

## ارزیابی مقایسه‌ای اثر کیتوزان و اتورواستاتین بر تغییرات پروفایل‌های لیپیدی سرم سگ

بهمن مصلی نژاد<sup>۱\*</sup> محمد راضی جلالی<sup>۱</sup> رضا آویزه<sup>۱</sup> نعیم پورمحمد<sup>۲</sup>

۱) گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲) دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

(دریافت مقاله: ۱۵ آبان ماه ۱۳۹۶، پذیرش نهایی: ۲۸ بهمن ماه ۱۳۹۶)

### چکیده

**زمینه مطالعه:** داروهای زیادی از جمله اتورواستاتین، در کاهش لیپیدهای سرم سگ، مؤثر شناخته شده‌اند، اما با بررسی منابع، گزارشی در زمینه تأثیر کیتوزان بر چربی سرم سگ یافت نشد. **هدف:** هدف از انجام مطالعه حاضر، ارزیابی مقایسه‌ای اثر کیتوزان و اتورواستاتین بر تغییرات پروفایل‌های لیپیدی سرم و تأثیر زمان بر مراحل درمان، در سگ بود. **روش کار:** جهت مدیریت القاء هیپرلیپیدمی با پودر کلسترول، ۲۰ قلابه سگ سالم، به صورت تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم‌بندی شدند. گروه A (کنترل) شامل ۵ قلابه سگ بود که با پودر کلسترول (۴ gr/kg) و برای مدت ۱۰ روز تغذیه شدند. گروه B مشابه گروه A بود، اما علاوه بر آن، اتورواستاتین (۵ mg/kg) برای مدت ۴۵ روز، بعد از القاء هیپرلیپیدمی، تجویز گردید. گروه C مشابه گروه B بود، با این تفاوت که به جای اتورواستاتین، کیتوزان و به میزان ۳ gr به‌ازاء هر قلابه سگ، به آن‌ها خوراندند. گروه D، ترکیبی از گروه B و C بود، به این معنا که بعد از خوراندن کلسترول، ترکیب اتورواستاتین و کیتوزان، با همان دوز گروه‌های قبلی، به سگ‌ها تجویز شد. نمونه‌های خون، ۴ بار و در روزهای صفر، ۱۰، ۴۰ و ۵۵ بعد از شروع تحقیق، جمع‌آوری شدند. سپس میزان تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C سرم، با کیت‌های تجاری استاندارد اندازه‌گیری شدند. **نتایج:** گروه‌های اتورواستاتین و کیتوزان (B و C) و نیز گروه D، در مقایسه با گروه A، فعالیت بیشتری را در کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول تام و LDL-C و افزایش HDL-C سرم نشان دادند ( $p < 0/05$ ). بیشترین کاهش تری‌گلیسرید ( $17/49 \pm 10/60$ )، کلسترول تام ( $119/80 \pm 11/39$ ) و LDL-C ( $36/40 \pm 7/57$ ) مربوط به گروه D بود. بیشترین افزایش HDL-C نیز در گروه D مشاهده گردید ( $162 \pm 10/15$ ). در مقایسه بین دو دارو و اثرات آن‌ها بر پروفایل‌های لیپیدی، اتورواستاتین نسبت به کیتوزان تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0/05$ ). ترکیب دو دارو، نیز نسبت به استفاده تکی از داروها، مؤثرتر بود ( $p < 0/05$ ). **نتیجه‌گیری نهایی:** مطالعه حاضر نشان داد که اگرچه هر دو دارو، فعالیت کاهش‌دهنده چربی خون در سگ‌ها را دارند، اما اثر کیتوزان نسبت به اتورواستاتین کمتر بود، بنابراین استفاده از آن به تنهایی توصیه نمی‌شود. بررسی‌های بیشتر، جهت روشن ساختن مکانیسم احتمالی داروها لازم است.

**واژه‌های کلیدی:** اتورواستاتین، کیتوزان، پروفایل‌های لیپیدی، هیپرلیپیدمی، سگ

### مقدمه

لیپوپروتئین‌ها با دانسیته بالا (HDL) (۲۲). اصطلاح هیپرلیپیدمی، به معنای افزایش غلظت لیپیدها (تری‌گلیسرید، کلسترول یا هر دو) در خون اطلاق می‌شود. هیپرتری‌گلیسریدمی (افزایش غلظت تری‌گلیسرید خون بالای ۲۰۰ mg/dl)، موجب لیپمی (شیری رنگ شدن سرم) می‌گردد، اما هیپرکلسترولمی موجب لیپمی نمی‌شود (۱). هیپرلیپیدمی در سگ‌ها نیز معمول بوده و به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی می‌شود، که نوع ثانویه شایع‌تر از اولیه می‌باشد. هیپرلیپیدمی نوع ثانویه، بیشتر در اختلالات اندوکربین، پانکراتیت، انسداد مجاری صفراوی، نقره‌پاتی منجر به از دست رفتن پروتئین، چاقی و تغذیه بیش از حد با چربی دیده می‌شود، اما نوع اولیه در نژادهای خاص (نظیر مینیاتور اشنوزر) گزارش شده است (۳، ۳۴). در یک مطالعه، هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی، به ترتیب در ۸۸٪ و ۷۸٪ از سگ‌های مبتلا به هیپوتیروئیدسم، گزارش شده‌اند (۱۰). اولین قدم، در درمان هیپرلیپیدمی، مشخص کردن این است که حیوان دچار اختلال لیپیدی اولیه یا ثانویه است. مدیریت درمانی شامل تجویز داروهای کاهش‌دهنده چربی خون، همراه با کنترل جیره غذایی می‌باشد (۱۷).

جیره غذایی، عدم تحرک کافی، استرس و ... نقش مهمی در توسعه بیماری‌های مختلف از جمله عوارض قلبی-عروقی، بیماری‌های متابولیکی، آترواسکلروز، ترومبوز، افزایش فشار خون و دیابت دارند. کلسترول، یک ماده ضروری در تشکیل غشای سلول است و در سنتز اسیدهای صفراوی، هورمون‌های استروئیدی و ویتامین D نقش‌بازی می‌کند، اما بالا بودن میزان آن در بدن می‌تواند همواره به عنوان یک فاکتور خطر در ایجاد عوارض قلبی-عروقی نقش‌بازی نماید. هر چند به نظر می‌رسد که سگ‌ها به آترواسکلروز مقاوم می‌باشند (احتمالاً به دلیل تفاوت در متابولیسم و ترکیب لیپوپروتئین‌ها)، اما در مطالعات بالینی و نیز در شکل تجربی، آترواسکلروز در سگ‌ها گزارش شده است و عمدتاً در ارتباط با هیپرکلسترولمی، متعاقب بیماری‌های اندوکربین می‌باشد (۹). لیپوپروتئین‌ها بر اساس دانسیته، به ۴ دسته مهم تقسیم‌بندی می‌شوند: شیلومیکرون‌ها، لیپوپروتئین‌ها با دانسیته خیلی پایین (VLDL)، لیپوپروتئین‌ها با دانسیته پایین (LDL) و



سگ (تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C) و مقایسه آن با آتورواستاتین در سگ‌های مبتلا به هیپرلیپیدمی تجربی بود. در این تحقیق، تأثیر زمان بر مراحل درمان، نیز بررسی شد.

### مواد و روش کار

در این مطالعه ۲۰ قلابه سگ نژاد مخلوط، جنس نر، در محدوده سنی ۱ تا ۲ سال و میانگین وزنی  $21/14 \text{ kg}$  انتخاب شدند. تعیین سن در سگ‌ها با توجه به فرمول دندان‌ی و بر اساس میزان سایش دندان‌ها صورت گرفت. سگ‌های مورد مطالعه، به مدت ۴ هفته جهت انجام معاینات معمول، واکسیناسیون، تجویز داروهای ضد انگل و افزایش وزن در بیمارستان دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز نگهداری شدند. در طی این مدت از غذاهای حاوی پروتئین بالا (گوشت مرغ) تغذیه شدند. در عین حال جهت القاء هیپرلیپیدمی، پودر کلسترول (به میزان  $4 \text{ gr/kg}$  روزانه) و به مدت ۱۰ روز به سگ‌ها خوراندند. در طول مطالعه، تمامی سگ‌ها از یک جیره غذایی ثابت (سر و پای مرغ) (به میزان ۱۰٪ وزن بدن و یکبار در روز) برخوردار بودند. ضمناً همگی آن‌ها در قفس‌های جداگانه نگهداری شده و فعالیت فیزیکی ثابتی داشتند. وضعیت بالینی سگ‌ها، به صورت روزانه و حداقل ۲ بار در طول ۲۴ ساعت کنترل می‌شد. سگ‌های مورد مطالعه، به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی A، B، C، D تقسیم شدند. گروه A، گروه کنترل بود و تنها پودر کلسترول (به مدت ۱۰ روز) به آن‌ها خوراندند. در گروه B بعد از خوراندن کلسترول، آتورواستاتین با دوز  $5 \text{ mg/kg}$  روزانه و برای یک دوره ۴۵ روزه تجویز گردید (۴). گروه C، مشابه گروه B بود، با این تفاوت که به جای آتورواستاتین، کیتوزان و به میزان  $3 \text{ gr}$  به ازاء هر قلابه سگ و به مدت ۴۵ روز به آن‌ها خوراندند. انتخاب دوز بر مبنای دوز تجویز شده در انسان بود (۲۸). گروه D، ترکیبی از گروه B و C بود، به این معنا که بعد از خوراندن کلسترول، ترکیب آتورواستاتین و کیتوزان (با همان دوز گروه‌های قبلی) به سگ‌ها خوراندند. نحوه خوراندن پودر کلسترول، پودر کیتوزان و قرص آتورواستاتین به این شکل بود که در یک حجم مشخص از شیر ( $200 \text{ ml}$ )، حل شده و به سگ‌ها خوراندند می‌شد. حیوانات مورد مطالعه در هر گروه، ۴ بار خونگیری و جداسازی سرم در آن‌ها صورت گرفت. اولین زمان خونگیری، روز صفر و قبل از خوراندن پودر کلسترول، خونگیری دوم ۱۰ روز بعد از شروع خوراندن کلسترول، خونگیری‌های سوم و چهارم نیز به ترتیب در روزهای ۴۰ و ۵۵ بعد از اولین زمان خونگیری، از سگ‌ها اخذ گردید و ضمن رعایت نکات ویژه آزمایش، نمونه‌ها به آزمایشگاه انتقال داده شدند. به منظور تشکیل لخته،  $3 \text{ ml}$  خون به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری و سپس با سرعت  $2500 \text{ rpm}$  و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ گردید. نمونه‌های سرم پس از جداسازی به داخل میکروتیوب ریخته شده و در دمای  $80^\circ \text{C}$  - تا زمان اندازه‌گیری، نگهداری شدند. میزان تری گلیسرید، کلسترول تام و LDL-C با استفاده

داروهای زیادی از جمله آتورواستاتین، روغن ماهی حاوی اسید چرب امگا-۳، جم‌فیروزیل، نیاسین و سیر، برای پیشگیری و درمان هیپرلیپیدمی، در انسان و به میزان کمتر در دیگر گونه‌ها استفاده شده‌اند (۳۷). در این میان آتورواستاتین، با دوز  $5 \text{ mg/kg}$ ، یکبار در روز و برای مدت ۶ هفته در کاهش میزان کلسترول تام، فسفولیپید و تری گلیسرید به شکل معنی‌داری در سگ‌ها، مؤثر بوده است (۴). اثرات ضد چربی آتورواستاتین در خون، از طریق مهار رقابتی آنزیم ۳- هیدروکسی-۳- متیل گلوکاریل- کوآنزیم A ردوکتاز می‌باشد که یک مرحله ابتدایی در بیوسنتز کلسترول است. به طور کلی استاتین‌ها از طریق مهار سنتز کلسترول، موجب کاهش غلظت لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL-C) شده و متعاقب آن میزان کلسترول تام کاهش می‌یابد (۱۷، ۴). از عوارض جانبی این دارو در سگ، اثرات هیپاتوتوکسیک (افزایش آنزیم‌های کبدی نظیر ALT، AST و ALP و نیز توقف جریان صفرا)، گزارش شده است (۳۲، ۳۱). کیتین پیش‌ساز کیتوزان، بوده و پس از سلولز، دومین پلیمر شایع در طبیعت است که از پوسته صدفی جاندارانی همچون خرچنگ، میگو، حشرات و برخی از قارچ‌ها قابل استخراج می‌باشد (۲۱، ۱۹). کیتوزان یکی از مشتقات پوسته کیتینی سخت‌پوستان دریایی و پلیمری از گلوکز آمین است که از استیله شدن کیتین بدست می‌آید. فعالیت‌های بیولوژیک کیتوزان مثل اثرات ضد توموری، ضد التهابی، کاهش کلسترول و قند خون، محافظت کننده اعصاب و کبد و نیز تأثیرات ضد باکتریایی و آنتی‌اکسیدانی آن در برخی از گونه‌ها شناخته شده است. کیتوزان غیر قابل هضم بوده و در نتیجه غیر قابل جذب می‌باشد، به همین سبب مانند یک اسفنج تا چهار الی پنج برابر وزن خود به چربی‌ها متصل شده و از جذب چربی‌ها در دستگاه گوارش جلوگیری می‌کند (۷، ۱۵). به هنگام تجویز ویتامین‌های محلول در چربی و چربی‌های مفید برای بدن (نظیر روغن ماهی)، استفاده از کیتوزان ممنوع است (۷). مطالعات مختلف، اثرات کیتوزان را در کاهش کلسترول خون، در انسان و رت نشان داده است (۳۰، ۱۴، ۲). استفاده روزانه، به میزان  $3-6 \text{ gr}$  از کیتوزان در انسان در موارد بالا بودن کلسترول خون، درمان نارسایی کلیوی، کم‌خونی، از دست دادن اشتها، مشکلات خواب و نیز کمک به کاهش وزن توصیه می‌شود (۱۶). روش‌های مختلفی جهت القاء هیپرلیپیدمی در سگ‌ها وجود دارد، از جمله تجویز زیر جلدی اپی‌نفرین ( $1 \text{ mg/kg}$ ) به مدت ۸-۶ روز، منجر به افزایش ۹۱٪ کلسترول و ۵۳٪ فسفولیپیدها در مقایسه با گروه کنترل گردید. پاسخ تری گلیسرید، کمتر و در عین حال متغیر بود (۲۰). Sakamoto و همکاران در سال ۱۹۹۱ نشان دادند که تجویز کلسترول با دوز  $4 \text{ gr/kg}$  روزانه و به مدت ۱۰ روز، منجر به ایجاد هیپرکلسترولمی در سگ‌ها می‌گردد (۲۷). با بررسی منابع، گزارشی در زمینه اثر کیتوزان بر پروفایل‌های لیپیدی سرم سگ یافت نشد. تجارب بالینی دامپزشکان در این زمینه نیز محدود است، بنابراین هدف از انجام مطالعه حاضر، ارزیابی اثر کیتوزان بر تغییرات پروفایل‌های لیپیدی سرم

جدول ۱. تغییرات تری‌گلیسرید سرم (بر حسب mg/dl) در روزهای صفر، ۱۰، ۴۰ و ۵۵ بعد از القاء هیپرلیپیدمی در سگ‌های مورد مطالعه. تفاوت‌های معنی‌دار با حروف کوچک در هر ردیف نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). تفاوت‌های معنی‌دار با حروف بزرگ در هر ستون نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). (گروه A: کنترل، گروه B: آتورواستاتین، گروه C: کیتوزان و گروه D: آتورواستاتین+کیتوزان).

روزهای مختلف درمانی	روز صفر	روز ۱۰	روز ۴۰	روز ۵۵
گروه A	۱۲۰/۰۰±۱۸/۴۲ <sup>aA</sup>	۴۰۹/۴۰±۲۹/۷۹ <sup>bA</sup>	۳۶۷/۸۰±۲۷/۲۷ <sup>cA</sup>	۳۲۸/۶۰±۳۵/۶۴ <sup>dA</sup>
گروه B	۱۴۷/۰۰±۱۲/۸۱ <sup>aA</sup>	۴۰۹/۲۰±۴۲/۶۵ <sup>bA</sup>	۲۱۷/۰۰±۱۸/۴۰ <sup>cB</sup>	۱۴۵/۶۰±۲۷/۹۳ <sup>aB</sup>
گروه C	۱۳۲/۸۰±۱۳/۳۹ <sup>aA</sup>	۳۹۰/۲۰±۵۵/۳۳ <sup>bAB</sup>	۲۹۳/۰۰±۱۳/۰۹ <sup>cC</sup>	۲۱۶/۸۰±۱۸/۰۹ <sup>bC</sup>
گروه D	۱۱۶/۰۰±۹/۱۹ <sup>aA</sup>	۳۶۰/۸۰±۱۸/۰۷ <sup>bB</sup>	۱۸۷/۴۰±۱۲/۳۲ <sup>cB</sup>	۱۰۵/۶۰±۱۷/۴۹ <sup>aD</sup>

جدول ۲. تغییرات کلسترول تام (بر حسب mg/dl) در روزهای صفر، ۱۰، ۴۰ و ۵۵ بعد از القاء هیپرلیپیدمی در سگ‌های مورد مطالعه. تفاوت‌های معنی‌دار با حروف کوچک در هر ردیف نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). تفاوت‌های معنی‌دار با حروف بزرگ در هر ستون نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). (گروه A: کنترل، گروه B: آتورواستاتین، گروه C: کیتوزان و گروه D: آتورواستاتین+کیتوزان).

روزهای مختلف درمانی	روز صفر	روز ۱۰	روز ۴۰	روز ۵۵
گروه A	۱۳۳/۶۰±۲۰/۶۳ <sup>aA</sup>	۳۵۴/۰۰±۶۰/۲۹ <sup>bA</sup>	۳۰۹/۸۰±۴۷/۰۰ <sup>cA</sup>	۲۸۸/۶۰±۴۰/۴۹ <sup>cA</sup>
گروه B	۱۳۹/۸۰±۲۰/۴۶ <sup>aA</sup>	۳۵۴/۸۰±۴۵/۴۰ <sup>bA</sup>	۲۳۵/۰۰±۲۸/۴۹ <sup>cBC</sup>	۱۶۵/۴۰±۲۲/۷۴ <sup>aB</sup>
گروه C	۱۲۷/۶۰±۱۴/۲۱ <sup>aA</sup>	۳۵۳/۲۰±۶۷/۳۰ <sup>bA</sup>	۲۷۴/۲۰±۱۴/۲۷ <sup>cAB</sup>	۲۱۲/۰۰±۱۷/۲۲ <sup>dC</sup>
گروه D	۱۳۷/۸۰±۸/۲۳ <sup>aA</sup>	۳۶۰/۰۰±۳۵/۵۷ <sup>bA</sup>	۲۲۷/۴۰±۲۰/۱۸ <sup>cC</sup>	۱۱۹/۸۰±۱۷/۳۹ <sup>aD</sup>

مشخص شدند. تغییرات برای HDL-C دقیقاً برعکس متغیرهای فوق بود، به نحوی که حداقل میزان آن در گروه A ( $113/61 \pm 96/80$ ) و حداکثر آن در گروه D ( $101/15 \pm 162/00$ ) مشخص گردید. در مقایسه بین دو دارو و اثرات آن‌ها بر پروفایل‌های لیپیدی، آتورواستاتین نسبت به کیتوزان تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). ترکیب دو دارو، نیز نسبت به استفاده تکی از داروها، مؤثرتر بود ( $p < 0.05$ ). در مطالعه حاضر، فاصله بین اولین تا چهارمین زمان خونگیری، در یک بازه زمانی ۵۵ روز صورت گرفت. روند تغییرات در گروه‌های مختلف درمانی، در روز ۴۰ نسبت به روز ۱۰، کاملاً مشهود بود و در روز ۵۵ نسبت به روز ۴۰، با شدت بیشتری ادامه یافت، به نحوی که بیشترین کاهش در میزان تری‌گلیسرید ( $105/60 \pm 17/49$ )، کلسترول ( $119/80 \pm 11/39$ ) و LDL ( $36/40 \pm 7/57$ ) سرم، در روز ۵۵، در گروه D و بیشترین افزایش در میزان HDL ( $162/00 \pm 10/15$ ) نیز در گروه D ایجاد گردید (جدول ۱، ۲). در تحقیق حاضر، ۳ قلاده از ۲۰ سگ مورد مطالعه ( $1/15$ ) نسبت به هیپرلیپیدمی مقاومت نشان دادند که سگ‌های جدید جایگزین آن‌ها گردید. هیچ‌گونه علائم بالینی، دال بر مسمومیت یا عدم تحمل دارو (نظیر اسهال، استفراغ، کم‌اشتهایی و ...) در سگ‌های مورد مطالعه مشاهده نگردید. تمام اطلاعات موجود، در جداول ۱ تا ۴، به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و بر حسب mg/dl، آورده شده است.

### بحث

مطالعه حاضر نشان داد که اگرچه هر دو دارو (کیتوزان و آتورواستاتین)، فعالیت کاهش‌دهنده چربی خون در سگ‌ها را دارند، اما در مقایسه بین دو

از کیت تشخیصی شرکت پارس آزمون و به روش فتومتریک اندازه‌گیری شدند. کلسترول از نوع HDL-C با کیت تشخیصی پیشتاز طب و به روش مستقیم اندازه‌گیری گردید.

**آزمون آماری:** به منظور تعیین رابطه معنی‌دار بین غلظت پروفایل‌های لیپیدی (تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C سرم) در گروه‌های مختلف درمانی (A، B، C و D)، تحلیل داده‌ها با آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری (Repeated measures ANOVA) و پس از آن آزمون توکی صورت گرفت. تمام اطلاعات موجود در جداول بر حسب میانگین  $\pm$  خطای معیار بیان شده‌اند. مقادیر  $p$  کمتر از  $0.05$  نیز معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

### نتایج

نتایج حاصل نشان داد که گروه‌های آتورواستاتین و کیتوزان (B و C) و نیز گروه D (ترکیب دو دارو)، در مقایسه با گروه A، فعالیت هیپولیپیدمی مؤثرتری را در کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول تام و LDL-C و افزایش HDL-C سرم نشان دادند ( $p < 0.05$ ). همان‌گونه که در جداول شماره ۱ تا ۴ نشان داده شده است، حداقل و حداکثر میزان تری‌گلیسرید، در روز ۵۵، به ترتیب در گروه‌های D ( $105/60 \pm 17/49$ ) و A ( $328/60 \pm 35/64$ ) مشخص شدند. میزان کلسترول تام و LDL-C نیز به‌طور مشابهی، مثل تری‌گلیسرید تغییر یافته بود، به نحوی که در پایان مطالعه، حداقل میزان کلسترول تام و LDL-C، در گروه D ( $119/80 \pm 11/39$ ) و  $36/40 \pm 7/57$  و حداکثر میزان مقادیر فوق، در گروه A ( $328/60 \pm 35/64$ ) و  $115/40 \pm 19/97$  بود.



جدول ۳. تغییرات HDL-C (بر حسب mg/dl) در روزهای صفر، ۱۰، ۴۰ و ۵۵ بعد از القاء هیپرلیپیدمی در سگ‌های مورد مطالعه. تفاوت‌های معنی‌دار با حروف کوچک در هر ردیف نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). تفاوت‌های معنی‌دار با حروف بزرگ در هر ستون نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). (گروه A: کنترل، گروه B: آنورواستاتین، گروه C: کیتوزان و گروه D: آنورواستاتین+کیتوزان).

روزهای مختلف درمانی	روز صفر	روز ۱۰	روز ۴۰	روز ۵۵	گروه‌ها
	۶۸/۶±۶/۸۸ <sup>aA</sup>	۱۱۳/۲±۶/۶۹ <sup>bA</sup>	۱۰۰/۴±۹/۹۹ <sup>cA</sup>	۹۶/۸±۱۳/۶۱ <sup>cA</sup>	گروه A
	۶۶/۲±۷/۳۶ <sup>aA</sup>	۱۲۰/۴±۴/۵۶ <sup>bA</sup>	۱۲۸/۰±۸/۶۰ <sup>bB</sup>	۱۴۲/۰±۹/۹۰ <sup>cB</sup>	گروه B
	۶۳/۰±۱۷/۷۷ <sup>aA</sup>	۱۲۷/۰±۱۶/۳۲ <sup>bA</sup>	۱۱۷/۲±۴/۳۲ <sup>bA</sup>	۱۱۷/۶±۱۰/۱۹ <sup>bC</sup>	گروه C
	۶۶/۴±۷/۰۶ <sup>aA</sup>	۱۲۲/۰±۷/۹۰ <sup>bA</sup>	۱۳۰/۲±۸/۴۱ <sup>bB</sup>	۱۶۲/۰±۱۰/۱۵ <sup>cD</sup>	گروه D

جدول ۴. تغییرات LDL-C (بر حسب mg/dl) در روزهای صفر، ۱۰، ۴۰ و ۵۵ بعد از القاء هیپرلیپیدمی در سگ‌های مورد مطالعه. تفاوت‌های معنی‌دار با حروف کوچک در هر ردیف نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). تفاوت‌های معنی‌دار با حروف بزرگ در هر ستون نشان داده شده‌اند ( $p < 0.05$ ). (گروه A: کنترل، گروه B: آنورواستاتین، گروه C: کیتوزان و گروه D: آنورواستاتین+کیتوزان).

روزهای مختلف درمانی	روز صفر	روز ۱۰	روز ۴۰	روز ۵۵	گروه‌ها
	۳۴/۶±۶/۱۱ <sup>aA</sup>	۱۶۷/۲±۲۳/۲۴ <sup>bA</sup>	۱۱۳/۸±۲۰/۶۶ <sup>cA</sup>	۱۱۵/۴±۱۹/۹۷ <sup>cA</sup>	گروه A
	۴۲/۰±۷/۰۳ <sup>aA</sup>	۱۶۲/۰±۱۸/۹۱ <sup>bA</sup>	۹۷/۶±۱۰/۶۰ <sup>cBC</sup>	۴۴/۰±۹/۲۵ <sup>aB</sup>	گروه B
	۴۳/۰±۷/۵۲ <sup>aA</sup>	۱۵۷/۰±۲۷/۲۷ <sup>bA</sup>	۱۰۷/۴±۱۳/۹۴ <sup>cAB</sup>	۶۶/۴±۱۷/۳۰ <sup>dC</sup>	گروه C
	۵۰/۴±۱۰/۱۶ <sup>aA</sup>	۱۵۴/۲±۵/۸۹ <sup>bA</sup>	۷۷/۶±۸/۸۸ <sup>cC</sup>	۳۶/۴±۷/۵۷ <sup>aB</sup>	گروه D

موجب کاهش غلظت لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL) شده و متعاقب آن میزان کلسترول تام کاهش می‌یابد.

کیتوزان یکی از موادی است که در ترکیب اکثر قرص‌ها و محلول‌های کاهش وزن در انسان یافت می‌شود. نتایج برخی از تحقیقات نشان می‌دهد که ترکیب کیتوزان با یک رژیم غذایی محدود از لحاظ کالری، در کاهش وزن مؤثر می‌باشد. همچنین اکثر متخصصین رشته‌های مختلف علوم پزشکی، بر مؤثر بودن کیتوزان در کاهش کلسترول خون انسان تأکید داشته‌اند، در عین حال، به این نکته نیز اشاره داشته‌اند که کیتوزان نمی‌تواند به‌تنهایی جایگزین درمان اصلی (دارویی) باشد (۳۶). علیرغم تحقیقات وسیع در پزشکی، گزارشات در رابطه با تأثیر کیتوزان در کاهش لیپیدهای سرم در سگ‌ها، بسیار محدود می‌باشد. Fukada و همکاران در سال ۱۹۹۱ بیان داشتند که سطح کلسترول خون با مصرف کیتوزان ۲۰٪ در رت کاهش می‌یابد (۱۲). Lehoux و Grondin در سال ۱۹۹۳ به مطالعه اثر کیتوزان بر عملکرد کبد رت پرداختند. طبق نتایج بدست آمده، افزودن ۵٪ کیتوزان به غذای رت‌ها، کلسترول پلاسما را ۵۴٪ و کلسترول کبد را ۶۴٪ کاهش داد. همچنین کیتوزان در مقادیر بالاتر، تأثیر بیشتری بر کاهش کلسترول پلاسما داشت (۱۵). Ormrod و همکاران در سال ۱۹۹۸، مطالعه‌ای جهت بررسی اثر کیتوزان در جلوگیری از هیپرکلسترولمی و آترواسکلروز در موش‌های مبتلا به کمبود آپولیپوپروتئین E انجام دادند. کلسترول خون پس از پایان این مدت در گروه تحت درمان، ۶۴٪ نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (۲۴). Chiang و همکاران در سال ۲۰۰۰ نیز این فرضیه را مطرح کردند که احتمالاً کیتوزان از طریق تداخل با هضم و

دارو و اثرات آن‌ها بر تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C، کیتوزان نسبت به آنورواستاتین اثر کمتری داشت. استفاده ترکیبی از دارو، در کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول تام و LDL-C و افزایش HDL-C، نسبت به استفاده تکی داروها، مؤثرتر بود. بر اساس جداول ۱ تا ۴، شروع اثر داروها، در روز ۴۰ نسبت به روز ۱۰، در گروه‌های مختلف درمانی، محسوس بود و در روز ۵۵ نسبت به روز ۴۰، به‌صورت برجسته‌تری مشخص گردید. انتخاب این دوره حدوداً دو ماه، بر اساس مقالات مشابه صورت گرفت (۳۷). بنابراین استفاده از کیتوزان جهت کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول تام و LDL-C و افزایش HDL-C سرم، در کنار داروهای شیمیایی، و به‌صورت کمکی پیشنهاد می‌گردد. در عین حال، شاید بتوان در حیواناتی که آنورواستاتین به هر دلیل قابل استفاده نباشد (مثلاً در موارد حساسیت به دارو و یا زمانی که حیوان دچار افزایش فشار خون باشد)، از کیتوزان و در یک بازه زمانی طولانی‌تر، به‌عنوان داروی جایگزین کمکی (در کنار دیگر داروهای شیمیایی) استفاده کرد. به نظر می‌رسد مطرح شدن داروهای مانند کیتوزان و پی بردن به خواص آن، گام مؤثری در جهت رسیدن به یک درمان دارویی مؤثر، برای مبتلایان هیپرکلسترولمیک در گونه‌های مختلف باشد. در این تحقیق، استفاده از کیتوزان و به‌میزان ۳ gr/kg، برای سگ‌ها قابل تحمل بوده و اثرات درمانی مفیدی نیز بر پروفایل‌های لیپیدی داشت. کیتوزان در رقابتی تنگاتنگ با آنورواستاتین، در کاهش چربی‌های مضر بدن، نقش مؤثری داشت، با این وجود، آنورواستاتین در مجموع مؤثرتر از کیتوزان بود که این امر، احتمالاً به مکانیسم داروها بر می‌گردد (۱۷، ۴)، به‌نحوی که آنورواستاتین با قدرت بیشتری از طریق مهار سنتز کلسترول،

کالری بالا، مقدار اضافی آن را تبدیل به تری‌گلیسرید می‌نماید. در مطالعه حاضر، جهت حذف اثر هورمون‌های استروژن و پروژسترون، تنها سگ‌های نر مورد مطالعه قرار گرفتند.

Chen و همکاران در سال ۲۰۱۲ بیان کردند که اتورواستاتین از القاء افزایش فشار خون در عروق ریوی، در سگ‌های نژاد بیگل‌جلوگیری به عمل می‌آورد (۵). Cunningham و همکاران در سال ۲۰۱۳، با مطالعه بر روی ۱۱ قلابه سگ سالم که با اتورواستاتین درمان شده بودند و تا ۳۰ روز بعد نیز تحت نظر بودند، مشاهده کردند که این دارو، هیچ‌گونه عوارض جانبی در سگ‌ها ندارد. میزان کلسترول تام نیز به شکل معنی‌داری بعد از تجویز دارو کاهش پیدا کرده بود (۸). Briand و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که درمان با اتورواستاتین با دوز ۱۰۰ mg/kg (۵) روزانه، به شکل معنی‌داری موجب کاهش کلسترول تام، فسفولیپیدها و تری‌گلیسرید پلاسما در سگ‌ها می‌گردد. این دارو در دوز ۱۰۰ mg/kg، موجب افزایش HDL-C در سگ‌های نژاد بیگل گردید. آن‌ها این اثر را به جذب بیشتر آپوپروتئین‌های E غنی از HDL، از طریق رسته‌های لیپوپروتئین کبد نسبت دادند (۳). نتایج مطالعه حاضر، که شباهت زیادی به یافته‌های بدست آمده از محققین فوق دارد، نشان داد که میانگین سطح HDL-C در گروه D که ترکیب دو داروی اتورواستاتین و کیتوزان و به شکل همزمان تجویز شده بود، حداکثر میزان، در روز ۵۵ دوره درمان داشت (۱۰/۱۵ ± ۱۶۲/۰۰). کمترین میزان HDL-C، در گروه A مشاهده گردید (۱۳/۶۱ ± ۹۶/۸۰).

به‌طور کلی، در اکثر موارد، هیپرلیپیدمی یک وضعیت نسبتاً خوش‌خیم در نظر گرفته شده است، اما نتایج برخی تحقیقات نشان داده است که این وضعیت می‌تواند با بیماری‌های مختلف نظیر پانکراتیت، عوارض چشمی، تشنج و بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی همراه باشد (۳۳). بنابراین در مواقعی که نتایج آزمایش خون، هیپرلیپیدمی را گزارش می‌دهد، می‌بایست این وضعیت، به‌نحو مناسب تحت درمان قرار گیرد. جیره غذایی نقش مهمی در تنظیم کلسترول خون دارد، به عنوان مثال، جذب بیش از حد انرژی، تولید VLDL را در کبد افزایش می‌دهد که به عنوان پیش‌ساز LDL-C در گردش خون عمل می‌نماید، در حالی که چربی و کلسترول جیره غذایی به‌ویژه چربی‌های اشباع شده، موجب بالا رفتن کلسترول خون می‌شوند (۳۵). در قسمت نتیجه‌گیری، یافته‌های بدست آمده از مطالعه حاضر، نشان داد که ماکزیمم کاهش پروفایل‌های لیپیدی، در گروه D (درمان ترکیبی با اتورواستاتین و کیتوزان) وجود داشت و در مقایسه بین دو دارو، کیتوزان نسبت به اتورواستاتین اثر کمتری داشت، با این وجود می‌توان پیشنهاد داد با توجه به طبیعی بودن کیتوزان و اثرات مؤثر آن در کاهش لیپیدهای خون، از پودر کیتوزان نیز به عنوان یک داروی کمکی (در کنار دیگر داروهای شیمیایی)، در درمان سگ‌های مبتلا به هیپرلیپیدمی استفاده گردد. البته مطالعات طولانی مدت که کارایی و ایمنیت داروهای کاهش‌دهنده چربی

جذب چربی‌ها و افزایش گیرنده‌های LDL کبد، موجب پایین آمدن غلظت LDL خون می‌شود (۶). Gallaher و همکاران در سال ۲۰۰۲، اثر مکمل کیتوزان و گلوکومانان را در کاهش سطح کلسترول پلاسما و افزایش دفع کلسترول در افراد سنگین وزن مطالعه کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که HDL، LDL و کلسترول خون به‌طور معنی‌داری در پایان دوره درمان، پایین‌تر از دوره اولیه بود، ولی میزان تری‌گلیسرید سرم تغییری نداشت (۱۴). Stern و Gades در سال ۲۰۰۳، بیان کردند که کیتوزان، به احتمال قوی با به دام انداختن نمک‌های صفراوی، منجر به دفع صفرا از روده انسان می‌گردد. آن‌ها همچنین نتیجه گرفتند که مصرف غذای پرچرب همزمان با کیتوزان، به دفع بیشتر اسیدهای صفراوی از کبد و افزایش نیاز این عضو به مصرف کلسترول جهت ساخت مجدد صفرا منتهی می‌شود (۱۳).

داروهای زیادی از جمله اتورواستاتین، جم‌فیروزیل، اسیدهای چرب حاوی امگا-۳، هورمون تیروکسین، سیر و نیاسین، عمدتاً برای درمان هیپرلیپیدمی در انسان بکار برده شده‌اند. استفاده از مکمل‌های حاوی روغن ماهی، در انسان، سگ، خرگوش، پرندگان و رت، موجب کاهش غلظت کلسترول و لیپیدهای سرم شده است (۲۳). روغن ماهی از نظر اسیدهای چرب امگا-۳ غنی می‌باشد و در درمان سگ‌های مبتلا به هیپرلیپیدمی اولیه مؤثر بوده است (۲۶). جم‌فیروزیل از مشتقات اسید فیبریک است و در افراد انسانی سالم و نیز مبتلایان به افزایش چربی خون، مؤثر بوده است (از طریق تحریک فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و کاهش ترشح VLDL) (۲۹، ۲۵). نیاسین نیز به‌طور موفقیت‌آمیزی موجب کاهش غلظت تری‌گلیسرید سرم، بعد از استفاده از آن برای چند ماه، در انسان شده است (۱۸، ۱۷). در سال‌های اخیر جهت درمان هیپرلیپیدمی، در کنار استفاده از داروهای مختلف، بر کنترل جیره غذایی نیز زیاد تأکید شده است، اما برخی حیوانات مبتلا به هیپرلیپیدمی اولیه، به‌میزان کافی به کاهش چربی جیره غذایی، به‌تنهایی پاسخ نمی‌دهند، به‌خصوص زمانی که هیپرلیپیدمی ناشی از تشکیل لیپیدها به‌شکل آندوزن باشد. در این‌گونه موارد، در کنار کنترل جیره غذایی، درمان دارویی نیز جهت کاهش غلظت لیپید سرم لازم است. غلظت تری‌گلیسرید سرم نیز می‌بایست هر ۱۲-۶ ماه ارزیابی گردد (۱۱). خوشبختانه در تحقیق حاضر، هر دو دارو در طول دوره درمانی ۴۵ روز، به‌خوبی توسط سگ‌ها تحمل شدند و هیچ‌گونه عوارض بالینی مشاهده نگردید. در این مطالعه، ۳ قلابه از ۲۰ سگ مورد مطالعه، نسبت به هیپرلیپیدمی مقاوم بودند (۱۵٪) که بلافاصله ۳ قلابه سگ جدید جایگزین آن‌ها گردید. در منابع، دلایل مشخصی در زمینه مقاوم بودن سگ‌ها به هیپرلیپیدمی ذکر نشده است، در عین حال در برخی منابع (۲۷) به تفاوت در متابولیسم و ترکیب لیپوپروتئین‌های سگ نسبت به دیگر گونه‌ها اشاره شده است. علت بالا رفتن تری‌گلیسرید خون، متعاقب هیپرکلسترولمی، احتمالاً به عدم مصرف چربی‌های ذخیره شده در بدن و نیز تجمع چربی‌های دریافتی از طریق غذا، بر می‌گردد. ضمن اینکه، بدن به هنگام دریافت



## References

1. Bauer, J.E. (2004) Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 224: 668-675.
2. Bokura, H., Kobayashi, S. (2003) Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 57: 721-725.
3. Briand, F., Magot, T., Krempf, M., Nguyen, P., Ouguerram, K. (2006a) Effects of atorvastatin on high-density lipoprotein apolipoprotein A-I metabolism in dogs. *Eur J Clin Invest.* 36: 224-230.
4. Briand, F., Serisier, S., Krempf, M., Siliart, B., Magot, T., Ouguerram, K., Nguyen, P. (2006b) Atorvastatin increases intestinal cholesterol absorption in dogs. *J Nutr.* 136: 2034-2036.
5. Chen, D., Zhou, D., Qian, J., Chen, F., Guan, L., Dong, L., Ge, J. (2012) Atorvastatin prevents dehydromonocrotaline-induced pulmonary hypertension in beagles. *Exp Lung Res.* 38: 333-343.
6. Chiang, M.T., Hsien, T.Y., Hsing, C.C. (2000) Effect Of Dietary chitosan with different viscosity on plasma lipid and peroxidation in rats fed on a diet enriched with cholesterol. *Biosci Biotechnol Biochem.* 64: 965-971.
7. Choi, C.R., Kim, E.K., Kim, Y.S., Je, J.Y., An, S.H., Lee, J.D., Wang, J.H., Ki, S.S., Jeon, B.T., Moon, S.H., Park, P.J. (2012) Chitoooligosaccharides decreases plasma lipid levels in healthy men. *Int J Food Sci Nutr.* 63: 103-106.
8. Cunningham, S.M., Rush, J.E., Freeman, L.M. (2013) Short-term effects of atorvastatin in normal dogs and dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 27: 985-989.
9. Davis, H.R., Pula, K.K., Alton, K.B., Burrier, R.E., Watkins, R.W. (2001) The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in dogs. *Metab.* 50: 1234-1241.
10. Dixon, R.M., Reid, S.W., Mooney, C.T. (1999) Epidemiological, clinical, haematological and

خون را در سگ‌ها تأیید نماید، در مورد اکثر آن‌ها وجود ندارد، لذا تجویز هرگونه دارو، خصوصاً برای دوره‌های چندماهه یا بیشتر می‌بایست با احتیاط صورت گیرد. همچنین تأکید می‌گردد با توجه به اینکه روند بدست آوردن وزن معمولاً آهسته و بی‌سر و صدا است، به کمک نتایج بدست آمده از تحقیقات انسانی در این زمینه، کلینیسین‌های دامپزشکی نیز برنامه‌های کنترل و پیشگیری از افزایش وزن و هیپرلیپیدمی را برای صاحبان حیوانات خانگی متذکر شوند. به‌عنوان مثال یکی از فاکتورهای خطر، متعاقب اخته کردن یا اواربوهیسترکتومی در حیوانات، چاقی و افزایش وزن خواهد بود، به‌ویژه برای برخی از نژادها که مستعد به افزایش وزن می‌باشند (۱۷). ضمناً نوع هیپرلیپیدمی می‌بایست مشخص گردد (اولیه یا ثانویه بودن آن‌ها) تا بتوان اقدامات درمانی را به‌نحو مطلوب‌تری دنبال کرد. بررسی‌های بیشتر در حیوانات خانگی از جمله سگ، جهت روشن ساختن مکانیسم احتمالی داروها و تأثیر نسبی آن‌ها بر عملکردهای بیولوژیک لازم است.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله، مراتب تشکر و قدردانی خود را از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز، در تأمین هزینه پایان‌نامه مزبور در قالب پژوهانه (Grant) ابراز می‌دارند.

- biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec.* 145: 481-487.
11. Ford, R.B. (1996) Clinical management of lipemic patients. *Compend Contin Educ Vet.* 18: 1053-1060.
  12. Fukada, Y., Kimura, K., Ayaki, Y. (1991) Effect of chitosan feeding on intestinal bile acid metabolism in rats. *Lipids.* 26: 395-399.
  13. Gades, M.D., Stern, J.S. (2003) Chitosan supplementation and fecal fat excretion in men. *Obes Res.* 11: 683-688.
  14. Gallaher, D.D., Gallaher, C.M., ahrat, J., Carr, P., Hollingshead, C.H., Heslink, R. (2002) A Glucomanan and Chitosan Fiber Supplement Decreases Plasma Cholesterol and Increases Cholesterol Excretion in Overweight Normocholesterolemic Humans. *Nutr.* 21: 428-433.
  15. Grondin, F., LeHoux, J.G. (1993) Some Effect of Chitosan on Liver Function in the Rat. *Endocrin.* 132: 1078-1084.
  16. Hur, S.J., Kim, D.H., Chun, S.C., Lee, S.K., Keum, Y.S. (2013) Effects of biopolymer encapsulation on trans fatty acid digestibility in an

- vitro human digestion system. *Food Funct.* 4: 1827-1834.
17. Johnson, M.C. (2005) Hyperlipidemia disorders in dogs. *Compend Contin Educ Vet.* 27: 361-364.
  18. Kashyap, M.L., McGovern, M.E., Berra, K., Guyton, J.R., Kwiterovich, P.O., Harper, W.L., Toth, P.D., Favrot, L.K., Kerzner, B., Nash, S.D., Bays, H.E., Simmons, P.D. (2002) Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 89: 672-678.
  19. Khoushab, F., Yamabhai, M. (2010) Chitin Research Revisited. *Mar Drugs.* 8: 1988-2012.
  20. Kubo, M. (2001) Clinical characteristics of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Jpn Clin Med.* 59: 698-701.
  21. Lee, H.W., Park, Y.S., Choi, J.W., Yi, S.Y., Shin, W.S. (2003) Antidiabetic Effects of Chitosan Oligosaccharides In Neonatal Streptozotocin-Induced Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus In Rats. *Biol Pharm Bull.* 26: 1100-1103.
  22. Maldonado, E.N., Romero, J.R., Ochoa, B., Avelano, M.I. (2001) Lipid and fatty acid composition of canine lipoproteins. *Comp Biochem Physiol Biochem Mol Biol.* 128: 719-729.
  23. Mazaki-Tovi, M., Abood, S.K., Schenck, P.A. (2014) Fish oil supplementation increases concentration of adiponectin in healthy dogs. *J Small Anim Pract.* 55: 247-253.
  24. Ormrod, D.J., Holmes, C.C., Miller, T.E. (1998) Dietary Chitosan Inhibits Hypercholesterolemia and Atherogenesis in the Apolipoprotein E-deficient Mouse Model of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 138: 329-334.
  25. Prueksaritanont, T., Zhao, J.J., Ma, B., Roadcap, B.A., Tang, C., Qiu, Y., Liu, L., Lin, J.H., Pearson, P.G., Baillie, T.A. (2002) Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther.* 301: 1042-1051.
  26. Puiggros, C., Chacon, P., Armadans, L.I., Clapes, J., Planas, M. (2002) Effects of oleic-rich and omega-3-rich diets on serum lipid pattern and lipid oxidation in mildly hypercholesterolemic patients. *Clin Nutr.* 21: 79-87.
  27. Sakamoto, S., Kashiki, M., Imai, N., Liang, C.S. (1991) Effects of short-term, diet-induced hypercholesterolemia on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, and infarct size in awake dogs with acute myocardial infarction. *Circulation.* 84: 378-386.
  28. Singla, A.K., Chawla, M. (2001) Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects-an update. *J Pharm Pharmacol.* 53: 1047-1067.
  29. Stalenhoeft, A.F., de Graaf, J., Wittekoek, M.E., Bredie, S.J., Demacker, P.N., Kastelein, J.J. (2000) The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 153: 129-138.
  30. Tan, S., Gao, B., Tao, Y., Guo, J., Su, Z.Q. (2014) Antiobese effects of capsaicin-chitosan microsphere (CCMS) in obese rats induced by high fat diet. *J Agri Food Chem.* 62: 1866-1874.
  31. Tuccori, M., Montagnani, S., Mantarro, S., Capogrosso-Sansone, A., Ruggiero, E., Saporiti, A., Antonioli, L., Fornai, M., Blandizzi, C. (2014) Neuropsychiatric adverse events associated with statins: epidemiology, pathophysiology, prevention and management. *CNS Drugs.* 28: 249-272.
  32. Walsh, K.M., Rothwell, C.E. (1999) Hepatic effects in beagle dogs administered atorvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, for 2 years. *Toxicol Pathol.* 27: 395-401.
  33. Xenoulis, P.G., Steiner, J.M. (2010) Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet J.* 183: 12-21.
  34. Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S., Levinski, M.D., Steiner, J.M. (2008) Serum liver enzyme activities in healthy Miniature Schnauzers with and without hypertriglyceridemia. *J Am Vet Med Assoc.* 232: 63-67.
  35. Yen, Y.Y., Liu, L. (2001) Cholesterol lowering effect of garlic extracts and organo-sulphur compounds: Human and animal studies. *J Nutr.* 131: 989-993.
  36. Ylitalo, R., Lehtinen, S., Wuolijoki, E., Ylitalo, P., Lehtimäki, T. (2002) Cholesterol-lowering



properties and safety of chitosan. Drug Res. 52:  
1-7.

37. Zuhair, M.H., Luma, T.A., Qutuba, Gh. (2013)  
Effect of Atorvastatin And Garlic on Lipid Pro-  
file in Hyperlipidemic Patients. Diyala J Med.  
63: 63-68.



# Comparative Evaluation of the Effects of Chitosan and Atorvastatin on Serum Lipid Profile Changes in Dogs

Mosallanejad, B.<sup>1\*</sup>, Razi Jalali, M.<sup>1</sup>, Avizeh, R.<sup>1</sup>, Pourmohammad, N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

<sup>2</sup>Graduated of Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

(Received 6 November 2017, Accepted 17 February 2018)

## Abstract:

**BACKGROUND:** Many drugs such as atorvastatin are known to be effective in reduction of serum lipids in dogs, however, no report on the effect of chitosan on serum lipid in dogs was found in the literature review. **OBJECTIVES:** The purpose of the present survey was comparative evaluation of the effects of chitosan and atorvastatin on serum lipid profile changes and the influence of time on treatment process in dogs. **METHODS:** For the management of cholesterol powder induced hyperlipidemia, twenty healthy dogs were randomly divided into four equal groups. Group A (control) included five dogs that were fed with cholesterol powder (4 gr/kg for 10 days). Group B was similar to group A, but in addition, atorvastatin (5 mg/kg) was administered for 45 days after induced hyperlipidemia. Group C was similar to group B, but chitosan (3 gr/dog) was administered instead of atorvastatin. Group D was a combination of groups B and C, in which the combination of atorvastatin and chitosan was fed to dogs with the same dose as previous groups. Blood samples were collected four times on days 0, 10, 40 and 55 after challenge, then serum triglycerides, total cholesterol, HDL-C and LDL-C levels were measured using standard commercial kits. **RESULTS:** The atorvastatin and chitosan groups (B and C) and group D were more effective in lowering serum triglyceride, total cholesterol and LDL-C and increased HDL-C, compared with group A ( $p < 0.05$ ). The greatest decrease was related to group D for triglyceride ( $105.60 \pm 17.49$ ), total cholesterol ( $119.80 \pm 11.39$ ) and LDL-C ( $36.40 \pm 7.57$ ). The greatest increase was seen in group D for HDL-C ( $36.40 \pm 7.57$ ) also. In comparison between two drugs and their effects on lipid profiles, atorvastatin showed a significant difference compared with chitosan ( $p < 0.05$ ). A combination of two drugs, was more effective compared with single administration of the drugs ( $p < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** The present survey showed that although both drugs have hypolipidemic activity in dogs, the effect of chitosan was lower than atorvastatin, so it is not recommended to use chitosan only. Further experimentation needs to elucidate the possible mechanism of the drugs.

**Keyword:** Atorvastatin, chitosan, lipid profiles, hyperlipidemia, dog

## Figure Legends and Table Captions

**Table 1.** Changes of serum triglyceride (mg/dl) on days 0, 10, 40 and 55 after induced hyperlipidemia in the studied dogs. Significant differences are presented by lower-case letters in each row ( $p < 0.05$ ). Significant differences are presented by higher-case letters in each column ( $p < 0.05$ ). (Group A: Control, group B: Atorvastatin, group C: Chitosan and group D: Atorvastatin+Chitosan).

**Table 2.** Changes of serum total cholesterol (mg/dl) on days 0, 10, 40 and 55 after induced hyperlipidemia in the studied dogs. Significant differences are presented by lower-case letters in each row ( $p < 0.05$ ). Significant differences are presented by higher-case letters in each column ( $p < 0.05$ ). (Group A: Control, group B: Atorvastatin, group C: Chitosan and group D: Atorvastatin+Chitosan).

**Table 3.** Changes of serum HDL-C (mg/dl) on days 0, 10, 40 and 55 after induced hyperlipidemia in the studied dogs. Significant differences are presented by lower-case letters in each row ( $p < 0.05$ ). Significant differences are presented by higher-case letters in each column ( $p < 0.05$ ). (Group A: Control, group B: Atorvastatin, group C: Chitosan and group D: Atorvastatin+Chitosan).

**Table 4.** Changes of serum LDL-C (mg/dl) on days 0, 10, 40 and 55 after induced hyperlipidemia in the studied dogs. Significant differences are presented by lower-case letters in each row ( $p < 0.05$ ). Significant differences are presented by higher-case letters in each column ( $p < 0.05$ ). (Group A: Control, group B: Atorvastatin, group C: Chitosan and group D: Atorvastatin+Chitosan).

