

## بررسی تأثیر دوزهای مختلف داروی گلی بن کلامید بر قند خون و حجم جزایر لانگرهانس پانکراس در رت‌های دیابتی

بابک ابراهیمی<sup>۱</sup>، محدثه استاجی<sup>۲</sup>، علی اکبر رجبزاده<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریح و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

<sup>۳</sup> استادیار، گروه علوم تشریح و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۰۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۰۱

### چکیده

**مقدمه:** دیابت موجب کاهش کیفیت زندگی شده و منجر به اختلال در عملکرد اعضای مختلفی همچون چشم‌ها، کلیه‌ها و قلب می‌گردد. گلی بن کلامید از دسته دوم داروهای درمانی برای دیابت است. در این ارتباط، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر دوزهای مختلف داروی گلی بن کلامید بر پارامترهای قند خون و حجم جزایر لانگرهانس در مدل حیوانی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۳۰ رت بالغ نژاد ویستار به صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم‌بندی شدند: گروه شم کنترل، گروه کنترل دیابتی و گروه‌های دریافت‌کننده ۳ دوز ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلی بن کلامید. دیابت به وسیله تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه رژیم پرچربی القا شد. داده‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS 17، آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل گردیدند. سطح معناداری نیز معادل ( $P < 0/05$ ) در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** گروه‌های درمانی به‌جز گروه دریافت‌کننده دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلی بن کلامید به‌صورت معناداری کاهش در میزان خون را در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نشان دادند ( $P < 0/00$ ). مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مختلف حاکی از آن بود که دیابت، حجم جزایر لانگرهانس را به‌صورت معناداری کاهش می‌دهد ( $P < 0/00$ ). اگرچه تمام گروه‌های تجربی نسبت به گروه دیابتیک، افزایشی در حجم جزایر داشتند؛ اما هیچ‌کدام از این افزایش‌ها معنادار نبودند ( $P > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به دنبال درمان دیابت با داروی گلی بن کلامید، قند خون رت‌های دیابتی به‌صورت معنی‌دار کاهش یافت؛ اما حجم جزایر لانگرهانس افزایش کمی پیدا کرد که این تغییرات در دوزهای ۵ و ۱۰ مناسب بود و مشخص شد که با افزایش دوز، تغییری در میزان اثرگذاری داروی گلی بن کلامید ایجاد نمی‌شود.

**کلمات کلیدی:** پانکراس، دیابت، رت، گلی بن کلامید

## مقدمه

گلوکز سوخت اصلی بدن است و به دلیل اینکه بدن ما برای تولید انرژی به سوخت نیاز دارد، مواد غذایی که مصرف می‌کنیم در نهایت به مونوساکارید گلوکز تبدیل می‌شوند. گلوکز وارد جریان خون شده و از طریق آن وارد سلول‌ها می‌گردد و برای تولید انرژی و رشد بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر گلوکز به‌جای ورود به سلول‌ها در خون باقی بماند، قند خون بالا رفته و منجر به بروز دیابت می‌گردد. دیابت یک اختلال متابولیک یا درون‌ریز در بدن است. عملکرد اصلی انسولین، پایین‌آوردن قند خون توسط مکانیسم‌های مختلف می‌باشد (۱). در این بیماری یا توانایی تولید انسولین در بدن از بین می‌رود و یا بدن نمی‌تواند از انسولین تولیدشده استفاده کند؛ در نتیجه، سرعت و توانایی بدن در استفاده از گلوکز و سوخت و ساز کامل آن کاهش می‌یابد که این امر منجر به افزایش قند خون یا همان هایپرگلیسمی می‌شود. هنگامی که قند خون بالا به‌صورت مزمن و طولانی مدت در بدن وجود داشته باشد، منجر به تخریب و عملکرد نادرست اعضای مختلفی همچون چشم‌ها، کلیه‌ها، قلب، عروق خونی و اعصاب قرار می‌گردد (۲). دیابت نوع دو که حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد از بیماران دیابتی را شامل می‌شود، در گذشته "دیابت غیروابسته به انسولین" یا "دیابت بالغین" نامیده می‌شده است. افراد مبتلا به این نوع دیابت، مقاومت به انسولین داشته و معمولاً در ابتدا دارای اختلال در عملکرد آن می‌باشند؛ به‌گونه‌ای که بدن فرد مبتلا، انسولین تولید می‌کند و حتی ممکن است غلظت انسولین در خون وی از مقدار نرمال آن نیز بیشتر باشد؛ اما گیرنده‌های سلولی فرد نسبت به انسولین مقاوم شده و نمی‌گذارند انسولین اعمال طبیعی خود را انجام دهد. این بیماران در طول زندگی خود نیازی به درمان با انسولین برای زنده ماندن پیدا نمی‌کنند. شایان ذکر است که بیشتر بیماران مبتلا به این نوع دیابت، چاق هستند و چاقی به نوبه

خود باعث مقاومت به انسولین می‌شود (۳). استرپتوزوتوسین (STZ: Streptozotocin) با فرمول شیمیایی  $C_8H_{15}N_3O_7$  و وزن مولکولی ۲۶۵/۲۲۱ گرم بر مول از باکتری خاک *Streptomyces Achromogenes* توسط دانشمندان کمپانی داروی Upjohn در کالامازو کشف شد (۴). این ماده در آب، کتون‌ها و الکل‌های با درصد پایین قابل‌حل می‌باشد (۵). در سال ۱۹۶۳ Rakietyen عنوان نمود که STZ ایجادکننده دیابت است (۶). از آن زمان تاکنون STZ یکی از مواد شیمیایی برای القای دیابت در حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد (۷). برای ایجاد دیابت نوع یک، ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از STZ به‌صورت داخل صفاقی تزریق می‌شود (۸). برای القای دیابت نوع دو نیز از رژیم پرچربی به همراه دوز پایینی از STZ استفاده می‌گردد (۹).

داروهای سولفونیل اوره از سال ۱۹۵۰ به‌عنوان داروهای اصلی برای کنترل هایپرگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو استفاده می‌شوند. در ایران از بین داروهای سولفونیل اوره، گلی بن کلامید بیشترین مصرف را دارد. این دارو با فرمول شیمیایی  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  و وزن مولکولی ۴۹۴۰۰۴ گرم بر مول، نوعی داروی خوراکی برای کنترل دیابت است که با نام‌های دیگری همچون Glibotex، Apogliburide و Daonil عرضه می‌شود. نیمه عمر این داروی شیمیایی ۱۰ ساعت بوده و دفع آن به‌صورت صفراوی و کلیوی می‌باشد و به‌صورت قرص‌های ۵ میلی‌گرمی تجویز می‌شود. گلی بن کلامید با افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا، قند خون را کاهش می‌دهد (۱۰).

با توجه به تأثیر داروی گلی بن کلامید در کاهش قند خون در بیماران دیابتی، در پژوهش حاضر سعی بر آن بود تا تأثیر سه دوز مختلف داروی گلی بن کلامید بر میزان قند خون و حجم جزایر لانگرهانس رت‌های دیابتی تعیین گردد

و مشخص شود که کدامیک از این دوزها تأثیر درمانی بهتری دارند؟

## مواد و روش‌ها

جهت انجام این پژوهش تجربی تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم از خانه حیوانات دانشکده پزشکی مشهد تهیه گردید و در همان محل تحت شرایط کنترل شده با درجه حرارت  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته با نور طبیعی نگهداری شدند. لازم به ذکر است که رت‌ها در طول مدت زمان مطالعه به‌صورت آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. حیوانات مورد آزمایش ۱۲ ساعت قبل از تزریق استرپتوزوتوسین و نیز قبل از خونگیری ناشتا بودند. پیش از القای دیابت، قند خون حیوانات اندازه‌گیری و ثبت گردید. به‌منظور انجام آزمایشات، تعداد ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به پنج گروه شش تایی تقسیم شدند.

گروه شش کنترل: شامل رت‌های بالغ و سالم که از سومین روز آزمایش به مدت سه هفته روزانه به آن‌ها نرمال سالیین به روش خوراکی گاوآژ شد.

برای القای دیابت به سایر رت‌ها که به مدت سه هفته رژیم پرچربی دریافت کرده بودند، استرپتوزوتوسین با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تک‌دوز و به روش داخل صفاقی تزریق گردید و رت‌هایی که پس از ۷۲ ساعت سطح گلوکز پلاسمای ناشتای آن‌ها بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌صورت تصادفی به شرح زیر تقسیم‌بندی شدند:

گروه کنترل دیابتیک: شامل رت‌های نر بالغ دیابتیک که به مدت سه هفته به آن‌ها روزانه نرمال سالیین گاوآژ گردید.

گروه تجربی اول: شامل رت‌های دیابتیک که از سومین روز آزمایش به مدت سه هفته، هر روز گلی‌بن‌کلامید با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نمودند.

گروه تجربی دوم: شامل رت‌های دیابتیک که از سومین روز آزمایش به مدت سه هفته، هر روز گلی‌بن‌کلامید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه تجربی سوم: شامل رت‌های دیابتیک که از سومین روز آزمایش به مدت سه هفته، هر روز گلی‌بن‌کلامید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نمودند.

پس از پایان سه هفته از شروع مداخلات، رت‌های گروه‌های کنترل و تجربی پس از اندازه‌گیری قند خون آن‌ها با استفاده از کلروفورم بیهوش شدند و پس از انجام پرفیوژن و بازکردن شکم، پانکراس آن‌ها از بدن جدا گردید و پس از شست و شوی کوتاه در نرمال سالیین، جهت انجام فرایند فیکساسیون در ماده فیکساتیو فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. در مرحله بعد با انجام فرایند پاساژ بافتی، بلوک‌های مورد نظر تهیه شدند و پس از آن برش‌های ساجیتال با ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید و پس از تهیه لام، آن‌ها با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و عکس‌برداری با استفاده از میکروسکوپ نوری (BX51، ساخت ژاپن) متصل به دوربین (DP12، ساخت ژاپن) با لنز ۱۰ و ۴۰ صورت گرفت. براساس اصول استریولوژی و با استفاده از گریدهای مخصوص اندازه‌گیری حجم، تعداد نقاط برخورد با جزایر لانگرهانس (جهت اندازه‌گیری حجم جزایر) در تصاویر گرفته‌شده با لنز ۱۰ شمردن شد و در ادامه با استفاده از فرمول کوالیری، حجم جزایر لانگرهانس محاسبه گردید.

## تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS 17 تجزیه و تحلیل آماری شدند. ابتدا نرمال بودن داده‌ها بررسی گردید و از آنجایی که توزیع داده‌ها نرمال بود، به‌منظور مقایسه میانگین‌های به‌دست‌آمده از گروه‌های مختلف از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده گردید و با توجه به

اختلاف معناداری در قند رت‌های دیابتی در سایر گروه‌ها با یکدیگر مشاهده نشد. پس از سپری شدن طول دوره درمان، میزان قند خون رت‌ها اندازه‌گیری گردید که قند خون رت‌های گروه دیابت بدون درمان نسبت به گروه‌های کنترل افزایش معناداری را نشان دادند ( $P=0/00$ ).

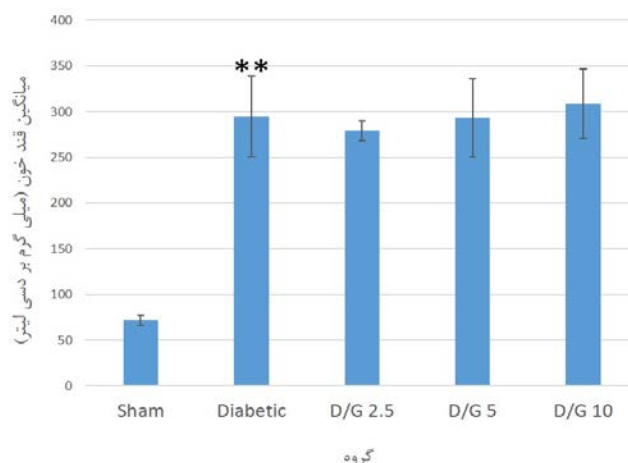
لازم به ذکر است که گروه‌های درمانی به‌جز گروه دریافت‌کننده دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلی بن کلامید، به‌صورت معناداری کاهش در میزان قند خون در مقایسه با گروه کنترل دیابتی داشتند ( $P=0/00$ ) (نمودارهای ۱ و ۲).

معناداری، آزمون تعقیبی توکی انجام شد و سطح معناداری معادل ( $P<0/05$ ) در نظر گرفته شد. در این مطالعه داده‌های کمی به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان گردیدند.

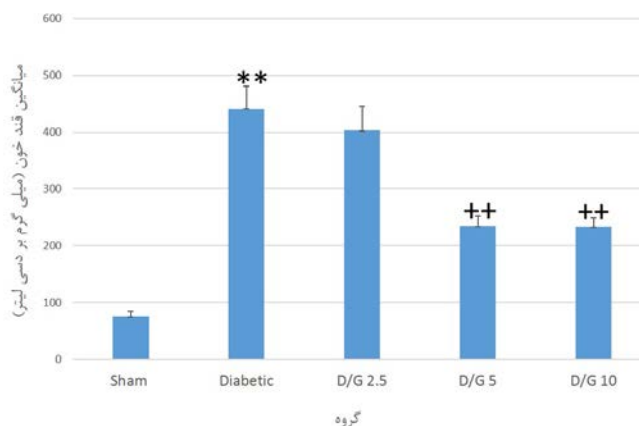
## نتایج

### میزان تغییرات قند خون رت‌ها در گروه‌های مختلف

سه روز پس از القای دیابت که زمان شروع مداخلات بود، رت‌های گروه دیابتی به‌صورت معناداری قند خونشان نسبت به گروه‌های کنترل بیشتر بود ( $P=0/00$ )؛ اما



نمودار ۱: قند خون رت‌ها به هنگام شروع مداخلات در گروه‌های شام کنترل (Sham)، دیابتی (Diabetic)، دیابتی دریافت‌کننده دوز ۲/۵ میلی‌گرم گلی بن کلامید (D/G 2.5)، دیابتی دریافت‌کننده دوز ۵ میلی‌گرم گلی بن کلامید (D/G 5) و دیابتی دریافت‌کننده دوز ۱۰ میلی‌گرم گلی بن کلامید (D/G 10) داده‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند. \* مقایسه با گروه شام:  $P<0/001$  \*\*

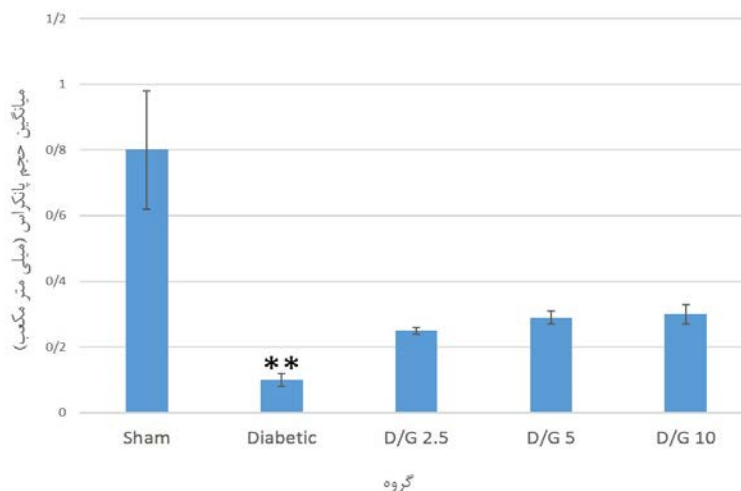


نمودار ۲: قند خون رت‌ها به هنگام پایان مداخلات در گروه‌های شام کنترل (Sham)، دیابتی (Diabetic)، دیابتی دریافت‌کننده دوز ۲/۵ میلی‌گرم گلی بن کلامید (D/G 2.5)، دیابتی دریافت‌کننده دوز ۵ میلی‌گرم گلی بن کلامید (D/G 5) و دیابتی دریافت‌کننده دوز ۱۰ میلی‌گرم گلی بن کلامید (D/G 10) داده‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند. \* مقایسه با گروه شام:  $P<0/001$  ++ مقایسه با گروه دیابتیک:  $P<0/001$

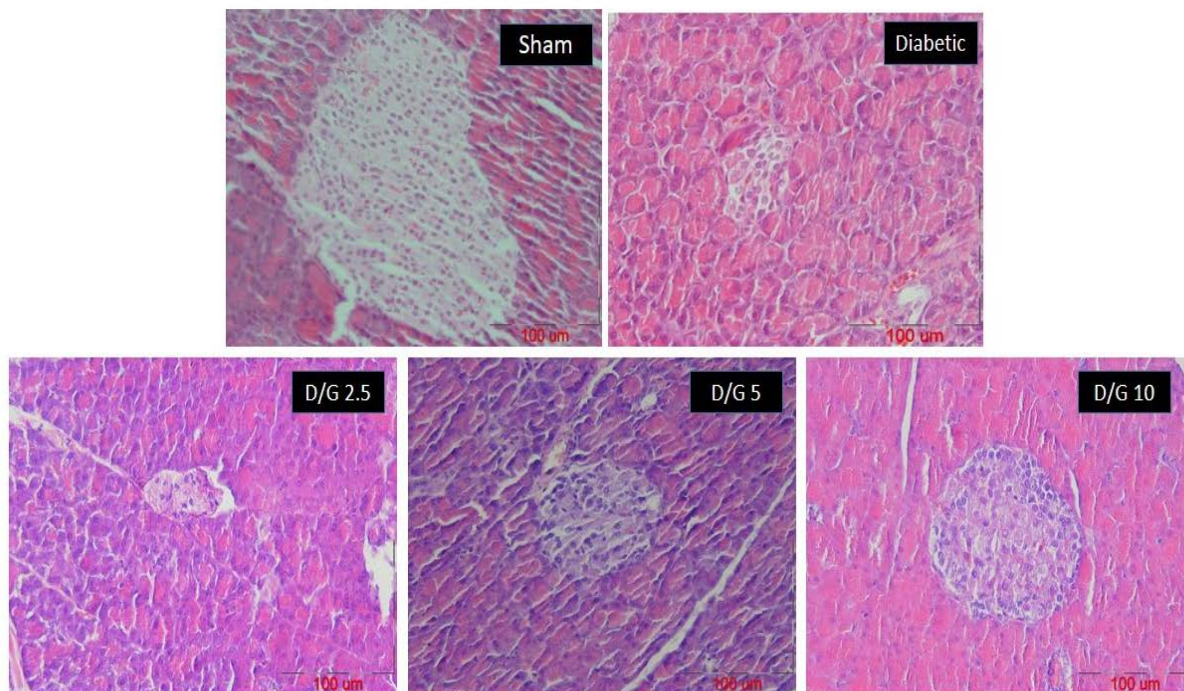
داده است ( $P=0/00$ ). اگرچه تمام گروه‌های تجربی نسبت به گروه دیابتیک افزایش در حجم جزایر را نشان دادند؛ اما هیچ‌کدام از این افزایش‌ها معنادار نبودند ( $P>0/05$ ) (نمودار ۳ و شکل ۱).

**نتایج حاصل از بررسی حجم جزایر لانگرهانس رت‌ها در گروه‌های مختلف**

مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مختلف نشان داد که دیابت، حجم جزایر لانگرهانس را به صورت معناداری کاهش



**نمودار ۳:** حجم جزایر لانگرهانس رت‌ها به هنگام پایان مداخلات در گروه‌های شام کنترل (Sham)، دیابتی (Diabetic)، دیابتی دریافت‌کننده دوز ۲/۵ گلی‌بن‌کلامید (D/G 2.5)، دیابتی دریافت‌کننده دوز ۵ گلی‌بن‌کلامید (D/G 5) و دیابتی دریافت‌کننده دوز ۱۰ گلی‌بن‌کلامید (D/G 10) \* داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند. \* مقایسه با گروه شام:  $P<0/0001$  \*\*



**شکل ۱:** جزایر لانگرهانس پانکراس رت گروه‌های مختلف با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین اتوزین و بزرگ‌نمایی ۴۰

## بحث

دیابت یک بیماری پیچیده غدد درون‌ریز است که به دنبال تخریب سلول‌های بتای پانکراس (دیابت نوع یک) و یا عدم پاسخ به انسولین و اختلال در عملکرد سلول‌های بتا (دیابت نوع دو) ایجاد می‌شود (۱۱). به‌طور کلی، درمان دیابت بر تنظیم متابولیسم گلوکز، لیپید و یا هر دو متمرکز می‌باشد (۱۲). با توجه به هزینه بالای معالجات پزشکی، دیابت به‌عنوان یک مسأله اقتصادی و مشکل عمده در بهداشت عمومی در نظر گرفته می‌شود. دیابت نوع دو، یک مشکل هشداردهنده در ارتباط با بهداشت عمومی است؛ زیرا باعث ایجاد بیماری‌های مزمن و متابولیکی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون بالا و چاقی می‌شود (۱۳). با توجه به روش ذکرشده در پژوهش Capasso، در این مطالعه برای القای دیابت از استرپتوزوتوسین به همراه رژیم پرچربی استفاده شد (۱۴).

گلی بن کلامید از داروهای نسل دوم سولفونیل اوره بوده و از عوامل ایجاد هایپوگلیسمی خوراکی می‌باشد. استفاده بالینی از این دارو از دهه ۱۹۶۰ آغاز شده و به‌طور گسترده‌ای در دیابت نوع دو مورد استفاده قرار گرفته است (۱۵). کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP (KATP) به شدت در عضلات، سلول‌های بتای پانکراس و مغز تقسیم می‌شوند. مکانیزم عملکرد گلی بن کلامید در درمان دیابت به دلیل مهار KATP در سلول‌های بتای پانکراس است که منجر به دیپولاریزاسیون غشای پلاسمایی سلول بتا و فعال‌سازی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود. کلسیم باعث آزادسازی انسولین از سلول‌های بتا می‌شود (۱۶، ۱۷). علاوه بر این، گلی بن کلامید دارای اثرات مشابه با انسولین بر متابولیسم گلوکز است. از سوی دیگر، این دارو سبب کاهش ساخت گلوکز و گلیکوژنولیز در سلول‌های بدن می‌شود و پس از آن سطح

گلوکز خون را کاهش می‌دهد (۱۸). علاوه بر اثرات هایپوگلیسمی، اخیراً نشان داده شده است که گلی بن کلامید در تنظیم التهاب نیز شرکت می‌کند (۱۹). در مطالعه حاضر همانند مطالعات قبلی، به دنبال تجویز گلی بن کلامید، قند خون در رت‌های دیابتی کاهش یافت که این کاهش به دلیل کاهش ساخت گلوکز و گلیکوژنولیز در سلول‌ها می‌باشد (۲۰). اشرفی هلان و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش نمودند که دیابت تعداد جزایر لانگرهانس را کاهش می‌دهد و باعث می‌شود که جزایر باقی‌مانده کوچک، نامنظم و دچار آتروفی بشوند و میزان سلول‌های بتا در هریک از جزایر کاهش می‌یابد (۲۱). بررسی‌های بافتی مطالعه حاضر نیز نشان دادند که دیابت باعث کاهش معنادار حجم جزایر لانگرهانس در واحد سطح می‌گردد. در مطالعه Erejuwa گزارش شده است که داروی گلی بن کلامید می‌تواند با بازسازی نسبی و افزایش حجم جزایر موجب بهبود جزایر لانگرهانس در رت‌های دیابتی گردد (۲۲). نتایج مربوط به اندازه‌گیری این سه پارامتر در گروه‌های دریافت‌کننده گلی بن کلامید در مطالعه حاضر بیان‌کننده این موضوع است که به دنبال درمان با گلی بن کلامید، حجم جزایر لانگرهانس افزایش یافته و کاهش حجم ناشی از القای دیابت جبران می‌شود.

## نتیجه‌گیری

به دنبال درمان دیابت با داروی گلی بن کلامید، قند خون رت‌های دیابتی کاهش یافت و حجم جزایر لانگرهانس افزایش پیدا کرد که این تغییرات در دوزهای ۵ و ۱۰ مناسب بود و مشخص شد که با افزایش دوز، تغییری در میزان اثرگذاری داروی گلی بن کلامید ایجاد نمی‌شود. به‌منظور دستیابی به اطلاعات دقیق‌تر و کامل‌تر در ارتباط با اثرات درمانی داروی گلی بن کلامید، انجام آزمایش‌هایی

در سطح مولکولی پیشنهاد می‌شود.

آسیب به حیوانات وارد گردد.

## حمایت مالی

این مطالعه بدون حمایت مالی انجام شده است.

## تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی با یکدیگر ندارند.

## ملاحظات اخلاقی

با توجه به اینکه در این مطالعه از حیوانات آزمایشگاهی استفاده شده است، سعی بر آن بود تا تمامی اصول اخلاقی در این رابطه مورد توجه قرار گیرد تا کمترین میزان درد و

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در انجام این پژوهش نویسندگان را یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

## References

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
- Ostergaard L, Mogensen UM, Bundgaard JS, Dahl A, Wang A, Torp-Pedersen C, et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2019; 278:280-4.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018; 379(7): 633-44.
- Eileen Dolan M. Inhibition of DNA repair as a means of increasing the antitumor activity of DNA reactive agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 1997; 26(2-3):105-18.
- Vivek K. Streptozotocin: an experimental tool in diabetes and alzheimer's disease (A-Review). *Int J Pharma Res Dev*. 2010; 2(1):1-7.
- Rakeiten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin. *Cancer Chemother Rep*. 1963; 29:91-8.
- Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol Rev*. 1970; 22(4):485-518.
- Jin R, Jin Z, Cai H. Influence of electroacupuncture plus jasminoidia intervention on expression of OX-42 and nuclear factor-kappa B in hippocampus and amygdale in cerebral ischemia plus diabetes rats. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2014; 39(4):305-12.
- Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:307285.
- Groop L, Groop PH, Stenman S, Saloranta C, Tötterman KJ, Fyhrquist F, et al. Comparison of pharmacokinetics, metabolic effects and mechanisms of action of glyburide and glipizide during long-term treatment. *Diabetes Care*. 1987; 10(6):671-8.
- Meier J, Gallwitz B, Schmidt W, Mügge A, Nauck M. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart*. 2004; 90(1):9-12.
- Zhang BB, Moller DE. New approaches in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Chem Biol*. 2000; 4(4):461-7.
- Chatterjee S, Riewpaiboon A, Piyathakit P, Riewpaiboon W, Boupajit K, Panpuwong N, et al. Cost of diabetes and its complications in Thailand: a complete picture of economic burden. *Health Soc Care Community*. 2011; 19(3):289-98.
- Autore G, Capasso F, De Fusco R, Fasulo M, Lembo M, Mascolo N, et al. Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium* (L.). *Pharmacol Res Commun*. 1984; 16(1):21-9.
- Marble A. Glibenclamide, a new sulphonylurea: whither oral hypoglycaemic agents? *Drugs*. 1971; 1(2):109-15.
- Ashcroft F. KATP channels and insulin secretion: a key role in health and disease. *Biochem Soc Trans*. 2006; 34(Pt 2):243-6.
- Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature*. 2006; 440(7083):470-6.
- Mirbadalzadeh R, Shirdel Z. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Cornus mas* extract in diabetic rats compared with glibenclamide. *Elixir (Hormo & Signal)*. 2012; 47:8969-72.
- Simard JM, Woo SK, Schwartzbauer GT, Gerzanich

- V. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(9):1699-717.
20. Sarkarizi HK, Sazegar G, Rajabzadeh A. Effect of hydro-alcoholic teucrium polium L. extract and glibenclamide administration on blood glucose and lipid profile levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Res.* 2015; 1(2):38-45.
21. Ashrafihelan J, Yazdanparast R, Esmaeili M, Nowrozi M. A pathologic study on changes of pancreas, liver and kidney due to Teucrium polium extract in streptozotocin induced-diabetic rats. *Pharm Sci.* 2010; 16(1):11-20.
22. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS, Sirajudeen KN, Salleh MS, Gurtu S. Glibenclamide or metformin combined with honey improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Biol Sci.* 2011; 7(2):244.





## Original Article

# Effect of Different Doses of Glibenclamide on Blood Glucose and Pancreatic Islet Volume in Diabetic Rats

Babak Ebrahimi<sup>1</sup>, Mohadese Estaji<sup>2</sup>, Aliakbar Rajabzadeh<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> MSc, Department of Anatomical Sciences and Cell Biology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> MSc, Department of Medical Physics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences and Cell Biology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 21 January 2019

Accepted: 25 February 2019

---

---

## Abstract

**Introduction:** Diabetes decreases the quality of life and can impair the function of several organs, including eyes, kidneys, and heart. Glibenclamide is a second-line drug for the management of diabetes. The purpose of this study was to determine the effect of different doses of glibenclamide on blood glucose and islet volume in an animal model.

**Materials and Methods:** This experimental study was conducted on 30 adult Wistar rats. The animals were randomly divided into 5 groups of sham control, diabetic control, 2.5 mg/kg glibenclamide, 5 mg/kg glibenclamide, and 10 mg/kg glibenclamide. Diabetes was induced by the intraperitoneal injection of 35 mg/kg streptozotocin with a high-fat diet. The data were analyzed in SPSS software (version 17) using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test. P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Except for the glibenclamide group receiving 2.5 mg/kg, other experimental groups showed a significant decrease in blood glucose level as compared to the diabetic control group ( $P=0.00$ ). Comparison of data among different groups showed that diabetes significantly reduced the islet volume ( $P=0.00$ ). Although all experimental groups showed an increase in the islet volume as compared to the diabetic control group, none of these increases were significant ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** As the findings indicated, the treatment of diabetic rats with glibenclamide resulted in the significant reduction of blood glucose level and elevation of the islet volume. These changes were appropriate at the doses of 5 and 10 mg/kg. Furthermore, the results revealed that with an increase in the dose of glibenclamide, no changes occurred in the extent of glibenclamide effect.

**Keywords:** Diabetes, Glibenclamide, Pancreas, Rat

---

---