

اثر آنتی هیپرگلیسمیک و آنتی هیپرلیپیدمیک تجویز دراز مدت هسپرتین در موش صحرایی دیابتی

مهرداد روغنی (PhD)*، تورانداخت بلوچ نژاد مجرد (PhD)^۱، فرشاد روغنی دهکردی (MD)^۲

۱- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد، تهران

۲- گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دریافت: ۸۸/۱۱/۲۱، اصلاح: ۸۸/۱۲/۱۹، پذیرش: ۸۹/۵/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: دیابت یکی از مهم ترین عوامل خطر برای اختلالات نوروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماریهای قلبی - عروقی می باشد. کاهش دادن سطح گلوکز و لیپیدهای سرم در بیماران دیابتی با استفاده از گیاهان دارویی و مواد مؤثره مشتق از آنها از اهمیت زیادی برخوردار است. در این مطالعه اثر تجویز دراز مدت فلاونوئید هسپرتین بر میزان گلوکز و لیپیدهای سرم در موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ موش سر با محدوده وزنی ۲۷۰-۲۵۰ گرم که به طور تصادفی به پنج گروه کنترل، کنترل تحت درمان با هسپرتین، دیابتی، دیابتی تحت درمان با هسپرتین و یا گلین کلامید (کنترل مثبت) تقسیم شدند، انجام شد. برای دیابتی نمودن موشها از استرپتوزوتوسین به فرم تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان استفاده گردید. هسپرتین به فرم داخل صفاقی به میزان ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین به مدت ۶ هفته تجویز شد. میزان گلوکز، تری گلیسیرید، کلسترول توتال، کلسترول LDL و HDL سرم قبل از بررسی و در هفته های ۳ و ۶ پس از تجویز تعیین و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: در گروه دیابتی تحت درمان با هسپرتین میزان گلوکز سرم در حد معنی دار و به میزان ۲۰/۱٪ و ۲۳/۶٪ به ترتیب در هفته های سوم و ششم کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود ($p < 0/05$)، بعلاوه سطح کلسترول توتال در گروه دیابتی تحت تیمار در همین هفته ها کاهش معنی دار و به ترتیب به میزان ۲۰/۴٪ و ۱۷/۱٪ در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده، نشان داد ($p < 0/05$). تری گلیسیرید سرم نیز یک کاهش غیر معنی دار به میزان ۱۱/۷٪ در گروه دیابتی تحت تیمار در هفته ششم در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده، نشان داد. از طرف دیگر، درمان موشهای دیابتی با هسپرتین در هفته ششم موجب افزایش معنی دار کلسترول HDL سرم نشد اما کاهش معنی دار میزان کلسترول LDL در همین هفته به میزان ۲۹/۲٪ در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده، مشاهده شد ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تجویز دراز مدت هسپرتین در مدل تجربی دیابت قندی دارای اثر آنتی هیپرگلیسمیک بوده و موجب کاهش سودمند کلسترول توتال و LDL سرم می گردد و وابسته به زمان نمی باشد.

واژه های کلیدی: هسپرتین، دیابت قندی، آنتی هیپرگلیسمیک، آنتی هیپرلیپیدمیک.

مقدمه

ابتلا به آن می باشند (۲). کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با عوارض متابولیکی حاد و مزمن همراه می باشد (۳). هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسمیک می باشد، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخایر چربی، تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلیسمیک بوده

دیابت قندی یکی از مهمترین عوامل خطر برای برخی اختلالات نظیر نوروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماریهای قلبی عروقی محسوب می شود که بر اساس پیش بینی بعمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (۱). در ایران نیز شیوع بیماری صرفنظر از نوع آن حدود ۶-۵٪ می باشد و در حال حاضر حدود ۴ میلیون نفر در ایران دارای دیابت آشکار بوده و یا مستعد

* مسئول مقاله:

آدرس: تهران، بلوار کشاورز، خیابان شهید عبدالله زاده، دانشکده پزشکی شاهد، تلفن: ۸۸۹۶۴۷۲۲-۰۲۱

e-mail: mehjour@yahoo.com.com

اثر آنتی هیپرگلیسمیک و آنتی هیپرلیپیدمیک تجویز درازمدت؛ مهرداد روغنی و همکاران

داروی استرپتوزوتوسین (فارماشیا-آپجون) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده شد. یک هفته پس از تزریق، برای اطمینان از دیابتی بودن حیوانات، قند ادرار به روش نوار ادراری (شرکت گلوکو یاب، تهران) کنترل شد و فقط حیوانات دیابتی به مرحله بعدی برای شروع تیمار راه یافتند. البته در روزهای بعد علائم بارز دیابت نظیر پرخوری، پرنوشتی، دیورز و کاهش وزن نیز در برخی موشها دیده شد. داروی هیپوگلیسمیک گلین کلامید نیز به میزان ۶۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در روز تجویز شد. هسپرتین (سیگما، آمریکا) به فرم داخل صفاقی بمیزان ۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن حیوان یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین و تأیید دیابتی بودن حیوان تجویز شد (۱۴). تعیین میزان وزن حیوانات و میزان گلوکز سرم قبل از انجام کار و در طی هفته های ۳ و ۶ پس از بررسی، انجام شد. اندازه گیری میزان گلوکز سرم به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران) با استفاده از اسپکتروفتومتر (اسپکترونیک ۲۰، آمریکا) انجام شد. همچنین مقدار کلسترول توتال، تری گلیسیرید، و کلسترول HDL توسط کیت های مربوطه (زیست شیمی، تهران) و بر اساس دستورالعمل کیت های مربوطه مورد اندازه گیری قرار گرفت. مقدار کلسترول LDL نیز توسط فرمول فریدوالد تعیین گردید: $(\text{HDL} - \text{کلسترول توتال}) = \text{کلسترول LDL}$ پس از تأیید پارامتریک بودن توزیع داده ها، برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروهها قبل و بعد از بررسی در هفته های مختلف از آزمون ANOVA با اندازه گیری مکرر و برای مقایسه گروهها با هم در هر یک از پروندهای زمانی از آزمون ANOVA یکطرفه و پست تست توکی استفاده گردید و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

وزن حیوانات: از نظر وزن، هیچگونه تفاوت معنی داری بین گروهها قبل از انجام تحقیق وجود نداشت. گروه کنترل تحت تیمار مشابه با گروه کنترل یک افزایش بارز و طبیعی وزن را در پایان هفته ششم نشان دادند. در گروه دیابتی در هفته ششم یک کاهش معنی دار در مقایسه با هفته قبل از بررسی ($p < 0.05$) مشاهده گردید. تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با هسپرتین در هفته ششم در حد معنی دار نبود هر چند میزان وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با هسپرتین در حد کم و مطلوب و به طور غیر معنی دار از گروه دیابتی تیمار نشده، بیشتر بود. گروه دیابتی تحت درمان با گلین کلامید نیز وضعیتی تقریباً مشابه گروه دیابتی تحت تیمار با هسپرتین وجود داشت (جدول ۱).

میزان گلوکز سرم: از نظر میزان گلوکز سرم، در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی داری بین گروهها وجود نداشت، در هفته ششم میزان گلوکز سرم در دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با هسپرتین در حد معنی دار ($p < 0.001$) تا $p < 0.01$) بیشتر از گروه کنترل بود، هر چند که در گروه دیابتی تحت درمان میزان گلوکز سرم بطور معنی داری در هفته ۶ کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود ($p < 0.05$). گروه کنترل تحت تیمار کاهش معنی دار این پارامتر را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. در گروه دیابتی تحت درمان با گلین کلامید نیز وضعیتی تقریباً مشابه گروه دیابتی تحت تیمار با هسپرتین وجود داشت و میزان گلوکز سرم آن در همین هفته ها از گروه دیابتی تیمار نشده کمتر بود (جدول ۱).

و در دراز مدت بر روند ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیر ندارند. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیته این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کمتر احساس می گردد (۴). بعلاوه، در افراد مبتلا به دیابت قندی چند شکل از دیس لیپیدمی دیده می شود. به علت خطرات قلبی - عروقی ناشی از هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی، اختلالات لیپیدها را باید به عنوان بخشی از درمان جامع دیابت، به سرعت تشخیص داده و درمان نمود. شایع ترین الگوی دیس لیپیدمی، افزایش تری گلیسریدها و کاهش کلسترول HDL می باشد (۱).

گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده اند، ولی در مورد اثر بخشی قطعی بسیاری از آنها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی شود (۵). در این ارتباط، هسپرتین در خانواده فلاونوئیدها قرار دارد که به فراوانی در پوست میوه مرکباتی نظیر پرتقال و گریپ فروت یافت می شود که دارای اثرات فیزیولوژیک و سودمند متعدد از جمله کاهش دادن آسیب پذیری دیواره مویرگی، اثرات آنتی اکسیداتی و کاهش دادن استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی، کاهش دهنده فشار خون شریانی، پائین آوردن کلسترول خون و بهبود دادن متابولیسم چربیها می باشد. بعلاوه، این ماده دارای خاصیت محافظت کنندگی اعصاب (نوروپروتکتیو)، ضد تومور، ضد تجمع پلاکتی، ضد التهابی، حذف کنندگی رادیکالهای آزاد اکسیژن و اثرات هیپولیپیدمیک در مدل تجربی هیپرکلسترولمی می باشد (۱۴-۶). جدیداً اثر ضد دیابتی هسپرتین و مشتقات آن شامل اثرات هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک در موشهای صحرایی دارای دیابت تیپ ۲ اثبات شده است (۱۵). با توجه به اهمیت کاهش تغییرات متابولیک ناشی از دیابت در جلوگیری از عوارض ناتوان کننده بیماری (۱)، در این مطالعه اثر تجویز دراز مدت هسپرتین بر میزان گلوکز، تری گلیسیرید، کلسترول توتال، کلسترول LDL و HDL در موش های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۷۰-۲۵۰ گرم انجام شد. تمام حیوانات در دمای ۲۳-۲۱ درجه سانتی گراد در گروه های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان ها آزادانه به آب لوله کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرچ) در طول مدت بررسی دسترسی داشتند. در ضمن، بررسی به پروتکلها و دستورالعملهای توصیه شده توسط انستیتو ملی بهداشت آمریکا (NIH) برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و راهکارهای عملی موجود در داخل کشور توجه شد.

در این مطالعه از آن دسته موش های صحرایی نر و سالمی استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری، میزان گلوکز سرم آنها براساس آزمایش، کمتر از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود. موشها به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با هسپرتین، دیابتی، دیابتی تحت تیمار با گلین کلامید (کنترل مثبت) و تحت تیمار با هسپرتین تقسیم شدند. تیمار با هسپرتین به مدت ۶ هفته ادامه یافت. ملاک دیابتی بودن حیوانات، قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود (۱۶). برای دیابتی نمودن موشها، از

جدول شماره ۱: اثر تجویز دراز مدت هسپرترین و گلین کلامید بر میزان وزن، گلوکز و لیپیدهای سرم در موشهای صحرایی کنترل و دیابتی

| گروه ها | وزن حیوان (گرم) | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | هفته قبل کار | هفته سوم | هفته ششم |
| کنترل | ۲۵۰/۳±۱۴/۲ | ۲۶۳/۱±۱۳/۸ | ۲۷۱/۲±۱۳/۷ |
| کنترل+هسپرترین | ۲۵۹/۴±۱۳/۵ | ۲۷۷/۲±۱۳/۵ | ۲۸۶/۳±۱۳/۵ |
| دیابتی | ۲۵۴±۱۴/۱ | ۲۲۴/۲±۱۶/۳ | ۲۰۲/۵±۱۵/۲* |
| دیابتی+گلین کلامید | ۲۶۵/۱±۱۳/۲ | ۲۴۷/۵±۱۶/۸ | ۲۴۱/۳±۱۶/۶ |
| دیابتی+هسپرترین | ۲۶۳±۱۳/۵ | ۲۴۱/۴±۱۷/۲ | ۲۴۴±۱۶/۸ |
| میزان گلوکز سرم (میلی گرم بر دسی لیتر) | | | |
| کنترل | ۱۳۶±۹/۸ | ۱۳۱/۴±۱۰/۱ | ۱۵۲±۱۰/۶ |
| کنترل+هسپرترین | ۱۴۵/۱±۹/۶ | ۱۲۰/۲±۱۱/۲ | ۱۲۶±۱۰/۳ |
| دیابتی | ۱۳۵±۱۰/۴ | ۳۶۷/۳±۱۸/۳**** | ۳۵۵±۱۹/۵**** |
| دیابتی+گلین کلامید | ۱۴۹±۱۰/۷ | ۲۶۵/۲±۱۷/۴***## | ۲۷۰/۳±۱۶/۹***## |
| دیابتی+هسپرترین | ۱۴۵/۱±۱۱/۴ | ۲۹۳±۱۷/۸***## | ۲۷۱±۱۸/۵***## |
| میزان کلسترول توتال سرم (میلی گرم بر دسی لیتر) | | | |
| کنترل | ۶۰/۴±۳/۲ | ۶۲/۳±۳/۴ | ۵۸/۸±۳/۵ |
| کنترل+هسپرترین | ۶۵/۵±۳/۵ | ۵۲/۶±۳/۷ | ۵۱/۴±۳/۸ |
| دیابتی | ۵۷/۳±۳/۴ | ۷۳/۵±۳/۹* | ۷۲/۳±۴/۵* |
| دیابتی+گلین کلامید | ۵۴/۶±۲/۹ | ۶۱/۲±۴/۱ | ۶۵/۴±۳/۸ |
| دیابتی+هسپرترین | ۵۵/۸±۳/۱ | ۵۸/۵±۳/۲# | ۶۰±۳/۵# |
| میزان تری گلیسرید سرم (میلی گرم بر دسی لیتر) | | | |
| کنترل | ۹۸/۳±۶/۱ | ۱۰۰/۹±۵/۲ | ۹۵/۱±۷/۸ |
| کنترل+هسپرترین | ۱۰۶±۵/۲ | ۹۶/۹±۶/۳ | ۲۹۲±۵/۷ |
| دیابتی | ۱۰۸/۱±۵/۲ | ۱۱۷/۴±۴/۹ | ۱۲۴/۵±۵/۵* |
| دیابتی+گلین کلامید | ۱۰۰/۲±۶/۲ | ۱۰۹/۳±۵/۴ | ۱۰۸±۶/۴ |
| دیابتی+هسپرترین | ۱۰۳/۴±۵/۵ | ۱۰۶/۶±۵/۱ | ۱۱۰/۴±۵/۶ |
| میزان کلسترول HDL سرم (میلی گرم بر دسی لیتر) | | | |
| کنترل | ۱۵/۶±۱/۲ | ۱۶/۱±۱ | ۱۴/۸±۱/۱ |
| کنترل+هسپرترین | ۱۵/۷±۱/۳ | ۱۷/۵±۰/۹ | ۱۶/۲±۰/۹ |
| دیابتی | ۱۴/۷±۱/۲ | ۹/۶±۱/۶* | ۱۰/۲±۱/۸* |
| دیابتی+گلین کلامید | ۱۵/۱±۰/۹ | ۱۰/۱±۱/۳* | ۱۲/۵±۱/۴ |
| دیابتی+هسپرترین | ۱۵/۳±۱ | ۱۲/۵±۱/۷ | ۱۱/۵±۱/۶* |
| میزان کلسترول LDL سرم (میلی گرم بر دسی لیتر) | | | |
| کنترل | ۲۵/۱±۲/۷ | ۲۶/۱±۱/۷ | ۲۴/۱±۱/۵ |
| کنترل+هسپرترین | ۱۹/۶±۲/۵ | ۱۵/۹±۲/۵ | ۱۶/۶±۲/۸ |
| دیابتی | ۲۱±۲/۱ | ۴۰/۴±۲/۲***# | ۳۷/۲±۲/۴** |
| دیابتی+گلین کلامید | ۱۹/۵±۲/۵ | ۲۸/۴±۲/۸* | ۳۱/۳±۲/۹** |
| دیابتی+هسپرترین | ۱۹/۸±۲/۳ | ۲۴/۷±۳/۷### | ۲۶/۵±۳/۵# |
| *p<0/05, **p<0/01, ***p<0/001, ****p<0/0001 (در مقایسه با هفته قبل از بررسی)، # p<0/05, ## p<0/01, ### p<0/001 (در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته) | | | |

میزان لیپیدهای سرم: در موشهای دیابتی درمان نشده، افزایش معنی دار سطح کلسترول توتال در هفته های ۳ و ۶ در مقایسه با هفته قبل از بررسی (سطح پایه) مشاهده گردید ($p<0/05$) و سطح آن در گروه دیابتی تحت تیمار در همین هفته ها تغییر معنی دار در مقایسه با گروه دیابتی نشان داد ($p<0/05$) و سطح آن در گروه دیابتی تحت تیمار در همین هفته ها کمتر بود. از نظر تری گلیسرید سرم، گروه دیابتی درمان نشده یک افزایش معنی دار را در مقایسه با هفته قبل از بررسی فقط در هفته ۶ نشان داد و تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با هسپرترین در همین هفته در حد معنی دار نبود. هر چند سطح تری گلیسرید در گروه دیابتی تحت تیمار از گروه دیابتی کمتر بود. از نظر کلسترول HDL نیز در موشهای دیابتی تیمار نشده در هفته های ۳ و ۶ در مقایسه با قبل از بررسی کاهش معنی دار مشاهده شد ($p<0/05$) و در درمان موشهای دیابتی با هسپرترین تغییر معنی دار این پارامتر را در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده ایجاد نمود هر چند سطح آن از گروه دیابتی بیشتر بود. همچنین، حالت دیابت قندی در هفته های ۳ و ۶ نیز موجب افزایش بارز و معنی دار میزان کلسترول LDL در مقایسه با قبل از بررسی گردید ($p<0/01$) و تیمار موشهای دیابتی با هسپرترین در هفته های ۳ و ۶ نیز موجب کاهش معنی دار این پارامتر در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده گردید (به ترتیب $p<0/01$ و $p<0/05$) (جدول ۱).

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در گروه دیابتی تحت درمان با هسپرترین میزان گلوکز سرم بطور معنی دار در هفته های ۳ و ۶ کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بوده، سطح کلسترول توتال در گروه دیابتی تحت تیمار در همین هفته ها کاهش معنی دار در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده نشان داد، از نظر تری گلیسرید سرم نیز یک کاهش غیر معنی دار در گروه دیابتی تحت تیمار در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده مشاهده شد، درمان موشهای دیابتی با هسپرترین در هفته ششم موجب افزایش معنی دار کلسترول HDL سرم نشد و کاهش معنی دار میزان کلسترول LDL در همین هفته در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده، مشاهده شد.

بر اساس یافته های قبلی، حالت دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین در موش صحرایی با کاهش کم تا متوسط وزن و افزایش بارز قند خون و تغییرات نامطلوب در سطح لیپیدها و لیپوپروتئین های پلاسما همراه می باشد که در این ارتباط برخی بافتهای بدن به ویژه کبد از نظر جذب اسیدهای چرب آزاد خون، اکسیداسیون و تبدیل متابولیک آنها به سایر مواد، افزایش سنتز کلسترول و فسفولیپیدها و ترشح برخی انواع لیپوپروتئینها به داخل خون نقش مهمی به انجام می رسانند (۱۷ و ۱۸). بعلاوه، افزایش سطح تری گلیسرید و کلسترول سرم در موشهای دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین گزارش شده است (۱۸) که تا حدودی نیز در بررسی حاضر بدست آمد. از طرف دیگر، در موشهای صحرایی دیابتی شده توسط آلوکسان یا استرپتوزوتوسین افزایش سطح گلوکز خون می تواند بطور غیر مستقیم موجب افزایش سطح کلسترول، تری گلیسرید، LDL و VLDL سرم و کاهش سطح HDL شود (۱۸) که این خود تا حدودی توجیه کننده تغییرات نامطلوب سطح چربیهای سرم در موشهای دیابتی

اثر آنتی هیپرگلیسمیک و آنتی هیپرلیپیدمیک تجویز درازمدت؛ مهرداد روغنی و همکاران

دارد. بعلاوه، بدنبال کاهش قند خون کاهش سطح برخی لیپیدها را می توان انتظار داشت که این تا حدودی در بررسی حاضر نیز رخ داده است. بخش دیگری از اثرات سودمند هسپرتین در تحقیق حاضر را می توان به اثرات کاهش دهنده استرس اکسیداتیو این ماده نسبت داد (۶). در این خصوص فلاونوئیدها نظیر هسپرتین می توانند موجب افزایش آنتی اکسیدان ها در بدن و تشدید فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان گردند و موجب کاهش پراکسیداسیون چربی و تغییرات مطلوب در سطح چربیهای خون شوند (۶). بعلاوه، مشخص شده که فلاونوئیدها مشابه هسپرتین در جهت کاهش فعالیت آنزیم لیپاز حساس به هورمون در بافت چربی و افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز بافت آدیپوز و تعدیل فعالیت آنزیمهای ترانسفراز کبدی در جهت کاهش تولید چربی و ترشح آن به داخل خون عمل می نمایند (۱۲-۱۰ و ۷و۶). با توجه به نتایج این مطالعه تجویز دراز مدت هسپرتین در مدل تجربی دیابت قندی دارای اثر آنتی هیپرگلیسمیک بوده و موجب کاهش سودمند کلسترول توتال و LDL سرم می گردد که وابسته به زمان نمی باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد در کمک به انجام آزمایشات قدردانی می گردد.

شده در این تحقیق می باشد. کاهش کمتر وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در این بررسی را شاید بتوان به اثرات هیپوگلیسمیک و ضد دیابتی آن نسبت داد. مطالعه Akiyama و همکاران بر روی اثر هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک مشتقات هسپرتین نشان داد که این فلاونوئید در جهت کاهش دادن مقاومت بافتی به انسولین عمل نموده و نیازمندی بافت به هورمون انسولین را از طریق تشدید فعالیت ترانسپورترهای گلوکز در دو بافت عضلانی و چربی کاهش می دهد. بعلاوه، مشتقات هسپرتین از طریق تعدیل فعالیت آنزیمهای کبدی مسئول متابولیسم کربوهیدراتها از جمله کاهش فعالیت آنزیم فسفریلاز کبدی و افزایش فعالیت گلوکوکیناز و گلیکوژن سنتاز و تشدید فعالیت ترانسپورترهای گلوکز در دو بافت چربی و عضلانی در جهت کاهش قند خون می باشد. بعلاوه، مشتقات هسپرتین در جهت برگشت سطح آدیپونکتین به سمت نرمال که در حالت دیابت قندی کاهش می یابد عمل می نمایند (۱۵). با توجه به اینکه در این مطالعه مدل دیابت قندی با استفاده از داروی سیتوتوکسیک استرپتوزوتوسین ایجاد گردید که موجب تیپ ۱ بیماری با عوارض بیوشیمیائی جدی تر می گردد و سطح انسولین در آن به حداقل می رسد (۱۷)، لذا اثرات سودمند هسپرتین بر سطح چربیهای خون شامل کلسترول توتال و LDL و گلوکز خون را می توان به اثرات خارج پانکراسی آن از جمله تعدیل فعالیت آنزیمهای کبدی در مسیرهای متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپید ها و بهبود مصرف این مواد در دو بافت چربی و عضلانی نسبت داد که این تا حدودی با مطالعه Akiyama و همکاران (۱۵) مطابقت

Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Effect of Chronic Administration of Hesperetin in Diabetic Rats

M. Roghani (PhD)^{1*}, T. Baluchnejadmojarad (PhD)², F. Roghani-Dehkordi (MD)³

1. Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University and Medicinal Plant Research Center, Tehran, Iran.

2. Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

J Babol Univ Med Sci;12(4); Oct-Nov 2010

Received: Feb 10th 2010, Revised: Mar 10th 2010, Accepted: Aug 4th 2010.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Diabetes mellitus is one of the most important risk factors for incidence of nephropathy, retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disorders. Use of medicinal plants and their effective constituents for attenuation of hyperglycemia and restoration of lipids to normal level is very important. In this study, the effect of chronic administration of flavonoid hesperetin on serum glucose and lipids in diabetic rats was investigated.

METHODS: In this experimental study, male Wistar rats (n=40) (250-270 g) were divided into 5 groups, i.e. control, hesperetin-treated control, diabetic, and hesperetin- or glibenclamide-treated diabetic groups. For induction of diabetes, streptozotcin (STZ) was administered (60 mg/Kg; i.p.). Hesperetin was administered i.p. at a dose of 10 mg/kg one week after diabetes induction for 6 weeks. Serum glucose, triglyceride, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol levels were determined before the study, and at 3rd and 6th weeks after the study and compared.

FINDINGS: There was a significant reduction in serum glucose level at 3rd and 6th weeks (20.1% and 23.6% respectively) in hesperetin-treated diabetic group as compared to untreated diabetics ($p<0.05$). In addition, there was a significant reduction for serum total cholesterol in hesperetin-treated diabetic group as compared to untreated diabetics (20.4% and 17.1% respectively) ($p<0.05$). Regarding serum triglyceride, there was only a non-significant reduction (11.7%) in hesperetin-treated diabetic group as compared to untreated diabetics at 6th week. On the other hand, hesperetin administration did not significantly increase HDL-cholesterol level in treated diabetics at 6th week and in contrast significantly reduced LDL-cholesterol level (29.2%) relative to untreated diabetics ($p<0.05$).

CONCLUSION: Chronic administration of hesperetin had a significant antihyperglycemic effect and lowers serum total cholesterol and LDL-cholesterol and these changes are time-independent.

KEY WORDS: *Hesperetin, Diabetes mellitus, Antihyperglycemic, Antihyperlipidemic.*

*Corresponding Author;

Address: Shahed University, Shahid Abdollahzadeh St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran

Tel: +98 21 88964792

E-mail: mehjour@yahoo.com

References

1. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006;12(7):RA130-47.
2. Amini M, Parvaresh E. Prevalence of macro and microvascular complications among patients with type 2 diabetes in Iran: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(1):18-25.
3. Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care* 2005;23(2):68-74.
4. Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003;49(4):635-9.
5. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42(2):217-26.
6. Monforte MT, Trovato A, Kirjavainen S, Forestieri AM, Galati EM, Lo Curto RB. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid (note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rats. *Farmaco* 1995;50(9):595-9.
7. Bok SH, Lee SH, Park YB, et al. Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and acyl CoA: cholesterol transferase are lower in rats fed citrus peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids. *J Nutr* 1999;129(6):1182-5.
8. Aranganathan S, Panneer Selvam J, Nalini N. Hesperetin exerts dose dependent chemopreventive effect against 1, 2-dimethyl hydrazine induced rat colon carcinogenesis. *Invest New Drugs* 2009;27(3):203-13.
9. Jin YR, Han XH, Zhang YH, et al. Antiplatelet activity of hesperetin, a bioflavonoid, is mainly mediated by inhibition of PLC-gamma2 phosphorylation and cyclooxygenase-1 activity. *Atherosclerosis* 2007;194(1):144-52.
10. Kuppusamy UR, Das NP. Antilipolytic action of hesperetin in rat adipocytes. *Planta Med* 1993;59(6):508-12.
11. Borradaile NM, Carroll KK, Kurowska EM. Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones hesperetin and naringenin. *Lipids* 1999;34(6):591-8.
12. Cha JY, Cho YS, Kim I, Anno T, Rahman SM, Yanagita T. Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2001;56(4):349-58.
13. Hirata A, Murakami Y, Shoji M, Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression. *Anticancer Res* 2005;25(5):3367-74.
14. Choi EJ, Ahn WS. Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice. *Arch Pharm Res* 2008;31(11):1457-62.
15. Akiyama S, Katsumata S, Suzuki K, Nakaya Y, Ishimi Y, Uehara M. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009;73(12):2779-82.
16. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Garlic extract attenuates time-dependent changes in the reactivity of isolated aorta in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci* 2003;73(18):2281-9.
17. El-Tantawy WH, Hassanin LA. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of alcoholic extract of *Tribulus alatus* in streptozotocin-induced diabetic rats: a comparative study with *T. terrestris* (Caltrop). *Indian J Exp Biol* 2007;45(9):785-90.
18. Yanardag R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. The effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) extract on the kidney tissue, serum urea, and creatinine levels of diabetic rats. *Phytother Res* 2002;16(8):758-61.