

## مقارنة بين عقار الميتفورمين وبيتيد الفراكمنت 176-191 كعامل مخفض للسمنة وقياس بعض المتغيرات الكيموحيوية في ذكور الجرذان البيض

زينة محمود خليل السامرائي\*، نها علي هادي السامرائي  
قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة سامراء، العراق



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

<https://doi.org/10.54153/sjpas.2026.v8i2.1295>

### الخلاصة:

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير كل من الميتفورمين والفراكمنت 176-191 على الفئران البيضاء بعد استحداث السمنة لديها على مدار 35 يوماً بنظام غذائي عالي الدهون. بعد التأكد من زيادة الوزن المطلوبة، تم التجريب بالميتفورمين بجرعات 500 و750 ملغم/كغم، بينما حُكمت الفئران بـ"الفراكمنت" بجرعات 60 و80 ميكروغرام/كغم لمدة 28 يوماً. أظهرت النتائج الأولية أن كلا العلاجين أحدثا انخفاضاً كبيراً في وزن الجسم مقارنة بمجموعات السيطرة. بالإضافة إلى ذلك، شملت الدراسة تقييم تأثير الجرعات المختلفة على مستويات الدهون في مصل الدم؛ حيث لم يظهر الميتفورمين فروقاً واضحة في الكوليسترول الكلي، بينما خفض "الفراكمنت" الكوليسترول الكلي، ونجح كلا العقارين في خفض مستويات الدهون الثلاثية (TG)، بينما انخفض تركيز الكوليسترول عالي الكثافة (HDL-C) في جميع المجموعات المعالجة. أما بخصوص إنزيمات الكبد، فقد أظهرت مجموعة الميتفورمين ذات الجرعة العالية (750 ملغم/كغم) انخفاضاً ملحوظاً في إنزيم ALT، في حين لم يظهر "الفراكمنت" تغييراً كبيراً. لم تسجل فروقات معنوية في مستويات إنزيم AST بين المجموعات، مما يشير إلى أن كلا العقارين آمنان على الكبد.

### معلومات البحث:

تاريخ الاستلام: 2025/06/18

تاريخ التعديل: 2025/07/25

تاريخ القبول: 2025/08/01

تاريخ النشر: 2026/06/30

### الكلمات المفتاحية:

السمنة، الميتفورمين، الفراكمنت، الوزن، الدهون،  
وخصائص الكبد

### معلومات المؤلف

الابمیل: [eduhm230020@uosamarra.edu.iq](mailto:eduhm230020@uosamarra.edu.iq)

الموبايل: 07723098774

### المقدمة:

تعد ظاهرة انتشار السمنة في الارتفاع على مستوى العالم بمعدلات مثيرة للقلق، مع ما يترتب على ذلك من آثار صحية واقتصادية سلبية، وقد صنفها منظمة الصحة العالمية كجائحة عالمية وباءاً عالمياً [1]. السمنة مرض مزمن ومعقد ومتعدد العوامل، يؤثر بشكل كبير على الصحة ونوعية الحياة والوفيات، لقد بحثت الدراسات العلمية ووثقت العلاقة المعقدة بين السمنة وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض الأخرى، حيث إن الأشخاص المصابين بالسمنة هم أكثر عرضة للإصابة بالرجفان الأذيني، واضطراب دهون الدم، والسكري، وأمراض الشرايين التاجية، من بين أمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى، بالإضافة إلى ذلك، تعد السمنة عامل خطر رئيسي للإصابة بارتفاع ضغط الدم، وفشل القلب، وأمراض القلب التصلبية، مما يؤثر على جوانب مختلفة تتعلق بآلياتها الأساسية، وتشخيصها، وتأثيراتها السريرية [2].

تعد الأساليب المتعلقة بنمط الحياة والسلوك عوامل أساسية للسيطرة على السمنة؛ ومع ذلك، عند استخدامها بمفردها، فإنها توفر استجابة كبيرة ودائمة لدى أقلية من الناس، لذا تم اللجوء إلى تطوير العقاقير الدوائية التي تقترب من فعالية فقدان الوزن للتدخلات الجراحية، ومع ذلك، فإن جميع أساليب علاج السمنة لم يتم الاستفادة منها بشكل كبير [3].

تختلف طرق علاج السمنة بين التدخلات الجراحية، تغيير نمط الحياة (مثل اتباع الحميات الغذائية وممارسة التمارين الرياضية)، والعلاج الدوائي، وتعتبر العقاقير الدوائية من الخيارات التي يمكن استخدامها للأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة أو اللذين

لا تنجح معهم التدابير الأخرى المتمثلة بالحمية الغذائية وغيرها، تهدف هذه الأدوية إلى تقليل الوزن عبر آليات مختلفة مثل تقليل الشهية، زيادة معدل الأيض، أو تقليل امتصاص الدهون في الجهاز الهضمي [4].

ويعد عقار الميتفورمين أو مايسمى dimethyl bighanide والمأخوذ فمويا من العقاقير المستخدمة لخفض الجلوكوز في الدم لدى مرضى السكري من النوع الثاني وخاصة يستخدم في علاج اضطرابات التمثيل الغذائي [5]، إذ يعمل الميتفورمين على تقليل معظم المضاعفات التي يسببها مرض السكري عن طريق خفض مستوى الجلوكوز في الدم وكما يزيد من حساسية الأنسولين ويقلل إنتاج السكر في الكبد ويثبط امتصاص السكر في الأمعاء فضلاً عن ذلك يستخدم العقار في معالجة الاضطرابات الأيضية المرتبطة مع امراض نقص المناعة ( الإيدز) و تنظيم عملية الإباضة لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض [6].

أظهرت دراسات على الحيوانات أن الميتفورمين يمكن أن يؤخر الشيخوخة ويطيل العمر الصحي في نماذج حيوانية مثل الفئران. وقد لوحظ أن الميتفورمين يحاكي بعض فوائد تقييد السرعات الحرارية، مثل تحسين الأداء البدني، وزيادة حساسية الأنسولين، وتقليل مستويات الكوليسترول الضار (LDL) دون تقليل تناول السرعات الحرارية. كما يزيد الميتفورمين من نشاط كيناز البروتين المنشط ب AMP (AMPK) ويزيد من الحماية المضادة للأكسدة، مما يؤدي إلى تقليل تراكم الأضرار التأكسدية والالتهاب المزمن [7].

هناك اهتمام متزايد بإعادة استخدام الميتفورمين كعامل مساعد محتمل في علاج السرطان، أظهرت الدراسات قبل السريرية على نماذج حيوانية لسرطان الثدي تأثيرات متفاوتة، حيث أظهرت بعض الدراسات تأثيراً مفيداً على نتائج الورم، بينما لم تظهر أخرى فوائد واضحة، ومع ذلك، تشير البيانات الحالية إلى أن وجود ناقلات الميتفورمين يزيد من قدرته على دخول الخلايا السرطانية وله تأثيرات مضادة للكتلة، كما أظهر الميتفورمين تأثيرات مضادة للورم في نماذج حيوانية لسرطان الكبد (HCC) [8].

ببتيد الفراكتانت 176-191 هو قطعة قصيرة من البروتين المعروف باسم هرمون النمو البشري الفراكتانت يمتد من الأحماض الأمينية 176 إلى 191 في، (Human Growth Hormone - hGH) تسلسل هرمون النمو البشري، يعتبر هذا الببتيد جزءاً من هرمون النمو ولكن له خصائص مميزة تختلف عن وظيفة هرمون النمو الكامل، مما يجعله موضوعاً لعدة دراسات في مجالات الطب والرياضة [9].

من الخصائص البيولوجية والفوائد يُعتقد أن ببتيدي الفراكتانت 176-191 يمتلك خصائص مشابهة لخصائص هرمون النمو البشري من حيث تعزيز حرق الدهون وتحفيز نمو العضلات، دون التأثير على زيادة مستويات الأنسولين في الدم، ولهذا السبب يثير هذا الببتيد اهتماماً كبيراً في مجالات فقدان الوزن وبناء العضلات ويُعتقد أن له تأثيرات تحفيزية على حرق الدهون بسبب قدرته على تعديل توازن الأحماض الدهنية في الجسم [10, 11]. أظهرت بعض الدراسات أن هذا الببتيد يمكن أن يساعد في تقليل الدهون في الجسم بشكل أكثر فعالية مقارنة بهرمون النمو الكامل على الرغم من أن هناك حاجة للمزيد من الأبحاث لتأكيد فوائده تماماً، إلا أن النتائج الأولية تشير إلى إمكانية استخدامه في برامج تحسين الأداء الرياضي وفقدان الوزن [12]. على الرغم من أهمية الأدوية في علاج السمنة، إلا أنها لا تُعتبر بديلاً عن التغييرات في نمط الحياة، مثل التغذية السليمة والنشاط البدني كما يجب أن يتم استخدامها تحت إشراف طبي دقيق لتجنب الآثار الجانبية [13].

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثير العلاجي المقارن لكل من عقار الميتفورمين وببتيدي الفراكتانت 176-191 كمخفضين للسمنة المستحدثة تجريبياً في ذكور الجرذان البيض من خلال نظام غذائي عالي الدهون وشمل هذا التقييم تحليل تأثير كل من العقارين على وزن الجسم بعد التجريب وقياس التغيرات في بعض المعايير الكيموحيوية المرتبطة بتمثيل الدهون ورصد تأثير العقارين على وظائف الكبد

#### المواد وطرق العمل

استعملت في الدراسة الحالية العدد الجاهزة المجهزة من شركة Bio systems الاسبانية وشركة Bio labo الفرنسية وباستخدام جهاز Mindray.

ت	العدة الجاهزة	الشركة	المنشأ
.1	عدة قياس GPT	Bio Systems	اسباني
.2	عدة قياس GOT	Bio Systems	اسباني
.3	+عدة قياس Cho	Bio Systems	اسباني
.4	عدة قياس HDL	Bio Systems	اسباني
.5	عدة قياس Tri	Bio labo	فرنسي
.6	عدة قياس ALK	Bio labo	فرنسي

استخدم في هذه الدراسة ثلاثون حيواناً من ذكور الجرذان البالغة، تراوحت أوزانها بين (200 – 250) غم بعمر 4 الى 6 اسابيع، تم وضع الحيوانات في أقفاص بلاستيكية مشبكة مغطاة بأغطية بلاستيكية ذات ابعاد (60×45×30) سم. فرشت ارضية الأقفاص بنشارة الخشب وروعي جانب النظافة للأقفاص إذ استبدلت الأرضية (3-4) مرات بالأسبوع وضعت الأقفاص في مكان ذي درجة حرارة تتراوح بين (20-28) م° وبظروف تهوية جيدة، عرضت الحيوانات إلى فترة إضاءة مقدارها 12 ساعة إضاءة مقابل 12 ساعة ظلام وأعطيت الحيوانات الماء والعليقة القياسية المزودة من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية بشكل حر لمدة اسبوعين.

استحدثت فرط دهون الدم بالجرذان قيد التجربة إضافة كولسترول 5 غم لكل كيلو غرام عليقة وإضافة 2.5 غم من ملح الطعام لكل كيلو عليقة لزيادة شهية الطعام تجاه الغذاء الدهني لمدة 3 أسابيع في جميع المجاميع قيد الدراسة عدا السيطرة [14].

حضرت تراكيز مختلفة من عقار الميتافورمين اعتماداً على محتواها من العقار، وجرعت عقار الميتافورمين فموياً بجرعة (500mg,750mg).

جهزت تراكيز مختلفة من عقار الفراكمنت اعتماداً على محتواها من العقار، وحقن عقار الفراكمنت بجرعة (60 µg/kg,80 µg/kg).

بعد مرور 12 ساعة على آخر جرعة جوعت الحيوانات، ثم جُمعت نماذج الدم من الحيوانات عن طريق الطعنة القلبية وهي طريقة تم اعتمادها لغرض سحب (5سم<sup>3</sup>) من الدم بواسطة محقنة طبية تستعمل لمرة واحدة، فرغ الدم في انابيب اختبار زجاجية تستعمل لمرة واحدة وخالية من مانع التخثر (Gel Tube)، تركت لمدة 10 دقائق ثم فصلت بسرعة 3500 دورة/دقيقة لغرض الحصول على مصل الدم، اذ قسم الى 10 أجزاء في انابيب صغيرة Eppendorf Tube ثم حفظت الانابيب عند درجة -20 م° لحين اجراء الفحوصات الكيموحيوية قيد الدراسة.

## النتائج والمناقشة

### الوزن

أدت عملية استحداث السمنة في التجربة الأولى لمدة 35 يوم (إضافة كولسترول 5 غم لكل كيلو غرام عليقة مع إضافة 2.5 غرام ملح الطعام لكل كيلو غرام عليقة) الى زيادة معدل وزن الجسم لمجاميع الحيوانات مقارنة بمجموعة السيطرة الأولى التي أعطيت العليقة العادية والماء فقط طيلة مدة التجربة (C1) ومجموعة السيطرة الثانية التي أعطيت العليقة الثانية (المستحدث بها السمنة) طيلة مدة التجربة (C2).

بعد الحصول على الوزن المطلوب تم تجريب المجاميع G1 وG2 بالتزامن مع إعطاؤها الغذاء لمدة (28) يوم بعقار الميتافورمين بجرعة 500 ملغم \ كغم وجرعة 750 ملغم \ كغم على التوالي، فقد بينت النتائج وجود فرق معنوي ( $P < 0.05$ ) في معدل وزن الجسم لمجاميع G1 وG2 مقارنة بالسيطرة الأولى والثانية حيث لوحظ انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في معدل وزن الجسم في المعاملة G2 مقارنة بالمعاملة G1.

اما المجاميع G3 وG4 بالتزامن مع إعطاؤها الغذاء لمدة (28) يوم تم حقنها بعقار الفراكمنت بجرعة 60 ميكروغرام/كغم وجرعة 80 ميكروغرام/كغم على التوالي، فقد بينت النتائج وجود فرق معنوي ( $P < 0.05$ ) في معدل وزن الجسم لمجاميع G3 وG4

G4 مقارنة بالسيطرة الاولى والثانية حيث لوحظ انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في معدل وزن الجسم في المعاملة G4 مقارنة بالمعاملة G3.

المقارنة بين المجاميع لكل أسبوع:  
قبل التجريب:

الجدول 1: يبين المقارنة بين المجاميع قبل التجريب

Week	Mean $\pm$ SD					
	قبل التجريب (قبل الاستحداث)	الأسبوع 1	الأسبوع 2	الأسبوع 3	الأسبوع 4	الأسبوع 5
C1	253.00 $\pm$ 5.70 1ab	253.00 $\pm$ 5.7 01c	277.00 $\pm$ 10.95 4d	309.00 $\pm$ 10.2 47c	336.00 $\pm$ 11.93 7c	350.00 $\pm$ 13.693c
C2	257.00 $\pm$ 4.47 2a	293.00 $\pm$ 2.7 39a	319.00 $\pm$ 12.4 50a	366.00 $\pm$ 11.9 37a	388.00 $\pm$ 11.51 1a	395.00 $\pm$ 14.577a
G1	253.00 $\pm$ 8.36 7ab	290.00 $\pm$ 6.1 24a	327.00 $\pm$ 14.4 05a	368.00 $\pm$ 12.5 50a	389.00 $\pm$ 11.40 2a	391.00 $\pm$ 6.519a
G2	255.00 $\pm$ 7.07 1ab	281.00 $\pm$ 5.4 77b	305.00 $\pm$ 7.07 1b	345.00 $\pm$ 13.6 93b	367.00 $\pm$ 17.17 6b	384.00 $\pm$ 10.247a b
G3	256.00 $\pm$ 4.18 3a	283.00 $\pm$ 4.4 72b	325.00 $\pm$ 7.07 1a	366.00 $\pm$ 10.2 47a	383.00 $\pm$ 12.55 0a	390.00 $\pm$ 7.906a
G4	247.00 $\pm$ 4.47 2b	256.00 $\pm$ 4.1 83c	290.00 $\pm$ 6.12 4c	337.00 $\pm$ 7.58 3b	366.00 $\pm$ 8.216 b	376.00 $\pm$ 4.183b

• الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية عند  $p \leq 0.05$ .

• الحروف المتشابهة تعني عدم وجود فروق معنوية عند  $p > 0.05$ .

بعد التجريب

**الجدول 1: يبين المقارنة بين المجموع بعد التجريب**

Week	Mean ± SD			
	الأسبوع 1	الأسبوع 2	الأسبوع 3	الأسبوع 4
C1	323.00±27.295c	322.00±24.900b	328.00±19.558a	312.00±11.511b
C2	364.00±13.416a	360.00±27.613a	346.00±14.748a	358.00±19.235a
G1	331.00±10.840bc	273.00±27.523d	268.00±18.235cd	228.00±21.095d
G2	325.00±13.693c	287.00±15.248cd	257.00±24.393d	235.00±11.726d
G3	360.00±7.071a	329.00±16.355b	292.00±26.599b	271.00±25.836c
G4	349.00±15.572ab	313.00±11.511b	300.00±9.354b	234.00±10.840d

المقارنة لكل مجموعة حسب الأسابيع:  
قبل التجريب:

**الجدول 3: يبين المقارنة بين المجموع قبل التجريب**

Groups	Mean ± SD			
	G1	G2	G3	G4
قبل التجريب (قبل الاستحداث)	253.00±8.367e	255.00±7.071f	256.00±4.183e	247.00±4.472f
الأسبوع 1	290.00±6.124d	281.00±5.477e	283.00±4.472d	256.00±4.183e
الأسبوع 2	327.00±14.405c	305.00±7.071d	325.00±7.071c	290.00±6.124d
الأسبوع 3	368.00±12.550b	345.00±13.693c	366.00±10.247b	337.00±7.583c
الأسبوع 4	389.00±11.402a	367.00±17.176b	383.00±12.550a	366.00±8.216b
الأسبوع 5	391.00±6.519a	384.00±10.247a	390.00±7.906a	376.00±4.183a

بعد التجريب:

الجدول 4: يبين المقارنة بين المجموع بعد التجريع

Groups	Mean ± SD			
	G1	G2	G3	G4
الأسبوع 1	331.00±10.840a	325.00±13.693a	360.00±7.071a	349.00±15.572a
الأسبوع 2	273.00±27.523b	287.00±15.248b	329.00±16.355b	313.00±11.511b
الأسبوع 3	268.00±18.235b	257.00±24.393c	292.00±26.599c	300.00±9.354b
الأسبوع 4	228.00±21.095c	235.00±11.726c	271.00±25.836c	234.00±10.840c

• الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

• الحروف المختلفة في العمود الواحد تشير الى وجود فروق معنوية ( $P < 0.05$ ) بين المجموع

• \*الحروف المتشابهة في العمود الواحد تشير الى عدم وجود فروقات معنوية ( $P > 0.05$ ) بين المجموع

• الحروف المختلفة في الصف الواحد تشير الى وجود فروق معنوية ( $P < 0.05$ ) بين المجموع

C1: (المعاملة الاولى) والتي استمر اعطائها العليقة العادية خلال ولمدة 63 يوماً.

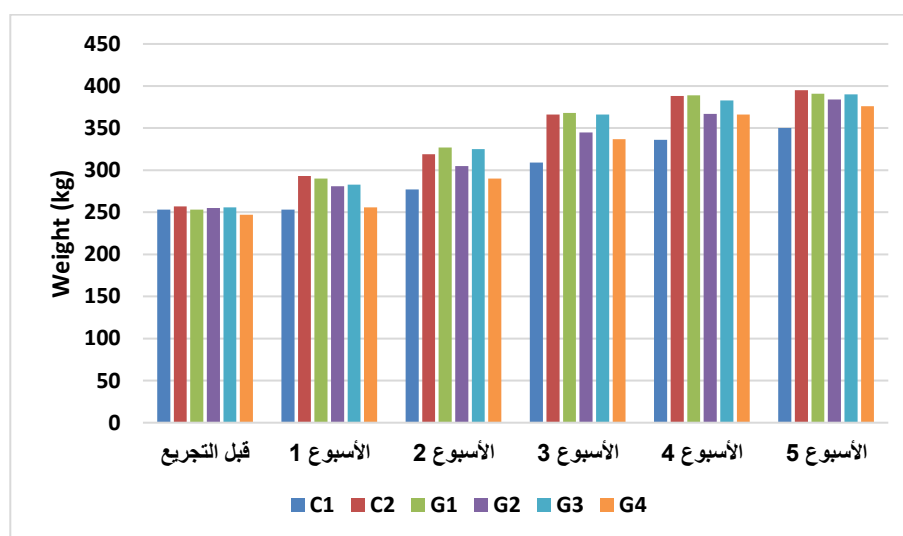
C2: (المعاملة الثانية) والتي استمر اعطائها العليقة العالية الدهون.

G1: (المعاملة الثالثة) تمثل السيطرة الموجبة والتي استمر اعطائها غذاءً مع تجريعها بعقار المتفورمين بجرعة 500 ملغم/كغم ولمدة 28 يوماً.

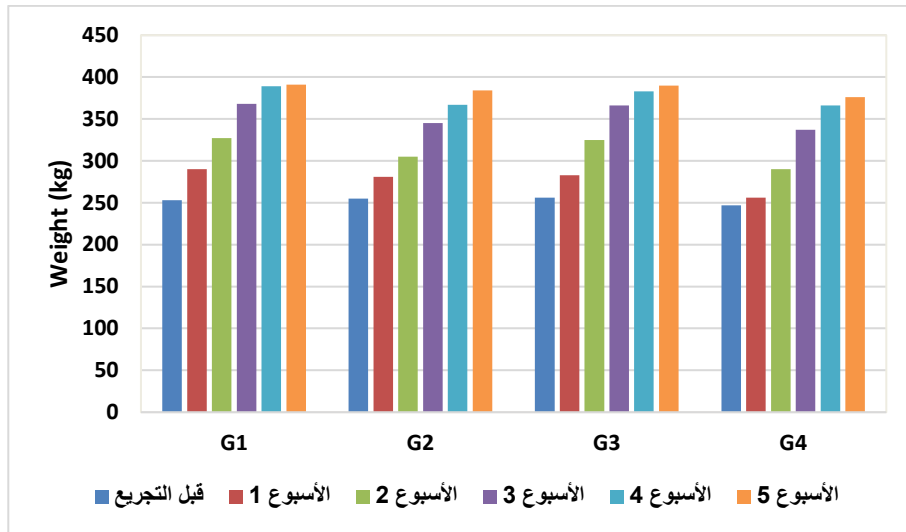
G2: (المعاملة الرابعة) تمثل السيطرة الموجبة والتي استمر اعطائها غذاءً مع تجريعها بعقار المتفورمين بجرعة 750 ملغم/كغم ولمدة 28 يوماً.

G3: (المعاملة الخامسة) والتي استمر اعطائها غذاءً مع حقنها بعقار الفراكمنت بجرعة و60 ميكروغرام/كغم ولمدة 28 يوماً.

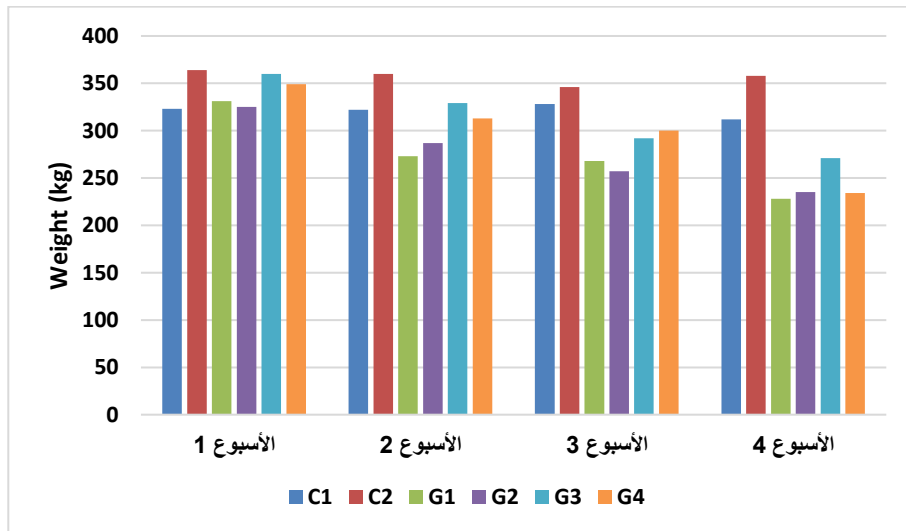
G4: (المعاملة السادسة) والتي استمر اعطائها غذاءً مع حقنها بعقار الفراكمنت بجرعة و80 ميكروغرام/كغم ولمدة 28 يوماً.



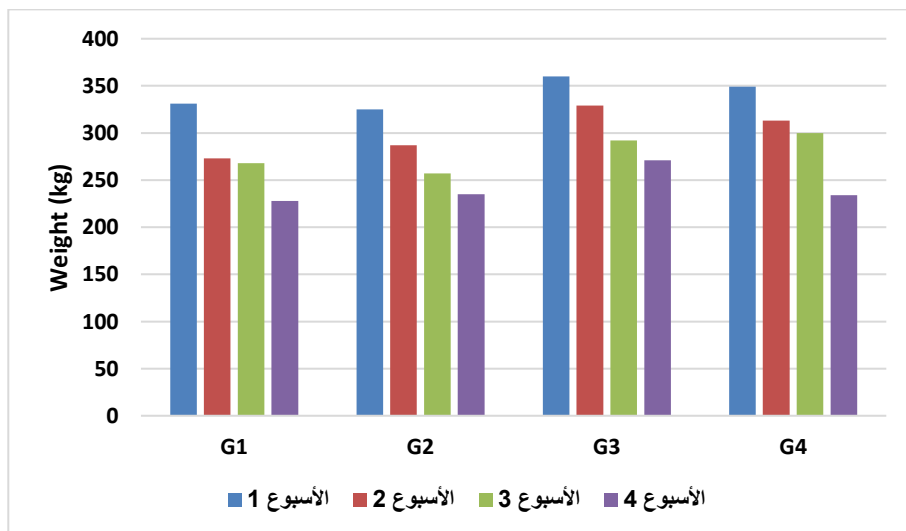
الشكل 1: قبل التجريع.



الشكل 2: قبل التجريع.



الشكل 3: بعد التجريع.



الشكل 4: بعد التجريع.

قد تم الإبلاغ عن أن الميتفورمين يغير من استقلاب الدهون. ومع ذلك، لا تزال الآليات الجزيئية الكامنة وراء تأثيره على التمثيل الغذائي للدهون مفهومة جزئيًا [15].

يعمل الميتفورمين على أنسجة متعددة ويستهدف مسارات مختلفة. فبالإضافة إلى تأثيره الخافض للجلوكوز، تم الإبلاغ عن تأثيراته المفيدة الأخرى، بما في ذلك تأثيراته على القلب والأوعية الدموية والوقاية العصبية [16-18]، وفقدان الوزن لدى المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة [19]، وعلاج التشوهات الأيضية والإنجابية لمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات [20]، وتخفيف تكون الأورام [16, 21] والإجهاد التأكسدي [22, 23]، وتأخير الشيخوخة [24].

تدعم العديد من الدراسات أن الميتفورمين يمكن أن يعزز فقدان الوزن لدى المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة [25-27]. يقلل العلاج بالميتفورمين أثناء الحمل من زيادة الوزن وكتلة الأنسجة الدهنية البيضاء الحشوية. كما أنه يقدم الكثير من التأثيرات المناسبة لتنشيط الآليات الرئيسية للسمنة في الأنسجة الدهنية البيضاء الحشوية مثل التهاب والإجهاد التأكسدي والخلل الوظيفي للأنسجة [28]. وجدت دراسة سابقة أجريت على الحيوانات أن الميتفورمين له تأثير مزدوج على تمايز خلايا T3-L13 قبل الشحمية عن طريق تعزيز أو تثبيط تكوين الخلايا الشحمية، وأن التركيزات المنخفضة من الميتفورمين تحفز تمايز الخلايا T3-L1 قبل الشحمية. وبالمقارنة، فإن التركيزات الأعلى من الميتفورمين تثبط تكوّن الشحوم [29]. عززت مزرعة الخلايا الشحمية في الفئران بتركيزات عالية من الجلوكوز المعدل الأساسي لإفراز الجلسرين وعززت بشكل كبير من عمل تحلل الدهون المحفز إما بواسطة TNF- $\alpha$  أو الأيزوبروترينول. يمنع الميتفورمين تحلل الدهون القاعدي الذي يحفزه ارتفاع الجلوكوز. كما أنه يثبط استجابة تحلل الدهون المعززة للجلوكوز المرتفع للجلوكوز لاستجابة TNF- $\alpha$  أو الأيزوبروترينول، مما يقلل من تركيز الأحماض الدهنية الحرة وبالتالي يحسن حساسية الأنسولين لدى مرضى السمنة وحالات ارتفاع السكر في الدم من النوع الثاني [30].

لتفسير سبب الانخفاض المعنوي الذي أحدثه الفراكتنت 176-191 وهو الجزء المقطع من هرمون النمو المسؤول عن تحلل الدهون في مجاميع G3G4 يأتي من خلال تفسير قدرة الجزيئة الام هرمون النمو (GH) على تحلل الدهون (lipolysis).

التحلل الدهني هو فرع تقويضي لدورة الأحماض الدهنية التي توفر الأحماض الدهنية في أوقات الحاجة الأيضية، الأحماض الدهنية ضرورية كركائز للطاقة ولتخليق معظم الدهون. ومع ذلك، على الرغم من أهميتها الفسيولوجية الأساسية، فإن الإفراط في إمداد الأحماض الدهنية يسبب التسمم الدهني، والذي يمكن أن يعطل سلامة الأغشية، ويغير التوازن الخلوي الحمضي القاعدي ويؤدي إلى توليد الدهون النشطة بيولوجيًا الضارة [31]. وعلاوة على ذلك، فإن التركيزات العالية من الأحماض الدهنية الحرة والدهون الثلاثية في الدورة الدموية التي لوحظت في السمنة والضمور الشحمي lipodystrophy تسبب مقاومة الأنسولين في العضلات الهيكلية وانخفاض تحمل الجلوكوز [32-35]. والأهم من ذلك، من المعروف الآن أن هرمون النمو ينظم توازن أسترة الأحماض الدهنية وتحلل الدهون الثلاثية، وبالتالي يكون له دور مركزي في تنظيم عملية التمثيل الغذائي في الجسم كله وتوازن الجلوكوز [36, 37].

أوضحت الدراسات التي أجريت على البشر والفئران والنماذج الخلوية بعض الآليات الجزيئية لتحلل الدهون الناجم عن هرمون النمو. على سبيل المثال، ثبت أن علاج هرمون النمو في الخلايا الشحمية أو المرضى الذين يعانون من السمنة يزيد من الفسفرة وتنشيط هرمون النمو HSL لتحفيز تحلل الدهون [38, 39]. أثناء فقدان الوزن لدى المرضى الذين يعانون من السمنة، ينظم إعطاء هرمون النمو نشاط هرمون النمو في الأنسجة الدهنية والعضلية [39]. في الخلايا الشحمية في الفئران، يقلل علاج هرمون النمو من مستويات الوحدات الفرعية لمستقبلات ألفا المقترنة ببروتين G المثبطة، مما يؤدي إلى انخفاض الحساسية للعوامل المضادة للتحلل الشحمي [40, 41]. كما أن علاج هرمون النمو للأنسجة الدهنية البشرية يثبط نشاط ليباز البروتين الدهني في الجسم الحي [39] وفي المختبر [42, 43]. ومن المثير للاهتمام، في البالغين الذين يعانون من GHD، شهر واحد من العلاج بهرمون النمو يقلل من تنظيم تعبير الحمض النووي الريبي المرسل لـ CIDEA [44]، وهو بروتين قطرة الدهون الذي يحمي من تحلل الدهون [44, 45]. علاوة على ذلك، يتم كبت تعبير GOS2 في الأنسجة الدهنية أثناء الصيام، حيث يرتفع كل من إفراز هرمون النمو وتحلل الدهون [46]. ولكن من غير الواضح ما إذا كان هذا التأثير يتم بواسطة مباشرة من هرمون النمو [44, 46, 47]. أخيرًا، يقلل استئصال STAT5 أو JAK2 على وجه التحديد في الأنسجة الدهنية للفئران من تحلل الدهون [48-50]. ومع ذلك، فإن هذا التأثير ليس خاصًا بتحلل الدهون الناجم عن هرمون النمو، والآليات الجزيئية المفصلة الكامنة وراء هذا الانخفاض غير معروفة. التأثير الصافي هو أن هرمون النمو يحفز بقوة تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية والأهم من ذلك، تستدعي الدراسات المذكورة أعلاه مزيدًا من التحديد للمسارات الجزيئية الدقيقة وإشارات تحلل الدهون التي يحفزها هرمون النمو [51].

### معدل مستوى الدهون في أمصال دم ذكور الجرذان البيض المحلية قيد الدراسة

تم دراسة تأثير الجرعة المتوسطة والعالية من عقاري الميتفورمين والفراكننت على مستوى الدهون في أمصال دم الجرذان البيض قيد التجربة، إذ تم قياس تأثير العقارين على كل من (الكوليسترول الكلي، الكليسيريدات الثلاثية TG، HDL) بعد 28 يوماً من التجريب، يظهر الجدول (5) متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستوى الدهون في أمصال دم الجرذان البيض قيد التجربة.

الجدول 5: متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستوى الدهون بعد 28 يوماً من التجريب

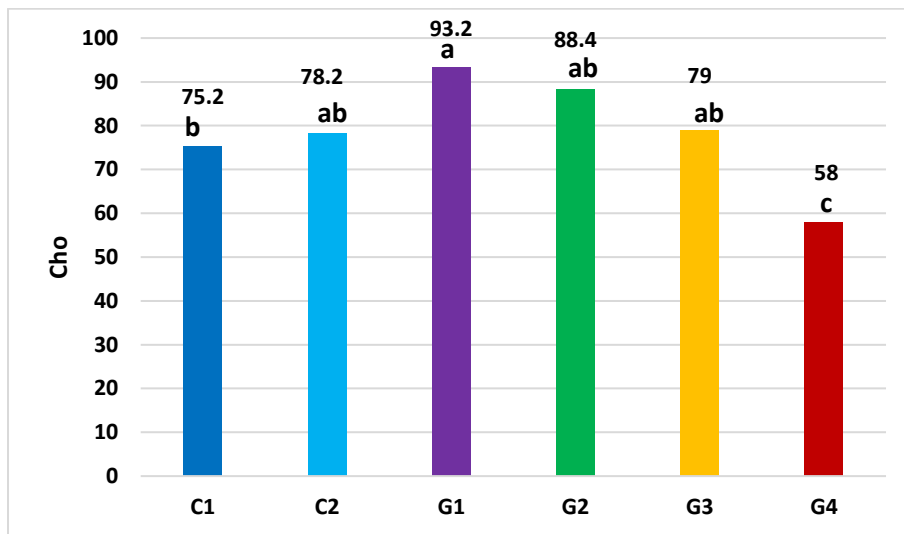
Parameters	Mean $\pm$ SD		
	HDL	Tri	Cho
Groups			
C1	25.60 $\pm$ 4.980a	106.60 $\pm$ 8.649a	75.20 $\pm$ 7.662b
C2	20.40 $\pm$ 9.017ab	57.60 $\pm$ 14.843bc	78.20 $\pm$ 8.758ab
G1	12.80 $\pm$ 5.762b	68.00 $\pm$ 24.536b	93.20 $\pm$ 17.782a
G2	17.60 $\pm$ 5.128ab	62.00 $\pm$ 19.962b	88.40 $\pm$ 6.914ab
G3	14.80 $\pm$ 4.658b	45.80 $\pm$ 13.368bc	79.00 $\pm$ 13.248ab
G4	13.80 $\pm$ 4.764b	37.80 $\pm$ 14.856c	58.00 $\pm$ 7.246c

### مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم

تم قياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل دم ذكور الجرذان البيض المحلية قيد التجربة والمعاملة بعقاري الميتفورمين والفراكننت والمجربة لمدة 28 يوم، وتمت مقارنته بمجموعة السيطرة الأولى والثانية (كعينة ضابطة) وكما في الجدول (5).

يظهر الجدول (5) أنّ متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكوليسترول كان (93.20 $\pm$ 17.782) ملغم/ديسي لتر و (88.40 $\pm$ 6.914) ملغم/ديسي لتر في أمصال دم المجاميع G1، G2 على الترتيب والمعاملة بعقار الميتفورمين، في حين كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكوليسترول (79.00 $\pm$ 13.248) ملغم/ديسي لتر و (58.00 $\pm$ 7.246) ملغم/ديسي لتر في أمصال دم المجاميع G3، G4 على الترتيب والمعاملة بعقار الفراكننت

بينما كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكوليسترول (75.20 $\pm$ 7.662) ملغم/ديسي لتر و (78.20 $\pm$ 8.758) ملغم/ديسي لتر في أمصال دم مجموعة السيطرة الأولى والثانية.



الشكل 5: متوسط مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم بعد 28 يوماً من التجريب

لم تظهر نتائج مستوى الكوليسترول الكلي فروقاً واضحة بين المجموعات حيث ان المجموعة غير المعالجة السيطرة الاولى (C1) والسيطرة الثانية (C2) مع الجرذان المعالجة بالميتفورمين فقد سُجِّل لديها متوسط أعلى نسبياً من مجموعات السيطرة مجموعة الميتفورمين متوسطة الجرعة (G1) وفي مجموعة الجرعة العالية (G2) يدل ذلك على أن المعالجة بالميتفورمين لم تخفض كوليسترول الدم خلال 28 يوماً بشكل ملحوظ، بل لوحظ ارتفاع طفيف في مجموعة الجرعة المتوسطة مقارنة بالسيطرة (وكان هذا الارتفاع ذا دلالة إحصائية حيث تفوقت G1 على C1 عند  $p < 0.05$ ) حيث وجد ان الميتفورمين له تأثيرات غير مباشرة على الكوليسترول، وتحتاج فعاليته إلى ظروف مساعدة مثل تحسين النمط الغذائي أو النشاط البدني وهذا يتوافق مع الدراسات السابقة حيث اظهرت ان العلاج يخفض الدهون بدرجة خفيفة او متواضعة [52] [53]

من جهة اخرى حققت مجموعات الفراكمنت 176-191 انخفاضاً في الكوليسترول الكلي مقارنة بالسيطرة الاولى (C1) والسيطرة الثانية (C2) إذ انخفض المتوسط في مجموعة الجرعة المتوسطة (G3) مشابهاً لمستوى السيطرة وانخفض أكثر في مجموعة الجرعة العالية (G4). هذا الانخفاض في G4 يُعدّ الأكثر وضوحاً بين كل المجموعات، حيث كان مستوى الكوليسترول في مجموعة الفراكمنت عالية الجرعة أقل بنسبة تقارب 23% عن مستواه في مجموعة السيطرة وقد بيّن التحليل الإحصائي أن مجموعة G4 تمتاز بانخفاض معنوي في الكوليسترول الكلي بالمقارنة مع جميع المجموعات الأخرى مما يؤكد التأثير القوي للفراكمنت في تقليل الكوليسترول خلال فترة التجربة والعلاج وهذا يتوافق مع الدراسات السابقة حيث أظهرت أن الفراكمنت يقلل من الدهون الحشوية والكوليسترول بشكل ملحوظ دون التأثير على مستويات الكلوكون. [54] [55]

الميتفورمين يعمل على تنشيط AMPK بروتين كيناز المنشط بواسطة AMP ، مما يساهم في تقليل تخليق الدهون والكوليسترول في الكبد من خلال تثبيط مسار ACC وتقليل تصنيع الأحماض الدهنية وتحسين أكسدة الدهون في الكبد ، لكن تأثيره محدوداً حسب الجرعة ونوع الجسم [56]

AMPK هو إنزيم يعمل كمستشعر رئيسي للطاقة في الخلية. يفعل عندما تنخفض مستويات الطاقة داخل الخلية أي عندما ترتفع نسبة AMP إلى ATP ، مما يشير إلى نقص الطاقة. يعتبر AMPK منظماً محورياً في التوازن الأيضي.

إن AMPK هو اختصار "AMP-Activated Protein Kinase" أيبروتين كيناز المنشط بواسطة AMP ، ويُعدّ من أهم الإنزيمات المنظمة لاستقلاب الطاقة في الخلية

عند انخفاض ATP مثلاً أثناء الجوع أو الصيام أو التمارين يزداد AMP ويرتبط AMP بوحدة تنظيمية في AMPK ثم يفعل الإنزيم بواسطة الفسفرة وهذا يؤدي إلى تفعيل AMPK

يعمل AMPK بعد التفعيل على تغيير سلوك الخلية من تخزين الطاقة إلى إنتاج الطاقة عبر تعزيز المسارات المنتجة للطاقة مثل أكسدة الأحماض الدهنية أو تحلل الكلوكون أو تحلل الدهون

في الميتفورمين ينشط AMPK ، وبهذا يحقق تقليل إنتاج الكلوكون من الكبد وتقليل تصنيع الدهون وزيادة أكسدة الدهون وتحسين حساسية الإنسولين وبالتالي فإن AMPK هو الرابط الجزيئي الأساسي لتأثيرات الميتفورمين المضادة للسمنة والمضادة للسكري والمقللة للكوليسترول والدهون الثلاثية في الكبد.

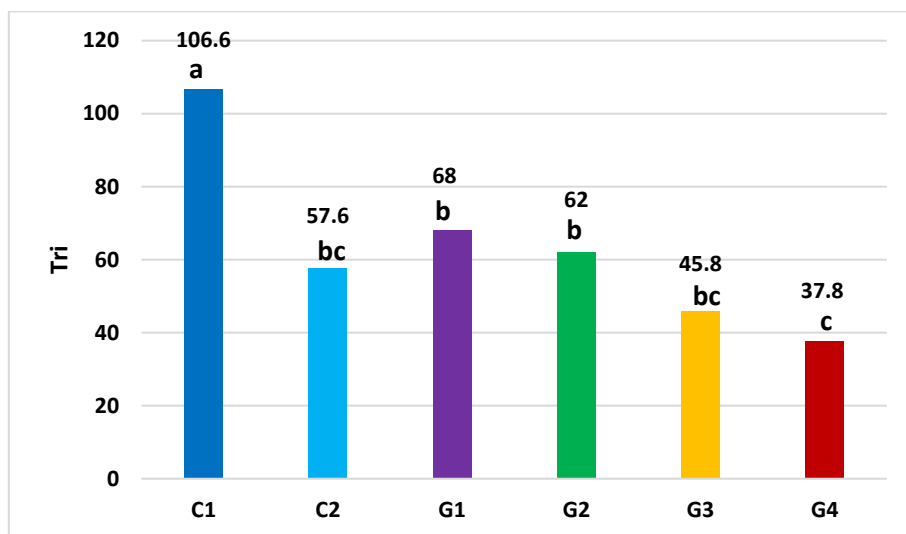
الفراكمنت 176-191 (AOD9604) هو مشتق من هرمون النمو، يُعرف بتحفيزه لعملية تحلل الدهون (Lipolysis) وتقليل إنتاج الدهون (Lipogenesis) ، ما يفسر الانخفاض الملحوظ في الكوليسترول [57]

#### مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم

تم قياس مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل دم ذكور الجرذان البيض المحلية قيد التجربة والمعاملة بعقاري الميتفورمين والفراكمنت والمجرعة لمدة 28 يوماً، وتمت مقارنته بمجموعة السيطرة الأولى والثانية (كعينة ضابطة) وكما في الجدول (5).

يظهر الجدول (5) أنّ متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكليسيريدات الثلاثية كان  $(68.00 \pm 24.536)$  ملغم/ديسي لتر و  $(62.00 \pm 19.962)$  ملغم/ديسي لتر في أمصال دم المجاميع G1، G2 على الترتيب والمعاملة بعقار الميتفورمين، في حين كان

متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكليسيريدات الثلاثية (45.80 $\pm$ 13.368) ملغم/ديسي لتر و (37.80 $\pm$ 14.856) ملغم/ديسي لتر في أمصال دم المجاميع G4، G5 على الترتيب والمعاملة بعقار الفراكمنت بينما كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكليسيريدات الثلاثية (106.60 $\pm$ 8.649) ملغم/ديسي لتر و (57.60 $\pm$ 14.843) ملغم/ديسي لتر في أمصال دم مجموعة السيطرة الأولى والثانية.



الشكل 6: متوسط مستوى TG في مصل الدم بعد 28 يوماً من التجريع

مستوى الكليسيريدات الثلاثية شهدت مجموعة السيطرة C1 أعلى مستوى من TG في الدم، وهو مستوى يشير إلى فرط ثلاثي كليسيريد ناجم عن الغذاء الاعتيادي (حمية). أما مجموعة السيطرة الثانية C2 حيث ظهر TG لديها أقل بكثير من C1 عند مقارنة مجموعات المعالجة تبين أن كلا العقارين نجحا في خفض مستوى TG مقارنةً بالسيطرة ذات الـ TG المرتفع (C1) في الجرذان المعالجة بالميتفورمين، انخفض TG في مجموعة G2 (الجرعة العالية) ومجموعة G1 (الجرعة المتوسطة). وعلى الرغم من هذا التحسن الملحوظ الذي حققه الميتفورمين، إلا أن مستويات TG في مجموعتيه بقيت أعلى قليلاً من مستوى السيطرة (C2)، الفروق لم تكن معنوية بين C2 و G1/G2

ان تأثير الميتفورمين المباشر على الكليسيريدات الثلاثية غالباً ما يكون محدوداً أو متغيراً حسب النموذج الحيواني والنظام الغذائي المستخدم [58]

أما الفراكمنت 176-191 فقد أدى إلى انخفاض أكبر في TG حيث بلغ متوسط TG في مجموعة الجرعة المتوسطة (G3) وفي مجموعة الجرعة العالية (G4)

حيث انخفض TG في مجموعة G4 مقارنةً بمستواه في السيطرة C1، ليقترب من المستوى الطبيعي جداً. ووفقاً للتحليل الإحصائي، كان TG في G4 الأقل بين جميع المجموعات؛ إذ انخفض بصورة معنوية عن مجموعة الميتفورمين وعن C1 رغم أنه لم يختلف كثيراً عن G3 أو C2 (نظراً لتداخل بسيط في الانحراف المعياري). بشكل عام، يؤكد ذلك أن الفراكمنت بجرعته العالية يمتلك فعالية قوية في تخفيض TG في السمنة، متفوقاً بذلك على الميتفورمين في مدى الخفض المحقق [54] وهذا يتوافق مع الدراسات السابقة التي أظهرت ان البيبتيد فعالية واضحة في خفض الدهون

الميتفورمين يساهم في تقليل الدهون الثلاثية عبر تحسين حساسية الأنسولين وتقليل إنتاج الجلوكوز في الكبد، مما يقلل من تخزين الدهون.

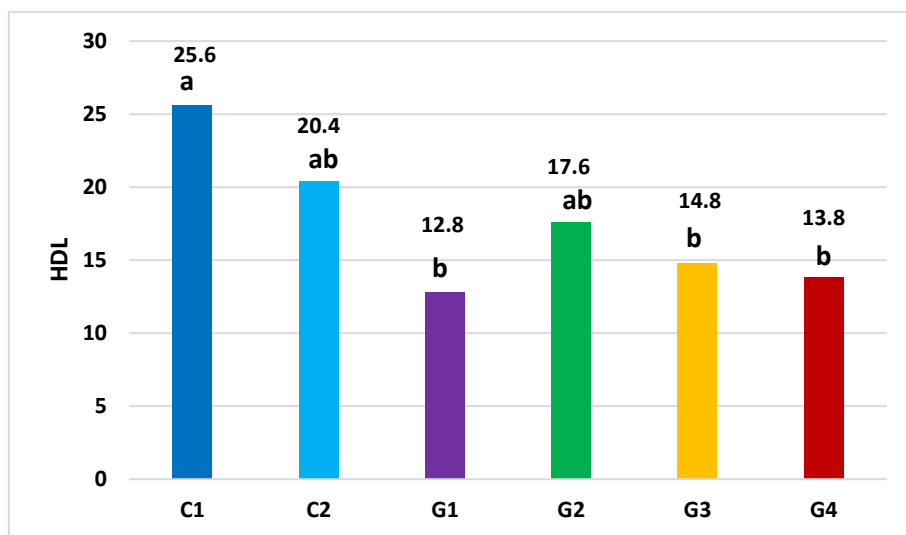
الفراكمنت يعمل على زيادة تحلل الدهون وتحفيز الأيض، ويظهر قدرة أقوى على خفض الدهون الثلاثية مقارنةً بالميتفورمين.

أن الفراكمنت يعمل على تحفيز التمثيل الغذائي للدهون وزيادة صرف الطاقة، مما يساهم في خفض الدهون الثلاثية. في حين أن الميتفورمين يقلل TG من خلال تحسين حساسية الأنسولين وتقليل إنتاج الجلوكوز في الكبد، إلا أن تأثيره أقل وضوحاً في هذا الجانب [59]

## مستوى HDL - C في مصّل الدم

تم قياس مستوى HDL-C في مصّل دم ذكور الجرذان البيض المحلية قيد التجربة والمعاملة بعقاريّ الميتفورمين والفرامنت والمجرعة لمدة 28 يوماً، وتمت مقارنته بمجموعة السيطرة الأولى والثانية (كعينة ضابطة) وكما في الجدول (5).

يظهر الجدول (5) أنّ متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ HDL-C كان  $(12.80 \pm 5.762)$  ملغم/ديسي لتر و  $(17.60 \pm 5.128)$  ملغم/ديسي لتر في أمصال دم المجاميع G1، G2، على الترتيب والمعاملة بعقار الميتفورمين، في حين كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ HDL-C  $(14.80 \pm 4.658)$  ملغم/ديسي لتر و  $(13.80 \pm 4.764)$  ملغم/ديسي لتر في أمصال دم المجاميع G3، G4، على الترتيب والمعاملة بعقار الفراكمنت بينما كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ HDL-C  $(25.60 \pm 4.980)$  ملغم/ديسي لتر و  $(20.40 \pm 9.017)$  ملغم/ديسي لتر في أمصال دم مجموعة السيطرة الأولى والثانية.



الشكل 7: متوسط مستوى HDL-C في مصّل الدم بعد 30 يوماً من التجريع

مستوى الكوليسترول مرتفع الكثافة (HDL-C) لوحظ أن تركيز HDL-C تأثر بشكل مختلف عن باقي الدهون، حيث انخفض HDL-C في جميع المجموعات المعالجة مقارنة بمجموعات السيطرة الأولى والثانية (C1) (C2) ومع علاج الميتفورمين، انخفض HDL-C بشكل واضح في G2 (الجرعة العالية) في G1 (الجرعة المتوسطة).

حيث وجد ان الميتفورمين يقلل من تخزين الدهون، لكنه لا يزيد تصنيع HDL، بل قد يؤدي إلى انخفاضه في بعض الحالات. وقد يؤدي إلى خفض طفيف في HDL، خاصة في النماذج الحيوانية أو عند الجرعات العالية [60]

كذلك انخفض HDL-C في مجموعتي الفراكمنت (G4) و (G3) يتضح أن جميع المعالجات أدت إلى خفض HDL-C بالمقارنة مع C1 و C2 وقد كان هذا الانخفاض معنوياً في معظم الحالات وعلى الرغم من أن خفض HDL-C يُعتبر عادة أمرًا غير مرغوب، إلا أنه يُلاحظ أحياناً بالتزامن مع خسارة الوزن السريعة أو التحسن السريع لمعدل الدهون بسبب تغيرات في توازن البروتينات الدهنية. أي أن انخفاض HDL هنا قد يكون أثراً ثانوياً مؤقتاً لتحسن حالة الدهون الكلية. من المهم الإشارة إلى أن نسبة الكوليسترول الجيد إلى الكلي قد لا تكون تدهورت بشكل كبير لأن الكوليسترول الكلي نفسه انخفض في مجموعات الفراكمنت. فعلى سبيل المثال، كانت نسبة HDL/TC حوالي 0.24 في G4 مقارنة بـ 0.34 في C1؛ ورغم هذا الانخفاض النسبي، فإن الانخفاض الكبير في TC و TG قد يعوّض عن انخفاض HDL من حيث تحسين المخاطر القلبية الوعائية [61]

ان انخفاض HDL ليس مؤشراً سلبياً ويحدث في حالات خسارة الوزن السريعة أو عند تحسن عام في الدهون الثلاثية والكوليسترول الكلي، وينخفض HDL مؤقتاً بسبب تغير ديناميكية البروتينات الدهنية أو انخفاض احتياج الجسم لنقل الكوليسترول العكسي.

ان الميتفورمين لا يحفز إنتاج HDL، بل يركز على تقليل الكلوكون وإنتاج الدهون، لذلك قد يُسبب انخفاضاً طفيفاً في HDL خصوصاً عند الجرعات العالية وان الفراكمنت 176-191 له تأثير مشابه

معدل مستوى المعايير الكيموحيوية الخاصة بوظائف الكبد في أمصال دم الجرذان البيض المحلية قيد الدراسة

تم دراسة تأثير الجرعة المتوسطة والعالية من عقاري الميتفورمين والفرامنت على مستوى إنزيمات الكبد الناقله لمجموعة الأمين (ALT) و (AST) الكلي في أمصال دم الجرذان البيض قيد التجربة، إذ تم قياس تأثير العقارين على كل منها بعد 28 يوماً من التجريع.

يظهر الجدول (6) متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستوى GOT و GPT و ALK الكلي في أمصال دم الحيوانات قيد التجربة.

جدول 6: متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ GOT و GPT و ALK الكلي بعد 28 يوماً

Parameter	Mean $\pm$ SD		
	GOT	GPT	ALK
Groups			
C1	115.40 $\pm$ 16.979a	50.60 $\pm$ 8.905ab	17.60 $\pm$ 3.847abc
C2	112.00 $\pm$ 23.569a	62.80 $\pm$ 3.493a	22.80 $\pm$ 2.387a
G1	101.60 $\pm$ 17.444a	53.80 $\pm$ 12.091ab	14.60 $\pm$ 2.408bc
G2	105.60 $\pm$ 20.132a	40.00 $\pm$ 14.230b	12.40 $\pm$ 1.517c
G3	111.80 $\pm$ 21.684a	52.60 $\pm$ 5.857ab	17.20 $\pm$ 2.683abc
G4	92.40 $\pm$ 11.415a	50.80 $\pm$ 14.272ab	19.20 $\pm$ 9.731ab

مستوى إنزيم الكبد الناقل لمجموعة الأمين (GPT) في مصل الدم

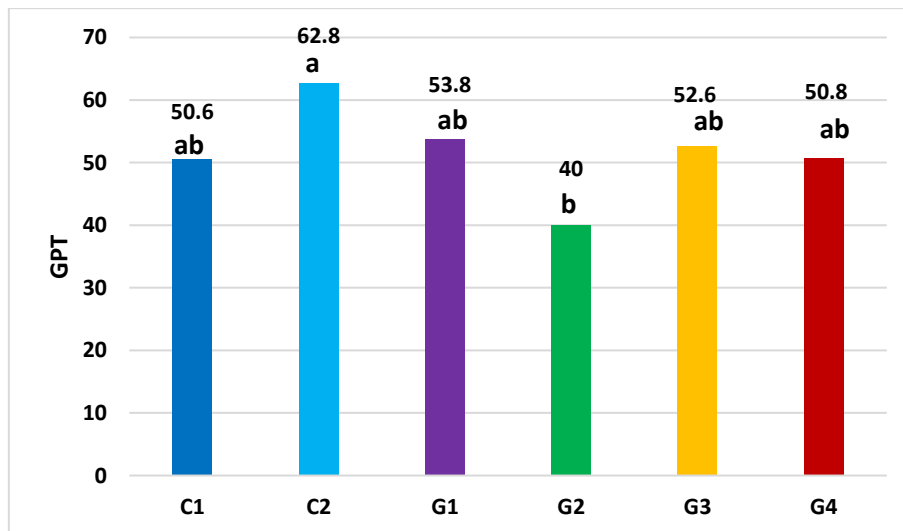
ALT = Alanine amino transferease

GPT = Glutamic pyruvic transaminase

تم قياس مستوى الـ GPT في مصل دم ذكور الجرذان البيض المحلية قيد التجربة والمعاملة بعقاري الميتفورمين والفرامنت والمجرعة لمدة 28 يوماً، وتمت مقارنته بمجموعة السيطرة الأولى والثانية (كعينة ضابطة) وكما في الجدول (6).

يظهر الجدول (6) أنَّ متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ GPT كان (53.80 $\pm$ 12.091) وحدة دولية/لتر و (40.00 $\pm$ 14.230) وحدة دولية/لتر في أمصال دم المجاميع G2، G1 على الترتيب والمعاملة بعقار الميتفورمين، في حين كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ ALT (52.60 $\pm$ 5.857) وحدة دولية/لتر و (50.80 $\pm$ 14.272) وحدة دولية/لتر في أمصال دم المجاميع G3، G4 على الترتيب والمعاملة بعقار الفرامنت بينما كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ ALT (50.60 $\pm$ 8.905) وحدة دولية/لتر و (62.80 $\pm$ 3.493) وحدة دولية/لتر في أمصال دم مجموعة السيطرة الأولى والثانية.

تظهر النتائج وجود فروقات في مستوى الـ GPT في أمصال دم جميع المجاميع المجرعة وكما موضح بالشكل (8).



## الشكل 8: متوسط مستوى GPT في مصل الدم بعد 30 يوماً من التجريع

أظهرت مجموعة الميتفورمين ذات الجرعة العالية (G2) انخفاضاً ملحوظاً في مستوى ALT مقارنةً بمجموعة السيطرة الثانية (C2)، إذ بلغ المتوسط (14.230 ± 40.00) مقابل (3.493 ± 62.80) في C2 يشير ذلك إلى أن الميتفورمين قلل من الإنزيم، مما يدل على تحسّن في حالة الكبد وتقليل للالتهاب الكبدي الناجم عن السمّة. بينما لم تُظهر مجموعات الفراكمنت تغييراً ملحوظاً في ALT حيث بقيت مستويات الإنزيم في G3 و G4 قريبة من مجموعة السيطرة وهذا يتفق مع الدراسة السابقة أي انخفاض ALT في مجموعة الميتفورمين مع ما توصلت إليه دراسة التي أجريت على جرذان مصابة بداء السكري من النوع الثاني؛ حيث لاحظ الباحثون أن الميتفورمين أدى إلى خفض ALT مقارنةً بالجرذان غير المعالجة، مما يشير إلى تأثير وقائي للكبد ناتج عن تقليل الالتهاب وتراكم الدهون داخل الخلايا الكبدية. [62]

إن عدم وجود تغيير في ALT مع عقار الفراكمنت في الدراسة الحالية يتوافق مع نتائج الدراسة السابقة والتي ركزت على سلامة هذا الببتيد في التجارب السريرية البشرية، حيث لم يُظهر الفراكمنت أي تأثير ضار على الكبد أو ارتفاع في الإنزيمات الكبدية عند استخدامه لفترات قصيرة وهذا يدل على ملف أمان جيد في الاستخدام [63].

انخفاض ALT يعبر عن استقرار أغشية الخلايا الكبدية وتقليل تسرب الإنزيم إلى الدم، وهو دليل قوي على فعالية الميتفورمين في تقليل الإجهاد التأكسدي والالتهاب الكبدي المرتبط بالسمّة.

من جهة أخرى بقيت مستويات ALT في مجموعتي الفراكمنت (G3، G4) قريبة من مجموعات السيطرة مما يدل على أن الفراكمنت لا يؤثر سلباً على الكبد ولكنه أيضاً لا يمنح نفس الفائدة الوقائية كالميتفورمين.

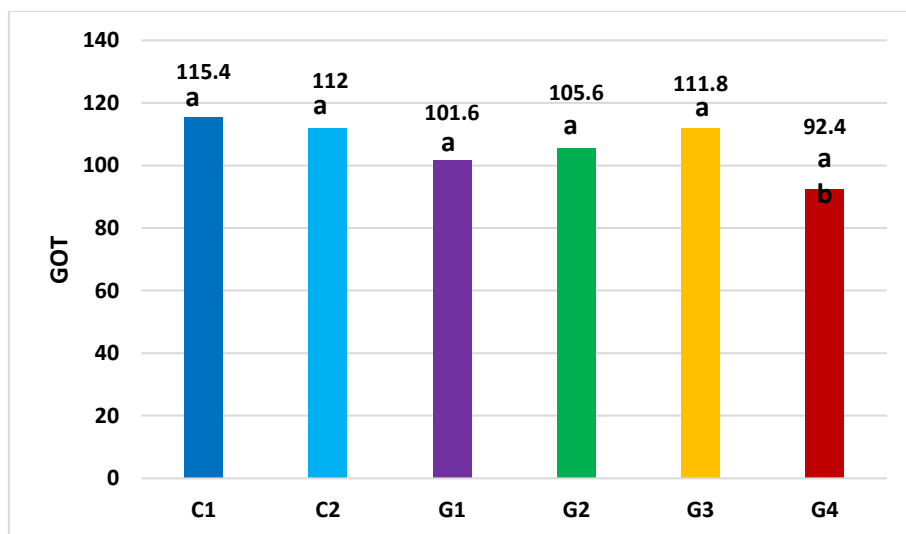
## مستوى إنزيم الكبد الناقل لمجموعة الأمين (AST (GOT) في مصل الدم

**AST = Aspartate amino transferease**

**GOT = Glutamic oxaloacetic transaminase**

تم قياس مستوى الـ GOT في مصل دم ذكور الجرذان البيض المحلية قيد التجربة والمعاملة بعقاري الميتفورمين والفراكمنت والمجرعة لمدة 28 يوم، وتمت مقارنته بمجموعة السيطرة الأولى والثانية (كعينة ضابطة) وكما في الجدول (6).

يظهر الجدول (6) أنّ متوسط ± الانحراف المعياري لـ GOT كان (101.60±17.444) وحدة دولية/لتر و (105.60±20.132) وحدة دولية/لتر في أمصال دم المجاميع G1، G2 على الترتيب والمعاملة بعقار الميتفورمين، في حين كان متوسط ± الانحراف المعياري لـ AST (111.80±21.684) وحدة دولية/لتر و (692.40±11.415) وحدة دولية/لتر في أمصال دم المجاميع G3، G4 على الترتيب والمعاملة بعقار الفراكمنت بينما كان متوسط ± الانحراف المعياري لـ AST (115.40±16.979) وحدة دولية/لتر و (112.00±23.569) وحدة دولية/لتر في أمصال دم مجموعة السيطرة الأولى والثانية.



الشكل 9: متوسط مستوى GOT في مصل الدم بعد 28 يوماً من التجريع

لم تُظهر النتائج فروقات معنوية في مستويات AST بين جميع المجموعات، إذ تراوحت القيم بين  $(11.415 \pm 92.40)$  و  $(16.979 \pm 115.40)$  وهذه النتيجة تشير إلى أن كلا العلاجين لم يُحدثا تأثيراً كبيراً على هذا الإنزيم خلال فترة التجريب، وهو ما يدعم أن الميتفورمين والفراكنمت أمان على الكبد من حيث عدم التسبب بزيادة AST كما أشارت الدراسة السابقة لتأثير الميتفورمين لم يظهر خفضاً ملحوظاً للكوليسترول الكلي في هذه الدراسة، رغم وجود دراسات تشير إلى تأثير طفيف محتمل، التي أشارت إلى أن الميتفورمين يُحدث تأثيراً محدوداً على AST مقارنةً بتأثيره الواضح على ALT [64]

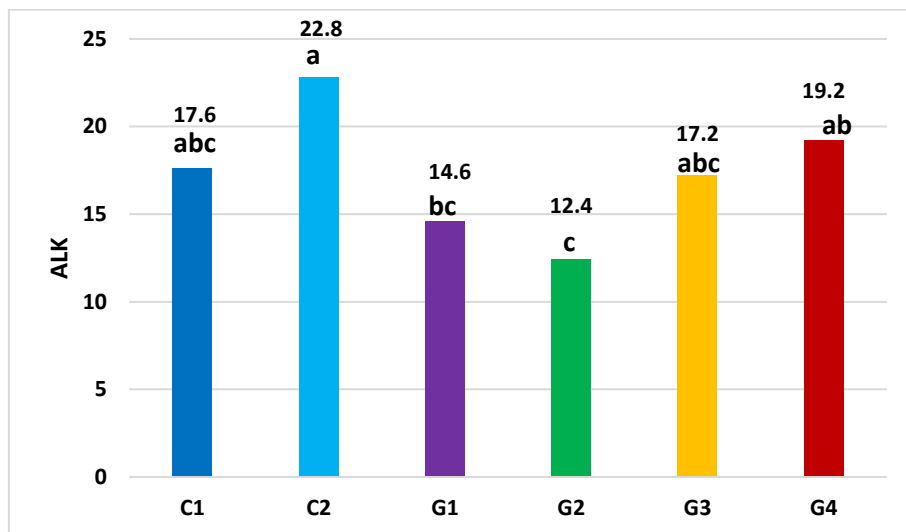
إن عدم وجود تغير في AST مع عقار الفراكنمت في الدراسة الحالية يتوافق مع نتائج الدراسة السابقة والتي ركزت على سلامة هذا الببتيد في التجارب السريرية البشرية، حيث لم يُظهر الفراكنمت أي تأثير ضار على الكبد وارتفاع في الإنزيمات الكبدية عند استخدامه لفترات قصيرة وهذا يدل على ملف أمان جيد في الاستخدام [63].

عدم التغير في AST يؤكد أن لا عقار الميتفورمين ولا الفراكنمت تسببا بضرر في الأنسجة خارج الكبد أو في الكبد نفسه، ويعكس كذلك خاصية AST كإنزيم يقل دقته في الكشف عن إصابات كبدية بسيطة مقارنةً بـ ALT.

#### مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي الكلي في مصل الدم

تم قياس مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي الكلي في مصل دم ذكور الجرذان البيض المحلية قيد التجربة والمعاملة بعقاري الميتفورمين والفراكنمت والمجرعة لمدة 28 يوماً، وتمت مقارنته بمجموعة السيطرة الأولى والثانية (كعينة ضابطة) وكما في الجدول (6).

يظهر الجدول (6) أن متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لإنزيم الفوسفاتيز القاعدي الكلي كان  $(14.60 \pm 2.408)$  ملغم/ديسي لتر و  $(12.40 \pm 1.517)$  ملغم/ديسي في أمصال دم المجاميع G1، G2، على الترتيب والمعاملة بعقار الميتفورمين، في حين كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لإنزيم الفوسفاتيز القاعدي الكلي  $(17.20 \pm 2.683)$  ملغم/ديسي لتر و  $(19.20 \pm 9.731)$  ملغم/ديسي لتر في أمصال دم المجاميع G3، G4 على الترتيب والمعاملة بعقار الفراكنمت بينما كان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لإنزيم الفوسفاتيز القاعدي الكلي  $(17.60 \pm 3.847)$  ملغم/ديسي لتر و  $(22.80 \pm 2.387)$  ملغم/ديسي لتر في أمصال دم مجموعة السيطرة الأولى والثانية.



الشكل 10: متوسط مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي الكلي في مصل الدم بعد 28 يوماً من التجريب

حقق الميتفورمين تأثيراً ملموساً في خفض ALK الكلي، خاصةً في مجموعة G2، التي بلغ متوسطها  $(1.517 \pm 12.40)$  مقارنةً بـ  $(2.387 \pm 22.80)$  في مجموعة السيطرة C2. هذا الانخفاض نستطيع ان نتوصل الى ان الميتفورمين قد ساهم في تحسين تدفق العصارة الصفراوية أو خفف من الركود الصفراوي الناتج عن السمّة وفي المقابل لم يظهر الفراكنمت هذا التأثير، إذ بقيت مستويات ALK في G3 و G4 أعلى ولم تختلف كثيراً عن مجموعات السيطرة. وتتفق هذه النتائج مع دراسة سابقة حيث بيّنت أن الميتفورمين يمتلك تأثيراً مضاداً للالتهاب في الكبد وقد يقلل من مؤشرات ركود الصفراء أظهر الميتفورمين في هذه الدراسة تأثيراً ملحوظاً في خفض ALK، وهو ما يدعمه ما ورد في دراسات سابقة والتي بيّنت أن انخفاض الوزن أو تحسن التمثيل الغذائي المصاحب لتناول الميتفورمين قد يؤدي إلى تخفيف الإجهاد على القنوات الصفراوية وبالتالي خفض مستويات الفوسفاتيز القلوي. [65]

إن عدم وجود تغير في ALK الكلي مع عقار الفراكمنت في الدراسة الحالية يتوافق مع نتائج الدراسة السابقة والتي ركزت على سلامة هذا الببتيد في التجارب السريرية البشرية، حيث لم يُظهر الفراكمنت أي تأثير ضار على الكبد وارتفاع في الإنزيمات الكبدية عند استخدامه لفترات قصيرة وهذا يدل على ملف أمان جيد في الاستخدام [63].

تثبت هذه النتيجة قدرة الميتفورمين تخفيف الضغط على القنوات الصفراوية، وهو مهم في حالات الدهون الزائدة بالكبد.

لم يحدث أي خفض معنوي في ALK الكلي مع الفراكمنت مما يؤكد سلامة هذا الببتيد لكنه لا يمنح تأثيراً في تحسين تصريف الصفراء على غرار الميتفورمين

### الاستنتاجات

أدى العقاران المستخدمان إلى خفض واضح في وزن الجسم لدى الفئران البيضاء التي تم تحفيز السمنة لديها باستخدام نظام غذائي عالي الدهون، مما يشير إلى فعاليتها في تقليل الوزن وكذلك ساهما العقارين في تحسين بعض المعايير الدموية المرتبطة باضطرابات الدهون حيث سجل انخفاض في مستويات الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية مع ارتفاع في مستوى HDL-C ما يُعد مؤشراً إيجابياً لصحة القلب والأوعية الدموية ولوحظ أن العلاج بواسطة ببتيد الفراكمنت كان أكثر فاعلية من الميتفورمين في تقليل بعض المؤشرات الدهنية وزيادة HDL-C ، مما يشير إلى إمكانية اعتباره خياراً علاجياً واعدًا في مكافحة السمنة والاضطرابات المرتبطة بها ولم تُظهر التحاليل الكيموحيوية الخاصة بوظائف الكبد تغيرات سامة واضحة مما يدعم سلامة استخدام كلا العقارين ضمن مدة التجربة وجرعاتها المستخدمة.

### References

- [1] Y. A. Chang Chusan, et al., Next Steps in Efforts to Address the Obesity Epidemic, Annual Review of Public Health 46 (2025).
- [2] M. Pakhare and A. Anjankar, Critical correlation between obesity and cardiovascular diseases and recent advancements in obesity, Cureus 16 (2024).
- [3] I. Lingvay, et al., Obesity in adults, The Lancet 404 (2024) p. 972-987.
- [4] D. Rucker, et al., Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis, Bmj 335 (2007) p. 1194-1199.
- [5] Zhou, T., Xu, Y., Zhang, F., Zhao, Y., Song, Y., & Zhang, S. (2018). A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1227-1235.
- [6] H. Nasri and M. Rafieian-Kopaei, Metformin: current knowledge, Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences 19 (2014) p. 658.
- [7] Martin-Montalvo, A., Mercken, E. M., Mitchell, S. J., Palacios, H. H., Mote, P. L., Scheibye-Knudsen, M., ... & De Cabo, R. (2013). Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nature communications*, 4(1), 2192.
- [8] Thompson, A. M. (2014). Molecular pathways: preclinical models and clinical trials with metformin in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(10), 2508-2515.
- [9] M. M. Habibullah, et al., Human Growth hormone fragment 176-191 peptide enhances the toxicity of doxorubicin-loaded chitosan nanoparticles against MCF-7 breast cancer cells, *Drug Design, Development and Therapy* (2023) p. 1963-1974.
- [10] F. M. Ng, et al., Metabolic studies of a synthetic lipolytic domain (AOD9604) of human growth hormone, *Hormone research* 53 (2000) p. 274-278.

- [11] P. R. Larsen, T. F. Davies, and I. D. Hay, The Thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology (Ed: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR). 1998, Philadelphia WB Saunders Com.
- [12] M. ROSENBAUM, J. M. GERTNER, and R. L. LEIBEL, Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 69 (1989) p. 1274-1281.
- [13] D. B. Allen, Lessons learned from the hGH era, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (2011) p. 3042-3047.
- [14] Abdul-Razzaq, Noor Essam, and Rafah Razooq Hameed Al-Samarrai. "Hypolipidemic and antioxidant effect of liposomal Rosuvastatin in vivo." *Samarra Journal of Pure and Applied Science* 6.3 (2) (2024): 30-43.
- [15] L. A. Dahabiyeh, et al., Lipids alterations associated with metformin in healthy subjects: an investigation using mass spectrometry shotgun approach, *International Journal of Molecular Sciences* 23 (2022) p. 11478.
- [16] Y.-W. Wang, et al., Metformin: a review of its potential indications, *Drug design, development and therapy* (2017) p. 2421-2429.
- [17] C. Driver, et al., Cardioprotective effects of metformin, *Journal of cardiovascular pharmacology* 72 (2018) p. 121-127.
- [18] M. Guo, et al., Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus, *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 41 (2014) p. 650-656.
- [19] C. Seifarth, B. Schehler, and H. Schneider, Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity, *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 121 (2013) p. 27-31.
- [20] R. L. Barbieri, Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome, *Obstetrics & Gynecology* 101 (2003) p. 785-793.
- [21] X. Yu, et al., Anti-tumor activity of metformin: from metabolic and epigenetic perspectives, *Oncotarget* 8 (2016) p. 5619.
- [22] D. Bonnefont-Rousselot, et al., An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress, *Metabolism* 52 (2003) p. 586-589.
- [23] D. A. Kane, et al., Metformin selectively attenuates mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission without affecting respiratory capacity in skeletal muscle of obese rats, *Free Radical Biology and Medicine* 49 (2010) p. 1082-1087.
- [24] I. Mohammed, et al., A critical review of the evidence that metformin is a putative anti-aging drug that enhances healthspan and extends lifespan, *Frontiers in endocrinology* 12 (2021) p. 718942.
- [25] M. S. McDonagh, et al., Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger, *JAMA pediatrics* 168 (2014) p. 178-184.
- [26] E. A. O'Connor, et al., Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force, *Jama* 317 (2017) p. 2427-2444.

- [27] S. K. Graff, et al., Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis, *International journal of clinical practice* 70 (2016) p. 450-461.
- [28] K. Schmitz, et al., Metformin prevents key mechanisms of obesity-related complications in visceral white adipose tissue of obese pregnant mice, *Nutrients* 14 (2022) p. 2288.
- [29] D. Chen, et al., Dual effects of metformin on adipogenic differentiation of 3T3-L1 preadipocyte in AMPK-dependent and independent manners, *International Journal of Molecular Sciences* 19 (2018) p. 1547.
- [30] T. Ren, et al., Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulated by tumor necrosis factor- $\alpha$  or isoproterenol, *Journal of molecular endocrinology* 37 (2006) p. 175-183.
- [31] R. H. Unger, et al., Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1801 (2010) p. 209-214.
- [32] G. Boden, Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM, *Diabetes* 46 (1997) p. 3-10.
- [33] G. Boden, et al., Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake, *The Journal of clinical investigation* 93 (1994) p. 2438-2446.
- [34] A. Dresner, et al., Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity, *The Journal of clinical investigation* 103 (1999) p. 253-259.
- [35] E. Ferrannini, et al., Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man, *The Journal of clinical investigation* 72 (1983) p. 1737-1747.
- [36] N. Møller and J. O. L. Jørgensen, Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocrine reviews* 30 (2009) p. 152-177.
- [37] M. W. Rajala and P. E. Scherer, Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis, *Endocrinology* 144 (2003) p. 3765-3773.
- [38] J. Dietz and J. Schwartz, Growth hormone alters lipolysis and hormone-sensitive lipase activity in 3T3-F442A adipocytes, *Metabolism* 40 (1991) p. 800-806.
- [39] B. Richelsen, et al., Regulation of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and gene expression in adipose and muscle tissue by growth hormone treatment during weight loss in obese patients, *Metabolism-Clinical and Experimental* 49 (2000) p. 906-911.
- [40] R. Doris, et al., Growth hormone decreases the response to anti-lipolytic agonists and decreases the levels of Gi2 in rat adipocytes, *Biochemical Journal* 297 (1994) p. 41-45.
- [41] R. G.-C. Yip and H. M. Goodman, Growth hormone and dexamethasone stimulate lipolysis and activate adenylyl cyclase in rat adipocytes by selectively shifting Gi $\alpha$ 2 to lower density membrane fractions, *Endocrinology* 140 (1999) p. 1219-1227.
- [42] B. Richelsen, et al., Growth hormone treatment of obese women for 5 wk: effect on body composition and adipose tissue LPL activity, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 266 (1994) p. E211-E216.
- [43] M. Ottosson, et al., Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 80 (1995) p. 936-941.
- [44] J. T. Zhao, et al., Identification of novel GH-regulated pathway of lipid metabolism in adipose tissue: a gene expression study in hypopituitary men, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (2011) p. E1188-E1196.

- [45] V. Puri, et al., Cidea is associated with lipid droplets and insulin sensitivity in humans, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (2008) p. 7833-7838.
- [46] T. S. Nielsen, et al., Fasting, but not exercise, increases adipose triglyceride lipase (ATGL) protein and reduces G (0)/G (1) switch gene 2 (G0S2) protein and mRNA content in human adipose tissue, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (2011) p. E1293-E1297.
- [47] M. H. Pedersen, et al., Substrate metabolism and insulin sensitivity during fasting in obese human subjects: impact of GH blockade, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102 (2017) p. 1340-1349.
- [48] D. Kaltenecker, et al., Adipocyte STAT5 deficiency promotes adiposity and impairs lipid mobilisation in mice, *Diabetologia* 60 (2017) p. 296-305.
- [49] S. M. Nordstrom, et al., Disruption of JAK2 in adipocytes impairs lipolysis and improves fatty liver in mice with elevated GH, *Molecular endocrinology* 27 (2013) p. 1333-1342.
- [50] S. Y. Shi, et al., Adipocyte-specific deficiency of Janus kinase (JAK) 2 in mice impairs lipolysis and increases body weight, and leads to insulin resistance with ageing, *Diabetologia* 57 (2014) p. 1016-1026.
- [51] R. Sharma, et al., Growth hormone controls lipolysis by regulation of FSP27 expression, *Journal of Endocrinology* 239 (2018) p. 289-301.
- [52] Bailey, Clifford J., and Robert C. Turner. "Metformin." *New England Journal of Medicine* 334.9 (1996): 574-579.
- [53] Zhou, Gaochao, et al. "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action." *The Journal of clinical investigation* 108.8 (2001): 1167-1174.
- [54] Ng, Frank M., et al. "Metabolic studies of a synthetic lipolytic domain (AOD9604) of human growth hormone." *Hormone research* 53.6 (2000): 274-278.
- [55] Moré, Margret I., and David Kenley. "Safety and metabolism of AOD9604, a novel nutraceutical ingredient for improved metabolic health." *Journal of Endocrinology and Metabolism* 4.3 (2014): 64-77.
- [56] Hu, Die, et al. "New insight into metformin-induced cholesterol-lowering effect crosstalk between glucose and cholesterol homeostasis via ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein)-mediated PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) regulation." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 41.4 (2021): e208-e223.
- [57] Heffernan, M. A., et al. "Effects of oral administration of a synthetic fragment of human growth hormone on lipid metabolism." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 279.3 (2000): E501-E507.
- [58] Weng, Shuwei, et al. "Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Endocrine* 67 (2020): 305-317.
- [59] Heffernan, Mark, et al. "The Effects of Human GH and Its Lipolytic Fragment (AOD9604) on Lipid Metabolism Following Chronic Treatment in Obese Mice and  $\beta$  3-AR Knock-Out Mice." *Endocrinology* 142.12 (2001): 5182-5189.
- [60] Bailey, Clifford J., and Robert C. Turner. "Metformin." *New England Journal of Medicine* 334.9 (1996): 574-579.
- [61] Leese, et al. "HDL-cholesterol reductions associated with adult growth hormone replacement." *Clinical endocrinology* 49.5 (1998): 673-677.
- [62] Li, Zhen, et al. "Pharmacodynamic interactions between puerarin and metformin in type-2 diabetic rats." *Molecules* 27.21 (2022): 7197.

- [63] Stier, Heike, Evert Vos, and David Kenley. "Safety and Tolerability of the Hexadecapeptide AOD9604 in Humans." *Journal of Endocrinology and Metabolism* 3.1-2 (2013): 7-15.
- [64] Wulffele, ele MG, et al. "The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review." *Journal of internal medicine* 256.1 (2004): 1-14.
- [65] Heffernan, Mark Andrew, et al. "Increase of fat oxidation and weight loss in obese mice caused by chronic treatment with human growth hormone or a modified C-terminal fragment." *International journal of obesity* 25.10 (2001): 1442-1449.

## Comparison between Metformin and Fragment 176-191 Peptide as an Anti-Obesity Agent and Measurement of Some Biochemical Parameters in Male Albino Rats

Zinah Mahmood Khaleel\*, Nuha Ali Hadi Alsamarrai

Department of Chemistry, College of Education for Pure Sciences, University of Samarra, Iraq

### Article Information

Received:

Revised:

Accepted:

Published:

### Keywords:

*Obesity, metformin, Fragment, weight, lipids, liver function*

### Corresponding Author

Email: [eduhm230020@uosamarra.edu.iq](mailto:eduhm230020@uosamarra.edu.iq)

Mobile: 07723098774

### Abstract

This study aimed to evaluate the effect of both metformin and Fragment 176–191 on White Albino rats after inducing obesity over 37 days using a high-fat diet. Once the desired weight gain was achieved, metformin was administered at doses of 500 and 750 mg/kg, while Fragment 176–191 was injected at 60 and 80 µg/kg for 28 days. Initial results showed that both treatments caused a significant reduction in body weight compared to control groups. Additionally, the study assessed the impact of different doses on serum lipid levels. Metformin didn't show clear differences in total cholesterol, whereas Fragment 176–191 lowered total cholesterol. Both compounds successfully reduced triglyceride (TG) levels, while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentrations decreased across all treated groups. Regarding liver enzymes, the high-dose metformin group (750 mg/kg) exhibited a marked reduction in ALT levels, while Fragment 176–191 didn't show significant changes. No significant differences were recorded in AST levels among any of the groups, indicating that both compounds are safe for the liver.