دانشور
پزشکی

اثر درمان طولانی‌مدت با کارنوزین بر میزان گلوکز و چربی‌های سرم و فشار خون در مدل تجربی هیپرلیپیدمی در موش سوری

نویسندگان: فرامرز فلاحی[1]، مهرداد روغنی[2*]، زهرا احمدی[3]

۱- دانشیار - گروه داخلی و قلب و عروق ، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران،ایران

۲- استاد - گروه فیزیولوژی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد،تهران ،ایران

۳- دانش آموخته پزشکی - دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد ،تهران،ایران

* نویسنده مسئول: مهرداد روغنی Email: mehjour@yahoo.com

چکیده

مقدمه و هدف: هیپرلیپیدمی مزمن با عوارض مختلفی همراه است. با توجه به آثار حفاظتی و سودمند کارنوزین در بیماری‌های متابولیک، هدف بررسی حاضر تعیین اثر این ماده بر میزان چربی‌های سرم و فشار خون در مدل تجربی هیپرلیپیدمی در موش سوری بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های سوری به پنج گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با دوز بالای کارنوزین (۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، هیپرلیپیدمیک و دو گروه هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با کارنوزین (۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم‌شدند. تیمار با کارنوزین پس از گذشت هشت هفته از شروع مصرف غذای پرچرب به‌مدت چهار هفته انجام‌شد.

نتایج: کارنوزین موجب کاهش معنی‌دار گلوکز سرم نشد، سطح کلسترول توتال و تری گلیسیرید سرم در موش‌های هیپرلیپیدمیک به‌طور معنی‌دار افزایش‌یافت ($p<0/01-0/05$) و کارنوزین در دوز بالا موجب کاهش معنی‌دار آنها شد ($p<0/05$) و از نظر کلسترول HDL سرم نیز درمان با کارنوزین، تغییر معنی‌دار به‌وجودنیاورد. برخلاف، افزایش معنی‌دار سطح کلسترول LDL در موش‌های هیپرلیپیدمیک مشاهده‌شد ($p<0/05$) و درمان با کارنوزین در دوز بالا موجب کاهش معنی‌دار آن شد ($p<0/05$)؛ به‌علاوه، موش‌های هیپرلیپیدمیک افزایش معنی‌دار فشار خون سیستولی را نشان‌دادند ($p<0/05$) و درمان با کارنوزین موجب کاهش معنی‌دار آن نشد.

نتیجه‌گیری: تجویز کارنوزین به موش‌های هیپرلیپیدمیک فاقد اثر محسوس بر گلوکز سرم و فشار خون سیستولی بود و موجب کاهش معنی‌دار در سطح کلسترول توتال، تری گلیسیرید و کلسترول LDL سرم شد.

واژگان کلیدی: کارنوزین، هیپرلیپیدمی، دیس‌لیپیدمی، گلوکز سرم، فشار خون شریانی

دریافت: ۹۱/۶/۱۳
آخرین اصلاح‌ها: ۹۱/۹/۵
پذیرش: ۹۱/۱۰/۳

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

هیپرلیپیدمی به افزایش خونی سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها اطلاق‌می‌شود. هیپرلیپیدمی شایع‌ترین شکل دیس‌لیپیدمی محسوب می‌شود (۱). لیپیدها در خون، داخل ذرات لیپوپروتئینی حمل‌می‌شوند. دانسیته لیپوپروتئین‌ها و نوع محتویات آپوپروتئین‌ها، تأثیر آن را بر متابولیسم مشخص‌می‌کند (۲). هیپرلیپیدمی به دو زیرگروه اولیه و ثانویه تقسیم‌می‌شود؛ هیپرلیپیدمی اولیه اغلب، ناشی از علل ژنتیکی است، درحالی‌که هیپرلیپیدمی ثانویه، ناشی از علل زمینه‌ای ازجمله دیابت است. اختلال‌های متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها در جامعه بسیار شایع است و به‌عنوان ریسک‌فاکتوری قابل-تعدیل برای بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته‌می‌شوند؛ علاوه‌براین، چندین شکل هیپرلیپیدمی وجوددارند که می‌توانند به پانکراتیت حاد منجرشوند (۳تا ۸)، همچنین، هیپرلیپیدمی در جامعه انسانی، طی درازمدت با تغییردادن فیزیولوژی سیستم عروقی و افزایش‌دادن شدت آترواسکلروز، موجب افزایش فشار خون شریانی می‌شود (۹ و ۱۰). اقدام اولیه برای درمان و کنترل هیپرلیپیدمی به‌ویژه نوع ثانویه آن، تعدیل رژیم غذایی و کاهش مصرف چربی و کربوهیدرات است (۱۱ تا ۱۳). از نظر بالینی، بسیاری از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی درنهایت به تجویز استاتین‌ها نیازمی‌یابند تا ریسک بیماری قلبی-عروقی در آنها کاهش‌یابد. از فیبرات‌ها نیز در صورت بالابودن تری گلیسرید استفاده‌می‌شود؛ با وجود این، مصرف این عوامل با عوارض متعدد ازجمله بروز اختلال در متابولیسم سلول‌های کبدی، افزایش بارز ریسک میوپاتی و رابدومیولیز همراه است؛ در چند سال اخیر از محصولات طبیعی، نظیر امگا ۳ نیز برای درمان هیپرلیپیدمی استفاده‌شده‌است هرچند بیشترین اثر آنها در هیپرلیپیدمی شدید گزارش‌شده‌است (۱۴ تا ۱۹)، نیاز به یافتن ترکیب‌های مؤثر با کم‌ترین عوارض در هیپرلیپیدمی به‌شدت احساس‌می‌شود (۱۴)؛ در این خصوص، کارنوزین یک پپتید متشکل از بتاآلانین و ال هیستیدین است که توسط آنزیم کارنوزین سنتتاز در بدن ساخته‌می‌شود؛ این ماده در بافت‌های تحریک‌پذیر بدن نظیر سیستم عصبی و عضلانی به‌طور طبیعی یافت می‌شود و به‌عنوان حذف‌کننده رادیکال‌های آزاد و مخرب کربونیل عمل‌می‌کند. به‌علاوه، اثربخشی آن در جلوگیری از بروز عوارض دیابت قندی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و مهارکردن اکسیداسیون مخرب لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین و بهبود دیس لیپیدمی در مدل ژنتیکی هیپرلیپیدمی تأییدشده‌است؛ به‌علاوه، کارنوزین دارای فعالیت ضدپیری در سلول‌های حیوانی است. فعالیت بیولوژیک کارنوزین، شامل پاکسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن، جمع‌کننده یون‌های مس و روی و همچنین ضد واکنش گلیکاسیون است. توانایی کارنوزین برای واکنش‌دادن با آلدهیدهای آسیب‌رسان ازجمله مالون دی آلدهید می‌تواند اثر حفاظتی کارنوزین را توجیه‌کند. کارنوزین به‌طور طبیعی به مهار بسیاری از عوارض ناشی از دیابت و پیامدهای زیان‌آور آسیب‌های ایسکمی- ری‌پرفیوژن کمک‌می‌کند (۲۰ تا ۲۹). با توجه به اینکه مطالعه‌ای درخصوص اثر دراز مدت تجویز کارنوزین بر سطح چربی‌ها و فشار خون سیستولی در مدل تجربی هیپرلیپیدمی انجام نشده است، هدف این بررسی، تعیین اثر کارنوزین بر میزان چربی‌های سرم و فشار خون سیستولی در مدل تجربی هیپرلیپیدمی در موش سوری بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از نوع تجربی از ۴۰ سر موش سوری ماده سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۰ تا ۳۰ گرم استفاده‌شد. تمام حیوان‌ها در دمای ۲۱ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های چهار تایی در هر قفس قرارداده‌شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) یا غذای با درصد چربی بالا حاوی روغن ذرت با درصد وزنی ۲۵ درصد در طول مدت بررسی دسترسی‌داشتند؛ درضمن، این بررسی براساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه‌شده انستیتو ملی

Archive of SID

www.SID.ir

بهداشت آمریکا (NIH) برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و مقررات مربوطه در داخل کشور به انجام‌رسید.

موشها به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با دوز بالای کارنوزین (۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، هیپرلیپیدمیک و دو گروه هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با کارنوزین (۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. تیمار با کارنوزین پس از گذشت ۸ هفته از شروع مصرف غذای پر چربی به مدت ۴ هفته انجام شد (۳۰). برای هیپرلیپیدمی نمودن موشها، حیوانات از یک غذای حاوی روغن ذرت به میزان ۲۵٪ مصرف نمودند. کارنوزین (سیگما، آمریکا) به فرم داخل صفاقی به میزان ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان ۸ هفته پس از شروع آزمایشات تجویز شد. برای حل نمودن کارنوزین از نرمال سالین (۰/۹٪) استفاده شد. دوز کارنوزین بر اساس مطالعات قبلی انتخاب گردید. تعیین میزان وزن حیوانات قبل از انجام کار (مقدار پایه) و در طی هفته‌های ۸ و ۱۲ پس از بررسی و میزان گلوکز سرم در پایان کار اندازه گیری شد. برای خونگیری نیز موش‌ها توسط اتر بیهوش شده، قفسه سینه باز شد، و با استفاده از سرنگ نمونه خون از قلب جمع آوری شد. اندازه گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی‌گلوکز اکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران) با استفاده از اسپکتروفتومتر (اسپکترونیک ۲۰، آمریکا) انجام شد. همچنین مقدار کلسترول توتال، تری گلیسرید، و کلسترولHDL توسط کیت‌های مربوطه (زیست شیمی، تهران) و بر اساس دستورالعمل مربوطه مورد اندازه گیری قرار گرفت. در پایان، مقدار کلسترول LDL توسط فرمول فریدوالد به شرح زیر تعیین گردید:

LDL کلسترول = کلسترول توتالHDL - کلسترول – (تری گلیسرید5 ÷)

اندازه‌گیری فشار خون سیستولی به روش غیر-تهاجمی

در پایان کار (هفته دوازدهم)، میزان فشار خون سیستولی موش‌ها به روش زیر و براساس رفرانس (۳۱) تعیین‌شد. برای این کار، حیوان به‌مدت دست‌کم ۵ دقیقه داخل رستینر قرارگرفت تا درنهایت، حالتی پایدار و آرام برای آن برقرار شود؛ سپس دم حیوان داخل کاف دستگاه اندازه‌گیری فشار خون (Powerlab ساخت شرکت AD-instruments، استرالیا) قرارگرفته، به‌مدت ۵ دقیقه دیگر زمان اختصاص داده‌شد تا حیوان با شرایط موجود سازش‌یابد. حال فشار داخل کاف بالارفت تا درنهایت، دیگر هیچ پالسی توسط دستگاه ثبت‌نشد. با کاهش تدریجی فشار داخل کاف، با مشاهده مجدد پالس‌ها این مقدار فشار را به‌عنوان فشار سیستولی حیوان درنظرگرفتیم؛ این عمل درخصوص هر حیوان دست‌کم چهار بار با رعایت فاصله زمانی ۵ دقیقه میان اندازه‌گیری‌ها انجام‌شد و میانگین مقادیر فشار خون به‌عنوان فشار خون سیستولی درنظرگرفته‌شد.

آنالیز آماری

تمامی‌نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. پس از تائید پارامتریک بودن توزیع داده‌ها، برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی در هفته‌های مختلف از آزمون مقایسه واریانس‌ها با اندازه گیری مکرر و برای مقایسه گروهها با هم در هر یک از پریودهای زمانی از آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی استفاده گردید. بعلاوه سطح معنی‌دار، $p<0.05$برای تمامی‌آنالیزها در نظر گرفته شد. برای آنالیز آماری داده‌ها نیز از برنامه آماری Sigma Stat نسخه ۳/۵ (۲۰۰۶) استفاده شد.

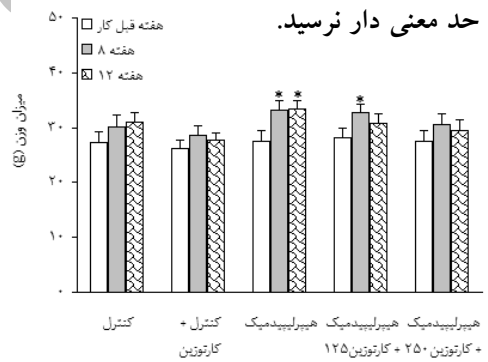
نتایج

نمودار ۱ میزان وزن را در هفته قبل بررسی و هفته‌های هشتم و دوازدهم پس از بررسی در تمام گروهها نشان می‌دهد. نتایج بدست آمده نشان داد که میزان وزن در هفته قبل بررسی تفاوت معنادار بین گروه‌ها نشان نمی دهد، در حالیکه در طی هفته‌های هشتم و دوازدهم تفاوت معنادار بین گروه‌ها مشاهده

Archive of SID

www.SID.ir

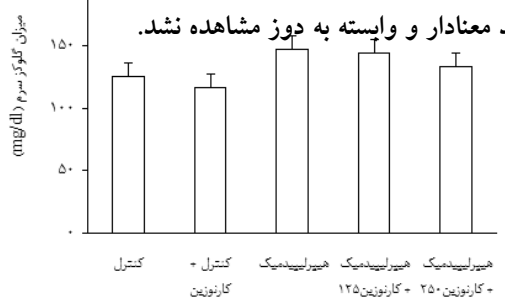
گردید. در این خصوص، در هفته هشتم، وزن موش‌ها در همه‌ی گروه‌ها افزایش یافت که این افزایش در گروه کنترل تحت تیمار با کارنوزین و همچنین گروه هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز بالای کارنوزین کمتر بود، در حالی‌که تغذیه با رژیم غذایی حاوی روغن ذرت پس از گذشت ۸ هفته موجب افزایش بارز و معنادار در میزان وزن در گروه‌های هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز پایین کارنوزین در مقایسه با سطح پایه در همان گروه گردید ($p<۰/۰۵$). بعلاوه، اندازه گیری میزان وزن در هفته ۱۲ نیز نشان داد که تیمار گروه کنترل با کارنوزین موجب افزایش کمتر وزن گردید. یک افزایش وزن در حد بارز و معنادار در گروه هیپرلیپیدمیک در مقایسه با هفته قبل بررسی مشاهده گردید ($p<۰/۰۵$) و در گروه‌های هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز بالا و پایین کارنوزین نیز پس از گذشت ۱۲ هفته میزان افزایش وزن نسبت به هفته قبل کار به حد معنی دار نرسید.



* $p<۰/۰۵$ (در مقایسه با سطح پایه در همان گروه (آزمون مقایسه واریانس‌ها با اندازه‌گیری

مکرر)نمودار ۱. تغییرهای وزن در هفته‌های مختلف در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک تیمارشده با کارنوزین در دو دوز ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

نمودار ۲، میزان گلوکز سرم اندازه‌گیری‌شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان‌می‌دهد؛ در این خصوص، تیمار گروه کنترل با کارنوزین پس از گذشت دوازده هفته موجب کاهش گلوکز سرم در حد بارز و معناداری در مقایسه با گروه کنترل‌نشد. در گروه‌های هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با کارنوزین افزایشی در میزان گلوکز سرم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده‌شد که این تغییر به حد بارز و معنادار نرسید؛ به‌علاوه، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین موجب کاهش میزان گلوکز به میزان بیشتر در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک و تیمارشده با دوز پایین کارنوزین شد، ولی این کاهش نیز در حد معنادار و وابسته به دوز مشاهده نشد.



نمودار۲. تغییرهای گلوکز سرم در هفته‌های مختلف در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک تیمارشده با کارنوزین (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار ۳، میزان فشار خون سیستولی اندازه‌گیری‌شده به روش غیرتهاجمی را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان‌می‌دهد؛ در این خصوص، تیمار گروه کنترل با کارنوزین تغییر بارز و معنی‌دار در میزان فشار خون ایجادنکرد، تیمار موش‌ها با غذای حاوی درصد بالا از چربی موجب افزایش معنی‌دار فشار خون سیستولیک پس از گذشت دوازده هفته شد ($p<۰/۰۵$) و درمان با کارنوزین درخصوص موش‌های هیپرلیپیدمیک نتوانست به‌طور معنی‌دار و وابسته به دوز، میزان فشار خون را کاهش‌دهد، هرچند میزان این فشار در گروه‌های تیمارشده در حد کم پایین‌تر بود.

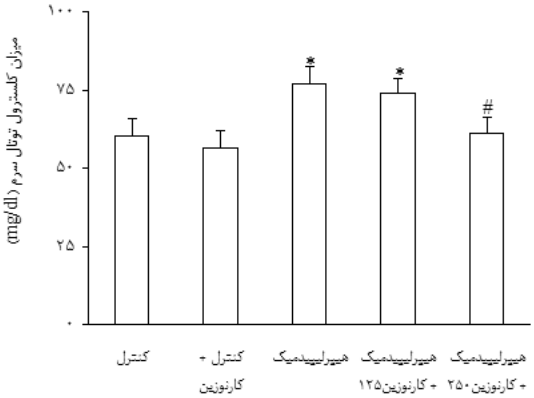
* $p<۰/۰۵$ (در مقایسه با گروه کنترل) (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار۳. تغییرهای فشار خون سیستولی در پایان کار در موش-های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک تیمارشده با کارنوزین

Archive of SID

www.SID.ir

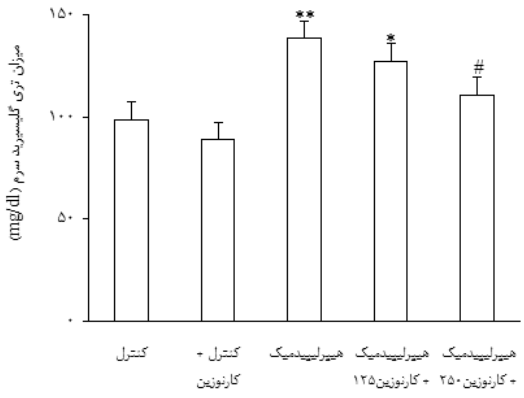
نمودار ۴، میزان کلسترول توتال اندازه‌گیری‌شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان‌می‌دهد؛ در این خصوص، تیمار گروه کنترل با کارنوزین موجب کاهش بارز و معنادار میزان کلسترول توتال در مقایسه با گروه کنترل پس از گذشت دوازده هفته نشد؛ در دو گروه هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز پایین کارنوزین نیز افزایشی بارز و معنادار در میزان کلسترول توتال در مقایسه با گروه کنترل مشاهده‌شد ($p<۰/۰۵$)؛ به‌علاوه، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنادار و وابسته به دوز در میزان کلسترول توتال در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک شد ($p<۰/۰۵$).



* $p<۰/۰۵$ (در مقایسه با گروه کنترل)، # $p<۰/۰۵$ (در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک) (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار ٤. اثر تجویز کارنوزین به‌مدت چهار هفته بر میزان کلسترول توتال سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک

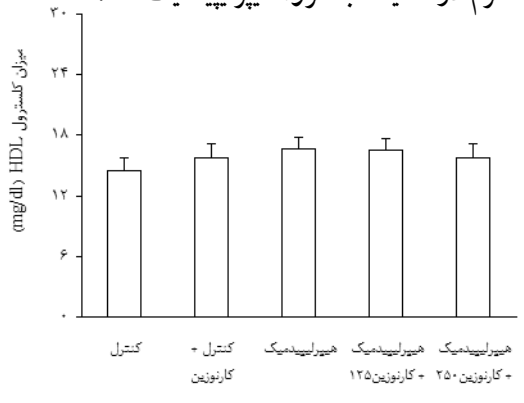
نمودار ۵، میزان تری گلیسیرید سرم اندازه‌گیری‌شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان‌می‌دهد؛ طبق این نمودار در گروه کنترل تحت تیمار با کارنوزین پس از گذشت دوازده هفته، تغییری بارز و معنادار در میزان تری گلیسیرید سرم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده‌نشد. در گروه‌های هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز پایین کارنوزین در مقایسه با گروه کنترل، افزایشی معنادار و قابل‌توجه در میزان تری گلیسیرید سرم به‌ویژه در گروه هیپرلیپیدمیک تیمارنشده مشاهده‌شد ($p<۰/۰۱$–$۰/۰۵$)؛ همچنین، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین نیز موجب کاهش معنادار و وابسته به دوز در سطح تری گلیسیرید سرم در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک شد ($p<۰/۰۵$).



*$p<۰/۰۵$، **$p<۰/۰۱$ (در مقایسه با گروه کنترل)، # $p<۰/۰۵$ (در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک) (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار ۵. اثر تجویز کارنوزین به‌مدت چهار هفته بر میزان تری گلیسیرید سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک

نمودار ۶، میزان HDL اندازه‌گیری‌شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان‌می‌دهد؛ در این خصوص، در گروه‌های کنترل تحت تیمار با کارنوزین، هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با کارنوزین، تغییری بارز و معنادار در میزان HDL سرم پس از گذشت دوازده هفته در مقایسه با گروه کنترل مشاهده‌نشد هرچند تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین موجب کاهش مختصر و غیرمعنی‌دار میزان HDL سرم در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک شد.

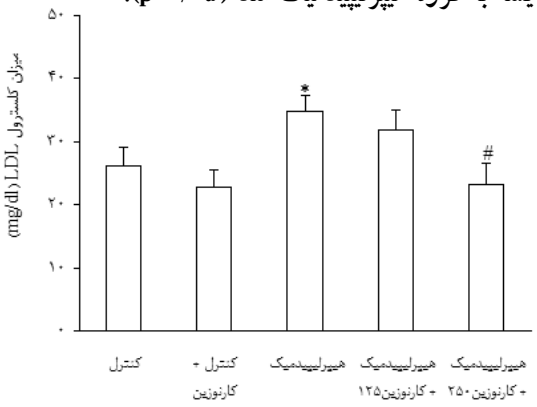


نمودار۶. اثر تجویز کارنوزین به‌مدت چهار هفته بر میزان کلسترول HDL سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمی (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار ۷، میزان LDL سرم اندازه‌گیری‌شده را در

www.SID.ir

پایان کار در گروه‌های مختلف نشان‌می‌دهد. طبق نمودار، تیمار گروه کنترل با کارنوزین، موجب کاهش مختصر میزان LDL سرم پس از گذشت دوازده هفته شد ولی این تغییر به حد بارز و معنادار نرسید؛ در دو گروه هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت درمان با دوز پایین کارنوزین نیز، افزایشی در میزان LDL سرم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده‌شد که این افزایش فقط در گروه هیپرلیپیدمیک به‌صورت بارز و معنادار بود ($p<0/05$)؛ به‌علاوه، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب کاهش معنادار و وابسته به دوز در سطح LDL سرم در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک شد ($p<0/05$).



*$p<0/05$ (در مقایسه با گروه کنترل)، # $p<0/05$ (در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک) (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار۷. اثر تجویز کارنوزین به‌مدت چهار هفته بر میزان کلسترول LDL سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک

بحث

نتایج این بررسی نشان داد که در مدل تجربی هیپرلیپیدمی، کارنوزین موجب کاهش معنی دار گلوکز سرم نمی گردد، موجب کاهش معنی دار سطح کلسترول توتال و تری گلیسیرید سرم می‌شود و از نظر کلسترول HDL سرم نیز تغییر معنی دار ایجاد ننمود. بر خلاف، درمان با کارنوزین موجب کاهش معنی دار کلسترول LDL گردید و کارنوزین موجب کاهش معنی دار فشار خون سیستولی نشد.

نتایج مطالعات پیشین نشان‌می‌دهد که مصرف غذای پرچرب در درازمدت با افزایش‌دادن سطح اسیدهای چرب خون، ابتدا موجب شیفت مصرف غذا از مواد قندی (کربوهیدرات‌ها) به سمت لیپیدها (اسیدهای چرب) در بافت‌های اصلی بدن، نظیر بافت چربی و عضلانی می‌شود و نیاز بدن به مصرف کربوهیدرات‌ها در بسیاری از بافت‌ها کاهش‌می‌یابد که این می‌تواند با گذشت زمان، نتیجه مثبت را در تست تحمل خوراکی گلوکز (عدم تحمل) به‌دنبال‌داشته‌باشد و درنهایت می‌تواند به درجات مختلفی از افزایش سطح گلوکز خون منتهی شود (۴) که این تا حدی در بررسی حاضر نیز به‌دست‌آمد. در اینجا به‌صورت جبرانی، مازاد گلوکز در بافت‌هایی نظیر کبد در راه سنتز چربی‌ها می‌تواند استفاده‌شود که این با افزایش بیشتر سطح چربی‌های خون ازجمله کلسترول و تری گلیسیرید، خود را نشان-می‌دهد (۴)؛ همچنین، افزایش جذب روده‌ای چربی‌ها به‌دنبال مصرف غذای پرچرب، موجب افزایش جذب کبدی آنها (که به فرم ذرات لیپوپروتئینی هستند) شده، تشدید مسیرهای سنتز چربی‌ها در این بافت می‌تواند به وخیم‌ترشدن وضع چربی‌های خون ازجمله افزایش بیشتر کلسترول، تری گلیسیرید و کلسترول LDL منجر-شود (۵) که این به‌احتمال، در این تحقیق نیز رخ‌داده-است؛ به‌علاوه، بالارفتن سطح چربی‌های خون به‌ویژه کلسترول LDL ازجمله عوامل مستعدکننده برای ایجاد و توسعه تغییرهای آترواسکلروتیک در دیواره نواحی شریانی است که با گذشت زمان، خود را به‌صورت افزایش فشار خون شریانی نشان‌می‌دهد که این به دست‌کم گذشت دو تا سه ماه در مدل‌های تجربی هیپرلیپیدمی نیازدارد (۴) و به‌احتمال، افزایش فشار خون شریانی در بررسی حاضر نیز می‌تواند تا حدی بدین سبب باشد.

طبق نتایج به‌دست‌آمده در این تحقیق، تجویز کارنوزین به موش‌های هیپرلیپیدمیک فاقد اثر محسوس بر گلوکز سرم و فشار خون سیستولی بود ولی موجب تغییر سودمند در سطح کلسترول توتال، تری گلیسیرید،

Archive of SID

www.SID.ir

و کلسترول LDL سرم شد. مطالعات در ژزمینه اثر کارنوزین ژ روی چربی‌های خون بسیار محدود است (۲۱)؛ باوجوداین، شواهد پیشین نشان‌می‌دهند که تجویز کارنوزین می‌تواند موجب کاهش برخی شاخص‌های خون ازجمله سطح سرمی کلسترول توتال و تری گلیسیرید شود (۲۱) که این با یافته‌های ما در این بررسی مطابقت‌دارد. تنها تفاوت مشاهده‌شده در این بررسی درخصوص غلظت کلسترول HDL است که با توجه به فقدان مطالعات مشابه درزمینه تأثیر کارنوزین، امکان مقایسه دقیق نتایج وجودندارد. اگرچه سطح سرمی کلسترول HDL به‌طور معکوس با بیماری‌های قلبی عروقی همراهی دارد (۸ و ۹)، اما در این مطالعه و معدودی از مطالعات مشابه، به‌رغم کاهش معنی‌دار و بسیار سودمند کلسترول توتال، کلسترول LDL و تری-گلیسیرید، کاهش میزان HDL نیز مشاهده‌شد؛ ضمن اینکه ممکن است این کاهش به دلیل مهار سنتز آپولیپوپروتئین A-1 باشد (۸)؛ باوجوداین، احتمال کاهش اندازه ذرات کلسترول HDL توسط کارنوزین نیز وجوددارد و برای مطالعات آتی توصیه‌می‌شود در این زمینه، بررسی‌های بیشتر انجام‌پذیرد؛ به‌علاوه، این احتمال وجوددارد که کارنوزین، مانع جذب گوارشی کلسترول و کاهش بازجذب کلسترول صفراوی شده باشد (۲۳) و درنتیجه، کاهش سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول LDL را به‌دنبال‌داشته‌باشد؛ همچنین شواهد موجود نشان‌می‌دهند اثر هیپولیپیدمیک کارنوزین می‌تواند از طریق افزایش گیرنده‌های کلسترول LDL در بافت کبد و همچنین اتصال به آپولیپوپروتئین B و در-نتیجه، افزایش توانایی کبد برای حذف کلسترول LDL از خون اعمال‌شده‌باشد (۲۳)؛ همچنین ترکیب‌هایی نظیر کارنوزین می‌توانند سطح اسیدهای چرب غیراشباع با چند باند دوگانه را در خون کاهش‌دهند که این خود، سطح سرمی کلسترول توتال و تری‌گلیسیرید را کاهش-خواهدداد (۲۳)؛ بخش دیگر آثار سودمند کارنوزین بر سطح چربی‌ها در موش‌های هیپرلیپیدمیک در این بررسی را می‌توان به خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت‌داد (۲۰)؛ در این خصوص، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند به واکنش‌های زنجیره‌ای و رادیکالی از طریق کاهش رادیکال پراکسید خاتمه‌دهند و موجب پاکسازی رادیکال‌های آزاد شوند (۲۰ و ۲۵)؛ به‌علاوه، ترکیب‌های با خاصیت آنتی‌اکسیدانت می‌توانند موجب افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در محل بافت چربی شوند که این در جهت کاهش برخی چربی‌های خون می‌تواند عمل‌کند (۲۰). در این بررسی، در گروه کنترل دریافت-کننده کارنوزین افزایش وزن کمتری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده‌شد که یک دلیل آن می‌تواند استرس واردشده به حیوان ناشی از تزریق دارو و شاید هم اثر مستقیم خود کارنوزین باشد.

از محدودیت‌های این بررسی به کوتاه‌بودن مدت آن می‌توان‌اشاره‌کرد که شاید به همین سبب کارنوزین قادر به اعمال اثر مطلوب بر سطح فشار خون سیستولی نشد؛ به‌علاوه، امکان اندازه‌گیری فشار خون دیاستولی وجود-نداشت که اندازه‌گیری آن در بررسی‌های بعدی توصیه-می‌شود. به‌علاوه، بهتر بود بررسی بافت‌شناسی در بافت عروقی، نظیر آئورت انجام‌می‌شد تا تغییرهای بافتی مرتبط با هیپرلیپیدمی و اثر کارنوزین بر آن مشاهده-می‌شد.

نتیجه‌گیری

تجویز کارنوزین به موش‌های سوری هیپرلیپیدمیک موجب کاهش معنی‌دار سطح کلسترول توتال، تری گلیسیرید و کلسترول LDL سرم می‌شود که این خود در کاهش شدت عوارض ناشی از هیپرلیپیدمی می‌تواند مؤثر باشد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر، حاصل پایان‌نامه دانشجویی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه شاهد (تهران) در سال ۱۳۸۹ است و با حمایت مالی این دانشگاه به‌انجام‌رسیده که بدین‌وسیله مراتب قدردانی خود را اعلام‌می‌کنیم.

Archive of SID
www.SID.ir

منابع

1. Sharma M. Combination therapy for dyslipidemia. Curr Opin Cardiol 2011; 26(5):420-3.

2. Mashimo Y., Teramoto T. Principles pharmacotherapy for dyslipidemia associated with metabolic syndrome. Nihon Rinsho. 2011;69:601-6.

3. Kopin L, Lowenstein C. In the clinic: Dyslipidemia. Ann Intern Med 2010; 153(3): ITC21.

4. Paraskevas KI, Karatzas G, Pantopoulou A, Iliopoulos DG, Perrea D. Targeting dyslipidemia in the metabolic syndrome: an update. Curr Vasc Pharmacol 2010; 8: 450-63.

5. Raal FJ. Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome. Metab Syndr Relat Disord 2009; 7: 83-88.

6. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 485-93.

7. Chanoine P, Spector ND. Hyperlipidemia, eating disorders, and smoking cessation. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 734-9.

8. Jain KS, Kathiravan MK, Somani RS, Shishoo CJ. The biology and chemistry of hyperlipidemia. Bioorg Med Chem 2007; 15: 4674-99 .

9. Fonseca VA. The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. Clin Cornerstone 2005; 7: 61-72.

10. Nobukuni Y, Higashikawa F, Miyagawa K, Eboshida A. Hyperlipidemia: complex pathophysiology caused by multiple genetic and environmental factors--in considering the approaches to preventive medicine. Nihon Eiseigaku Zasshi 2005; 60: 426-41.

11. Eaton CB. Hyperlipidemia. Prim Care. 2005; 32: 1027-55.

12. Seishima M. Guideline for hyperlipidemia. Rinsho Byori 2003; 51: 576-80.

13. Kanani PM, Sperling MA. Hyperlipidemia in adolescents. Adolesc Med 2002; 13: 37-52.

14. Farnier M. Safety review of combination drugs for hyperlipidemia. Expert Opin Drug Saf 2011; 10: 363-71.

15 .Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Moradi L, Mehri A, Larijani B, Abdollahi M. The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. Curr Pharm Des 2010; 16: 2935-47.

16. Reindl EK, Wright BM, Wargo KA. Alternate-day statin therapy for the treatment of hyperlipidemia. Ann Pharmacother 2010; 44: 1459-70.

17. Paras C, Hussain MM, Rosenson RS. Emerging drugs for hyperlipidemia. Expert Opin Emerg Drugs 2010; 15: 433-51.

18. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2445-61.

19 .Henley E, Chang L, Hollander S. Treatment of hyperlipidemia. J Fam Pract 2002; 51: 370-6.

20. Boldyrev AA, Stvolinsky SL, Fedorova TN, Suslina ZA. Crnosine as a natural antioxidant and geroprotector from molecular mechanisms to clinical trials. Rejuvenation Res 2010; 13: 156-8.

21. Hipkiss AR. Carnosine and its possible roles in nutrition and health. Adv Food Nutr Res 2009; 57: 87-154.

22. Boldyrev AA, Stvolinskiĭ SL, Fedorova TN. Carnosine: endogenous physiological corrector of antioxidative system activity. Usp Fiziol Nauk 2007; 38: 57-71.

23. Zieba R. Carnosine--biological activity and perspectives in pharmacotherapy. Wiad Lek 2007; 60: 73-9.

24. Volkov OV. Biological role of carnosine and its use in ophthalmology (mini-review. Biomed Khim 2005; 51: 481-4.

25.Guiotto A, Calderan A, Ruzza P, Borin G. Carnosine and carnosine-related antioxidants: a review. Curr Med Chem 2005; 12: 2293-315

26. Reddy VP, Garrett MR, Perry G, Smith MA. Carnosine: a versatile antioxidant and antiglycating agent. Sci Aging Knowledge Environ 2005; 18: 12.

27. Ozdogan K, Taskın E, Dursun N. Protective effect of carnosine on adriamycin-induced oxidative heart damage in rats. Anadolu Kardiyol Derg. 2011; 11: 3-10.

28. Aydogan S, Yapislar H, Artis S, Aydogan B. Impaired erythrocytes deformability in H(2)O(2)-induced oxidative stress: protective effect of L-carnosine. Clin Hemorheol Microcirc 2008; 39: 93-8.

29. Kurata H, Fujii T, Tsutsui H, Katayama T, Ohkita M, Takaoka M, et al. Renoprotective effects of l-carnosine on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. J Pharmacol Exp Ther 2006; 319: 640-7.

30. Peters V, Schmitt CP, Zschocke J, Gross ML, Brismar K, Forsberg E. Carnosine treatment largely prevents alterations of renal carnosine metabolism in diabetic mice. Amino Acids 2012; 42(6):2411-6.

31. Duchemin S, Belanger E, Wu R, Ferland G, Girouard H. Chronic perfusion of angiotensin II causes cognitive dysfunctions and anxiety in mice. Physiol Behav 2012; 12: 330-7.

Archive of SID

www.SID.ir

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research Journal of Shahed University Twenteeth Year, No.102 December 2012, January 2013

Received: 2012/9/2
Last revised:2012/11/25
Accepted:2012/12/23

The effect of chronic carnosine treatment on serum levels of glucose and lipids and blood pressure in an experimental model of hyperlipidemia in mice

Faramarz Fallahi[1], Mehrdad Roghani[2*], Zahra Ahmadi[3]

1. Department of Cardiology and Internal Medicine, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
3. School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

Email: mehjour@yahoo.com

Background and Objective: Chronic hyperlipidemia accompanies various complications in the body. With regard to protective and beneficial effect of carnosine in metabolic disorders, this study was conducted to evaluate its effect on serum lipids and blood pressure in an experimental model of hyperlipidemia in mice.

Materials and Methods: Mice were divided into five groups, i.e. control, high-dose carnosine-treated control, hyperlipidemic, and two carnosine-treated (125 and 250 mg/kg) hyperlipidemic groups. Carnosine was administered i.p. from 8th week after hyperlipidemia induction for 4 weeks.

Results: Carnosine did not cause any significant reduction of serum glucose, there was a significant increase in serum total cholesterol and triglyceride in hyperlipidemic group as compared to control ($p<0.05$-0.01) and carnosine at a high dose significantly decreased it ($p<0.05$). Regarding serum HDL cholesterol, carnosine treatment did not significantly change it. In contrast, hyperlipidemia significantly increased LDL-cholesterol ($p<0.05$) and carnosine at a dose of 250 mg/kg significantly lowered it ($p<0.05$). In addition, hyperlipidemic mice has a significantly higher systolic blood pressure ($p<0.05$) and carnosine treatment did not significantly change it.

Conclusion: Administration of carnosine to hyperlipidemic mice does not affect serum glucose level and systolic blood pressure and significantly lowers serum total cholesterol, LDL-cholesterol, and triglyceride level.

Key words: Carnosine, Hyperlipidemia, Dyslipidemia, Glucose, Systolic blood pressure

www.SID.ir