مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هشتم، شماره سه، خرداد ۱۳۹۹
تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۹/۱۱
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۱۱/۱۹

بررسی اثر متفورمین بر برخی عملکردهای شناختی در موش صحرایی پیر

محمد پاک‌هاشمی[۱]، مهسا حسنی‌پور[۲]، آیت کائیدی[۲]، پویا سعید عسکری[۳]، ایمان فاطمی[۴]، محمدرضا رحمانی[۲]، الهام حکیمی[۲]، جلال حسن‌شاهی[۲]، وحید احسانی[۵]، زهرا تقی‌پور[۶]، مرضیه خادمی[۷]، محمد الله‌توکلی[۸*]

مقاله پژوهشی

مقدمه: پیری یک فرآیند پیچیده بوده و به‌عنوان عامل خطر برای بیماری‌هایی مانند فشارخون، آلزایمر، سرطان، افسردگی و اضطراب به‌شمار می‌آید. اخیراً دیده شده است که داروی ضد دیابت متفورمین دارای اثرات عصبی مهمی نظیر جلوگیری از کاهش حافظه، سکته مغزی، اضطراب، التهاب و تشنج می‌باشد. از این رو هدف پژوهش حاضر تعیین اثر متفورمین در برخی عملکردهای شناختی در موش‌های صحرایی نر مسن بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۴ سر موش صحرایی ۲۲ ماهه به طور تصادفی به ۳ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه اول: گروه کنترل است که آب را بصورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند، گروه دوم: متفورمین با دوز mg/kg ۱ به صورت خوراکی و گروه سوم: متفورمین را با دوز mg/kg ۱۰ را به صورت خوراکی دریافت نمودند. پس از تیمار به‌مدت ۴۰ روز (روزانه یک مرتبه) آزمون‌های رفتاری شامل ماز Y شکل، ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع و آزمون افسردگی از حیوانات گرفته شد. نتایج با استفاده از نرم‌افزار Prism GraphPad نسخه ۶ و آزمون One-way ANOVA و سپس تست تعقیبی Tukey-post Hoc-test بررسی شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان داد که متفورمین با دوز mg/kg ۱۰ میزان اضطراب (P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۵) و افسردگی (P<۰/۰۰۱) را در حیوانات مسن به صورت معنی‌داری کاهش داده است. متفورمین با دوز mg/kg ۱ نتوانست اختلالات ناشی از پیری را در این مدل بهبود بخشد.

نتیجه‌گیری: متفورمین با دوز mg/kg ۱۰ می‌تواند با کاهش اضطراب و افسردگی موجب ارتقا کیفیت زندگی دوره پیری گردد.

واژه‌های کلیدی: پیری، متفورمین، افسردگی، اضطراب، موش صحرایی

ارجاع: پاک هاشمی محمد، حسنی‌پور مهسا، کائیدی آیت، سعید عسکری پویا، فاطمی ایمان، رحمانی، الهام حکیمی محمدرضا، حسن‌شاهی جلال، احسانی وحید، تقی‌پور زهرا، خادمی مرضیه، توکلی محمدالله. **بررسی اثر متفورمین بر برخی عملکردهای شناختی در موش صحرایی پیر**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۲): ۸۹-۲۴۷۹.

۱-دانشجوی ارشد فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.
۲-استادیار گروه فیزیولوژی- فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.
۳-دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.
۴-مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۵-کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.
۶-دانشیار آموزشی گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.
۷-کارشناسی ارشد آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.
۸-استاد گروه فیزیولوژی- فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۲۹۲۶۲۴۱، پست الکترونیکی: allahtavakoli@gmail.com، صندوق پستی :۷۷۱۷۶۸۴۸۸

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

مقدمه

پیری، مجموعه‌ای از تغییرات فیزیولوژیک مختلف، باعث کاهش کارکرد زیست‌شناختی در انسان می‌شود (۱). این فرآیند، عملکرد فیزیولوژیک بدن را با ضعف، کاهش توانایی، افزایش ریسک بروز بیماری‌های مهمی از جمله سرطان، دیابت، اختلالات قلبی عروقی و بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی مواجه کرده و نهایتاً منجر به افزایش احتمال مرگ می‌گردد (۲). یافتن راهکارهایی که فرآیند پیری را به تعویق بیاندازد بسیار حائز اهمیت است و محققان زیادی روی آن تمرکز کرده‌اند. مطالعات، حاکی از آن است که تغییرات ژنتیکی، رژیم غذایی و برخی داروها می‌توانند روند پیری را به تاخیر بیاندازند. با توجه به این که جمعیت سالخورده سالانه افزایش چشمگیری دارد و عامل خطری برای بیماری‌های مزمن و مرگ و میر است، انجام تحقیقات پیرامون بهبود سلامت انسان و فرآیند پیری امری مهم شمرده می‌شود (۳). طبق آمار پیش‌بینی شده توسط سازمان جهانی بهداشت تعداد افراد سالمند بالای ۶۰ سال موجود در سال ۲۰۲۵ به ۲/۱ میلیارد نفر می‌رسد که ۷۰٪ آن در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند (۴). در ایران نیز این جمعیت بالای ۶۰ سال تا سال ۲۰۲۰ حدود ۱۰ میلیون نفر و به‌نظر می‌رسد تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ۲۶ میلیون نفر خواهد رسید (۵). از جمله مسائل حائز اهمیتی که فرد سالمند با آن روبه‌رو می‌شود افسردگی است. افسردگی را می‌توان به‌عنوان شایع‌ترین و مهم‌ترین عامل آسیب به عملکرد روانی- اجتماعی فرد سالمند قلمداد کرد، که متأسفانه هنوز به درستی تشخیص داده نمی‌شود و درمان صحیح نیز برای آن صورت نمی‌گیرد (۶). افسردگی، کیفیت زندگی سالمندان را کاسته و وابستگی آن‌ها را به دیگران افزایش می‌دهد (۷).

هم‌چنین طول درمان افسردگی در سالمندان به بازه زمانی بیشتر نیازمند است و هزینه بالاتری را نیز به دنبال خواهد داشت (۸). اختلالات اضطرابی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی‌اند که در سنین پیری تجربه می‌شوند. این اختلالات از شیوع بالاتری نسبت به افسردگی در افراد سالمند مشاهده می‌شود (۱۰, ۹). از جمله مهم‌ترین اضطراب‌های دوران کهولت در ارتباط با بیماری‌های ناشی از پیری می‌باشد (۱۱). هم چنین در طی روند زندگی با افزایش سن، اختلال حافظه رخ خواهد داد (۱۲). بروز این اختلال با درجات مختلفی نمایان شده (۱۳)، که باعث نقص در اطلاعات دسته‌بندی شده ذهن به ویژه حافظه اپیزودیک می‌گردد (۱۴). متفورمین، از دسته بیگوانیدها، به صورت گسترده به‌عنوان خط اول درمانی دیابت نوع دو مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۶, ۱۵). مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین با عبور از سد خونی مغزی قادر به ایجاد اثرات محافظت کننده نورونی و ضد التهابی می‌باشد (۱۷). مکانیسم‌های متعددی برای اثرات مطلوب مغزی متفورمین ذکر شده است. مورد قبول‌ترین آن‌ها تحریک پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونو فسفات (AMP-activated protein **kinase**/AMPK) است. AMPK به‌طور مستقیم با افزایش نسبت AMP به ATP در شرایط استرس متابولیک از جمله هیپوکسی و محرومیت از گلوکز فعال می‌شود (۱۸). داروی متفورمین از طریق افزایش AMKP می‌تواند باعث افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain derived neurotrophic factor/BDNF)، بهبود وضعیت نورونی و حافظه شود (۱۹). نشان داده شده است که متفورمین می‌تواند از التهاب سلولی و فعال شدن واسطه‌های استرس اکسیداتیو که منجر به آپوپتوز و مرگ سلولی می‌شوند، جلوگیری کند (۲۰). نقایص شناختی و حافظه‌ای و به‌خصوص افسردگی و اضطراب از جمله مشکلات عمده و ناتوان‌کننده در دوران پیری می‌باشند و تاکنون راهکار درمانی موفقی برای رفع این عوارض پیدا نشده است. با توجه خواص متعدد فارماکولوژیک مفید داروی متفورمین (مانند اثرات تنظیم‌کننده قند خون، آنتی‌اکسیدانی، ضد التهاب و ضد پیری)، با استفاده از مدل حیوانی به بررسی عملکرد این دارو بر نقص حافظه، اضطراب و افسردگی در موش‌های صحرایی پیر پرداخته شد. نتایج این مطالعه می‌تواند روشنگر اثرات احتمالی مفید این دارو و هم چنین تعیین دوز دقیق موثر آن سودمند باید.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

روش بررسی

حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۲۴ سر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار ۲۲ ماهه که وزن ۳۰۰-۲۸۰ گرم داشتند، استفاده گردید (۲۱). حیوانات از مرکز نگهداری حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تهیه و نگهداری شدند. دسترسی آزادانه به آب و غذا رعایت شد. هم‌چنین دمای محیطی استاندارد (۲۳ درجه سانتی گراد)، حداقل استرس و ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی استاندارد (۷ صبح تا ۷ شب) برقرار بود. مراحل کار و مراقبت از حیوانات بر اساس دستورالعمل دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام گرفت.

دارو

در این مطالعه به دو گروه تیمار داروی متفورمین با دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی (گاواژ) به مدت ۴۰ روز (یک بار در روز) به حیوانات مورد مطالعه داده شد (۲۲). گروه کنترل نیز به منظور یکسان سازی آب به صورت خوراکی دریافت کرد.

گروه بندی حیوانات

تحقیق حاضر از سه گروه تشکیل شده که به شرح زیر می‌باشد (تعداد ۸ سر موش صحرایی در هر گروه آزمایش قرار داشت) با توجه به مطالعات قبلی نحوه نمونه‌گیری و جمعیت مورد مطالعه انتخاب شد (۲۳, ۲۲):

۱-گروه اول: گروه کنترل: شامل موش‌هایی که فقط پیری طبیعی دارند و آب را (یک میلی‌لیتر) به صورت خوراکی دریافت کردند.

۲- گروه دوم: شامل موش‌هایی که همراه با پیری طبیعی، متفورمین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم را دریافت کردند.

۳-گروه سوم: شامل حیوانات پیر طبیعی است که دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین را دریافت کردند.

بررسی حافظه کاری با استفاده از آزمون ماز Y شکل

جهت بررسی حافظه کاری از یک آزمون رفتاری به نام آزمون ماز Y شکل (Y-maze spontaneous alternation test) استفاده گردید. عملکرد حافظه کاری حیوانات در این آزمون، از طریق مشاهده و اندازه‌گیری رفتار تناوب خودبه‌خودی حیوان در یک جلسه کاری به مدت ۸ دقیقه بررسی شد . ماز مربوطه از جنس پلکسی گلاس مشکی رنگ است و دارای ۳ بازو به ابعاد۴۰ × ۳۰ × ۱۵ سانتی متر بوده که از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل هستند. جهت اجرای این آزمون، موش صحرایی را در قسمت انتهایی یک بازو قرار دادیم و امکان دسترسی آزاد به تمام نواحی ماز وجود داشت. تعداد دفعات ورود حیوان بداخل هر بازو با مشاهده نمودن ثبت شد. ورود حیوان بداخل یک بازو زمانی است که پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل در داخل بازو قرار بگیرند. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم به داخل تمام بازوها در مجموعه های سه تایی در نظر گرفته شد. بدین ترتیب درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (2- تعداد کل بازوهای وارد شده) × ۱۰۰ محاسبه گردید. بعد از انجام هر تست برای هر موش، ماز Y شکل با الکل ۱۰٪ تمیز شد (۲۴).

آزمون ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع (Elevated plus-maze/EPM) برای بررسی رفتار شبه اضطرابی:

این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت مثبت است. دو بازو باز و دو بازو بسته می‌باشد. ابعاد راهرو باز و بسته ۱۰*۵۰ سانتی‌متر بوده و دو طرف و انتهای راهرو بسته، دیواره‌ای به بلندی ۴۰ سانتی‌متر داشته و برای جلوگیری از افتادن موش‌ها در دو طرف و انتهای بازوی باز لبه‌هایی به ارتفاع ۱ سانتی‌متر از جنس شیشه تعبیه شده است. چهار راهرو توسط یک محدوده مرزی به ابعاد ۱۰ ×۱۰ سانتی‌متر به یکدیگر اتصال دارند. ماز توسط پایه‌های چوبی در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار داشت. موش‌ها درون محدوده مرکزی قرار گرفتند، به طوری که صورت موش رو به بازوی باز گذاشته شد. نور مناسب توسط لامپ که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از مرکز ماز قرار داشت، تأمین گردید. در مدت ۵ دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت داشت، موارد زیر به روش مشاهده اندازه‌گیری شد: ۱-تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو باز شد. ۲- تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو بسته شد. ۳- مدت زمانی که حیوان در راهرو

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

باز باقی ماند. ۴- مدت زمانی که حیوان در راهرو بسته باقی ماند. منظور از ورود به راهرو باز یا بسته هنگامی است که هر چهار پای حیوان وارد راهرو شده باشد. زمان گذرانده شده در هر راهرو نیز بر همین اساس محاسبه شد. برای هر حیوان درصد تعداد ورود به بازوی باز و درصد زمان گذرانده شده در راهرو باز اندازه‌گیری گردید (۲۵).

تست شنای اجباری به منظور ارزیابی افسردگی

آزمون شنای اجباری (forced swim test) یکی از معمول‌ترین مدل‌های حیوانی برای ارزیابی افسردگی است. کاهش فعالیت حیوان در استوانه پر از آب به عنوان معیاری از افسردگی تلقی می‌گردد. به‌منظور اجرای این روش، هر حیوان به‌طور مجزا در استوانه‌ای از جنس پلکسی گلاس با ابعاد ۲۵ سانتی‌متر قطر، ۵۰ سانتی متر ارتفاع و حاوی آب تا ارتفاع ۳۵ سانتی‌متر با دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه سانتی گراد قرار داده شد و به‌وسیله دوربین، رفتار آن‌ها به‌مدت ۶ دقیقه ثبت گردید. زمان بی حرکتی در طول ۵ دقیقه آخر سنجیده و به‌عنوان معیاری از رفتار های شبه افسردگی در نظر گرفته شد. بی‌حرکتی به معنای عدم تحرک حیوان به سمت‌های مختلف در نظر گرفته شد (۲۶).

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها در نرم‌افزار Graphpad Prism نسخه ۶ مورد آنالیز قرار گرفت. تمامی داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده می شوند. برای مقایسه گروهی از روش آنالیز واریانس و سپس Tukey-post Hoc-test استفاده شد. P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری به لحاظ آماری در نظر گرفته شد.

ملاحظات آماری

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تایید شده است (کد اخلاق IR.RUMS.REC.۱۳۹۷.۰۵۰).

نتایج

۱- نتایج حاصل از آزمون ماز Y-شکل

نتایجی که از این آزمون به دست می‌آید نشان‌دهنده حافظه کاری کوتاه مدت در موش‌های آزمایشگاهی است (شکل ۱). در مورد گروه متفورمین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تفاوتی با گروه کنترل دیده نشد و بهبودی در حافظه موش‌ها ملاحظه نگردید. گروه متفورمین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل توانست در میزان حافظه بهبودی ایجاد نماید هر چند که این افزایش در تعداد حرکات متناوب خودبه‌خوی به لحاظ آماری معنادار نبود (p >۰/۰۵).

۲- نتایج حاصل از آزمون ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع

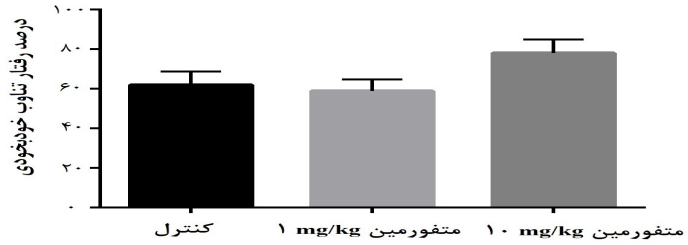
درصد تعداد ورود به دو بازوی باز (شکل ۲) و درصد مدت زمان گذرانده شده در دو بازوی باز (شکل ۳) محاسبه شدند. هر چه این دو مورد بیشتر باشند نشانگر اضطراب کمتر موش‌ها است. در مقابل هر چه این دو مورد کمتر باشد یعنی موش بیشتر در بازوهای بسته بماند این مفهوم را می‌رساند که دچار اضطراب بیشتری است. مشاهدات نشان داد که گروه دریافت‌کننده متفورمین با دوز mg/kg ۱، از نظر رفتار شبه اضطرابی تفاوت معناداری با گروه کنترل ندارد (P>۰/۰۵). هم‌چنین گروه دریافت کننده متفورمین با دوز mg/kg ۱۰ در هر دو مورد (درصد تعداد و مدت به بازوی باز) توانست تفاوت معنی‌داری را نمایان سازد (P<۰/۰۰۱).

۳- نتایج حاصل از آزمون شنای اجباری:

آزمون شنای اجباری آزمونی است که برای سنجش میزان افسردگی در موش‌های آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفت. موش‌های آزمایشگاهی پس از قرار گرفتن در آب حرکات متنوعی برای غرق نشدن اجرا کردند. این حرکات شامل: شنا کردن در عرض ظرف، تقلا کردن (دست و پا زدن) و بی‌حرکتی می‌باشند. زمان بی‌حرکتی برای موش‌ها به‌منزله میزان افسردگی می‌باشد. هر چه این زمان بیشتر باشد نشان‌دهنده بالاتر بودن سطح افسردگی است. در این آزمون حیوانات در گروه متفورمین با دوز mg/kg ۱ در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ایجاد نکردند. در مقابل، حیوانات در گروه متفورمین با دوز mg/kg ۱۰ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) را در میزان افسردگی نشان دادند (شکل ۴).

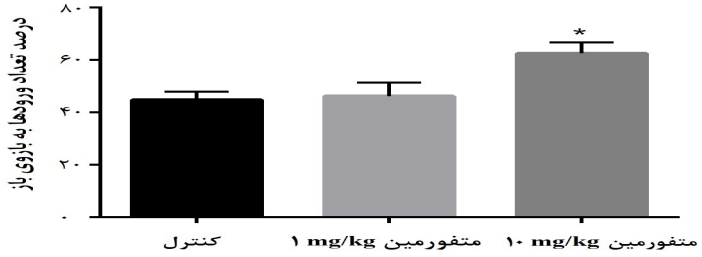
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]



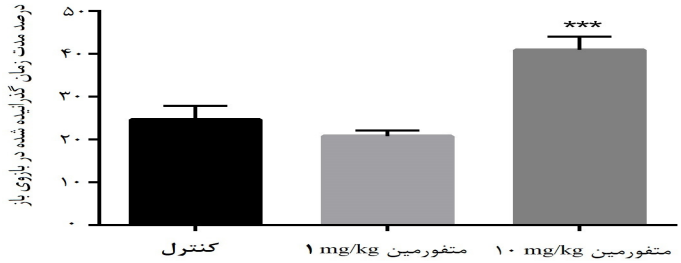
شکل۱: تاثیر پیری و متفورمین بر میزان درصد رفتار تناوبی در ماز Y شکل

داده‌ها به‌صورت Mean±SEM نشان داده شده‌اند. متفورمین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در قیاس با گروه کنترل تغییراتی در حافظه را ایجاد نکرد. گروه متفورمین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست تا حدی بهبودی و اثر مثبت در حافظه را در مقایسه با گروه کنترل به‌وجود بیاورد.



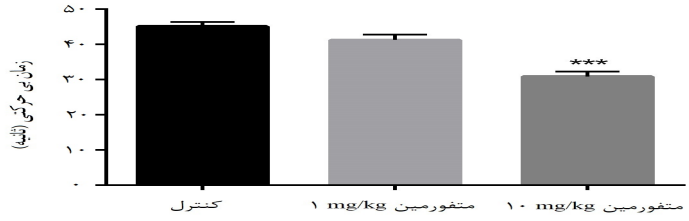
شکل۲: تاثیر پیری و متفورمین در آزمون ماز بعلاوه ای شکل مرتفع

گروه متفورمین با دوز ۱ در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد. اما گروه متفورمین با دوز ۱۰ در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری را به‌وجود آورد و سطح اضطراب را کاهش داد. $P<0/05$* در مقابل گروه کنترل.



شکل۳: تاثیر پیری و متفورمین در آزمون بعلاوه ای شکل

داروی متفورمین با دوز ۱ نسبت به‌گروه کنترل تغییر قابل قبولی ندارد اما گروه متفورمین با دوز ۱۰ توانست به‌طور چشمگیری افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل را ایجاد نماید بدین معنی که اضطراب را به طور قوی کاهش داد. $P<0/001$ *** در مقابل گروه کنترل.



شکل۴: تاثیر متفورمین و پیری بر میزان افسردگی

در قیاس با گروه کنترل، گروه متفورمین با دوز ۱ موفق به کاهش افسردگی نشد اما گروه متفورمین با دوز ۱۰ توانست به خوبی سطح افسردگی را کاهش دهد.$P<0/001$ *** در مقابل گروه کنترل.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر متفورمین بر روند پیری انجام گرفت. طی روند پیری عملکرد شناختی، حافظه و هم چنین توانایی جسمانی افت پیدا کرده و فرد با افسردگی مواجه می‌گردد. نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر آن است که تجویز خوراکی متفورمین قادر است از کاهش حافظه، اضطراب و هم چنین افسردگی در موش‌های صحرایی مسن ممانعت به‌عمل آورد. در طی مرحله پیری از زندگی انسان، عملکردهای شناختی و سیناپسی افت پیدا می‌کنند که خود دلیلی جهت اختلالات عصبی در برخی از نواحی مغز می‌باشد (۲۸, ۲۷). با افزایش سن، حافظه به تدریج دچار نقص شده و کاهش می‌یابد (۲۹). مطالعات حاکی از این مطلب‌اند که در افراد مسن به تدریج رسوب آمیلوئید بتا افزایش پیدا کرده و به تبع آن احتمال اختلال شناختی و زوال عقل افزایش خواهد یافت (۳۱, ۳۰). اختلالات اضطرابی سهم زیادی از اختلالات روانپزشکی افراد مسن را به خود اختصاص می‌دهند (۱۰, ۹). زنان مسن شیوع بیشتری از اختلالات خلقی و اضطرابی را نشان داده‌اند (۳۲). در حالی که میزان خودکشی و مرگ و میر در مردان مسن سهم بیشتری را به خود اختصاص داد (۳۴, ۳۳). افسردگی در سنین بالا می‌تواند به عنوان یک بیماری روانی عودکننده در طول زندگی مطرح باشد. بیماری‌های همراه با پیری نظیر سرطان، پارکینسون و آلزایمر به‌شدت با افسردگی مرتبط هستند (۳۵). متفورمین دارویی است که در درمان دیابت نوع دو مورد استفاده قرار می‌گیرد اما به نظر می‌رسد مکانیسم های دخیل در پیری را نیز مورد هدف قرار داده است. متفورمین در رابطه با پیری اعمال متفاوتی را سبب می‌شود از جمله این موارد می‌توان کاهش IGF-1 (۳۶)، کاهش درون‌زای گونه‌های اکسیژن فعال (۳۷) و فعال‌سازی کیناز فعال شده با AMP(AMPK) را نام برد (۳۸). هم چنین متفورمین قادر است تا بر التهاب (۳۹)، اتوفاژی (۴۰) و پیری سلولی مرتبط با افزایش سن اثرات مطلوبی از خود به نمایش بگذارد (۴۱). مطالعات نشان می‌دهد متفورمین می‌تواند در کنار کنترل قند خون، بر عملکرد فیزیکی (نظیر حرکت)، وزن، سلامت قلب و عروقی، سلامت روانی (افسردگی و اختلالات شناختی) اثرات مطلوب داشته باشد (۴۱). کاهش مدت زمان بی‌تحرکی مربوط به‌آزمون شنای اجباری در مطالعه حاضر نیز نشان داد که متفورمین اثرات مطلوبی بر کاهش سطح افسردگی در موش‌های صحرایی دارد. در راستای مطالعه ما N Shivavedi و همکارانش (۲۰۱۷) در موش‌های دیابتی افسرده نشان دادند که متفورمین اثرات افسردگی حاصل از بیماری را کاهش داد (۴۲). CP Wang و همکاران وی (۲۰۱۷) دریافتند که تجویز متفورمین در افراد مسن دیابتی می‌تواند روند بیماری‌های همراه با سن نظیر بیماری‌های قلبی عروقی و افسردگی را آهسته کند و باعث کاهش آن‌ها گردد (۴۳). مطالعه Sarkaki و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که متفورمین اثرات محافظت نورونی و تقویت حافظه دارد (۴۴). Wang و همکاران (۲۰۱۲) با نشر مقاله خود بیانگر این موضوع بودند که متفورمین در حضور انسولین کافی باعث محافظت نورونی در مقابل پروتئین‌های تائو و آمیلوئیدهای بتا می‌شود و از طرفی با کاهش استرس‌های اکسیداتیو و آپوپتوز مسبب افزایش یادگیری و حافظه می‌گردد (۴۵). نتایج مطالعه ما نیز به منظور ارزیابی حافظه کاری با تکیه بر آزمون ماز Y شکل نشان داد که متفورمین می‌تواند اثرات محافظت کننده سیستم عصبی و بهبود حافظه را در موش صحرایی مسن به‌وجود آورد. در بررسی‌ای که در موش‌های دیابتی انجام گرفت متفورمین توانست با حفاظت از هیپوکامپ مسبب بهبود حافظه گردد (۴۷, ۴۶). مقاله Leech و همکارانش (۲۰۱۹) بیان داشت که متفورمین در بهبود عملکرد ایسکمی مغزی/برقراری مجدد جریان خون موثر است و در بهبودی طولانی‌مدت پس از ایسکمی مغزی حائز اهمیت است (۴۸). هم‌چنین در برخی مطالعات به اثرات ضد سرطانی و ضدالتهابی متفورمین اشاره گردیده (۵۰, ۴۹) و حتی برای ترکیب با شیمی‌درمانی پیشنهاد شده است (۵۲, ۵۱). ذاکری و همکارانش (۲۰۱۹) نشان دادند که متفورمین می‌تواند در موش‌های اوارکتومی شده، مدلی از پیری، میزان اضطراب را به طور معنادار کاهش دهد و هم‌چنین بهبود حافظه و قدرت عضلانی را به‌همراه داشته باشد (۲۲). فاطمی و همکاران (۲۰۱۸)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

پس از القای پیری توسط دی-گالاکتوز و تیمار با متفورمین مشاهده کردند که میزان اضطراب در آزمون ماز به‌علاوه ای شکل مرتفع کاهش معنی‌داری دارد. هم‌چنین به دنبال استفاده از متفورمین فعالیت آنزیم سوپراکسید دیس موتاز و سطح BDNF در مغز افزایش یافت (۲۳). این مطالعه هم راستا با مطالعه فاطمی و همکارانش نشان داده که متفورمین در پیری می‌تواند میزان اضطراب را کاهش دهد.

نتیجه‌گیری

در مجموع داده‌های حاصل از این مطالعه نشان دادند که تجویز متفورمین به موش‌های صحرایی پیر از میزان رفتار شبه اضطرابی و افسردگی می‌کاهد. با توجه به این یافته‌ها، احتمالاً متفورمین می‌تواند به‌عنوان یک مورد پیشنهادی برای مطالعات بیشتر جهت ارتقا کیفیت زندگی در دوره پیری مورد بررسی و تحقیق بیشتر قرار گیرد. در این مطالعه بررسی‌های سلول و مولکولی جهت روشن‌سازی مکانیسم‌های احتمالی سودمند متفورمین انجام نگرفت. پیشنهاد می‌گردد در مطالعات هم‌راستای بعدی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مورد بررسی قرار داده شوند.

سپاس‌گزاری

نتایج بیان شده در این مقاله برگرفته از پایان‌نامه محمد پاک‌هاشمی است. این پژوهش با مساعدت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به‌شماره قرارداد ۳۱/۲۰/۱/۹۷۰۸۴ انجام گرفته است.

حامی مالی: معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1- Ladiges W, Van Remmen H, Strong R, Ikeno Y, Treuting P, Rabinovitch P, et al. ***Lifespan Extension inGenetically Modified Mice.*** Aging Cell 2009; 8(4): 346-52.

2- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. ***The Hallmarks of Aging***. Cell: 2013; 153(6): 1194-1217.

3- Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. ***Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease.*** Cell 2014; 159(4): 709-13.

4- Coll□Black S, Bhushan A, Fritsch K. ***Integrating Poverty and Gender into Health Programs: A Sourcebook for Health Professionals.*** Nursing & Health Sci 2007; 9(4): 246-53.

5- Sharifzadeh G, Moodi M, Akhbari H. ***Investigating Health Status of Older People Supported by Imam***. Iranian J Ageing 2010; 5(3): 52-60. [Persain]

6- Sheldon TA, Parker H. ***Race and Ethnicity in Health Research.*** J Public Health 1992; 14(2): 104-10.

7- Sherina M, Rampal L, Mustaqim A. ***The Prevalence of Depression among the Elderly in Sepang, Selangor.*** Med J Malaysia 2004; 59(1): 45-9.

8- Asghari N. ***The Effects of Group Logotherapy on Decreasing the Degree of Depression in Female Olds.*** MDJDS 2012; 1(2): 31-8.

9- Schuurmans J, Van Balkom A. ***Late-Life Anxiety Disorders: A Review***. Curr Psychiatry Rep 2011; 13(4): 267-73.

10- Schuurmans J, van Balkom A. ***Late-Life Anxiety Disorders: A Review.*** Current Psychiatry Reports 2011; 13(4): 267-73.

11- Ghafari M, Sharifirad GR, Zanjani S, Hassanzadeh A. ***Stress, Anxiety and Depression Levels among***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

Elderly Referrals to Tehran Elderly Club. Iranian J Ageing 2012; 7(2): 53-9.

12- Stebbins GT, Carrillo MC, Dorfman J, Dirksen C, Desmond JE, Turner DA, et al. ***Aging Effects on Memory Encoding in the Frontal Lobes.*** Psychol Aging 2002; 17(1): 44-55.

13- Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. ***Classifying Neurocognitive Disorders: The DSM-5 Approach.*** Nat Rev Neurol 2014; 10(11): 634-42.

14- Naveh-Benjamin M. ***Adult Age Differences in Memory Performance: Tests of an Associative Deficit Hypothesis***. J Exp Psychol Learn Mem Cog 2000; 26(5): 1170-87.

15- Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo S-H, Bardeesy N, Depinho RA, Et al. ***The Kinase LKB1 Mediates Glucose Homeostasis in Liver and Therapeutic Effects of Metformin.*** Science 2005; 310(5754): 1642-6.

16- Sreenivasan Snima K, Pillai P, Mary Cherian A, V Nair S, Lakshmanan VK. ***Anti-Diabetic Drug Metformin: Challenges and Perspectives for Cancer Therapy***. Current Cancer Drug Targets 2014; 14(8): 727-36.

17- Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, Bielecka A, Liber S, Okopień B. ***Quantification of Metforminby the HPLC Method in Brain Regions, Cerebrospinal Fluid and Plasma of Rats Treated with Lipopolysaccharide.*** Pharmacol Rep 2010; 62(5): 956-65.

18- Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. ***Metformin-Its Potential Anti-Cancer and Anti-Aging Effects.*** Postepy Hig Med Dosw 2017; 71(10): 170-75.

19- Ghadernezhad N, Khalaj L, Pazoki-Toroudi H, Mirmasoumi M, Ashabi G. ***Metformin Pretreatment Enhanced Learning and Memory in Cerebral Forebrain Ischaemia: The Role of the AMPK/BDNF/P70SK Signalling Pathway.*** Pharm Biol2016; 54(10): 2211-9.

20- Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. ***Metformin Inhibits Hepatic Gluconeogenesis in Mice Independently of the LKB1/AMPK Pathway via a Decrease In Hepatic Energy State.*** J Clin Invest 2010; 120(7): 2355-69.

21- Sengupta P. ***The Laboratory Rat: Relating its Age with Human's.*** Int J Prev Med 2013; 4(6): 624-30.

22- Zakeri M, Fatemi I, Zakeri MA, Alahtavakoli M. ***Investigate the Effect of Metforminon Some of the Behavioral Indicators in Ovariectomized Middle Aged Mice.*** SSU_Journals 2019; 26(10): 910-20.

23- Fatemi I, KhaluoiA, Kaeidi A, Shamsizadeh A, Heydari S, Allahtavakoli M. ***Protective Effect of Metforminon D-Galactose-Induced Aging Model inMice.*** Iran J Basic Med Sci 2018; 21(1): 19-25.

24- Tamijani SMS, Beirami E, Ahmadiani A, Dargahi L. ***Effect of Three Different Regimens of Repeated Methamphetamine on Rats' Cognitive Performance.*** Cogn Process 2018; 19(1): 107-15.

25- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. ***Validation of Open: Closed Arm Entries inan Elevated Plus-Maze as a Measure of Anxiety in the Rat.*** J Neurosci Methods 1985; 14(3): 149-67.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

26- Slattery DA, Cryan JF. ***Using the Rat Forced Swim Test to Assess Antidepressant-Like Activity in Rodents***. Nat Protocols 2012; 7(6): 1009-14.

27- Zhang X-L, An L-J, Bao Y-M, Wang J-Y, Jiang B. ***D-Galactose Administration Induces Memory Loss and Energy Metabolism Disturbance in Mice: Protective Effects of Catalpol.*** Food Chem Toxicol 2008; 46(8): 2888-94.

28- Morrison JH, Hof PR. ***Life and Death of Neurons in the Aging Brain***. Science 1997; 278(5337): 412-9.

29- Hardy R, Kuh D. ***Change in Psychological and Vasomotor Symptom Reporting During the Menopause.*** Soc Sci Med 2002; 55(11): 1975-88.

30- Wend K, Wend P, Krum SA. ***Tissue-Specific Effects of Loss of Estrogen During Menopause and Aging***. Front Endocrinol 2012; 3: 19.

31- Sipilä S, Taaffe Dr, Cheng S, Puolakka J, Toivanen J, Suominen H. ***Effects of Hormone Replacement Therapy and High-Impact Physical Exercise on Skeletal Muscle in Post-Menopausal Women: A Randomized Placebo-ControlledStudy***. ClinSci 2001; 101(2): 147-57.

32- Riecher-Rössler A. ***Sex and Gender Differences in Mental Disorders***. The Lancet Psychiatry 2017; 4(1): 8-9.

33- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, Et al. ***The Global Prevalence of Common MentalDisorders: A Systematic Review and Meta-Analysis 1980–2013.*** Int J Epidemiol 2014; 43(2): 476-93.

34- De Leo D, Kõlves K. ***Suicide at Very Advanced Age–The Extremes of the Gender Paradox***. Hogrefe Publishing 2017; 38(6): 363-66.

35- Blazer DG. ***Depression in Late Life: Review and Commentary***. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003; 58(3): M249-M65.

36- Liu B, Fan Z, Edgerton SM, Yang X, Lind SE, Thor AD. ***Potent Anti-Proliferative Effects of MetforminOn Trastuzumab-Resistant Breast Cancer Cells via Inhibition of Erbb2/IGF-1 Receptor Interactions.*** Cell Cycle 2011; 10(17): 2959-66.

37- Batandier C, Guigas B, Detaille D, El-Mir M, Fontaine E, Rigoulet M, et al. ***The ROS Production Induced by a Reverse-Electron Flux at Respiratory-Chain Complex 1 is Hampered by Metformin.*** J Bioenerg Biomembr 2006; 38(1): 33-42.

38- Cho K, Chung JY, Cho SK, Shin H-W, Jang I-J, Park J-W, Et al. ***Antihyperglycemic Mechanism of Metformin Occurs via the AMPK/Lxrα/POMC Pathway.*** Sci Rep 2015; 5: 8145.

39- Saisho Y. ***Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-Lowering Effect.*** Metab Immune Disord Drug Targets 2015; 15(3): 196-205.

40- Song YM, Lee YH, Kim JW, Ham DS, Kang ES, Cha BS, et al. ***Metformin Alleviates Hepatosteatosis by Restoring SIRT1-Mediated Autophagy Induction via an AMP-Activated Protein Kinase-Independent Pathway.*** Autophagy 2015; 11(1): 46-59.

41- Jadhav KS, Dungan CM, Williamson DL. ***Metformin Limits Ceramide-Induced Senescence in C2C12 Myoblasts.*** Mech Ageing Dev 2013; 134(11-12): 548-59.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

42- Shivavedi N, Kumar M, Tej GNVC, Nayak PK. ***Metformin and Ascorbic Acid Combination Therapy Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus and Comorbid Depression in Rats.*** Brain Res 2017; 1674: 1-9.

43- Wang C-P, Lorenzo C, Habib SL, Jo B, Espinoza SE. ***Differential Effects of Metforminon Age Related Comorbidities in Older Men with Type 2 Diabetes.*** J Diabetes Complications 2017; 31(4): 679-86.

44- Sarkaki A, Farbood Y, Badavi M, Khalaj L, Khodagholi F, Ashabi G. ***Metformin Improves Anxiety-Like Behaviors Through AMPK-Dependent Regulation of Autophagy Following Transient Forebrain Ischemia.*** Metab Brain Dis 2015; 30(5): 1139-50.

45- Wang J, Gallagher D, Devito LM, Cancino GI, Tsui D, He L, et al. ***Metformin Activates an Atypical PKC-CBP Pathway to Promote Neurogenesis and Enhance Spatial Memory Formation.*** Cell Stem Cell 2012; 11(1): 23-35.

46- Ge X-H, Zhu G-J, Geng D-Q, Zhang H-Z, He J-M, Guo A-Z, et al. ***Metformin Protects the Brain Against Ischemia/Reperfusion Injury Through PI3K/Akt1/JNK3 Signaling Pathways in Rats.*** Physiol Behav 2017; 170: 115-23.

47- Oliveira WH ,Nunes AK, França MER, Santos LA, Lós DB, Rocha SW, et al. ***Effects of Metforminon Inflammation and Short-Term Memory in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice.*** Brain Res 2016; 1644: 149-60.

48- Leech T, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. ***The Beneficial Roles of Metforminon the Brain with Cerebral Ischaemia/Reperfusion Injury.*** Pharmacol Res 2019; 146: 104261.

49- Zingales V, Distefano A, Raffaele M, Zanghi A, Barbagallo I, Vanella L. ***Metformin: A Bridge Between Diabetes and Prostate Cancer.*** Front Oncol 2017; 7: 243.

50- Zaidi S, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Khan SA. ***The Anticancer Potential of Metforminon Prostate Cancer.*** Prostate Cancer Prostatic Dis 2019: 22(3): 351-61.

51- Colquhoun A, Venier N, Vandersluis A, Besla R, Sugar L, Kiss A, et al. ***Metformin Enhances the Antiproliferative and Apoptotic Effect of Bicalutamide in Prostate Cancer.*** Prostate Cancer Prostatic Dis 2012; 15(4): 346-52.

52- Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. ***Metformin Decreases the Dose of Chemotherapy for Prolonging Tumor Remission in Mouse Xenografts Involving Multiple Cancer Cell Types.*** Cancer Res 2011; 71(9): 3196-201.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 28| NO 3 | June 2020
Received: 2 Dec 2019
Accepted: 8 Feb 2020

Effect of Metformin on Some Cognitive Functions in Old Rats

Mohammad Pak-Hashemi[1], Mahsa Hassanipour[2], Ayat Kaeidi[2], Pooya Saeed-Askari[3], Iman Fatemi[4], Mohammad Reza Rahmani[2], Elham Hakimi[2], Jalal Hassanshahi[2], Vahid Ehsani[5], Zahra Taghipour[6], Marzieh Khademi[7], Mohammad Allahtavakoli[8†]

Original Article

Introduction: Aging is a complex process and is considered as a risk factor for many diseases such as hypertension, Alzheimer, cancer, depression and anxiety. Recently, it has been shown that metformin, an anti-diabetic drug, has important neurological effects such as preventing memory loss, stroke, anxiety, inflammation and seizures. Therefore, the aim of this study was investigating the effects of metformin on some cognitive factors in elderly male rats.

Methods: 24 rats (22 months) were randomly divided into 3 groups (n=8). The first group was the control group that received water orally, the second group received metformin 1 mg/kg orally and the third group received metformin 10 mg/kg orally. After treatment for 40 days (once daily), behavioral tests, including Y-maze, elevated plus maze and depression test were performed on animals. Results were analyzed using GraphPad Prism version 6 and One-way ANOVA followed by Tukey-post hoc test.

Results: The results of this study showed that metformin at a dose of 10 mg/kg significantly reduced anxiety ($P<0.001$) and depression ($P<0.001$) in older animals. Metformin at a dose of 1 mg/kg failed to improve aging-related disorders in this model.

Conclusion: Metformin at a dose of 10 mg/kg can reduce the quality of life by reducing anxiety and depression.

Keywords: Aging, Metformin, Depression, Anxiety, Rat

Citation: Pak-Hashemi M, Hassanipour M, Kaeidi A, Saeed-Askari P, Fatemi A, Rahmani MR, Hakim E, Hassanshahi J, Ehsani V, Taghipour Z, Khademi M, Allahtavakoli M. **Effect of Metformin on Some Cognitive Functions in Old Rats.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(3): 2479-89.

[1]Student Research Committee, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
[2]Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
[3]Student Research Committee, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
[4]Research Center for Tropical and Infectious Diseases, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
[5]Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
[6]Department of Anatomy, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
[7]Department of Anatomy, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
[8]Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09132926241**, email:** allahtavakoli@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3745]