدم بمفرده أو مع أدوية أخرى خافضة للسكر في حالة عدم قدرة الدواء المنفرد لخفض السكر [٣] كما يستخدم في علاج متلازمة تكيس المبايض Polycystic Ovaries Syndrome [٤] ، يمكن أن يسبب الحمض اللبني Lactic Acidosis إلا أن هذه الحالة تكون نادرة و المرضى الأكثر تعرضاً لها هم الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى والكبد [٥] كما أنه يزيد من معدل الهوموسيستين Homocysteine الذي يعد الخطر الاساسي لإستخدامه ، وأثبتت بعض الدراسات أن استخدام مع حامض الفوليك يقوم الحامض بتقليل معدل الهوموسيستين المرتفع بسبب العقار [٦] . ويعد حامض الفوليك من مجموعة B المركبة الضرورية للنمو والصحة يتركب كيميائياً من ثلاثة أجزاء هي (Pteridine ring ، Para-aminobezoic acid ، Glutamic acid) [٧] له عدة مسميات (Folacin ، Folate ، Vitamin B٦ ، Pteroylglutamic acid ، Acidumfolicum) [٨] ، يفضل أن يستخدم في وقت مبكر من الحمل لتقليل التشوهات [٩] الجرعة الموصى بها في البالغين ٤-٥ ملغم في اليوم [١٠] ، أعطائه بجرعات عالية يخفي فقر الدم الناتج عن سوء امتصاص B12 وبالتالي يفقد التشخيص [١١] ومن الجدير بالذكر أن استخدام بجرعات عالية يخفض من الخلايا القاتلة للسموم [١٢] . يعرف السكر بأنه إضطراب في عملية أيض السكر في الجسم مسبب إرتفاعه بصورة غير طبيعية لأسباب (وراثية ، عضوية ، نفسية ، الافراط في تناول السكريات) ، المعدل الطبيعي حدد من قبل المؤسسات العالمية في الإنسان السليم الصائم (على الاقل ٨ ساعات) حتى (١٠ملغم /١٠٠سم٣) في الدم ويعتبر بين (١٢٥-١١٠) ملغم في حالة الصيام أن الشخص لديه خلل في الكلوكوز أو ما يعرف بالسكر الكامن ويكون عرضة لخطر الإصابة بمرض السكر النوع الثاني [١٣] أما في الفئران نسبة السكر الطبيعية (٢٧٨-١٠٠ mg/dl) و 175



Intestinal (62-g\dl) [١٤] . يشترك الكلوكوز في الدم من (الامتصاص المعوي) (Hepatic Production Absorption حيث يزداد بعد وجبة الطعام ، (الانتاج الكبدي) حيث يتحلل الكلايوكوجين المخزون في الخلايا الكبدية الى سكر الكلوكوز) ، الإنتاج الكلوي Kidney Produccion [١٥] ، يعمل هورموني الأنسولين والكلوكاكون كأظمة للمحافظة على مستوى الكلوكوز في الدم فعندما يرتفع مستواه (ارتفاع عال) يفرز الانسولين الذي يخفض من تركيزه إلى المستوى الطبيعي وعلى العكس من ذلك ينبه نقصه إفراز هورمون الكلوكاكون الذي يعمل باتجاه معاكس فيرفع من تركيزه [١٦] .

المواد وطرائق العمل

أستخدم في هذه الدراسة عدد (٦٠) فأر حامل بعمر (١٢-١٦) أسبوع وبمعدل وزن (2±25) غم ، تم تربيتها في أوضاع مختبرية مناسبة حيث التهوية ودرجة الحرارة التي كانت بحدود (24 م°) ودورة ضوئية منتظمة ، وأعطيت العليقة الخاصة بها (حظنة 34%، شعير 20%، ذرة 25%، بروتين حيواني 10% ، حليب مجفف 10%، ملح الطعام 1%) تم طحنها وخلطها وإضافة القليل من الماء والزيت لتصبح عجينة متماسكة وتقطع قطع صغيرة وتوضع في المكان المخصص ، عزلت الأنثاء مساءً مع الذكور لغرض التزاوج وشخص الحمل في الصباح من خلال وجود السداة المهبلية Vginal Plug وتم إعتبار اليوم الذي حصل فيه الاخصاب صفر من الحمل والذي يليه هو اليوم الأول [١٧] . قست الفئران الى أربعة مجاميع

المجموعة الأولى :- مجموعة السيطرة غير المعاملة

المجموعة الثانية :- مجموعة السيطرة المعاملة بحامض الفوليك

المجموعة الثالثة :- المجموعة المعاملة بعقار المتفورمين

المجموعة الرابعة :- المجموعة المعاملة بعقار المتفورمين وحامض الفوليك

أستخدمت الجرعة العلاجية من عقار المتفورمين بهيئة حبوب مصنعة من شركة Merck (Sant S.A.S. Lyon- France) بتركيز (٠.١٨ و ٠.٥٣) ملغم / وزن جسم الفأرة والتي تقابل في الإنسان تركيز (٥٠٠ و ١٥٠٠) ملغم / ٧٠ كغم من وزن الجسم في البالغين ، وأستخدمت الجرعة العلاجية من حامض الفوليك المصنعة من شركة Actavis في الفئران بتركيز (٠.٠٠٢) ملغم / وزن جسم الفأرة والتي تقابل في الإنسان تركيز (٥) ملغم / ٧٠ كغم



٦٠ دقيقة يكون في ذروة فعاليته في الدم [١٩] ، تم التجريع في الصباح و لمرة واحدة في اليوم . خدرت الإناث الحوامل في اليوم الثامن عشر من الحمل قبل الولادة حيث وضعت في علبة زجاجية محكمة الغلق فيها قطعة من القطن المبللة بالكلوروفورم Chloroform وتركت لفترة قصيرة جداً لحين توقف الفأرة عن الحركة [٢٠] ومن ثم وضعت في صحن التشريح وتم شق الجلد وسحب الدم من الفئران عن طريق الوخزة القلبية Cardiac Puncture [٢١] بمحقنة ٣ مل بمقدار (٢-٢.٥) مل من الدم من الجانب الايمن للقلب ووضع في أنابيب اختبار خالية من مادة مانعة التخثر تركت لمدة ربع ساعة في درجة حرارة الغرفة وبعدها وضعت في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٩٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ربع ساعة لغرض الحصول على المصل وإجراء فحص تركيز السكر بطريقة Colorimetric باستخدام العدة العائدة لشركة (F- Radox (U. K) [٢٢] ، حلت النتائج احصائياً باستخدام اختبار تحليل التباين (test) وقورنت المتوسطات الحسابية باستخدام اختبار دانكن متعدد الحدود بمستوى احتمالية $P \leq 0.05$ [٢٣] .

النتائج والمناقشة

بينت ألتائج الإحصائية وكما موضحة في الجدول رقم (٢) حصول إنخفاض غير معنوي في تركيز السكر في المجموعة المعاملة فقط بالعقار لكلا التركيزين مقارنة بمجموعة السيطرة غير المعاملة ، وهذا يتفق مع دور عقار المتفورمين في خفض السكر عن طريق (تقليل إنتاج الكلوكوز في الكبد ، زيادة حساسية الأنسجة للأنسولين كما يقلل من امتصاص الكلوكوز) وبالتالي يعمل على خفض مستوى السكر [24] .

في حين حصلت زيادة معنوية بمستوى احتمالية ٠.٠٥ في معدل تركيز السكر في المجموعة المعاملة بالحامض والعقار لكلا التركيزين وكذلك في مجموعة السيطرة المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة الطبيعية .

جدول رقم (٢) يبين تأثير المعاملات على معدل تركيز السكر (mg\dl) في الفئران الحوامل \pm الانحراف المعياري

المتفورمين وحامض الفوليك	المتفورمين	المعاملات
-----------------------------	------------	-----------



		المجاميع
١٨.٢٤±١٥٦.٩ d	١٨.٢٤±١٥٦.٩ a	سيطرة غير معاملة
٠.٠±١٧٤ c	_____	سيطرة معاملة بالحامض 0.002 ملغم
٢٦.٧٣±١٩٣.٥ bc	٧٠±١٤٩.٥ a	الجرعة العلاجية بتركيز 0.18 ملغم
٣٢.٥٣±١٩٧ ab	٦٧.١٨±١٤٧.٥ a	الجرعة العلاجية بتركيز 0.53 ملغم

الأحرف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فرق معنوي بين متوسطات المعاملات بمستوى معنوي

$P \leq 0.05$ للأحرف المختلفة تشير إلى وجود فرق معنوي بين متوسطات المعاملات بمستوى

معنوي $P \leq 0.05$

يدل الارتفاع في تركيز السكر على حصول إضطراب في تركيز السكر في الجسم وأن هناك تداخل حصل ما بين العقار والحامض الأمر الذي سبب عرقلة في آلية عمل عقار المتفورمين في قابليته لخفض التركيز ومنع ارتفاعه حيث يعد عقار المتفورمين مضاد لارتفاع السكر-Anti



Hyperglycemia [٢] ، وبما أن حامض الفوليك يخزن بكمية كبيرة في الكبد [٢٥] وكذلك عقار المتفورمين يوجد في الكبد [٢٦] فهذا يؤكد التداخل بين العقار وأحامض وبالتالي يسبب اضطراب في خزن وتحويل الكلايوجين الى كلوكوز في الكبد بسبب تلف الخلايا الكبدية، وأشار بعض الباحثين انه عند فشل الكبد في الحيوانات فأن تركيز السكر يضطرب إذ يتباين بين الزيادة والنقصان فقد يزداد بسبب نقصان أمتصاص الخلايا الكبدية وبالتالي يسبب زيادة السكر وقد ينخفض بسبب إختزال عمل الخلايا الكبدية في عمليتي Glucogenolysis وGluconogenesis [١٥] كما تسبب بعض العقاقير تحطيم في الكلايوجين وبالتالي يزداد تركيز الكلوكوز [١٨] ويعتبر الخلل في عمل هرمون الأنسولين والكلوكاكون المسئولان عن تنظيم السكر في الجسم من العوامل المسببة لأضطراب السكر [٢٧] ويدل ارتفاعه في مجموعة السيطرة المعاملة فقط بالحامض أن حامض الفوليك من العوامل التي تسبب تلف في الخلايا الكبدية لكونه يخزن فيه بكميات كبيرة وبالتالي يؤثر على عمل الكبد في خزن وتحويل الكلايوجين الى كلوكوز [٢٥] .

المصادر

[١] R.J. Norman, Meformin in polycystic ovary syndrome : systematic review and metabolism , Analysis. (2003), BMJ, pp: 327-954.



- [٢] L. Brunaton.; K.L.Parker.; D.L.Blumenthal and I.L.O. Buxton, Manual of pharmacology and therapeutics. (2008), Mc-Grow–Hill companies , USA, PP: 582 , 946.
- [3] محمد بن سعد ، الحميد ، مرض السكر ، اسبابه ومضاعفاته وعلاجه ، الطبعة الاولى . (٢٠٠٧) ، المكتبة الالكترونية ، جامعة الملك سعود - السعودية.
- [٤] F. Anglico .; M. Burattin .; C. Alessandri.; M. Delben and F. Lirussi, Drugs improving insulin resistance for non – alcoholic fatty liver disease and or non – alcoholic state hepatitis . Cochrane ,Journal Systemic Review, 24, (2007), 1, PP: 10-75.
- [٥] G.G .Graham.; j. punt.; M. Arora . ; R.O. Day and M.P. Doogye , et al, Clinical pharmacokinetics of metformin. Journal clinical pharmacy, kinetic, ISSN, 50 ,(2011), 2, PP:81-98.
- [٦] S.W. Seto .; T.y . Lam.; Y.W .Lee.; R.W .Sum.; J.H. Xeung, et al , Folic acid consumption reduced resist in level and restores blunted acetylcholine – Induced aortic relaxation in obese / diabetic mice. Journal Nutritional, Bio chemistry ,21 , (2010), 9, PP:872-880.
- [٧] Coşar.; M. Osman.; O. Omer. And G. Mustafa, Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry.Turkish journal of medical science , 44, (2014), pp: 1-9.
- [٨] D.C. Plumb, Veterinary drug handbook, 6th ed . (2008) , Blackwell publishing , pharmacology , Inc , pp :409,410, 582 , 583,585.



[٩] J. Julves .; J. Fortuny .; M. Mendez .; M. Torrent.; N.R. Fito. and J. Sunyer, Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four- year old neuro development in a population based birth cohort. Journal , Black well , Ltd, 23, (2009), 3, pp:199-206.

[١٠] R.M. Pitkin , Folate and neural tube defects . American journal , Clinical nutrition ,85, (2007) ,1, pp: 2855-2885.

[١١] A,M, Johnson, If high folic acid aggravates vitamin B12 deficiency what should be done about it. Journal, Medical health ,International science, 65,(2007) ,10,pp:451-458.

[١٢] A.D.Smith.; X,L. Kim. and H. Refsum, Is folic acid good for every one . American journal , Clinical nutrition , 87, (2008) , 3, pp:517-533.

[13] محمد بن سعد ، الحميد ، مرض السكر ، أسبابه ومضاعفاته وعلاجه ، الطبعة الاولى . (٢٠٠٧) ، المكتبة الالكترونية ، جامعة الملك سعود - السعودية.

[١٤] A.M . Suckow .; P. Danneman. and C.Brayton , The laboratory Mouse . (2001) , Press , LLC, International standarol , USA.

[١٥] M.A. Thrall .; D.C. Baker .; T.W. Campbell.; D. Denicola .; M.J. Fettman. et al, Veterinary hematology and clinical chemistry .(2004) ,Williams and Wilkins , USA, PP: 445, 566.

[١٦] A.C. Gyton. and J.E. Hall , Medical physiology , 9th ed . (1997) , W.B Saunders company , Pheldelphia , Pennsylvania ,pp:369 ,1029, 1055.

[١٧] R.R. Fox and B.Witham, The Jackson laboratory handbook on genetically standardized JAX* Mice, 5thed . (1997) , Maine :The Jackson laboratory, pp:148.



- [١٨] A.M. Karch, Focus on nursing pharmacology, 4th ed.(2008), Walters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, PP: 21, 57 , 127 .
- [١٩] G.K. Mc-Evoy, American hospital formulary service drug information . (1990), Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists.
- [٢٠] R. Padmanbhan .; S. Singh . and R. Speenathan, Effect of maternal administration of acetaldehyde on fetal development in the rat. Journal , India pharmacology , 14, (2003, 3, pp: 246- 258.
- [٢١] A. Arbor, Methods of blood collection in the mouse university of Michigan . journal , University of michigan ,Medical center, 29 ,(2000), 10, PP :47-53.
- [٢٢] N.W. Tietz, Clinical guide to laboratory tests , 2th ed . (1990) , Philadelphia , Pa : WB saunders , Co: 246-250.
- [٢٣] D. Beth.; G. Robert and Trapp, Basic and clinical biostatistics, 4th ed. Lung Medical book, (2004), Mc Graw-Hill Medical publishing Division, New York, PP: 83-154.
- [٢٤] J. Chu. and A. Stolbach, Metformin poisoning . (2016) , Wolters Kluwer medical-spanish, Inc.
- [٢٥] M. Lucock, Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. Journal , Molecular genetic , Metabolism, 71, (2000) , pp: 121–138.
- [٢٦] G. Rena .; E.R. Peaso and K. Sakamoto, Molecular mechanism of action of metformin . Journal Diabetes , University of dundee ,PMC ,UK , 256, (2013), 9, pp:1898-1906 .



[27] محمد حسن ، أحمود و وليد حميد، يوسف ، علم الانسجة (النسيج الطلائي ، النسيج اليرابط ، النسيج الدهني ، الغضروف ، العظم ، العضلة) ، الطبعة العربية الاولى . (٢٠٠٣) ، الاهلية للنشر والتوزيع ، عمان : ص ١٩٠ .