



The Ninth International Scientific Academic Conference
Under the Title “Contemporary trends in social, human, and natural sciences”

المؤتمر العلمي الاكاديمي الدولي التاسع

تحت عنوان "الاتجاهات المعاصرة في العلوم الاجتماعية، الانسانية، والطبيعية"

17 - 18 يوليو - تموز 2018 - اسطنبول - تركيا

<http://kmshare.net/isac2018/>

Study the effect of L-carnitine and omega-3 with metformin on some biochemical and physiological parameters in sera of rabbit induced with diabetes

Evan M. Mustafa^a, Firas S. Abdul-razzak^a, Musa J. Mohammed^b

^a Tikrit University, college of science ,Iraq

^b Samarra University, Iraq

Abstract: The recent study is designed to comparative study between some of the physiological ,biochemical parameters by effects of metformin with L-carnitine tab and omega-3 in the blood of male rabbits induced by alloxan .The rabbits weight(1500-1800) gm, aged (10-14) months were distributed into (5) group ;each group was include (9) rabbits as following :The control group (healthy) .the second :alloxan group (infected group);the third :the lowering metformin and alloxan ;the fourth :group get metformin+L-carnitine and alloxan;the fifth:group get metformin+omega-3 and alloxan . The measured parameters include, glucose,c-peptide,insulin growth factor-1,Leptin, liver enzymes include Alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase for the five groups.The results have shown that there were on some of the studied variables as following :1-The induced diabetes by alloxan resulted a significant increase in the levels of glucose and IGF-1 and a significant decrease in the level of c-peptide when compared with the control group , and anon significant differences in the level of leptin ,



and a significant increase in the level of average of the aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase as compared with the control group ,wherease the induced diabetes did not lead to a significant difference at in activity of Alkaline phosphatase as compared with the control .2-The treatment the local Rabbits exposed diabetes by the induced lowering metformin only led to a significant increases in the levels of glucose when compared with the alloxan group , and the treatment resulted in significant decrease in the levels of c-peptide ,IGF-1,leptin , aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase when compared with alloxan group , while there is anon significant difference in the level of Alkaline phosphatase when compared with alloxan group.3- The treatment the local Rabbits exposed diabetes by the induced lowering metformin + L-carnitine led to significant decrease in the levels of glucose,c-peptide,IGF-1and leptin when compared with the alloxan group and decrease in the level of aspartate aminotransferase when compared with the alloxan group .4-The treatment the local Rabbits exposed diabetes by the induced lowering metformin + omega-3 result in a significant decrease in the levels of glucose, c-peptide ,IGF-1, leptin and non significant difference in the level of alanine aminotransferase when compared with alloxan group .Wherease the treatment led to a non significant difference in the levels of aspartate aminotransferase when a compared with alloxan group .

Keywords: Diabetic, Alloxan ,C-peptide , IGF-1, Leptin , Metformin ,L-carnitine ,Omega-3



دراسة تأثير الكارتين والاميجا-3 مع الميتفورمين على بعض المتغيرات البايوكيميائية والفسلجية في امصال الارانب المستحدثة

ايفان محمد مصطفى* ، فراس شوقي عبد الرزاق* ، موسى جاسم محمد**

*جامعة تكريت / كلية العلوم/ العراق

** جامعة سامراء / العراق

الملخص

صممت الدراسة الحالية للمقارنة بين التأثيرات الفسلجية والكيموحيوية لدواء الميتفورمين وتأثير اقراص ال-كارتين (L-carnitine tab) واميجا-3 في الدم لذكور الارانب المحلية المستحدثة بالالوكسان . استعملت ارانب باوزان (1500-1800) غم وبعمر (10-14) شهرا وقسمت الى (5) مجاميع ،ضمت كل مجموعة (9) ارانب وكالاتي: المجموعة الاولى :المجموعة السيطرة (الاصحاء) ،المجموعة الثانية:المجموعة الالوكسان (المصابة) ،المجموعة الثالثة :المجموعة المصابة والمجرعة بالميتفورمين،المجموعة الرابعة:المجموعة المصابة والمجرعة بالميتفورمين+ال-كارتين، المجموعة الخامسة: المجموعة المصابة والمجرعة بالميتفورمين+اميجا-3.وشملت المتغيرات المقاسة كل من الكلوكوز، سي بيتايد، عامل النمو الشبيه بالانسولين-1، وهرمون اللبتين ، وانزيمات الكبد التي تشمل الفوسفاتيز القاعدي،الناقل لمجموعة الامين الاسبارتيت والناقل لمجموعة الامين الالنين للمجاميع الخمسة .واظهرت النتائج كالاتي:-ادى السكر المستحدث بالالوكسان الى حصول ارتفاع معنوي في معدل الكلوكوز، معدل عامل النمو الشبيه بالانسولين -1 و فعالية انزيم ناقل امين الاسبارتيت وAST وALT ناقل امين الالنين معدل مقارنة مع مجموعة السيطرة ،وحصول انخفاض معنوي في معدل سي البيتايد مقارنة مع مجموعة السيطرة.وعدم وجود اختلاف معنوي في معدل اللبتين و فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي مقارنة مع مجموعة السيطرة.

2-ادت معاملة الارانب بالمخفض ميتفورمين مع الالوكسان الى حصول ارتفاع معنوي في معدل الكلوكوز مقارنة بمجموعة المصابة بالالوكسان، وحصول انخفاض معنوي في معدلات سي البيتايد ،عامل النمو الشبيه بالانسولين-1، اللبتين، فعالية



انزيم ناقل الامين الاسبارتيت ، فعالية انزيم ناقل امين الالنين مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان، وعدم وجود فرق معنوي في معدل فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي مقارنة بمجموعة المصابة بالالوكسان.3-ادت معاملة الارانب بالمخفض الميتمورمين+ال-كارتين+الالوكسان الى حصول انخفاض معنوي في معدلات الكلوكوز، سي البيباتد، عامل النمو الشبيه بالانسولين-1، اللبتين وفعالية انزيم ناقل الامين الاسبارتيت مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان. وعدم وجود اختلاف معنوي في معدل فعالية انزيم ناقل الامين ال فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي النين مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان. 4-ادت معاملة الارانب بالمخفض الميتمورمين+اوميغا-3+الالوكسان الى حصول انخفاض معنوي في معدلات الكلوكوز، سي البيباتد، عامل النمو الشبيه بالانسولين-1، اللبتين و معدل فعالية انزيم ناقل الامين الالنين مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان. وعدم وجود اختلاف معنوي في معدل فعالية انزيم ناقل الامين الاسبارتيت ومعدل فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان .

المقدمة

مرض السكر هو مرض استقلابي (أيضي) مزمن Chronic metabolic disease يتميز بزيادة مستوى السكر في الدم Hyperglycemia نتيجة لنقص نسبي أو كامل في هرمون الانسولين الذي لم تتم المعرفة الحقيقية لوجوده حتى عام 1921م. (محي الدين وجماعته، 1990؛ Nicholson & Hall, 2011, p67). ويعد مرض السكري من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً والتقرير الأخير ل International Diabetes وجدوا حوالي 415 مليون شخص بالعالم مصاباً بالسكري في سنة 2015. (Cavan et al., 2015; Zimmet et al, 2016, p619; IDF, 2017). وتشير التقارير الى ان معدل مرض السكر في العالم تتأثر بعوامل عدة منها اختلاف الجنس والمجموعة العرقية والمنطقة الجغرافية (Inuse ,etal ,1994 ,p1970 ; Shaw etal ,2010 ,p 10;Bynes,2015,p 541). وهرمون C-peptide المتكون من سلسلة متعدد الببتيد بوزن جزيئي 3600 دالتون وحيث يحتوي على (31) حامض أميني ، وأثناء عملية تصنيع الانسولين يتم انتاج هرمون C-peptide من أنشطار الانسولين الاولي ، حيث يخزن في الحبيبات المفرزة لخلايا بيتا البنكرياسية ، ويتحرر الى مجرى الدم بكميات متساوية مع الانسولين . (Wahren etal,2012 ,p 769;Wahren&Larsson,2015). يعد هرمون عامل النمو الشبيه بالانسولين -1 احد الانظمة الهرمونية المهمة المنظمة لايض الكلوكوز بعد هرمون الانسولين ، ويعد العامل الثاني في تأثيره الخافض لسكر الدم (Janssen&Lamberts,2002 , p 468) ، وهي جزيئة بيبتيدي متعددة ذات وزن جزيئي (7kd) تتكون من 70 حامض أميني بواسطة Hepatocytes تحت تأثير هرمون النمو (Laron,2001 , p 314 ;Mirdandi etal.,2015 , p 40).

وهرمون عامل النمو الشبيه بالانسولين -1 يشبه الانسولين في تعاقب تسلسل الاحماض الامينية بنسبة 50% حيث تكون السلسلتين A,B مشابهة للانسولين ، وتختلف عنها بان لها سلسلتين اضافيتين C,D ، وكما يحتوي هرمون عامل النمو الشبيه بالانسولين-1 على



بروتينات ضخمة تشارك في عملية تنظيم وايض الهرمون . -Frenadez&Tares,1999,p 170; Watterau etal,1999,p 230) Aleman,2012, p 230). يفرز هرمون عامل النمو الشبيه بالانسولين-1 بصورة رئيسية من الكبد، وتكون المسيطر على افرازه حالة الجسم التغذوية وبعض الهرمونات الاخرى مثل هرمون النمو الذي يعد الاكثر تأثيرا وهرمون الثايروكسين (Bunomo&Baile,1999,p 757)، ويلعب هرمون IGF-1 دورا مهما في عملية البناء والتأثير المحرض للنمو والذي يقوم به عادة هرمون النمو. (Tang, 2010) يعد اللبتين Leptin هرمون بروتيني يتكون من 167 حامضا أمينيا ، ووزن الجزيئي حوالي 16 كيلو دالتون (AL- Jumaily&Zagaer,2014 ; Cemil etal. ,2016) ، يمتلك خصائص مشابهة لسائيتوكاينيز cytokines ويتكون من أربعة سلاسل حلزونية من نوع الفا helices وشريطين قصيرين من نوع بيتا B-strand ، وهذا يجعله مماثل لتكوين IL-6 interleukin من عائلة السائيتوكاينيز cytokines (Morini etal., 2015) ، ويتميز بوجود اصرة ثنائية الكبريت المسؤولة عن الفعالية البيولوجية للهرمون (Zabeau etal., 2014) يتم إنتاج اللبتين بصورة أساسية في الانسجة الدهنية البيضاء White adipose tissues (ALtawil etal,2016) ، وينتج ايضا من قبل الانسجة الدهنية البنية والمشيمة والمبايض والعضلة الهيكلية والمعدة والغدة النخامية ونخاع العظم والكبد (Wu etal ., 2016) ، وان اللبتين يتحرر من الخلايا الدهنية بما يتناسب مع حجم مستودعات الدهون حيث يدخل في الدورة الدموية ويصل الى الجهاز العصبي المركزي ، ويعمل بشكل رئيسي من خلال نواة تحت المهاد المقوسة Arcuate nucleus of the hypothalamus لانحاز معظم أعماله (Barateiro etal ., 2017) واللبتين لها دور رئيسي في تنظيم توازن الطاقة في جسم الانسان وذلك عن طريق السيطرة على أخذ الطاقة Energy intake وصرف الطاقة Energy expenditure من خلال فعاليته البيولوجية على نواة تحت المهاد المقوسة (Tourkantonis etal., 2013) . الميتفورمين Metformin هو عقار وصف في عام 1922 ، ويعرف تجاريا (Glucophage) والصيغة الجزيئية لها (C₄H₁₁N₅.HCL) ، ويكون على شكل بلورات بيضاء قابلة للذوبان بالماء بسهولة وذائب نسبيًا بالميثانول وغير ذائب بالاستون والايثر والكلوروفورم (Inzucchi etal,2015,p140) الكارتين مادة شبيهة بالاحماض الامينية من ناحية التركيب لها وزن جزيئي (161.2)غم / مول ، وتمتاز بقابليتها على الذوبان في الماء ، كما يحتوي على مركب رباعي نتروجيني موجود بالاشكال L و d ل L-carnitine معطي الشكل الباليولوجي الفعال . (Thoutreddy,2013) اوميغا-3 نوع من أنواع الاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة Polyunsaturated fatty acid تحتوي على أكثر من رابطة ثنائية في تركيبه الكيميائي ، ويشير الرقم 3 الى مكان ظهور اول رابطة ثنائية في هذا التركيب . (Gogus& smith,2010,p 425;Kiecolt . etal,2013 ,p 20 ; Scorletti&Byrne,2013 ,p235;Weintraub,2014,p15) الدهنية الضرورية المشتقة من الغذاء ، ولا يمكن تصنيعها داخل جسم الانسان والحيوان بسبب عدم وجود أنزيم Desaturase المسؤول عن تصنيعها ، على العكس من النباتات التي تملك هذا الانزيم . (Simopoulos,2001,p22;Arterbun etal,2006,p1470) .



المواد المستعملة وطرائق العمل :

الحيوانات المستخدمة :

استخدم في هذا البحث ذكور الارانب المحلية بعمر (10-14) شهرا واوزانها تراوحت (1500-1800) غم وضعت في اقفاص وزودت بالماء والعلف الحيواني الخاص بها ، وقسمت الى خمسة مجاميع ضمت كل مجموعة (9) ارانب ، وتمت معاملتها كالاتي :
المجموعة الاولى : مجموعة السيطرة control ارانب سليمة جرعت بالماء يوميا طول فترة التجربة .
المجموعة الثانية : مجموعة ارانب المصابة بالسكري (محقونة بالالوكسان بجرعة مقدارها 150 ملغم /كغم
المجموعة الثالثة :مجموعة ارانب المصابة بالسكري جرعت بالميتفورمين بجرعة مقدارها 21.4 ملغم /كغم من وزن الجسم .
المجموعة الرابعة:مجموعة ارانب المصابة بالسكري جرعت بالميتفورمين وال-كارتين بجرعة مقدارها 21.4 ؛ 96.3 ملغم/كغم على التوالي من وزن الجسم .
المجموعة الخامسة:مجموعة ارانب المصابة بالسكري جرعت بالميتفورمين بجرعة مقدارها 21.4ملغم/كغم من وزن الجسم واميجا-3 بجرعة 0.33 مل .

استحداث داء السكري تجريبيا Induction and Experimental Diabetes

تم تجويد الحيوانات لمدة 18 ساعة قبل حقنها بالالوكسان وذلك بتركيز 150ملغم /كغم من وزن الجسم ، حيث اذيت مادة الالوكسان في المحلول المحلي الفسيولوجي normal saline قبل استعمالها مباشرة، وحقنت بواقع جرعة مفردة تحت الجلد subcutaneous (Owyele et al.,2005,p62;Indradevi et al,2011). وزودت الحيوانات بعد الحقن مباشرة بالغذاء ومحلول الكلوكوز بتركيز (10%) لمدة 24 ساعة لمنع هبوط تركيز كلوكوز الدم وذلك لتخفيف صدمة هبوط السكر Hypoglycemia نتيجة المعاملة بالالوكسان (Chahlia,2009,p483 ;Misra& Aiman,2012,p538) ، وتم فحص سكر الكلوكوز كل يومين لمدة عشرة ايام لغرض التأكد من حدوث الاصابة (Akhtar et al,2011,p76)
تقدير المتغيرات :

تم تقدير مستوى الكلوكوز في مصل الدم ارانب باستخدام عدة التحليل kit نوع Rondax الانكليزية وهي طريقة انزيمية ، وقدر هرمون C-peptide ، هرمون IGF-1 وهرمون Leptin في مصل الدم بطريقة الاليزا حسب الشركة المصنعة لها، وكذلك قدرت انزيم ناقل امين والاسبارتيت وانزيم ناقل امين الالين وانزيم الفوسفاتيز القاعدي .
التحليل الاحصائي :

حللت نتائج البحث باستخدام one way analysis of variance وحددت الاختلافات الخاصة بين المجاميع باستخدام اختبار دنكن عند مستوى احتمالية (p≤0.05). (Duncan,1955,p15).

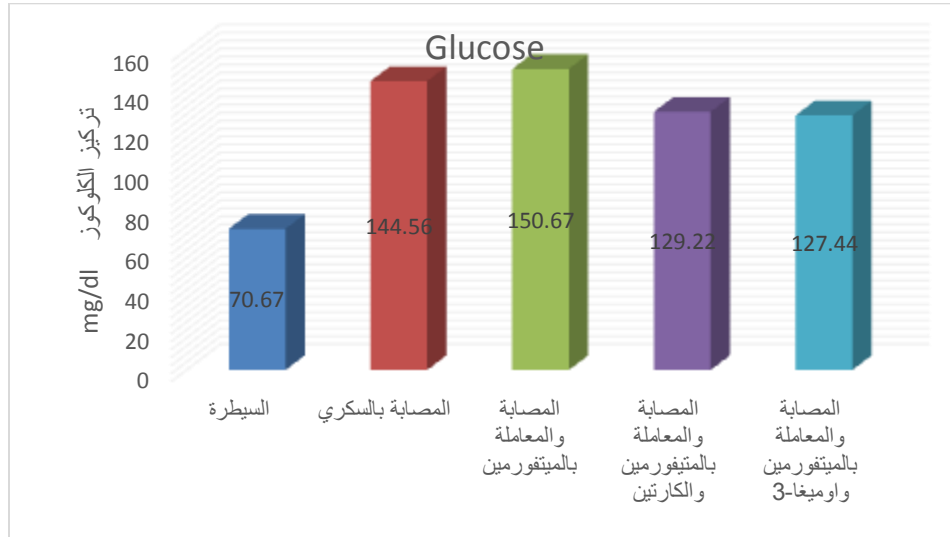
النتائج والمناقشة :

1- تركيز الكلوكوز في مصل الدم

اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان المعاملة بمادة الالوكسان قد ادى الى ارتفاعا معنويا في تركيز الكلوكوز في مصل دم الحيوانات عند مستوى ($P \leq 0.05$) شكل (1) $144.56 \pm 9.11 \text{ mg/dl}$ مقارنة بمجموعة السيطرة $70.67 \pm 13.44 \text{ mg/dl}$. بينما اظهرت النتائج ان المعاملة بالميتفورمين قد ادى الى زيادة معنوية في تركيز الكلوكوز $150.67 \pm 7.38 \text{ mg/dl}$ في مصل دم الحيوانات مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان، كذلك اظهرت النتائج ان المجموعتين المعاملتين بالميتفورمين+الكارتين و الميتفورمين+اوميغا-3 حصل فيهما انخفاض معنوي في معدل الكلوكوز $129.22 \pm 4.79 \text{ mg/dl}$; $127.44 \pm 9.15 \text{ mg/dl}$ على التوالي مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان ، وحصول ارتفاع معنوي في جميع المعاملات مقارنة بمجموعة السيطرة .

شكل (1)

تأثير معاملات في تراكيز مستوى الكلوكوز في مصل الدم ذكور الارانب المحلية المصابة بالسكر المستحدث



أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكر بالالوكسان بتركيز 150 ملغم /كغم في الارانب المحلية ادى الى ارتفاع معنوي في تركيز كلوكوز لدم ذكور الارانب المحلية طيلة فترة التجربة بالمقارنة مع مستواه في المجموعة السيطرة. وجاءت هذه النتائج متفقة مع ما اشار اليه الباحثون (EL-Bahr&AL-Azraqi,2014,p488;EL-Gendy&Abbas,2014,p540) وقد عزى الباحث وجماعته (Decarvalho etal,2003) ان ارتفاع تركيز الكلوكوز في الدم هو نتيجة مهاجمة الالوكسان لخلايا بيتا البنكرياسية مؤديا الى توقف انتاج الانسولين ، والانسولين هو مسؤول عن دخول الكلوكوز الى داخل الخلايا (Nelson&Cox,2005) . و اشارت النتائج ان مجموعة المعاملة بالميتفورمين كانت عالية معنويا مقارنة بمجموعة المصابة بالالوكسان وجاءت مطابقة الى دراسة الباحث Okoh وجماعته (2015, p353) حيث اشاروا الى ان مستوى الكلوكوز كان عالي بعد اسبوع من المعاملة بالميتفورمين وانخفضت النسبة بعد اربعة اسابيع من المعاملة . ولم تتفق مع دراسة الباحثين (Subhani & Vaseem ,2016) حيث اشاروا ان مستوى الكلوكوز انخفضت بعد باستعمال الميتفورمين . اما



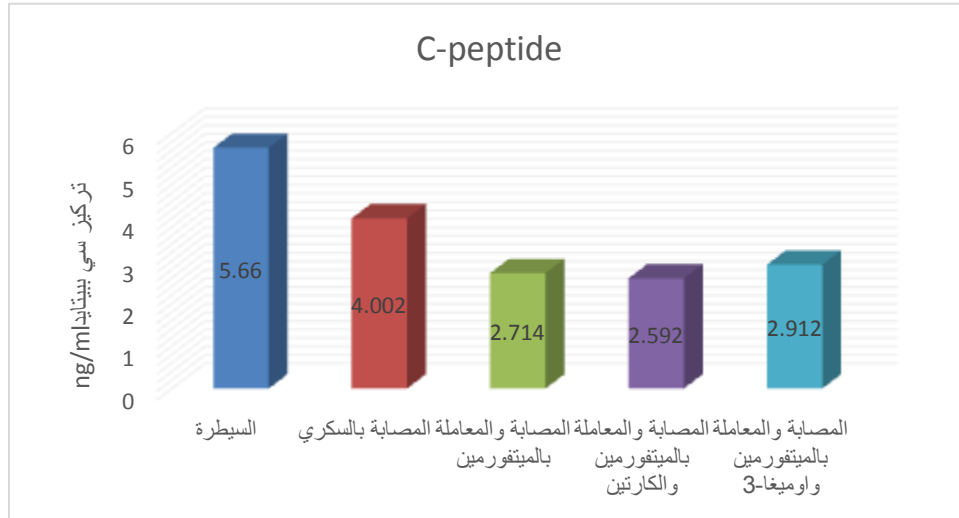
مجموعة المعاملة بالميتفورمين وال-كاريتين اظهرت انخفاضاً في معدل تركيز الكلوكوز الدم للذكور الارانب المحلية مقارنة بمجموعة المصابة بالالوكسان وجاءت مطابقة الى ماتوصل اليه الباحثون (Salama Mostafa&Adel,2014,p200) Samir (etal,2017,p109;etal,2018,p50; وهذا نتيجة الدور الايجابي لل-كاريتين حيث يشير الى الى تأثيرات حماية بوساطة مقاومة الانسولين وزيادة حساسية الانسولين خلال عملها على احماض الدهنية الحرة بوساطة (Muniyappa,2010;Hussein,2014;Salmanoglus etal,2016,p201) اما مجموعة المعاملة بالميتفورمين واميجا-3 اظهرت النتائج انخفاضاً في معدل تركيز الكلوكوز في مصل دم ذكور الارانب المحلية وجاءت مطابقة مع نتيجة الباحثين Ellulu (etal.,2015) ولم تتطابق مع ما جاء في الدراسة (Chen etal,2015;Ghadge,etal.,2016,p9) حيث بينوا ان مستوى الكلوكوز كانت عالية في جزدان المصابة بالسكري المستحدث عند اعطاء اميجا-3.

2- تركيز C-peptide في مصل الدم

اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان المعاملة بمادة الالوكسان قد ادى الى انخفاضاً معنوياً في تركيز سي البيتايد في مصل دم الحيوانات عند مستوى ($P \leq 0.05$) شكل (2) $4.002 \pm 1.248 \text{ ng/ml}$ مقارنة بمجموعة السيطرة $5.660 \pm 2.987 \text{ ng/ml}$. بينما اظهرت النتائج ان جميع المعاملات قد ادى الى انخفاض معنوي في تركيز سي البيتايد $2.714 \pm 0.541 \text{ ng/ml}$ ، $2.592 \pm 1.147 \text{ ng/ml}$ ، $2.912 \pm 1.147 \text{ ng/ml}$ على التوالي في مصل دم الحيوانات مقارنة مع مجموعة المصابة بالالوكسان ومجموعة السيطرة.

شكل (2)

تأثير المعاملات في مستوى C-peptide في مصل الدم ذكور الارانب المحلية المصابة بالسكر المستحدث



اظهرت النتائج بان السكر المستحدث بالالوكسان قد احدث انخفاضاً معنوياً في معدل تركيز C-peptide الكلي في مصل الدم للذكور الارانب المحلية في مجموعة المصابة بالالوكسان مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وجاءت النتائج مطابقة مع ما جاء في دراسة الباحثون (EL-



(Sond etal,2016,p143;Wang etal,2016,p490;Leighton etal,2017,p480).فقد اشار الباحثون وجماعته (Wang etal,2012,p4;Kuhtreiber etal.,2015) الى ان انخفاض مستوى C-peptide يكون استجابة الى ارتفاع السكري Hyperglycemia. وان نقصان مستوى سي البيتايد يشير الى حدوث destruction لخلايا بيتا البنكرياسية ،وان مستوى تركيز C-peptide انخفضت عند معاملتها بالميتفورمين وجاءت مطابقة للنتيجة الباحث وجماعته (Adam etal,2016,p1485) ، ولم تتطابق مع ما جاء في نتائج الباحثون (Hussain etal,2006;EL-Soud etal,2016,p143) حيث اشاروا خلال دراستهم ان ميتفورمين لم يؤدي الى تغير في مستوى C-peptide.

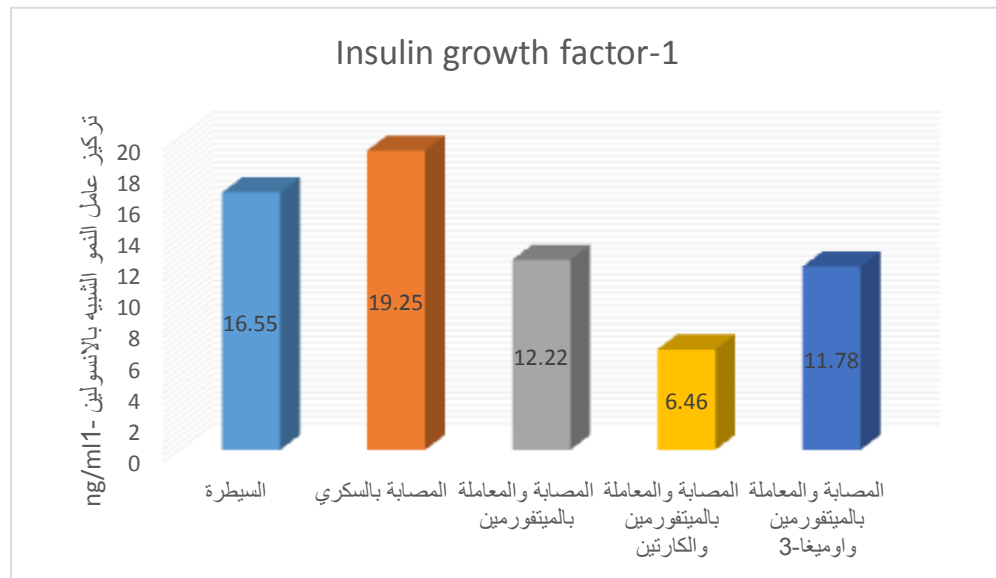
واظهرت نتائجنا انخفاضاً في مستوى C-peptide في مصل دم عند معاملتها بالميتفورمين وال-كاريتين ، والميتفورمين مع اوميغا-3 جاءت دراستنا غير مطابقة مع نتائج الباحثون (Salama,2011,p130;Mobasseri etal,2013,p425) حيث اشاروا الى ان مستوى سي بيتايد ازدادت عند معاملتها بالميتفورمين وال-كاريتين ، والميتفورمين مع اوميغا-3.

3- تركيز عامل النمو الشبيه بالانسولين -1 في مصل الدم

اشارت النتائج المبينة في شكل (3) ان وجود ارتفاع معنوي في معدل عامل النمو الشبيه بالانسولين-1 عند مستوى ($P \leq 0.05$) للمجموعة المصابة بالسكري $19.25 \pm 8.68 \text{ ng/ml}$ مقارنة بالسيطرة $16.55 \pm 6.28 \text{ ng/ml}$ ، في حين اظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً لجميع المعاملات بالميتفورمين (الميتفورمين وال-كاريتين) و(الميتفورمين واوميغا-3) $12.22 \pm 5.56 \text{ ng/ml}$ ، $6.460 \pm 2.547 \text{ ng/ml}$ ، $11.78 \pm 4.24 \text{ ng/ml}$ بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة والمصابة بالالوكسان.

شكل (3)

تأثير المعاملات في مستوى عامل النمو الشبيه بالانسولين -1 في مصل الدم ذكور الارانب المحلية المصابة بالسكر المستحدث





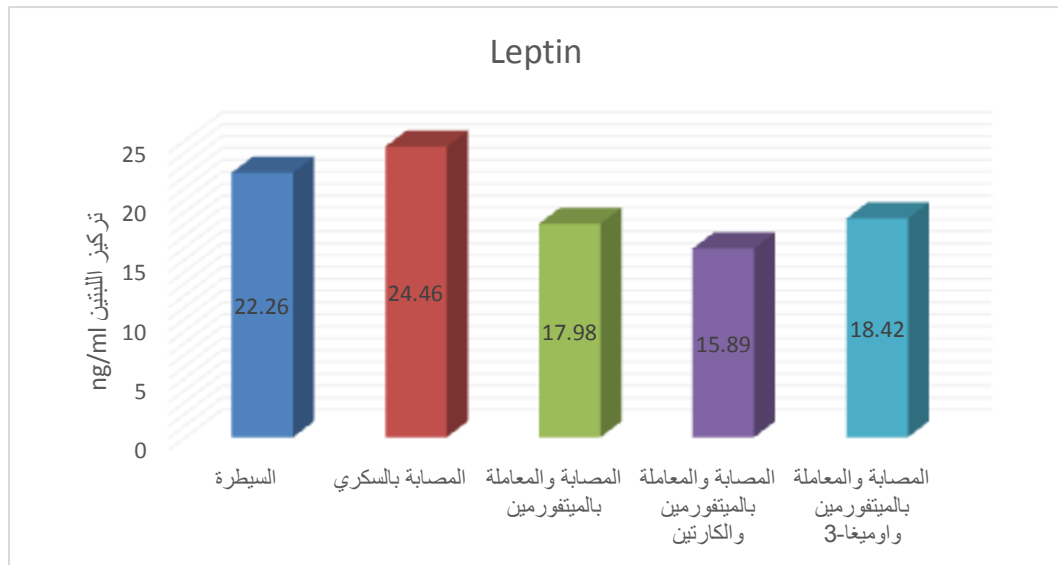
ان هرمون GH يمكن ان يسبب زيادة في مستوى IGF-1 عن طريق زيادة اخذ التغذية . (Rajaram et al.,1997,p825) ويعزى سبب ارتفاع مستوع عامل النمو الكلي Total IGF-1 الى ان التركيز الاجمالي ل IGF-1 لا يعكس بالضرورة فعاليته الحيوية . (Zarghami et al.,2009,p30) وان انخفاض مستوى IGF-1 يعود الى تأثير بعض الهرمونات على تركيز IGF-1 ، فمن المعروف بان مستويات هرمون النمو تكون عالية في مرضى داء السكري بالتالي ستكون هناك مقاومة لفعال هرمون النمو في انسجة الكبد مما يؤدي الى قلة انتاج IGF-1 وانخفاض مستوياته في الدم حيث ان هرمون النمو يعتبر من أهم الهرمونات التي تخفز الكبد لانتاج IGF-1 . (Colao et al.,2008,p395) ومن الهرمونات الاخرى المهمة في تنظيم انتاج عامل النمو IGF-1 هو هرمون الانسولين حيث ان له دور في تنظيم تركيز IGF-1 من خلال التغيرات في هرمون النمو المرتبط بالكبد ، كما ان للانسولين دور في تخفيف انتاج الاحماض الامينية Amino acids الخاصة بعامل النمو IGF-1 . وبما ان الانسولين يكون افرازه قليل او هنالك مقاومة لفعله بالتالي سوف يؤثر على كمية IGF-1 المنتجة في الكبد ، مما يعتبر عامل اضافي في انخفاض مستوياته في الدم .

4- تركيز اللبتين في مصل الدم

لوحظ في النتائج المبينة في الشكل (4) عدم وجود فروق معنوية عند مستوى ($P \leq 0.05$) في مجموعة المصابة بالالوكسان 24.46±5.17ng/ml بالمقارنة مع السيطرة 22.26±7.77ng/ml ، وكما اظهرت النتائج انخفاضا معنويا في معدل تركيز اللبتين في مصل دم للذكور الارانب المحلية في جميع المعاملات على التوالي 18.42±2.069ng/ml، 15.89±4.51ng/ml، 17.98±3.00 مقارنته بمجموعة السيطرة والمصابة بالالوكسان .

شكل (4)

تأثير المعاملات في مستوى اللبتين في مصل الدم ذكور الارانب المحلية المصابة بالسكر المستحدث





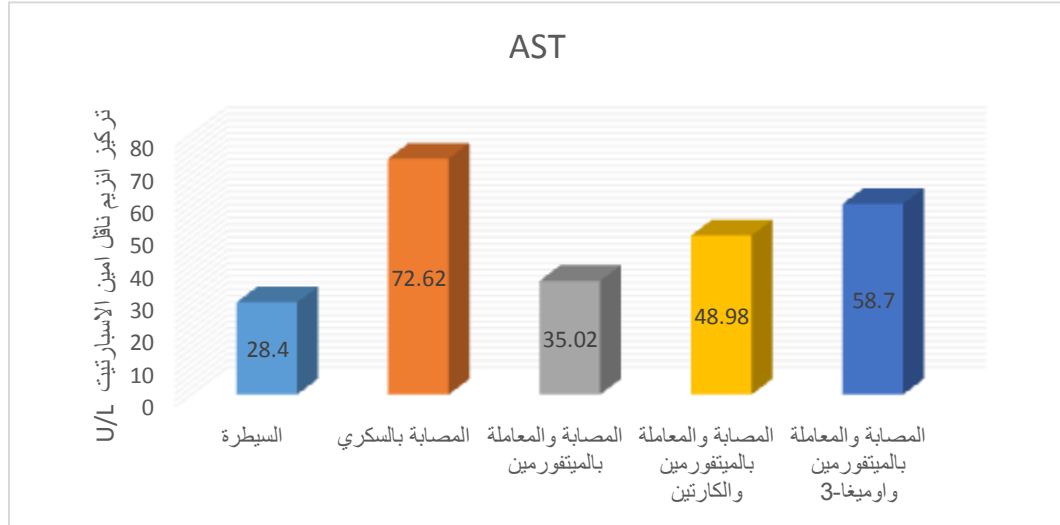
وان عدم وجود فروق معنوية في معدل تركيز اللبتين في مجموعة المصابة بالالوكسان بالمقارنة مع السيطرة ولم تتطابق نتيجتنا مع ماجاء به الباحث (Humadi,2017) حيث اشار الى ان تركيز اللبتين تزداد في مجموعة السكري ،ان مستوى اللبتين تزداد في مجموعة السكري بسبب ان الانسولين يحفز النسيج الدهني على انتاج اللبتين .(Barr et al.,1997,p4466)واظهرت النتائج انخفاض معنوي في المجموعة المعاملة بالميتفورمين والتي جاءت مطابقة للدراسة الباحثون (Freemark&Bursey,2001;Sivitz et al,2003,p1550)ويعزى السبب الى التأثير المباشر للميتفورمين على وظيفة الغدد الصم مما يؤدي الى تثبيط افراز اللبتين . Klein (etal,2002;Nar&Gedik,2009,p118;Satoshi et al,2017,p530)واظهرت النتائج انخفاض معنوي في معدل تركيز اللبتين في مجموعة المعاملة بالميتفورمين وال-كارنتين والتي جاءت مطابقة للدراسة الباحث وجماعته Nazary- (Humadi,etal.2017;Vannani, et al.,2018,p1013) حيث اوضحوا ان العقار الكارنتين ادى الى خفض مستوى هرمون اللبتين في مرضى المصابين بالسكري و جاءت غير مطابقة مع ما جاء في دراسة الباحثون (Wood worth et al,2004,p7;Van weyenbery et al,2009,p205;Dardeno et al,2010,p380;Kranenburg et al,2014,p87)ازدادت بعد معاملتها ، نتيجة زيادة في حساسية الانسولين مما يؤدي الى زيادة في مستوى هرمون اللبتين . Dardeno (etal.,2010;Kranenburg et al.,2014)ويقلل الكارنتين من مقاومة هرمون اللبتين ،وبحسن انتاج ATP في مايتوكونديريا العضلات الهيكلية خلال زيادتها في محتوى بروتين المايتوكونديريا.(Stephens et al.,2013)وان نقصان مستوى اللبتين في الانسجة الدهنية يمكن ان يكون نتيجة ايضا(Sivitz et al.,1997,p1550) كما اظهرت النتائج انخفاض معنوي في معدل تركيز اللبتين في مجموعة المعاملة بالميتفورمين واوميغا-3 والتي جاءت مطابقة مع ما جاء في دراسة الباحثون (Gray et al,2013;Hariri et al,2015,p224) و اشار الباحثون وجماعتهم (poreba,etal. 2017;Dasarthy et al.,2015,p140) ان اوميغا-3 ليس لها اي تأثير على مستوى اللبتين .

5- تركيز انزيم ناقل امين الاسبارتيت (AST) في مصل الدم

اوضحت النتائج المبينة في الشكل (5) بان هناك ارتفاعا معنويا عند مستوى ($P \leq 0.05$) في معدل فعالية انزيم AST في مصل دم لذكور الارانب لمجموعة المصابة بالالوكسان 27.38 ± 72.62 U/L مقارنة بمجموعة السيطرة 32.1 ± 28.4 U/L ، وانخفاض معنوي في معدل فعالية انزيم AST لمجموعتي المعاملة بالميتفورمين و(ميتفورمين وال-كارنتين) 20.70 ± 35.02 U/L، 23.43 ± 48.98 U/L على التوالي مقارنة بمجموعة المصابة بالالوكسان ، وعدم وجود فرق معنوي في مجموعة المعاملة بميتفورمين واوميغا-3 34.0 ± 58.7 U/L مقارنة بمجموعة بالالوكسان ، وعدم وجود فروق معنوي في جميع المعاملات مقارنة بمجموعة السيطرة .

شكل(5)

تأثير المعاملات في معدل انزيم ناقل امين الاسبارتيت في مصل الدم ذكور الارانب المحلية المصابة بالسكر المستحدث



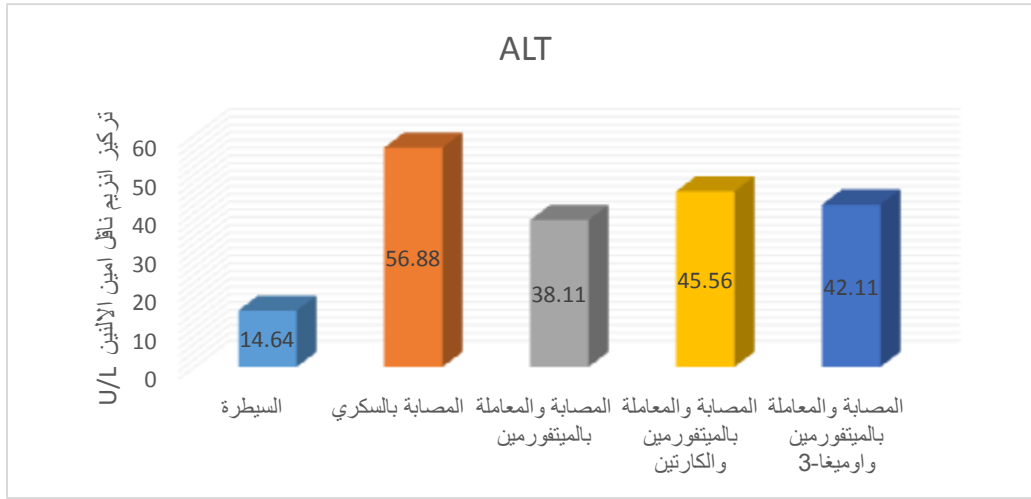
بينت النتائج في الدراسة الحالية ان السكر المستحدث بوساطة الالوكسان في ذكور الارانب المحلية قد اظهر ارتفاعا معنويا في معدل فعالية انزيم ناقل امين الاسبارتيت بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وجاءت مطابقة مع نتائج (Kaleem et al.,2008,p801;ELkirdasy et al.,2015) ويعتبر التغير في تركيز الانزيم مؤشر على حدوث مضاعفات ناتجة عن داء السكري او قد يكون هذا التأثير ناتج عن سمية الالوكسان والخلل في وظيفة الكبد (Tagami et al,1992,p1054;Reynolds,1996;Demaceno et al,2002) وان زيادة المستويات دليل أو مؤشر على فشل الكبد ، والتي تزداد في داء السكري المستحدث بالالوكسان ، ونقصها في دوران بسبب تأثير السام للالوكسان (Rang et al., 2003,p1;Preetha et al.,2013,p485) ان ارتفاع انزيم ناقل امين الاسبارتيت (AST) يعود سببه بالدرجة الاساس الى تحطم الخلايا الكبدية يصاحب عادة ارتفاع انزيم AST (Kaleem et al., 2008,p801) ان الاضطراب الهرموني واختلال عملية تمثيل الغذائي وارتفاع سكر الكلوكوز في الدم لدى مرض داء السكر غالبا ما تكون مصحوبة بتغيرات في نشاط بعض الانزيمات (Stryer,2000,p612). ان زيادة في مستوى AST في مجموعة المعاملة باوميغا-3 اتفقت مع دراسة الباحثون (Mohammed,etal.,2012;Asaad&Aziz,2012,p39;Salman,2017)

6-تركيز انزيم ناقل امين الالين (ALT) في الدم

اوضحت النتائج المبينة في الشكل (6) بان هناك ارتفاعا معنويا عند مستوى ($P \leq 0.05$) في معدل فعالية انزيم ALT في مصل دم لذكور الارانب مجموعة المصابة بالالوكسان 56.88 ± 11.67 U/L مقارنة بمجموعة السيطرة 14.64 ± 15.80 U/L ، وانخفاض معنويا في معدل فعالية انزيم ALT لمجموعتي المعاملة بالميثفورمين و (ميثفورمين وال-كارتين) 38.11 ± 25.60 U/L 45.56 ± 10.91 U/L على التوالي مقارنة بمجموعة المصابة بالالوكسان ، وعدم وجود فرق معنوي في مجموعة المعاملة بميثفورمين واوميغا-3 42.11 ± 21.74 U/L مقارنة بمجموعة الالوكسان ، وارتفاع معنوي في جميع المعاملات مقارنة بمجموعة السيطرة.

شكل (6)

تأثير المعاملات في معدل انزيم ناقل امين الالانين (ALT) في مصل الدم ذكور الارانب المحلية المصابة بالسكر



المستحدث

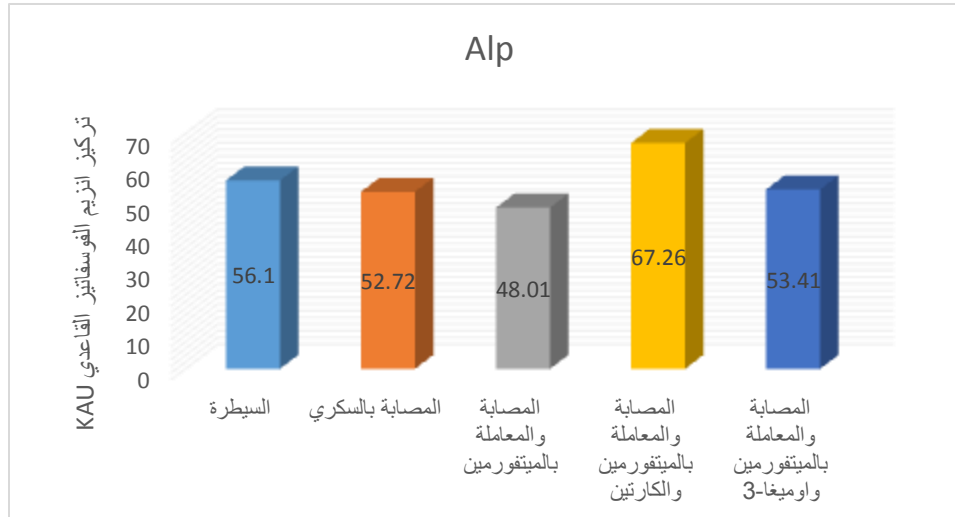
الالوكسان يزيد من فعالية انزيمات Transaminase في كيتا الكبد والمصل ويكون فعالا في غياب الانسولين بسبب فعالية حامض اميني في دم السكري وهذا يؤدي الى زيادة ايضا في *glucoeogenesis* و *ketogenesis* (Indradevi et al., 2012, p175). ان زيادة في مستوى ALT في مجموعة المعاملة باوميغا-3 اتفقت مع دراسة الباحثون (Mohammed, et al., 2012; Asaad & Aziz, 2012, p39; Salman, 2017)

7- تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في مصل الدم

اظهرت النتائج المبينة في الشكل (7) عدم وجود فرق معنوي في فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي عند مستوى ($P \leq 0.05$) في مصل دم مجموعة المصابة بالالوكسان 52.72 ± 26.09 KAU مقارنة بمجموعة السيطرة مستوى 56.1 ± 5.3 KAU، كما اظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي في فعالية انزيم لجميع المعاملات 48.01 ± 9.22 KAU، 67.26 ± 2.42 KAU، 53.41 ± 6.99 KAU مقارنة مع مجموعتي السيطرة والمصابة بالالوكسان

شكل (7)

تأثير المعاملات في معدل انزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل الدم ذكور الارانب المحلية المصابة بالسكر المستحدث





وجاءت نتائج دراستنا غير متطابقة لنتائج الباحث وجماعته (Motshakeri et al., 2014,p385) حيث اشاروا ان مستوى انزيم ALP كانت عالية في مجموعة المصابة بالسكري المستحدث ب STZ في جزدان . ولم تتفق مع دراسة الباحث (Iahi ,2012) حيث اشار ان فعالية انزيم ALP كانت عالية في مجموعة الارانب المصابة بالالوكسان . وانزيم الفوسفاتيز القاعدي ينتج رئيسيا في الخلايا الكبدية و للنبات الكلوية ، ويفرز طبيعيا عن طريق الصفراء من الكبد ويشارك في النقل الفعال خلال جدار الشعيرات ، وان زيادة مستوى فعالية يشير الى دلالة على تحطيم خلايا الكبدية (Majekodunni et al ,2014,p180) ، وان انسداد القنوات الصفراوية داخل الكبد يؤدي الى ارتفاع فعالية الانزيم الفوسفاتيز القاعدي،والالوكسان يعمل على تحطيم فوسفوليبيدات الغشاء من خلال peroxidation الدهون الموجودة في غشاء خلايا الكبدية مما يؤدي الى تحرير الانزيمات AST,ALT,ALP في مجرى الدم. (Abdulazeez ,2015,p817) وفي مجموعة المعاملة بالميتفورمين والكارتينين لم يظهر اي فرق معنوي في فعالية انزيم ALP مقارنة بمجموعة السيطرة والالوكسان ، ولم تتفق مع نتيجة الباحث AL-Izzi ، 2016 ، حيث اشار الى ان مستوى ALP انخفضت عند معاملة الارانب مصابة بالسكري المستحدث بالالوكسان بالكارتينين ، حيث وجدوا ان L-carnitine يمنع اصابة الكبدية وتحطيم انزيم خلال خلايا الكبدية ويشير الى مضادات الاكسدة لكارتينين التي لها تأثيرات حماية من تحطيم جذور الحرة . (Keskin etal ,2015,p118) وفي مجموعة المعاملة بالميتفورمين واوميغا-3 لم تظهر اي فروق معنوية مع مجموعة السيطرة والمصابة بالالوكسان وجاءت نتائجنا مطابقة لنتائج الباحثون (Chadge etal ,2016,p8) حيث اشاروا الى ان معاملة الجزدان المصابة بالسكري بالميتفورمين واوميغا-3 لم يكن لها اي تأثير في فعالية انزيم ALP.

المراجع : Reference



محي الدين ، خير الدين ؛ يوسف ، وليد حميد ؛ توحلة ، سعد حسين .(1990). فسلجة الغدد الصم والتكاثر في الثدييات والطيور . دارالحكمة للطباعة والنشر ، الموصل .

- Nicholson,G&Hall,G.M.(2011).Diabetes mellitus :New drugs for anew epidemic .Brj Anaesth ;107:65-73.
- International Diabetes Atlas .(2017).Available from :htt:// www.diabetes atlas .org /.Accessed April 19.
- Cavan, D; Fernandes da,R.L.;Ogurtsova,M.K.and Webber,S.2015.IDF Diabetes altas ,international diabetes federation .brussel.belgium.7th edition.
- Zimmet,P.; George-Alberti,K. Magliano,D. and Bennet,P.(2016). Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality facts and fallacies.Nat Rev Endocrinol;12:616-622.
- Inuse , R.A. ;Dunne J.L.;Atkinson ,M.A.(1994).Ataging presymptomatic type1 diabetes a scientific statement of JDRF , the endocrine society , and the American Diabetes Association .Diabetes care ;38:1964-1974.
- Shaw J.E. ; Sicree ,R.A. and Zimmet ,P.Z. .(2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 .Diabetes Res Clin Pract ; 87:4-14.
- Baynes ,H.W. (2015). Classification , pathophysiology diagnosis and management of diabetes mellitus .J Diabetes .Metab ; 6:541.
- Wahren J. ; Kalls ,A. and Sima ,A.A. (2012). The clinical potential of c-peptide replacement in type1 diabetes ;61:761-772.
- Wahren J. and Larsson ,C. (2015).C-peptide :New findings and therapeutic possibilities .Diabetes Research and clinical practice.
- Janssen J .A. and Lamberts , S.W. (2002). The role of IGF-1 in the development of cardiovascular disease in type2 diabetes mellitus is prevention possible .European.J. of endocrinology ;146:467-477.
- Laron,Z.(2001). Insulin-like growth factoers1: agrowth hormone .J.Clin.pathol;54:311-316.
- Mirdanadi,Y.;Thielitz,A. and Wiede,A. (2015). Insulin & insulin like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3 kinase/Akt /foxO1 pathway in SZ95 sebocytes.Mol cell Endocrinol ;415:32-44.
- Watteran ,L.A. ; Moore,M.G.; and Lee,K.W.(1999). Novel aspects of the insulin -like growth factor binding proteins.Mol Genet Metab;68:161-181
- Fernandez ,A. M. and Jorres-Aleman ,I. (2012). The many faces of insulin -like peptide signaling in the brain .Nat .Rev .Neurosci ;13:225-239.
- Bunomo ,F.C. and Baile , C.A. (1991). Influence of nutritional deprivation on insulin -like growth factors-1 , Somatotropin and metabolic horomes in swin . J. Anim. Sci ;69:755-760.
- Tang,c. (2010). Mechanisms of High Glucose-Induced Decreas in B-cell function.Ph.D. Thesis .University of Toronato,Department of physiology .(Canada).



- AL-Jumaily ,E.F. and Zagaer ,S.H. (2014).Areview radical :Leptin gene and obesity .World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences ;3(9).
- Cemmil ,B.C. ; Ayvaz ,H.H. ; Ozturk ,G. ; Ergin ,C. ; Akis ,H.K.; Gonul, M. and Arzuhal ,E. (2016).Effects of isotretinoin on body mass index , serum adiponectin ,Leptin and ghrelin Levels in acne vulgaris patients.Advances in Dermatology and Allergology ,294
- Morini ,M. ;Pasquier ,J. ;Dirks ,R. ; Vanden-Thillart ,G. ; Tomkiewicz ,J. ; Rousseau ,K. ; Dufour ,S. and Lafont ,A. (2015). Duplicated leptin receptors in two species of eel bring new in sight into the evolution of the Leptin system in vertebrates .pols one 10(5).
- Zabeau ,L. ; Peelman ,F. and Tavernier ,J. (2014). Antagonizing Leptin :current status and future direction .Biological chemistry ,395(5):499-514.
- Altawil ,A.S. ; Mawlawi ,H.A. ;Alghamdi ,K.A. and Almijmaj ,F.F. (2016).Anovel Homozygous frameshift mutation in Exon 2 of LEP Gene Associated with severe obesity :Acase Report.Clinical Medicine Insights .Pediatrics ,10(115).
- Wu ,Y.L. ; Ding ,Y.P.; Gao ,J. ; Tanakab ,Y. and Zhang ,W. (2013). Risk factors and primary prevention Trials for type 1 Diabetes .Int.J.Biol.Sci, 9.
- Barateiro ,A. ; Mahú ,I and Domingos ,A.I.(2017).Leptin Resistance and the Neuro-Adipose connection .Frontiers in endocrinology ;8(45).
- Tourkhanonis ,I. ;Kiagia ,M.; Paponi ,E. ; Tsagouli ,S. and Syrigos ,K.N. (2013). The role of Leptin in cancer pathogenesis .Journal of Cancer Therapy ;4:640-650.
- Inzucchi ,S.E.; Bergenstal ,R.M. ;Buse ,J.B.;Diamant ,M. ;Ferrannini ,E. ;Nauck ,M. ;Peters ,A.L.; Tsapas ,A. ; Wender ,R. and Matthew ,D.R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes.Diabetes care ;38(1):140.
- Gogus ,U. and Simth , (2010). N-3 omega fatty acids : Areview of current knowledge international journal of food science & Technology ;45(3):417-436.
- Kiecolt-Glaser ,J.K. ; Epel ,E.S. ; Belury ,M.A. ; Andridge ,R. ; Lin ,J. (2013). Omega-3 , fatty acids oxidative stress and Leukocyte telomere Length Arandomized controlled trial. Brain Behav Immun ;28:16-24.
- Scorletti ,E. and Byrne ,C.D. (2013). Omega-3 fatty acids , Lepatic lipid metabolism , and nonalcoholic fatty liver disease . Annual review of nutrition ;33(1):231-48.
- Weintraub,H.S.(2014).Overview of prescription omega-3 fatty acid products for hypertriglyceridemia postgraduate medicine.126(7):7-18.
- Simopoulos,A.P.;Hamazaki,T. and Okuyama,H.2001.Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids and lipids News findings. 88:18-27



Arterbun ,L.M. ; Hall ,E.B. ;Oken ,H.(2006) .Distribution ,interconversion and dose response of n-3 fatty acids in humans .Am J clin Nutr;83:1467-76.

Owoyele,V.B.;Adeyemi,F.M. and Soladoye,A.O.(2005).effect of aqueous leaves extract of *Ocimum gratissimum* (sweet basil) on alloxan induced diabetes rats .J.pharmacognosy ;1(2):62-64.

Chahlia,N.(2009).Effect of caparis decidua on hypolipidemic activity in rats.J.Med.plant,Res;3(6):481-484.

Misra ,M. and Aiman ,U. (2012). Alloxan :An unpredictable Drug for Diabetes induction ?Indian .J. Pharmacol ;44(4):538-539.

Akhtar ,M.S. ;Ahmed ,M.; Gulzar ,K. and Adnan ,H. (2011).Hypoglycemia activity of *Dodonaea viscosa* Leaves in normal alloxan-induced diabetic rabbits .Dia betologia ;40(3):71-79.

Duncan ,D.B. (1955).Multiple range multiplet f. test .Biometrics ;11:1-42.

EL-Bahr ,S.M. and AL-Azraqi ,A.A. (2014). Effects of Dietary supplementation of turmeric (*Curcuma Longa*) and Black Cumin seed (*Nigella Sativa*) in streptozotocin induced Diabetic Rats.International Journal of Biochemistry Research & Review ;4(6):481-492.

EL-Gendy,AA. And Abbas,A.M. (2014). Effect of warfarin and L-carnitine on hemostatic function and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats .J Physiol Biochem ;70(2):535-46.

EL-Kirdasy ,A. ; Shousha ,S. ; AL-rohanimi ,A.H. and Arshad ,M.F. (2015). Hematological and immunobiochemical study of green Tea and gigepep extrats in experimentally induced Diabetic Rabbits ; 79(3):497-506.

Okoh ,M.P. ;Nwose ,C. ; Nwachukwu ,C. (2015).Comparative effects of portulaca oleracea and metformin in Diabetes mellitus Rat induced with alloxan .Journal of pharmaceutical chemical and Biological ;3(3):358-366.

Salama ,I.S. (2017).The effect of fish oil and omega-3 fatty acid on some physiological and Biochemical Criteria in Male Rabbits .Journal of AL-Nahrain university ;20(1):108-113.

Samir ,S.M. ;Abbas ,A.M.; Safwat ,S.M.; Elserougy ,H. (2018). Effect of L-carnitine on diabetes induced changes of skeletal muscles in rats .J.Basic clin physiol pharmacol .26;29(1):47-59.

Shahonzeh ,B.; Barkhordari ,K. ; Aminizadeh ,S.; Masoumi ,A.R. and Dakani ,Y.(2017).Effect of L-carnitine administration on serum insulin and adiponectin Levels ,AD and AMPK .AppLL and PPARy gene expression in stz-induced Diabetic Rat liver.UKr.Biochem .J; 89(6):48-54.

Mostafa ,A.F. and Adel ,M. (2014).L-carnitine increase skeletal muscle GLUTu Expression and improves metabolic control in type 2 diabetes .Bull .Egypt.Soc.Physiol.Sci;34(3):386-403.



- Salmanoglus ,D.S.; Gurpinar ,T. ;Vural ,K. ; Ekerbicer ,N. ; Dariverenli ,E. and Var ,A.(2016).Melatonin and L-carnitine improves endothelial disfunction and oxidative stress in type 2 diabetic rats .Redox Biol ;(18):199-204.
- Ellulu ,M.S. ; Patimah ,I. ;Rahmat ,A. ;Khaza'ai,H. and Abed , Y. (2015). Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults in randomized controlled trial .food & Nutrition Reserch ;60(1).
- Chen ,C. ;Yu,X. and Shao ,S. (2015). Effect of omega-3 fatty acid supplementation on glucose control and Lipid Levels in type 2 Diabetes :A meta-Analysis .Public Library of science ;10(10).
- Chadge ,A. ;Harsulkar ,A. ;Karandikar,M. ;Vijaya ,P. and Kuvalekar ,A. (2016). Genes & Nutrition comparative anti-inflammatory and lipid -normalizing effects of effects of metformin and omega-3 fatty acids through modulation of transcription factors in diabetic rats ;11(10):1-12.
- Wang ,X. ; Yang ,J. ; Chang ,B. ; Chan ,C. ; Xu ,Y. ;Zheng ,M. ;Wang ,Y. ; Ren ,H. and Chen ,L. (2016).Glucagon secretion is increased in patients with type2 diabetic nephropathy.Diabetes complication .30(3):488-93.
- Leighton ,E. ; Sainsbury , C.A. and Jones ,G.G.(2017).Apractical review of c-peptide testing in Diabetes.Diabetes ther.8(3):475-487.
- Wang ,L. ;Lovejoy ,N.F. and Faustman ,D.L.(2012).Presistence of prolonged c-peptide production in type 2 Diabetes assay .Diabetes care ;35:1-6.
- Adam ,R.K. ; Ranl ,R. ; Esponda, M.; Sreekumaran,K. and Nair ,M.O. (2016).Hyperglucagonemia mitigates the effect of metformin on glucose production in prediabetes .Cell Rep. 15(7):1394-1400.
- Hussain ,S.A. ; Khadin ,H.M. ; Khalaf ,B.H. ; Ismal ,S.H.; Hussein ,K.I. and Sahib ,A.S. (2006).Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin .Saudi Med J ;27(10):1483-1488.
- EL-Soud ,N.H. ;EL-Laithy ,N.A. ; Youness ,E.R. ; Mohamed ,N.A. and Ibrahim , A.M.(2016). Natural honey lower plasma glucose , insulin and c-peptide in streptozotocin induced diabetic rats : comparison with .Scholars Research Library ;8(9):141-145.
- Salam , R.H. (2011).Hypoglycemic effect of Lipoic acid carnitine and Nigella Sativa in Diabetic Rat Model .Int .J.Health .Sci (qassim);5(2):126-134.
- Mobasserri ,M. ;Sadeghi ,A. ; Ostadrahimi ,A. and Pourmoradian ,S. (2013).The effect of omega-3 fatty acids supplementation on serum Lipid profiles ,C-peptide and fasting Blood glucose in obese volunteers .J .Ardabil univ Med Sci ;(4):421-429.
- Rajaram ,S. ; Baylin ,D.J. and Mohan ,S. (1997).Insulin -like growth factor-binding protein in serum and other biological fluids :regulation and functions .Endocrine Review .18:801-831.



- Zarghami ,N. ; Zadeb,M. G. and Karini ,P. (2009). Relationship Between insulin -like growth factors-1 Leptin in type 2 Diabetes patients .Int.J. Endocrinol Metab ;1:26-34.
- Colao ,A. ;Di Somma ,G. ; Cascell ,T. ; Pivonello ,R. ; Vitale ,G. and Grasso ,L.F. (2008).Relationship between serum IGF-1 Levels , blood pressure and glucose tolerance : an observational exploratory study in 404 subjects .Eur J. Endocrinol .159(4): 389-397.
- Humadi ,M. ; Mubarak ,Z.M. ;Janil ,I. (2017).The effects of Leptin Hormone concentration and some immunological and Biochemical parameters in alloxan induced Diabetic Male Rabbits and Diabetic Treated with Alph Lipoic acid and L-carnitine .Tikrit Journal of pure Science ;22(7).
- Barr, V.A. ; Malide ,D. ;Zarnowski ,M.J. ; Taylor ,S.I. and Cushman ,S.W.(1997). Insulin stimulate both Leptin secretion and production in white adipose tissue .Endocrinol ; 138:4463-72.
- Sivitz ,W.L. ; Wayson ,S.M. ; Bayless ,M.L. ; Larson ,L. ; Sinkey ,C. ; Bar ,R.S. and Haynes ,W. (2003). Leptin and Body fat in type 2 Diabete and Monodrug Therapy. Journal of clinical endocrinology & Metabolism ;88(4):1543-1553.
- Nar , A. and Gedik ,O. (2009). The effect of metformin on Leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease .Acta Diabetologia ;46(2):113-118.
- Satoshi ,Ida ; Murata ,K. and Kaneko ,R.(2017). Effects of metformin treatment on blood Leptin and ghrelin Levels in patients with type2 diabetes mellitus .Acta Diabetologica. 9(5):526-535.
- Nazary-Vannani ,A. ; Gheadi ,E. ; Mousavi ,S.M. ; Teymouri ,A. ; Rahmani , J.and Vrkaneh ,H.K. (2018).The effect of L-carnitine supplementation on serum Leptin concentration : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial Endocrine ; 10(7):1007-1559.
- Wood Worth J.C. ; Minton J.E. ; Tokach ,M.D. ; Nelsens J.L.; Good band ,R.D. ; Dritz ,S.S.; Koo ,S.I. and Owen ,K.Q. (2004). Dietary L-carnitine increase plasma Leptin concentration of gestating sows fed one meal per day .Domest Anim Endocrinol .26:1-9.
- Van weyenberg ,S. ; Buyse J. and Janssens ,G.P. (2009).Increase plasma Leptin through L-carnitine supplementation associated with an enhanced glucose tolerance in health of ponies .J Anim Physio Anim Nutr ;93:203-208.
- Dardeno ,T.A. ;Chou ,S.H. ;Moon ,H.S. ;Chamber land J.P.; Fiorenza ,G. and Mantzoros , C.S.(2010).Leptin in human physiology and therapeutics .front Neuro endocrinol.31:377-393.
- Kranenburg ,L.C. ; Westermann ,C.M. ; Roelfsema ,E.; Desain-vander velden ,M. ; BuyseJ. ; Janssens ,G. ; Broek j. and Vander kolk J. (2014). The effect of long-term oral L-carnitineadiminstration on insulin sensitivity , glucose disposal , plasma concentration of Leptin and acyl carnitine , and wrinary acylcarnitine excretion in warmblood horses. Vetren inary Quarterly ;34(2):85-91.
- Gray ,B. ; Steyn ,F. ;Davies ,P.S. and Vitetta ,L. (2013).Omega-3 fatty acids : areview of the effect on adiponectin and Leptin and potential implications for obesity management .Eur J Clin Nutr .



- Hariri ,M. ; Ghiasvand,R. ;Shiranian ,A. ; Askari , G. ; Iraj ,B. and Slehi-Abargouei ,A. (2015). Dose omega-3 fatty acids supplementation affect circulating Leptin levels ? A systematic review and meta-analysis on randomized controlled clinical trials .Clin Endocrinol (OXF); 82(2):221-8.
- Poreba ,M. ; Mostowik ,M. ; Siniar Ski ,A. ; Golebiowska-wiatrak ,R. ; Malinowski ,K. ;Haberka, M. ; Konduracka ,K. ; Nessler J. ;Undas ,A. and Gajos ,G. (2017). Treatment with -dose-n-3-PUFAs has no effect on platelet function , coagulation , metabolic statusior inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes .Cardiovasc. Diabetol ;16(50).
- Dasarthy ,S. ; Dasarthy J. ; Khiyami ,A. ; Yevian ,L. ; Hawkins ,C. ; Sargent ,R. and Mccullough ,A.J. (2015). Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega-3 .fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis .J. Clin Gastroenterol .15(49):137-144.
- Tagami ,S. ; Kondo ,T. ;Yoshida, K. and Kawakami , Y. (1992). Effect of insulin on impaired antioxidant activities in a ortic endothelial cells from diabetic rabbits Metabolism .41:1053-1059.
- Reynold ,J.E.(1996). Martindale ,Thcextra pharmacopoeia 3rd ,Royal pharmaceutical society .London .pp:1017.
- Demaceno ,D.C. ; Volpate ,G.J. ; Calderon ,I.M. and Rudge ,M.V. (2002). Oxidative stress and diabetes in pregnant rats .
- Rang ,H. ; Dale ,M.M. ; Ritter J.M. and Moore Eds ,P.K. (2003).In Atherosclerosis and Lipoprotein metabolism .The Text Book of pharmacology ;5(3):1.
- Preetha ,P.P ; Dev ,V.G. and Rajamohan ,T. (2013).Comparative effects of mature coconut water (Cocos Nucifera) and Glibenclamide on some Biochemical parameters in pharmacognosy ;23(3):481-487.
- Kaleem , M. ; Medeha ,P. ; Ahmed ,Q.U.; Asif ,M. and Bano ,B. (2008).Beneficial effects of Annona Squamosa extract in streptozotocin – induced diabetic rats .Singapore Med .J. 49(10):800-804.
- Stryer ,L. (2000).Biochemistry . 4th ed New York .USA .PP:612.
- Asadd , H.R. and Aziz , F.M. (2012). Protective of omega-3 fish oil against the toxicity of Ifosfamide in male Rats .JJBS ;5(1):37-46.
- Indradev ,S. ; Ilavenil ,S. ;Kaleeswara ,B. ; Srigopalram , S. and Ravi Kumar ,S. (2012).Ethanollic Extract of crinum Asiaticum Attenuates Hyperglycemia –Mediated oxidative stress and protects Hepatocytes in alloxan induced experimental Diabet Rats:journal of king Saud university-science ; 24:171-177.
- Motshakeri,M.; Ebrahimi,M.; Goh,Y.M.; Othman,H.H. ;Hair-Bejo,M. and Mohamed,S. (2014). Effects of brown seaweed (sargassum polycystum) extracts on kidney ,liver and pancrease of type2 diabetic rat model. Erid Based complement Alternat Med .pp:379-407.
- Ilahi , I. ; Asghar , A. ; Ali , S. ; Khan, M. and Khan , N. (2012). Beneficial Effects of Pentanema vestitum Linn. Whole Plant on the Glucose and Other Biochemical Parameters of Alloxan Induced Diabetic Rabbits. ISRN Pharmacology ; Article ID: 478023.



- Majekodunmi , S. O. ; Oyagbemi , A. A. and Odeku , U. A. (2014). Atneliorative Effects of the Ethanolic Seed Extract of *Mucuna pruriens* in Alloxan-induced Biochemical Alteration in Male Wistar Rats ; *Pharmacologia* ; 5 (5) : 177-183.
- Abdulazeez , S. S. (2015). Freeze Dried Strawberry Powder Ameliorates Alloxan Induced Hyperlipidemia in Diabetic Rats. *Biomedical Research* ; 26 (1): 77-81.
- AL-Izzi ,M.H.(2016).Comparison the effects of Lipoic acid and L-carnitine on some physiological and immunological parameters on Alloxan Induced Diabetic male Rabbits. Thesis Ph.University Tikrit .
- Keskin , E. ; Uluisik , D. and Altin , M. (2015).Effects of L-Carnitine on Liver Enzymes in Rats Fed Cholesterol Rich Diet. *Animal and Veterinary Sciences* ; 3(4): 117-119.



Global Proceedings Repository
American Research Foundation

ISSN 2476-017X

شبكة المؤتمرات العربية

<http://arab.kmshare.net/>

Available online at <http://proceedings.sriweb.org>