



اثر درمانی متفورمین بر متابولیسم گلوکز و انسولین در موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین در شرایط اختلال و ریتم طبیعی سیرکادین

سحر ملزمی^۱، سارا آلیانی^۲، شیما محمدی^۳، بهزاد گرمابی^{۴*}

۱- گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهروود، شهروود، ایران.

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهروود، شهروود، ایران.

۴- گروه علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهروود، شهروود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۱۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۰

چکیده

مقدمه: ریتم سیرکادین، تنظیم‌کننده خواب و بیداری، در صورت اختلال می‌تواند موجب مشکلات متابولیکی و کاهش انسولین خون شده و خطر دیابت را افزایش دهد. در این پژوهش تأثیر متفورمین را بر سطح انسولین و گلوکز در موش‌های مبتلا به دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین (STZ) در شرایط اختلال ریتم سیرکادین بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۳۶ سر موش نر بالغ ویستار به دو گروه نگهداری در شرایط نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی) و شرایط نور مداوم (اختلال ریتم سیرکادین) تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق تک‌دوز داخل صفاقی STZ انجام شد و تأیید دیابت ۳ روز بعد با آزمون گلوکز صورت گرفت. گروه درمانی روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین به مدت دو هفته دریافت کرد. در پایان مطالعه، نمونه‌های خونی جمع‌آوری و میزان گلوکز و انسولین با روش الایزا اندازه‌گیری شدند.

نتایج: این مطالعه نشان داد که اختلال در ریتم شبانه‌روزی، ناشی از قرار گرفتن مداوم در معرض نور، می‌تواند با افزایش سطح گلوکز خون و کاهش سطح انسولین، بر متابولیسم گلوکز تأثیر منفی بگذارد. در موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین، درمان دو هفته‌ای با متفورمین باعث کاهش معنادار سطح گلوکز خون شد، اما افزایش معناداری در سطح انسولین مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: اختلال در ساعت شبانه‌روزی با کاهش ترشح و حساسیت به انسولین و اختلال در هموستاز گلوکز، خطر پیشرفت دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد. این نتایج اهمیت توجه به ریتم شبانه‌روزی در زمان‌بندی مصرف دارو و برنامه‌های درمانی دیابت را نشان می‌دهد و می‌تواند به بهبود کنترل دیابت کمک کند.

واژه‌های کلیدی: سیرکادین، دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین، متفورمین، نور مداوم.

***نویسنده مسئول:** شهروود، دانشگاه علوم پزشکی شهروود، دانشکده پزشکی، گروه علوم اعصاب، تلفن: ۰۲۳-۳۲۳۹۵۰۵۴، نمابر: ۰۲۳-۳۲۳۹۴۸۰۰۰، Email: behzad.garmabi@gmail.com

ارجاع: ملزمی سحر، آلیانی سارا، محمدی شیما، گرمابی بهزاد. اثر درمانی متفورمین بر متابولیسم گلوکز و انسولین در موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین در شرایط اختلال و ریتم طبیعی سیرکادین. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۹:۱۴۰۳(۴):۶۶-۷۵.



مقدمه

ریتم شبانه‌روزی (سیرکادین) یک چرخه‌ی تقریباً ۲۴ ساعته در فرایندهای زیست شیمیایی، فیزیولوژیکی، یا رفتاری موجودات زنده، شامل گیاهان، جانوران، قارچ‌ها و سیانوباکتری‌ها می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد نوسانات سیرکادین برای تنظیم دقیق خود به نشانه‌های زمانی خارجی مانند تاریکی و روشنایی نیاز دارند. پس به این ترتیب هر عاملی که سبب اختلال در دریافت نشانه‌های زمانی خارجی توسط موجود زنده شود می‌تواند باعث بروز اختلال در ریتم سیرکادین گردد (۱ و ۲). تحقیقات نشان می‌دهد اختلال در ریتم سیرکادین انسان می‌تواند زمینه‌ساز طیف وسیعی از بیماری‌ها از متابولیک گرفته تا اختلالات عصبی شود (۳). دیابت از جمله بیماری‌هایی است که با این اختلال در ارتباط می‌باشد (۴). دیابت یک بیماری مزمن است که وقتی پانکراس انسولین تولید نمی‌کند یا وقتی که بدن نمی‌تواند از انسولین تولید شده استفاده مؤثر کند، اتفاق می‌افتد (۵). دیابت دو نوع اصلی دارد:

افرادی که دیابت نوع اول دارند یعنی مقدار خیلی کمی انسولین تولید می‌کنند و یا اصلاً انسولینی در بدنشان تولید نمی‌شود و لازم است که برای ادامه زندگی انسولین تزریق کنند. این نوع بیماری به دلیل نشانه‌های بالینی خوبی که دارد سریع‌تر از نوع دوم قابل تشخیص است. دیابت نوع اول یا دیابت نوجوانان، که نوعی بیماری خودایمنی است و در نتیجه تخریب ناپذای سلول‌های مولد انسولین به وسیله دستگاه ایمنی بدن رخ می‌دهد. علت این بیماری که معمولاً افراد را در سنین نوجوانی درگیر می‌کند، دقیقاً مشخص نیست و علاجه هم برای آن وجود ندارد. این بیماران مجبورند از همان ابتدا با تزریق انسولین خارجی کمبود این هورمون را در بدن رفع کنند و قند خود را در حالت عادی نگه دارند (۴).

نوع دوم دیابت افرادی هستند که نمی‌توانند از انسولین استفاده مؤثر کنند. آنها می‌توانند بیماری‌شان را تنها با تغییر روش زندگی کنترل کنند. معمولاً بیشتر به داروهای خوراکی نیاز دارند و کمتر به تزریق انسولین نیازمند هستند. قابل ذکر است، طبق آمار بیش از ۹۰ درصد از موارد دیابت در جهان دیابت نوع دوم است. ممکن است افراد مبتلا به دیابت نوع دوم علائم مشابه نوع اول داشته باشند، اما این علائم کمتر ظاهر شود. اکثراً افراد مبتلا به این نوع دیابت علائمی ندارند و فقط بعد از چند سال به واسطه بیماری دیگری متوجه آن می‌شوند. دیابت نوع ۲ یا دیابت بزرگسالان معمولاً در میانسالی بروز می‌کند و زمینه ارثی در ایجاد آن دخیل است. این نوع دیابت به دلیل مقاومت سلول‌های بدن نسبت به انسولین ایجاد می‌شود و معمولاً با داروهایی مانند متفورمین و گلی‌بن‌کلامید تلاش می‌شود تا دیابت کنترل شود (۶).

محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) مسئول حفظ هموستاز بدن از طریق کنترل سطح گلوکز خون و ترشح گلوکوکورتیکوئیدها است (۷). اختلال در عملکرد این محور می‌تواند منجر به بی‌نظمی در سطوح

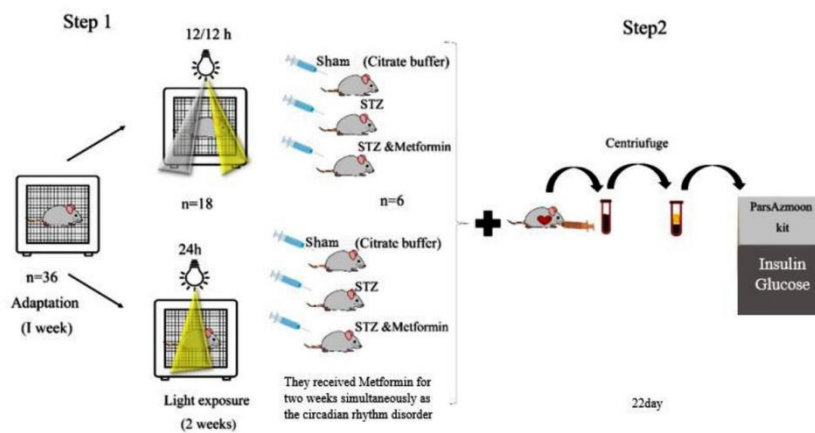
گلوکوکورتیکوئید و در نتیجه پیشرفت دیابت نوع ۲ (T2D) شود (۸). محور HPA توسط ساعت شبانه‌روزی تنظیم می‌شود؛ بنابراین، ترشح هورمون‌های آن ریتم شبانه‌روزی دارد و تحت تأثیر ریتم روز/نور قرار می‌گیرد (۹). علاوه بر این، ساعت شبانه‌روزی از طریق محور HPA سطح گلوکوکورتیکوئیدها را کنترل می‌کند. بنابراین، به نظر می‌رسد که ساعت شبانه‌روزی از طریق محور HPA با پیشرفت دیابت نوع ۲ مرتبط باشد (۱۰). ریتم‌های سیرکادین متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کنند و چرخه ۲۴ ساعته‌ای در سطوح گلوکز خون و انسولین وجود دارد. ترشح انسولین در ساعت ۱۲ ظهر و ۶ بعدازظهر به اوج می‌رسد و بین نیمه‌شب تا ۶ صبح کاهش می‌یابد (۱۱). سلول‌های لوزالمعده موش‌ها نوسانات شبانه‌روزی در ژن‌های ساعت شبانه‌روزی مانند Bmal1, Clock, Per1, Per2 و CRY1 و ژن خروجی Rev-erb را نشان می‌دهند (۱۲). در موش‌های knockout ژن Clock، تکثیر و ترشح انسولین در جزایر لوزالمعده کاهش می‌یابد و هیپرگلیسمی مشاهده می‌شود (۱۳). همچنین، جهش‌های خاص در ژن Bmal1 در لوزالمعده موش‌ها باعث اختلال در ترشح طبیعی انسولین می‌شود، در حالی که knockout ژن‌های Cry1/2 منجر به ترشح غیرقابل تنظیم انسولین می‌شود (۱۴). متفورمین به‌عنوان کاهش‌دهنده قند خون در درمان دیابت نوع دو (دیابت غیروابسته به انسولین) به کار می‌رود. متفورمین در اختلال متابولیسم کربوهیدرات و درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز تجویز می‌شود. افرادی که دیابت نوع دوم دارند، سطح قند خونی بالاتر از حد طبیعی است. متفورمین دیابت را درمان نمی‌کند، بلکه کمک می‌کند تا سطح قند خون در رنج نرمال باقی بماند (۱۵).

متفورمین به دسته‌ای از داروها بنام بیگوانید تعلق دارد. متفورمین در این دسته از داروها میزان گلوکز ساخته شده توسط کبد را کاهش می‌دهد و در نتیجه میزان جذب گلوکز بدن را کم می‌کند و اثر انسولین بر بدن را بالا می‌برد. انسولین هورمونی است که از سلول‌های بتای پانکراس ترشح می‌شود و به بدن کمک می‌کند تا قند اضافی خون را حذف کند. این امر باعث کاهش سطح قند خون می‌شود. بنابراین متفورمین به‌عنوان دارویی برای حساس کردن بدن نسبت به انسولین به کار می‌رود. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که مصرف متفورمین می‌تواند سبب، کاهش وزن، هیپوگلیسمی شود (۱۶).

مایسون و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مقاله‌ای تحت عنوان بررسی تأثیر اختلال ریتم سیرکادین بر متابولیسم گلوکز و پیامدهایی برای دیابت نوع دو بیان داشتند، زمان‌بندی بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی، از جمله متابولیسم گلوکز، توسط سیستم سیرکادین هماهنگ می‌شود و اختلالات آن می‌تواند منجر به پیامدهای نامطلوب سلامتی شود. در این بررسی، نقش سیستم شبانه‌روزی و اختلال آن در متابولیسم گلوکز در افراد سالم و افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را پوشش دادند و متذکر شدند که رفع اختلالات شبانه‌روزی بر کنترل گلوکز و دیابت نوع ۲ سبب بهبود کنترل قند خون خواهد شد (۱۷).

آشامیدنی شهری به صورت آزاد انجام شد. قفس‌های نگهداری حیوانات هفته‌ای ۴ بار ضد عفونی شده و خرده‌های چوب هر روز تعویض می‌شد. تمامی مراحل این مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های کار با حیوانات آزمایشگاهی و کد اخلاق صادر شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود (شماره کد اخلاق: IR.SHMU.REC.1401.095) و مطابق با بیانیه هلسینکی انجام گردید

حیوانات در این پژوهش به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول ($n=18$) تحت شرایط طبیعی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به مدت ۲ هفته نگهداری شدند. گروه دوم ($n=18$) تحت نور مداوم ۲۴ ساعته به مدت ۲ هفته قرار گرفتند تا اختلال در ریتم سیرکادین القا شود. هر گروه به سه زیرگروه شش‌تایی تقسیم شد: ۱- گروه شم، ۲- گروه دیابتی، ۳- گروه دیابتی + درمان با متفورمین (حیوانات ۳ روز بعد از تأیید القای دیابت به کمک گلوکومتر متفورمین را دریافت نمودند) (شکل ۱).



شکل ۱- دیاگرام مراحل انجام کار

پس از پایان دوره درمان، حیوانات تحت بیهوشی قرار گرفته و خونگیری از قلب انجام شد. میزان انسولین و گلوکز در خون با روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یک هفته پس از شروع آزمایش، گروه دیابتی با تزریق یک دوز تک‌بار داخل صفاقی ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین دیابتی شدند (۱۸). در گروه شم، موش‌ها به صورت درون صفاقی بافر سیترات دریافت کردند. جهت تأیید القای مدل ۳ روز پس از تزریق علائم پرخوری، پرنوشی و پرادراری در حیوانات مشاهده شد همچنین اندازه‌گیری گلوکز خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر قند خون بالای ۳۰۰ ml/dl را نشان داد.

گروه دیابتی + درمان با متفورمین، روزانه به مدت دو هفته با استفاده از سرنگ گاوژ با داروی متفورمین به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت ۸ صبح و ۸ شب تیمار شدند. درمان با متفورمین ۷۲ ساعت پس از دیابتی شدن و مشاهده شدن علائم دیابت

با توجه به اهمیت اختلالات ریتم سیرکادین در بروز و پیشرفت دیابت و تأثیر آنها بر متابولیسم گلوکز و پاسخ‌های درمانی، هدف این مطالعه بررسی اثرات درمانی متفورمین در موش‌های صحرایی دیابتی شده از استرپتوزوتوسین تحت شرایط اختلال ریتم سیرکادین می‌باشد. این تحقیق می‌تواند به درک بهتر تأثیر اختلالات سیرکادین بر اثربخشی داروهای ضد دیابت و راهکارهای درمانی جدید برای مدیریت دیابت کمک کند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰-۲۲۰ گرم از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شاهرود تهیه شدند. سن حیوانات در هنگام آزمایش ۶ هفته بود و در شرایط استاندارد شامل دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در قفس‌های پلی‌کربناتی نگهداری شدند. رطوبت نسبی محیط ۴۰-۶۰ درصد بود و حیوانات به مدت یک هفته با محیط جدید سازگار شدند. تغذیه حیوانات با غذای فشرده مخصوص موش و آب

در مرحله اول، حیوانات پس از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول به مدت ۲ هفته در شرایط طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. گروه دوم به مدت ۲ هفته تحت نور مداوم ۲۴ ساعته قرار گرفتند. پس از این دوره، حیوانات هر دو گروه به سه زیرگروه تقسیم شدند: گروه شم؛ حیوانات سیترات بافر به‌عنوان حلال استرپتوزوتوسین دریافت کردند.

گروه دیابتی: القای مدل دیابتی با تزریق یک دوز تک‌بار داخل صفاقی STZ انجام شد و ۳ روز بعد از طریق تست گلوکز تأیید شد. گروه متفورمین + STZ: حیوانات دیابتی به مدت دو هفته، در ساعت ۸ صبح و ۸ شب، متفورمین دریافت کردند.

نتایج تحلیل آماری نشان داد که همبستگی بین گروه‌ها و الگوی تاریکی و روشنایی طبیعی و گروه تحت ۲۴ ساعت روشنایی از نظر آماری معنادار بود ($F(5, 36) = 7.08, P = 0.005$) بررسی میانگین سطوح گلوکز خون نشان داد که گروه دریافت‌کننده STZ در مقایسه با گروه شم، به طور معناداری افزایش سطح گلوکز خون را در هر دو گروه تاریکی و روشنایی طبیعی و گروه تحت ۲۴ ساعت روشنایی تجربه کردند ($F(5, 36) = 3.13, P < 0.001$) همچنین، مصرف متفورمین در گروه‌های دیابتی منجر به کاهش معنادار سطح گلوکز خون در مقایسه با گروه STZ در هر دو گروه تاریکی و روشنایی طبیعی و گروه تحت ۲۴ ساعت روشنایی شد، ($F(5, 36) = 10.87, P < 0.004$). نتایج نشان داد که بین گروه‌های شم در شرایط نوردی طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی) و نوردی مداوم (اختلال ریتم سیرکادین)، از نظر سطح گلوکز خون تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P = 0.97$). این عدم تفاوت بیانگر آن است که صرفاً قرار گرفتن در معرض نور مداوم، بدون وجود عاملی مانند استرپتوزوتوسین (STZ) برای القای دیابت، به‌تنهایی تأثیر قابل توجهی بر سطح گلوکز خون ندارد.

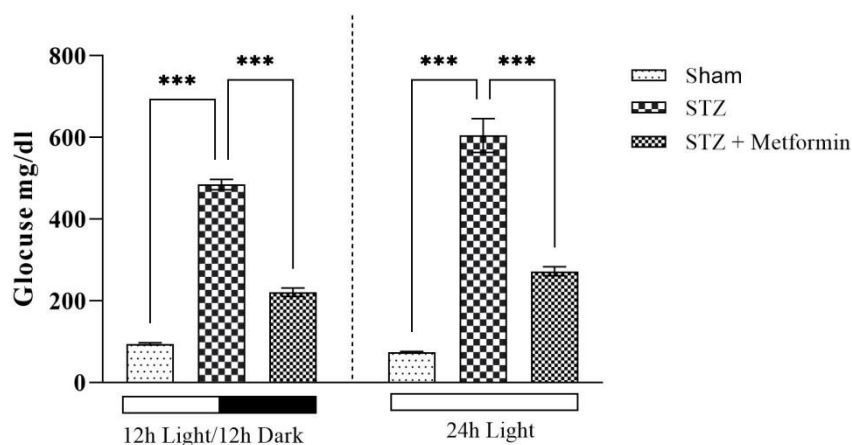
به‌طور کلی، همان‌طور که در نمودارها نیز مشخص است، مصرف طولانی‌مدت متفورمین تأثیرات مثبتی در کاهش سطح گلوکز سرم در گروه‌های دیابتی نشان داد (شکل ۲). شکل دو: مقایسه‌ی میانگین \pm انحراف معیار گلوکز سرم (بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر) را بین ۶ گروه مورد آزمایش نشان می‌دهد.

آغاز شد و به مدت دو هفته در هر دو گروه اختلال و ریتم طبیعی سیرکادین ادامه یافت.

جمع‌آوری و آماده‌سازی نمونه‌ها پس از دو هفته درمان، حیوانات با تزریق کتامین (100 mg/kg) و زایلین (10 mg/kg) بی‌هوش شدند و خون‌گیری از قلب حیوانات انجام شد. نمونه‌ها در لوله‌های آزمایش قرار گرفتند تا در دمای اتاق لخته شوند. پس از لخته شدن، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت 4000 دور در دقیقه در دستگاه سانتریفوژ قرار گرفتند تا سرم جدا شود. سرم‌ها با استفاده از سمپلر به میکروتیوب‌های شماره‌گذاری شده منتقل و در فریزر با دمای -20 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. میزان هورمون‌های انسولین و گلوکز در سرم با استفاده از کیت پارس آزمون و روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری شد.

برای ارزیابی سطح هورمون‌ها، تغییرات پلاسمایی هورمون‌های انسولین و گلوکز اندازه‌گیری شد. برای مقایسه سطح هورمون‌ها در بین گروه‌ها در دو گروه تاریکی و روشنایی طبیعی و گروه تحت ۲۴ ساعت روشنایی، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-Way ANOVA) و آزمون پس‌تست Tukey برای مقایسه میانگین‌ها استفاده گردید. تمامی تحلیل‌های آماری و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۹ انجام شد. نتایج به‌صورت میانگین به همراه انحراف استاندارد میانگین ($\text{SEM} \pm \text{Mean}$) ارائه شده و سطح معنی‌داری با مقدار P کمتر از 0.05 در نظر گرفته شد.

نتایج



شکل ۲- تغییرات سطح گلوکز پلازما در میان گروه‌ها در دو گروه تاریکی و روشنایی طبیعی و گروه تحت ۲۴ ساعت روشنایی

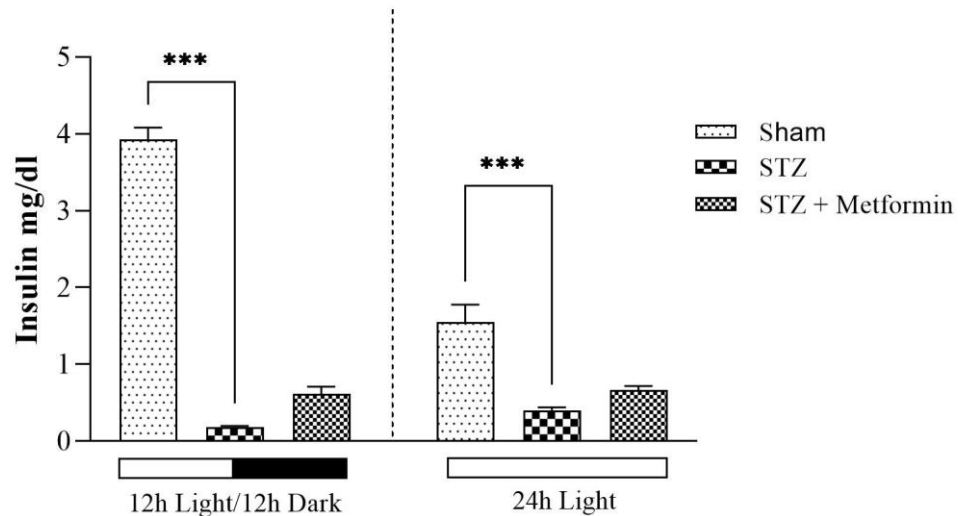
مقایسه‌ی انحراف معیار \pm میانگین گلوکز سرم (بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر) را بین ۶ گروه مورد آزمایش نشان می‌دهد. در سطح معنی‌داری $P < 0.001$ ***.

نتایج تحلیل آماری نشان داد که همبستگی بین گروه‌ها و شرایط نوردی (الگوی تاریکی و روشنایی در مقابل روشنایی مداوم ۲۴ ساعته) از نظر سطح انسولین خون به‌طور معناداری تأثیرگذار بود

نتایج تحلیل آماری نشان داد که همبستگی بین گروه‌ها و شرایط نوردی (الگوی تاریکی و روشنایی در مقابل روشنایی مداوم ۲۴ ساعته) از نظر سطح انسولین خون به‌طور معناداری تأثیرگذار بود

طبیعی و مداوم) مشاهده شد، اما از نظر آماری معنادار نبود. نتایج حاکی از آن است که کاهش انسولین در گروه‌های دریافت‌کننده STZ تحت هر دو شرایط نوردهی می‌تواند ناشی از تخریب سلول‌های بتای پانکراس توسط STZ باشد. با وجود این، استفاده از متفورمین در گروه‌های دیابتی نشان داد که این دارو می‌تواند بهبود نسبی در سطح انسولین خون ایجاد کند (شکل ۳).

ساعت تاریکی) و نوردهی مداوم (اختلال ریتم سیرکادین)، سطح انسولین خون کاهش معناداری داشت ($P < 0.001$). این یافته نشان‌دهنده تأثیر نوردهی مداوم بر عملکرد پانکراس و تنظیم ترشح انسولین است، حتی در غیاب عوامل بیماری‌زای دیگر مانند دیابت القا شده. از سوی دیگر، تجویز متفورمین در گروه‌های دیابتی منجر به افزایش سطح انسولین خون در مقایسه با گروه STZ شد. اگرچه این افزایش در هر دو شرایط نوردهی



شکل ۳- تغییرات سطح انسولین پلازما در میان گروه‌ها در دو گروه الگوی تاریکی و روشنایی طبیعی و گروه تحت ۲۴ ساعت روشنایی

مقایسه انحراف معیار \pm میانگین انسولین سرم (بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر) را بین ۶ گروه مورد آزمایش نشان می‌دهد. در سطح معنی‌داری $P < 0.001$ ***

عنوان مثال، اغلب در طول شیفت کاری و جت لگ رخ می‌دهد، که در آن به‌طور معمول ناهماهنگی بین ساعت شبانه‌روزی مرکزی (که با ملاتونین قابل ارزیابی است) پروفایل‌ها در شرایط نور کم، ریتم‌های محیطی (به‌عنوان مثال نور تاریک) و ریتم‌های رفتاری (مانند وعده‌های غذایی) رخ می‌دهد (۲۱). در مطالعه‌ای نشان دادند که افرادی که در معرض نوبت‌کاری و شیفت‌های شبانه بیشتری هستند، به‌دلیل بیداری بیش از اندازه و تحت نور روشنایی که قرار می‌گیرند ابتلا به بیماری دیابت ۹ درصد نسبت به سایر افرادی که شیفت شب نمی‌دهند، بیشتر بوده است، که نتایج حاصل از کار آنها با نتایج حاصل از پروژه حاضر هم‌خوانی دارد (۲۲).

بر اساس یک مطالعه‌ی دیگر که گروه هدف پرستاران بودند، بیان داشتند که احتمال خطر ابتلا به بیماری دیابت ارتباط مثبتی با مدت زمان قرار گرفتن در معرض نوبت‌کاری و بیدار ماندن شبانه دارد و با افزایش ۵ درصدی خطر برای هر ۵ سال نوبت‌کاری گزارش شده است (۲۳).

یکی دیگر از اختلالات شایع شبانه‌روزی، جت لگ اجتماعی است. به‌عنوان اختلاف زمان خواب و بیداری بین کار و روزهای آزاد، به‌عنوان تخمینی از عدم همسویی بین زمان زیستی و اجتماع می‌باشد گزارش شده است که مردم با جت لگ اجتماعی بیش از ۱ ساعت احتمال ابتلا به

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اگرچه درمان دو هفته‌ای با متفورمین توانست سطح گلوکز خون را در موش‌های صحرایی دیابتی کاهش دهد، اما این درمان قادر به افزایش معنادار سطح انسولین خون نبود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اختلال در ریتم شبانه‌روزی ممکن است بر اثرات درمانی متفورمین تأثیرگذار باشد. دیابت نوع ۲ (T2DM) به‌طور خاص مستعد اختلال در ریتم شبانه‌روزی است، و مطالعات متعددی نشان داده‌اند که این بیماری همواره با ناهماهنگی در ریتم‌های متابولیسم گلوکز همراه است (۱۹ و ۲۰). با توجه به پیامدهای گسترده اختلالات ریتم شبانه‌روزی بر سلامت انسان، هدف این پروژه بررسی تأثیر این اختلال بر کارایی درمانی متفورمین در موش‌های صحرایی دیابتی القا شده توسط استرپتوزوتوسین بود. این پژوهش علاوه بر تأکید بر ارتباط میان اختلالات ریتم شبانه‌روزی و متابولیسم گلوکز، اهمیت توجه به این جنبه در طراحی درمان‌های دیابت را برجسته می‌سازد.

ناماهنگی شبانه‌روزی در صنعت مدرن، رایج است، قرار گرفتن در معرض نور مصنوعی همراه با کار و خواسته‌های اجتماعی اغلب منجر به آسیب می‌شود و در زمان با ریتم‌های شبانه‌روزی درون‌زا مطابقت ندارد. به

دیابت در آنها ۶۹٪ بیشتر نسبت به گروهی هست که جت لگ کمتر از یک ساعت داشتند (۲۴).

اختلال در ژن‌های ساعت ژنتیکی در مدل‌های حیوانی نشان داده است که ژن‌های ساعت نقش حیاتی در متابولیسم گلوکز دارند. به عنوان مثال، موش‌های جهش‌یافته در ژن Clock دچار چاقی، پرخوری و سندرم‌های متابولیکی از جمله هیپرلپتینمی (افزایش غیرطبیعی لپتین)، هیپرلیپیدمی (افزایش غیرطبیعی چربی خون) و هیپرگلیسمی (افزایش قند خون) می‌شوند (۲۵). از طرفی حذف ژن کلیدی دیگری به نام Bmal1 در بسیاری از اندام‌ها مانند کبد، پانکراس و عضلات باعث مقاومت به انسولین، افزایش تحمل گلوکز و هیپرگلیسمی می‌شود (۲۶ و ۲۷). علاوه بر مدل‌های ژنتیکی، ناهماهنگی ریتم شبانه‌روزی ناشی از تغییرات محیطی/رفتاری نیز به اختلالات متابولیسم گلوکز در تحقیقات حیوانی و انسانی کمک کرده است (۲۸) نئوکوبل و همکاران گزارش دادند که قرار گرفتن در معرض دوره‌های کوتاه نور باعث اختلال در تحمل گلوکز در *obesus Psammomys* شد (۲۹). از طرفی قرار گرفتن مداوم در معرض نور باعث از بین رفتن ریتم‌های حساسیت به انسولین در یک مدل موشی شد (۳۰). در یک مطالعه مقطعی، نور کم در شب (LAN) در اتاق خواب با افزایش بروز دیابت در جمعیت عمومی سالمندان مرتبط بود (۳۱). مطالعات نشان می‌دهد که کار شیفتی مزمین قند خون پس از غذا را افزایش داده و حساسیت به انسولین را در افراد سالم کاهش می‌دهد و همچنین خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد (۳۰). تعداد زیادی از مطالعات گزارش کرده‌اند که هم کم‌خوابی و هم بی‌موقع غذا خوردن تحمل گلوکز را مختل کرده و به توسعه دیابت کمک می‌کنند (۳۲ و ۳۳). در مورد اینکه اختلال ریتم شبانه‌روزی چگونه به دیابت نوع ۲ کمک می‌کند، مکانیزم اصلی می‌تواند شامل تغییر در تعادل سمپاتیک-واگال، هورمون‌های تنظیم‌شده توسط ریتم شبانه‌روزی مانند گلوکوکورتیکوئید و ملاتونین و ساعت‌های بیولوژیکی محیطی باشد که بیان ژن‌های ریتمیک ویژه بافتی را برای تنظیم قند خون تولید می‌کنند (۲۸ و ۳۴). همچنین افزایش سطوح گلوکوکورتیکوئید و مهار ملاتونین تحت چرخه‌های نوری-تاریکی غیرطبیعی به شیوه‌های مختلفی بر قند خون تأثیر می‌گذارد، از جمله کاهش ترشح انسولین، تشدید مقاومت به انسولین و بیان انتقال‌دهنده‌های گلوکز (۳۵). در این مطالعه، قرار گرفتن حیوانات دریافت‌کننده متفورمین در معرض نور مداوم به مدت ۱۴ روز باعث افزایش سطح گلوکز خون و کاهش قابل‌توجه میزان انسولین خون در مقایسه با گروه شم هر گروه شد. در عین حال بین گروه‌های شم در شرایط نوردی طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی) و نوردی مداوم (اختلال ریتم سیرکادین)، از نظر سطح گلوکز خون تفاوت معناداری مشاهده نشد. این عدم تفاوت بیانگر آن است که صرفاً قرار گرفتن در معرض نور مداوم، بدون وجود عاملی مانند استرپتوزوتوسین (STZ) برای القای دیابت،

به‌تنهایی تأثیر قابل توجهی بر سطح گلوکز خون ندارد. این یافته می‌تواند به مقاومت نسبی بدن در برابر تغییرات محیطی اولیه یا سازگاری فیزیولوژیکی در شرایط اختلال ریتم سیرکادین مربوط باشد. به عبارت دیگر، سیستم‌های تنظیم‌کننده گلوکز در بدن، مانند کبد و هورمون‌های مرتبط، ممکن است توانسته باشند اثرات استرس ناشی از اختلال ریتم را در گروه شم جبران کنند. با این حال، در گروه‌های دیابتی، اختلال ریتم شبانه‌روزی با افزایش سطح گلوکز خون همراه بود، که نشان می‌دهد اثر ترکیبی دیابت القاشده و اختلال ریتم شبانه‌روزی می‌تواند هموستاز گلوکز را مختل کند. این تفاوت بین گروه‌های شم و دیابتی اهمیت نقش عوامل محیطی و پاتولوژیک را در تغییرات متابولیکی نشان می‌دهد و تأکید می‌کند که برای آشکارسازی تأثیرات نوردی مداوم، حضور یک عامل استرس‌زای ثانویه مانند دیابت ضروری است. این نتایج بر لزوم بررسی‌های بیشتر برای ارزیابی تأثیرات بلندمدت نوردی مداوم بر متابولیسم گلوکز، به‌ویژه در شرایط بدون عامل بیماری‌زا، تأکید دارد.

از طرفی بین گروه‌های شم در شرایط نوردی طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی) و نوردی مداوم (اختلال ریتم سیرکادین)، سطح انسولین خون کاهش معناداری داشت. این یافته نشان‌دهنده تأثیر نوردی مداوم بر عملکرد پانکراس و تنظیم ترشح انسولین است. اختلال ریتم سیرکادین می‌تواند با تغییر در فعالیت هورمون‌هایی مانند انسولین، نقش مهمی در متابولیسم بدن ایفا کند. نوردی مداوم منجر به اختلال در چرخه طبیعی خواب و بیداری شده و بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس که تحت تأثیر سیگنال‌های شبانه‌روزی هستند، اثر می‌گذارد. کاهش معنادار انسولین در این گروه‌ها ممکن است به اختلال در ترشح انسولین یا حساسیت کاهش‌یافته بافت‌ها به این هورمون مربوط باشد.

این کاهش سطح انسولین بدون تغییر معنادار در سطح گلوکز خون در گروه‌های شم نشان می‌دهد که مکانیسم‌های جبرانی، مانند افزایش ترشح سایر هورمون‌های تنظیم‌کننده گلوکز یا کاهش مصرف گلوکز توسط بافت‌ها، ممکن است فعال شده باشند. با این حال، در شرایطی که این اختلالات مزمین شوند یا با عوامل پاتولوژیک دیگری مانند دیابت ترکیب شوند، خطر بروز اختلالات متابولیکی از جمله مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد. این یافته‌ها اهمیت نقش ریتم شبانه‌روزی در حفظ تعادل هورمونی و متابولیکی را نشان می‌دهند و بر ضرورت تنظیم چرخه خواب و بیداری به‌عنوان بخشی از سبک زندگی سالم تأکید دارند. همچنین، پژوهش‌های بیشتری برای بررسی مکانیسم‌های دقیق اثرات اختلال ریتم بر ترشح و عملکرد انسولین توصیه می‌شود.

این نتایج نشان می‌دهند که اختلال در ریتم شبانه‌روزی ناشی از نور مداوم می‌تواند به تغییرات متابولیک منجر شود که شامل افزایش قند خون و کاهش پاسخ انسولین است. این تغییرات می‌توانند ناشی از اختلال در تنظیم هورمون‌های مرتبط با ریتم شبانه‌روزی مانند گلوکوکورتیکوئید و

حساسیت سلول‌ها به انسولین را افزایش می‌دهد، بنابراین همان سطح از انسولین می‌تواند به‌طور مؤثرتری گلوکز را به داخل سلول‌ها منتقل کند. این می‌تواند به کاهش گلوکز خون کمک کند بدون اینکه نیاز به افزایش سطح انسولین باشد (۴۳). از طرفی متفورمین تولید گلوکز در کبد را از طریق مهار کمپلکس I زنجیره انتقال الکترون و کاهش فعال‌سازی مسیر AMPK مهار می‌کند (۴۴). این اثر باعث کاهش گلوکز خون مستقل از سطح انسولین می‌شود. همچنین در مراحل اولیه دیابت، سلول‌های بتا ممکن است هنوز انسولین کافی تولید کنند، اما مقاومت به انسولین در محیط‌های با گلوکز بالا مانع از عملکرد مؤثر آن می‌شود. متفورمین با کاهش گلوکز خون، فشار بر سلول‌های بتا را کم می‌کند و نیاز به ترشح بیشتر انسولین را کاهش می‌دهد. بنابراین، اگر کاهش گلوکز خون مشاهده شده باشد اما سطح انسولین به‌طور معنادار افزایش نیافته باشد، این می‌تواند ناشی از تأثیر مستقیم متفورمین بر حساسیت به انسولین و تولید گلوکز کبدی باشد.

برای تحقیقات آینده، بررسی اثرات مصرف متفورمین و تأثیر آن بر تنظیم هورمون‌هایی مانند ملاتونین پیشنهاد می‌شود. علاوه بر این، ارزیابی نقش ژن‌های مرتبط با ریتم شبانه‌روزی و همچنین اندازه‌گیری سطح HbA1c می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های اثر متفورمین کمک کند. یکی از محدودیت‌های این پروژه عدم بررسی میزان خوراک مورد مصرف موش‌ها بوده است، بررسی تأثیر نور ۲۴ ساعته بر مصرف خوراک نیز می‌تواند اطلاعات بیشتری در مورد تغییرات رفتاری و متابولیک ناشی از اختلالات ریتم شبانه‌روزی ارائه دهد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اختلال در ریتم شبانه‌روزی، مانند قرار گرفتن در معرض نور مداوم، می‌تواند بر متابولیسم گلوکز و اثربخشی درمان متفورمین در مدل‌های حیوانی دیابتی تأثیر بگذارد. متفورمین از طریق بهبود حساسیت به انسولین و مهار تولید گلوکز کبدی سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد، حتی در شرایطی که سطح انسولین به‌طور معناداری افزایش نیابد. این یافته‌ها بر اهمیت توجه به عوامل محیطی و رفتاری، مانند تنظیم ریتم شبانه‌روزی، در بهبود مدیریت دیابت نوع ۲ تأکید دارد. از نظر بالینی، توجه به ناهماهنگی‌های شبانه‌روزی در بیماران دیابتی، به‌ویژه کسانی که تحت درمان با متفورمین هستند، می‌تواند به بهبود کنترل گلیسمی کمک کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود با کد طرح IR.SHMU.REC.1401.095 می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان از کلیه افرادی که در انجام این پژوهش مساعدت و همکاری داشته‌اند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

ملاحظات اخلاقی

ملاتونین باشند که نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارند. همچنین، این یافته‌ها با مطالعات پیشین که نشان می‌دهند قرار گرفتن در معرض نور مداوم می‌تواند باعث از بین رفتن ریتم‌های حساسیت به انسولین و افزایش مقاومت به انسولین شود، همسو است. این امر بر اهمیت حفظ یک ریتم شبانه‌روزی منظم و متعادل برای حفظ سلامت متابولیک تأکید دارد و می‌تواند برای درک بهتر مکانیسم‌های اختلالات متابولیسم گلوکز و پیشگیری از دیابت نوع ۲ مفید باشد.

دریافت متفورمین در گروه‌های مورد بررسی به‌صورت دو بار در روز، یکبار ۸ صبح و یک بار ۸ شب بوده است علت انتخاب این دو بازه زمانی این است که عملکرد سلولی پانکراس قوی‌تر بوده و اثرات مطلوب‌تری را مشاهده خواهیم کرد و از طرفی بدلیل اینکه در ساعت ۸ صبح شروع آزاد سازی هورمون خواب (ملاتونین) در موش‌ها و جوندگان می‌باشد، انتخاب شده است (۳۶).

متفورمین، که پرمصرف‌ترین داروی کاهش‌دهنده قند خون است، از مدت‌ها پیش برای درمان دیابت استفاده می‌شود از طرفی در کاهش A1C مؤثر است (تقریباً ۱/۱۲٪ به‌عنوان مونوتراپی و ۰/۹۵٪ هنگامی که به سایر داروها اضافه شود) (۳۷). مطالعه آینده‌نگر دیابت بریتانیا (UKPDS) اثرات مثبت آن را بر کنترل گلیسمی نشان داده است، که مشابه با نتایج به‌دست‌آمده در گروه‌های تحت درمان با سولفونیل‌اوره یا انسولین است (۳۸ و ۳۹). با این حال، مونوتراپی متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای اضافه وزن یا چاقی، کاهش بیشتری در مرگ‌ومیر ناشی از همه علل و سایر پیامدهای مرتبط با دیابت به همراه داشت، بدون اینکه هیپوگلیسمی قابل‌توجهی ایجاد کند یا منجر به افزایش وزن شود (۳۹). مطابق با مطالعات پیشین و تحقیقات اخیر، مشاهده کردیم که متفورمین به‌طور قابل‌توجهی سطح گلوکز خون را در مدل‌های حیوانی دیابت القاشده با STZ کاهش می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که تزریق STZ باعث کاهش تولید انسولین به دلیل تخریب سلول‌های بتا در پانکراس می‌شود (۴۰) ژو و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که درمان با متفورمین در مدل دیابتی القاشده با STZ در موش‌های کونینگ، تأثیری بر سطح انسولین در سرم یا بافت‌های پانکراس ندارد (۴۱). مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین اثرات محافظتی کمتری بر پانکراس دارد. برخی تحقیقات نشان داده‌اند که اثر ضد دیابتی متفورمین عمدتاً نتیجه کاهش تولید گلوکز در کبد و افزایش جذب و استفاده از گلوکز در بافت‌های محیطی است (۴۲). بنابراین، احتمالاً متفورمین از طریق بهبود اختلال در متابولیسم گلوکز ناشی از کمبود انسولین در موش‌های دیابتی القاشده با STZ عمل می‌کند. در این مطالعه با توجه به اینکه متفورمین عمدتاً با کاهش مقاومت به انسولین و مهار تولید گلوکز در کبد (از طریق مهار گلوکونئوزن) اثرات خود را اعمال می‌کند، می‌توان انتظار داشت که سطح گلوکز خون حتی بدون افزایش معنادار در سطح انسولین کاهش یابد. به نظر می‌رسد متفورمین

14. Barclay JL, Shostak A, Leliavski A, Tsang AH, Jöhren O, Müller-Fielitz H, et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304:E1053-63. doi: 10.1152/ajpendo.00512.2012
15. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev* 2021;42:77-96. doi: 10.1210/edrv/bnaa023
16. Alpha Alex, Luo Q, Mathew D, Di R, Bhatwadekar AD. Metformin corrects abnormal circadian rhythm and Kir4. 1 channels in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:46-. doi: 10.1167/iovs.61.6.46
17. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer F. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2020;63:462-72. doi: 10.1007/s00125-019-05059-6
18. Mohammadi M, Tabari M, Tavakolipor H, Mohammadi SJB. The effect of *Allium saralicum* RM Fritsch nanocapsules in yogurt on type 2 diabetes in male rats: physicochemical characterization and pharmacodynamics assessment. *3 Biotech* 2023;13:222. doi: 10.1007/s13205-023-03589-w
19. Jarrett R, Keen HJBMJ. Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;2:341-4. doi: 10.1136/bmj.2.5653.341
20. Peng X, Fan R, Xie L, Shi X, Dong K, Zhang S, et al. A growing link between circadian rhythms, type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:504. doi: 10.3390/ijms23010504
21. Chan K, Wong FS, Pearson JA. Circadian rhythms and pancreas physiology: A review. *Front Endocrinol* 2022;13:920261. doi: 10.3389/fendo.2022.920261
22. Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med* 2015;72:72-8. doi: 10.1136/oemed-2014-102150
23. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011;8:e1001141. doi: 10.1136/bmj.k4641
24. Koopman ADM, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneveld L, van der Heijden AA, Elders PJ, et al. The Association between Social Jetlag, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus in the General Population: The New Hooft Study. *J Biol Rhythms* 2017;32:359-68. doi: 10.1177/0748730417713572
25. Turek FW, Joshi C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308:1043-5. doi: 10.1126/science.1108750
26. Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJPotnaos. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:15172-7. doi: 10.1073/pnas.0806717105
27. Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK, et al. Hepatic Bmal1 regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness. *Cell Metab* 2015;22:709-20. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.006
28. Qian J, Scheer FAJTiE, Metabolism. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:282-93. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.005
29. Nankivell VA, Tan JT, Wilsdon LA, Morrison KR, Bilu C, Psaltis PJ, et al. Circadian disruption by short light exposure and a high energy diet impairs glucose tolerance and increases cardiac fibrosis in *Psammomys obesus*. *Sci Rep* 2021;11:9673. doi: 10.1038/s41598-021-89191-7
30. Coomans CP, van den Berg SA, Houben T, van Klinken JB, van den Berg R, Pronk AC, et al. Detrimental effects of constant light exposure and high-fat diet on circadian energy metabolism and insulin sensitivity. *FASEB J* 2013;27:1721-32. doi: 10.1096/fj.12-210898

بدین‌وسیله نویسندگان اعلام می‌دارند که این نتایج این پژوهش پیش از این در هیچ مجله و یا کنفرانسی ارائه و منتشر نشده و کلیه ملاحظات اخلاقی مرتبط با نگارش و تحقیقات مقاله رعایت شده است.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافی در ارتباط با این پژوهش وجود ندارد.

حمایت مالی

منابع مالی در این پژوهش توسط نویسندگان تهیه شد.

کد اخلاق

این مقاله حاصل از پایان‌نامه پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهروود به راهنمایی آقای دکتر بهزاد گرمایی و مشاوره خانم دکتر سحر ملزمی با کد طرح IR.SHMU.REC.1401.095 می‌باشد.

References

1. Walker WH, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 2020;10:1-13. doi: 10.1038/s41398-020-0694-0
2. Rahmati M, Ehterami A, Saberani R, Abbaszadeh-Goudarzi G, Rezaei Kolarijani N, Khastar H, et al. Improving sciatic nerve regeneration by using alginate/chitosan hydrogel containing berberine. *Drug Deliv Transl Res* 2021;11:1983-93. doi: 10.1007/s13346-020-00860-y
3. Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, Travelli C, Voltan D, Di Cesare Mannelli L, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Nature* 2022;7:41. doi: 10.1038/s41392-022-00899-y
4. Parameswaran G, Ray DW. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2022;96:12-20. doi: 10.1111/cen.14607
5. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FA. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2020;63:462-72. doi: 10.1007/s00125-019-05059-6
6. Hudec M, Dankova P, Solc R, Bettazova N, Cerna M. Epigenetic regulation of circadian rhythm and its possible role in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2020;21:3005. doi: 10.3390/ijms21083005
7. Lightman SL, Conway-Campbell BL. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:710-8. doi:10.1038/nrn2914
8. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:540-57. doi: 10.1038/s41574-022-00683-6
9. Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Endert E, Buijs RM, Fliers E. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349:20-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.042
10. Tran HT, Kondo T, Ashry A, Fu Y, Okawa H, Sawangmake C, et al. Effect of circadian clock disruption on type 2 diabetes. *Front Physiol* 2024;15:1435848. doi: 10.3389/fphys.2024.1435848
11. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *TAjphy* 1996;271:E246-52. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246
12. Mühlbauer E, Wolgast S, Finckh U, Peschke D, Peschke E. Indication of circadian oscillations in the rat pancreas. *FEBS letters* 2004;564:91-6. doi: 10.1016/S0014-5793(04)00322-9
13. Marcheava B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010;466:627-31. doi: 10.1038/nature09253

31. Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki KJSm. Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med* 2020;65:1-3. doi: [10.1016/j.sleep.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.07.006)
32. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJD. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2020;63:462-72. doi: [10.1007/s00125-019-05059-6](https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6)
33. Schipper SB, Van Veen MM, Elders PJ, van Straten A, Van Der Werf YD, Knutson KL, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia* 2021;64:2367-77. doi: [10.1007/s00125-021-05541-0](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0)
34. Stenvers DJ, Scheer FA, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek . Circadian clocks and insulin resistance. *AJNRE* 2019;15:75-89. doi: [10.1038/s41574-018-0122-1](https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1)
35. Andrews RC, Walker BRJCs. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci* 1999;96:513-23. doi: [10.1042/cs0960513](https://doi.org/10.1042/cs0960513)
36. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997;18:716-38. doi: [10.1210/edrv.18.5.0317](https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0317)
37. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJJD. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620-9. doi: [10.1007/s00125-017-4337-9](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9)
38. Wright A, Cull C, Holman R, Turner R, Murchison L, Oakley N, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998;128. doi: [10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00001](https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00001)
39. Lancet UPDSGJT. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65. doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
40. Citro A, Valle A, Cantarelli E, Mercalli A, Pellegrini S, Liberati D, et al. CXCR1/2 inhibition blocks and reverses type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 2015;64:1329-40. doi: [10.2337/db14-0443](https://doi.org/10.2337/db14-0443)
41. Zhou J, Xu G, Yan J, Li K, Bai Z, Cheng W, et al. Rehmannia glutinosa (Gaertn.) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia, and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 2015;164:229-38. doi: [10.1016/j.jep.2015.02.026](https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.026)
42. Patanè G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello FJD. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000;49:735-40. doi: [10.2337/diabetes.49.5.735](https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.735)
43. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan VJljoms. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci* 2022;23:1264. doi: [10.2337/diabetes.49.5.735](https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.735)
44. Agius L, Ford BE, Chachra SSJljoms. The metformin mechanism on gluconeogenesis and AMPK activation: the metabolite perspective. *Int J Mol Sci* 2020;21:3240. doi: [10.3390/ijms21093240](https://doi.org/10.3390/ijms21093240)





Therapeutic Effect of Metformin on Glucose and Insulin Metabolism in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats under Circadian Rhythm Disruption and Normal Conditions

Sahar Molzemi (Ph.D. Student)¹, Sara Aliani (M.Sc.)², Shima Mohammadi (Ph.D.)^{3,4}, Behzad Garmabi (Ph.D.)^{3,4*}

1- Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, Faculty of Modern Medical Technologies, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Student Research Committee, School of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.

3- Neuroscience Research Center, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.

4- Department of Neuroscience, School of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.

Received: 8 December 2024, Accepted: 9 January 2025

Abstract:

Introduction: The circadian rhythm, a regulator of sleep-wake cycles, can lead to metabolic disorders and decreased blood insulin levels when disrupted, thereby increasing the risk of diabetes. This study evaluated the effects of metformin on insulin and glucose levels in rats with streptozotocin (STZ)-induced diabetes under circadian rhythm disruption.

Methods: In this study, 36 adult male Wistar rats were divided into two groups: one group was maintained under normal light conditions (12 hours of light/12 hours of dark), while the other group was exposed to continuous light (resulting in circadian rhythm disruption). Diabetes was induced with a single intraperitoneal injection of STZ, and confirmation of diabetes was performed 3 days later using a glucose test. The treatment group received 500 mg/kg of metformin daily for two weeks. At the end of the study, blood samples were collected, and glucose and insulin levels were measured using the ELISA method.

Results: This study demonstrated that circadian rhythm disruption caused by constant light exposure negatively impacts glucose metabolism, leading to increased blood glucose levels and decreased insulin levels. In streptozotocin-induced diabetic rats, two weeks of metformin treatment significantly reduced blood glucose levels, although no significant increase in insulin levels was observed.

Conclusion: Circadian rhythm disruption, characterized by reduced insulin secretion and sensitivity, as well as impaired glucose homeostasis, increases the risk of progression to type 2 diabetes. These results underscore the importance of considering circadian rhythms when determining the timing of medication administration and developing diabetes treatment plans, which could enhance diabetes management.

Keywords: Circadian rhythm, Streptozotocin-induced diabetes, Metformin, Constant light.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: B. Garmabi, Email: behzad.garmabi@gmail.com

Citation: Molzemi S, Aliani S, Mohammadi Sh, Garmabi B. Therapeutic effect of metformin on glucose and insulin metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats under circadian rhythm disruption and normal conditions. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2025;19(4):66-75.

