

# تعیین تأثیر هسپریدین بر اختلال عملکردی قلب

## ناشی از دیابت نوع ۱ در موش‌های صحرایی

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** فلاونوئیدها ترکیبات پلی‌فنلی هستند که قادر به از بین بردن مستقیم رادیکال‌های آزاد هستند. از این رو، این ترکیبات خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی دارند. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که مصرف این ترکیبات می‌تواند مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی را کاهش دهد. نارسایی قلبی یکی از علل اصلی مرگ و میر بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد. تصور می‌شود که دیابت می‌تواند به طور مستقیم اثرات مخربی بر قلب داشته و نارسایی قلبی را موجب شود، که در اصطلاح به این عارضه کاردیومیوپاتی دیابتی اطلاق می‌شود. شواهد فراوانی دال بر نقش استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل پاتوژنز مهم در بروز عوارض وابسته به دیابت، از جمله کاردیومیوپاتی دیابتی، وجود دارد. در پژوهش حاضر، اثر هسپریدین که یک آنتی‌اکسیدان فلاونوئیدی است، بر روی کاردیومیوپاتی دیابتی در مدل آزمایشگاهی دیابت نوع ۱ مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه یک پژوهش تجربی است که در سال ۱۳۸۶ در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز بر روی ۴۰ سر موش صحرایی انجام شد. از تجویز داخل صفاقی استرپتوزوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای ایجاد دیابت نوع ۱ استفاده شد. هسپریدین (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت خوراکی به مدت ۲ ماه تجویز شد. پس از این مدت، به منظور بررسی عملکرد انقباضی قلب، پس از طی شدن زمان مذکور، قلب حیوان جدا شده و به دستگاه قلب ایزوله لنگندورف منتقل شده، فشار بطن چپ و سرعت تغییرات فشار در هنگام سیستول و دیاستول ثبت و محاسبه شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرف با پس آزمون ال‌اس‌دی تجزیه و تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** دیابت موجب کاهش فشار سیستولی بطن چپ و نیز کاهش سرعت تغییرات فشار در هنگام سیستول و دیاستول به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل شد ( $p < 0.05$ ). در حیوانات دیابتی، تجویز هسپریدین بهبود معنی دار تمامی پارامترهای اندازه‌گیری شده را به دنبال داشت ( $p < 0.01$ ).

**نتیجه‌گیری:** این نتایج نشان می‌دهد که هسپریدین می‌تواند موجب بهبود و پیشگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی گردد.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت تجربی، فلاونوئیدها، هسپریدین، لنگندورف، کاردیومیوپاتی دیابتی.

امین کوهپایه\*

دکتر حسین میرخانی\*\*

دکتر علی اکبر نکونیان\*\*\*

دکتر دیوید سنت\*\*\*\*

\* دانشجوی دکتری فارماکولوژی، دانشگاه

علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه

فارماکولوژی

\*\* دکتری فارماکولوژی، دانشیار دانشگاه علوم

پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، مرکز

تحقیقات شیمی دارویی و گیاهی،

گروه فارماکولوژی

\*\*\* دکتری فارماکولوژی، دانشیار دانشگاه

علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، مرکز

تحقیقات فارماکولوژی قلب و عروق،

گروه فارماکولوژی

\*\*\*\* دکتری فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه آدلاید،

استرالیا، دانشکده پزشکی، گروه علوم زیست

- پزشکی و مولکولی

تاریخ وصول: ۱۳۸۷/۹/۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۲/۱۹

مؤلف مسئول: دکتر حسین میرخانی

پست الکترونیک: [mirkhanh@sums.ac.ir](mailto:mirkhanh@sums.ac.ir)

## مقدمه

فلاونوئیدها<sup>(۱)</sup> گروه بزرگی از ترکیبات پلی فنلی با وزن ملکولی پایین هستند که به فرم آزاد و گلیکوزیدی وجود دارند. امروزه، ترکیبات پلی فنلی از جهت دارا بودن خاصیت آنتی اکسیدانی مورد توجه قرار گرفته اند. این ترکیبات می توانند به طور مستقیم، موجب از بین رفتن رادیکال های آزاد و مهار آنزیم های مؤثر در مسیرهای احیای اکسیژن<sup>(۲)</sup> شوند. در اروپا این ترکیبات برای درمان بیماری هایی مانند نارسایی مزمن وریدی<sup>(۳)</sup> به کار می رود. مطالعات اپیدمیولوژی، وجود رابطه معکوس بین مصرف روزانه فلاونوئیدها و شیوع بیماری های عروق کرونر را تأیید نموده اند. بعضی از بررسی ها نشان داده اند که اثر این ترکیبات در کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری های عروق کرونر بزرگتر از اثر آنها در کاهش شیوع این بیماری ها است. این امر نشان می دهد که فلاونوئیدها ممکن است در پیشگیری از عواقب کشنده بیماری های کرونر با کاهش عوارض این بیماری و انفارکتوس حاد قلبی کمک نمایند.

هسپریدین<sup>(۴)</sup> یک فلاونوئید گلیکوزیدی است که بیشتر در مرکباتی مانند گریپ فروت یافت می شود. در تحقیقات متعدد اثر آنتی اکسیدانی این ترکیب به اثبات رسیده است (۳-۱). علاوه بر این؛ اثرات ضد التهابی به این ترتیب که مصرف هسپریدین موجب کاهش بیان فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین ۱ و ۶ شده است، اثر ضد سرطان و اثرات ضد پلاکتی آن نیز گزارش شده است (۴-۱).

همچنین نشان داده شده است که تجویز هسپریدین موجب بهبود شل شدن عروقی وابسته به اندوتلیوم در حیوانات دیابتی گردید (۵). امروزه هسپریدین به خاطر این اثرات متنوع بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

نارسایی قلبی در بیماران دیابتی شیوع بیشتری دارد و یک عامل مهم در مرگ و میر بیماران دیابتی محسوب می شود. در مورد بروز نارسایی قلبی در دیابت، تصور می شد که دیابت از طریق افزایش آترواسکلروز و فشار خون بالا موجب اختلال در انقباض میوکارد می گردد، اما امروزه بررسی های بالینی و آزمایشگاهی به خوبی نشان داده اند که دیابت جدای از فشار خون بالا و بیماری عروق کرونر، می تواند به طور مستقیم بر ساختار و عملکرد قلب اثر گذارد و عارضه ای را که کاردیومیوپاتی دیابتی نام گرفته است به دنبال داشته باشد. این بیماری با نارسایی بطنی، در غیاب فشارخون بالا و آترواسکلروز مشخص می شود. شواهد اپیدمیولوژی، کلینیکی و آزمایشگاهی بسیاری وجود این نوع خاص از کاردیومیوپاتی ناشی از عوارض دیابت را تأیید می نمایند (۶).

این اختلالات در قلب کامل، بافت و میوسیت های بطنی ایزوله شده از بیماران دیابتی و حیوانات آزمایشگاهی مشاهده شده است (۸-۶).

1-Flavonoids  
2-Oxygen-Reduction Pathways  
3-Chronic Venous Insufficiency  
4-Hesperidin

دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. این حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزاد به غذای مخصوص و آب لوله نگهداری می‌شدند.

کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی بر اساس پروتکل تصویب شده از سوی کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز صورت گرفت.

موش‌ها به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه دریافت کننده استرپتوزوسین و کنترل سالم. برای ایجاد دیابت نوع ۱ از تزریق داخل صفاقی استرپتوزوسین<sup>(۴)</sup> در بافر سیترات با pH=۴/۵ به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. گروه کنترل، حجم برابری از حامل استرپتوزوسین دریافت نمودند. در روز پنجم، برای تعیین دقیق گلوکز خون از دم حیوان خون‌گیری صورت گرفت. از حیواناتی که استرپتوزوسین دریافت نمودند و گلوکز خون آنها بالاتر از (۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) بود، به عنوان حیوانات دیابتی شده استفاده شد. از روز ششم حیوانات دیابتی به دو گروه دیگر دسته‌بندی شدند، گروه مبتلا به دیابت نوع ۱ که هسپریدین را از طریق گاوآژه به میزان (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) به مدت ۲ ماه دریافت می‌کردند و گروه کنترل دیابتی که آب لوله - حامل هسپریدین - را به حجمی مشابه گروه دیابتی دریافت کننده هسپریدین، دریافت می‌کردند.

مکانیسم دقیق بروز کاردیومیوپاتی دیابتی به خوبی شناخته نشده است، اما مکانیسم‌های متعددی از جمله کاهش بیان پروتئین فعال کننده گیرنده تکثیر پروکسیزوم<sup>(۱)</sup>، اختلالات متابولیسم و ناهنجاریهای میوفیلامنت‌ها را در بروز این عارضه دخیل می‌دانند.

شواهد فراوانی در دست است که نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو<sup>(۲)</sup> نقش بسیار مهمی در بروز عوارض وابسته به دیابت از جمله کاردیومیوپاتی دیابتی دارد (۱۰ و ۱۱). استرس اکسیداتیو به افزایش سطح پایه گونه‌های فعال اکسیژن اطلاق می‌شود که اثرات مخربی بر بافت‌ها برجا می‌گذارد (۱۲). نقش مؤثر استرس اکسیداتیو در بروز کاردیومیوپاتی دیابتی، موجب شد که تحقیقات بسیاری در مورد اثر آنتی‌اکسیدان‌ها بر این عارضه انجام شود و نتایج مثبتی نیز در مدل‌های حیوانی گزارش گردیده است (۱۱ و ۱۳).

با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجه هسپریدین، در مطالعه حاضر اثر این ترکیب بر اختلال عملکرد قلبی در مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۱ مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۶ در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد. تعداد ۴۰ سر موش انتخاب گردید.

موش‌های سفید صحرایی نر با نژاد اسپراگ - دالی<sup>(۳)</sup> با وزن ۳۰۰-۴۰۰ گرم از مرکز حیوانات

1-Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta  
2-Oxidative Stress  
3-Sprague-Dawley  
4-Streptozotocin

حیوانات مورد استفاده به تعدادی بودند که در نهایت در هر گروه بین ۷-۶ حیوان وجود داشت.

پس از گذشت ۲ ماه، نمونه خونی حیوان گرفته و میزان گلوکز آن مشخص شد و سپس قلب حیوانات به سیستم قلب ایزوله، به منظور بررسی عملکرد انقباضی آن، منتقل شد. بررسی عملکرد مکانیکی قلب با استفاده از روش قلب ایزوله لنگندورف<sup>(۱)</sup> انجام شد.

در این روش بعد از گذشت ۲ ماه از شروع آزمایش، حیوانات ۱۰ دقیقه قبل از بیهوشی، هپارین داخل صفاقی (۱۰۰۰ واحد بر کیلوگرم) دریافت نمودند، سپس با مخلوطی از کتامین (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و گزیلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شده، دیافراگم برش داده شده تا حفره

سینه‌ای در معرض دید قرار گیرد، سپس سینه از هر دو طرف باز شده تا قلب نمایان شود. نخ‌ی از زیر قوس آئورت عبور داده، گره زده می‌شود، سپس به نحوی که به قلب آسیب نرسد جدا شده، به سرعت درون یک بشر، حاوی محلول مغذی یخ زده قرار داده تا از خون پاک شده و از بروز ایسکمی قبل از برقراری مجدد جریان جلوگیری شود. در مرحله

بعد، آئورت در نزدیکی قوس کائوله شده و قلب به محل پرفیوژن دستگاه لنگندورف در حالی که از قبل به منظور تخلیه حباب‌های هوا محلول مغذی در حال جریان است، متصل شده، با نخ‌ی ریشه آئورت به محل جریان محلول مغذی قلب که از فیلتر ۴

میکرومتری گذرانده شده، محکم می‌شود. این محلول حاوی؛ کلرید کلسیم ۲/۵، کلرید پتاسیم ۴/۸، کلرید

سدیم ۱۱۸، کربنات هیدروژن سدیم ۲۵، سولفات منیزیم ۱/۲، فسفات پتاسیم هیدروژن ۱/۲ و گلوکز ۱۱ میلی مولار است.

دمای این محلول به گونه‌ای تنظیم گردید که دمای محلول خروجی درست در آستانه ورود به قلب ۳۷ درجه سانتی‌گراد باشد. در این مطالعه از پمپ پرفیوژن (پمپ پرستالتیک، گیلسون) و جریان ثابت که در حدود (۱۰-۱۲ میلی لیتر بر دقیقه) بود و فشار پرفیوژن ۶۰-۸۰ (میلی متر جیوه) را ایجاد می‌کرد، استفاده شد.

به منظور اندازه‌گیری فشار داخل بطن چپ، یک بالن لاتکس کوچک با قطر ۳-۴ میلی متر با جدا کردن دهلیز چپ درون بطن قرار گرفته و از محلول سرم فیزیولوژی با استفاده از سرنگ پر می‌شود. این پر شدن تا حدی است که دستگاه فشار پایان دیاستولی (پیش بار) را بین ۱۰-۵ (میلی متر جیوه) نشان دهد. پس از جای‌گذاری بالن، قلب به منظور ایجاد یک قدرت انقباضی ثابت با محرکی (محرک گراس) به ولتاژ ۴ ولت و تواتر ۶-۴ هرتز تحریک شده، به منظور آگاهی از ریتم قلب و بروز آریتمی قلبی، نوار قلب با استفاده از الکترودهای مربوطه ثبت گردید.

جهت بررسی عملکرد قلب فشار پایان دیاستولی بطن چپ<sup>(۲)</sup>، فشار بطن چپ<sup>(۳)</sup> که در هنگام سیستول بیانگر قدرت انقباضی قلب و در هنگام دیاستول بیانگر توانایی شل شدن قلب است، فشار

1-Langendorff

2-End Diastolic Left Ventricular Pressure

3-Left Ventricular Pressure

در گروه دیابتی کنترل، کاهش معنی‌داری در میزان فشار بطن چپ، حداکثر سرعت تغییرات فشار بطن در زمان سیستول و حداکثر سرعت تغییرات فشار بطن در زمان دیاستول در مقایسه با گروه کنترل سالم دیده شد ( $p < 0/05$ ). این در حالی است که هسپریدین در گروه دیابتی دریافت‌کننده دارو توانسته است این اختلالات قلبی ناشی از دیابت را تا حد معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی بهبود بخشد ( $p < 0/01$ ) (جدول ۱).

### بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در نارسایی قلبی دیابتی، نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در پیشگیری از این بیماری بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۱ و ۱۰). در این مطالعه اثر هسپریدین با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی آن، بر روی نارسایی قلبی در مدل تجربی دیابت نوع ۱ مورد بررسی قرار گرفت.

برای القای دیابت نوع ۱، از استرپتوزوسین استفاده شد. این دارو با تخریب سریع سلول‌های بتا، موجب کاهش شدید سطح انسولین پلاسمایی و هیپرگلیسمی قابل توجه می‌گردد (۱۴). طبق بررسی‌های گذشته، وجود هیپرگلیسمی برای ۲ ماه، در این مدل از دیابت برای ایجاد عوارض قلبی کفایت می‌کند (۷).

پرفیوژن، میزان جریان محلول مغذی، نوار قلبی. به منظور بررسی سرعت افزایش فشار در هنگام سیستول و دیاستول در بطن چپ مشتق تغییرات فشار بر زمان<sup>(۱)</sup> به وسیله نرم افزار چارت<sup>(۲)</sup> محاسبه و ثبت گردید. فشار پایان دیاستولی بطن چپ به طور دستی در حد ۱۰-۵ میلی‌مترجیوه و فشار پرفیوژن با توجه به میزان جریان، بین ۶۰ تا ۸۰ میلی‌مترجیوه تنظیم شد.

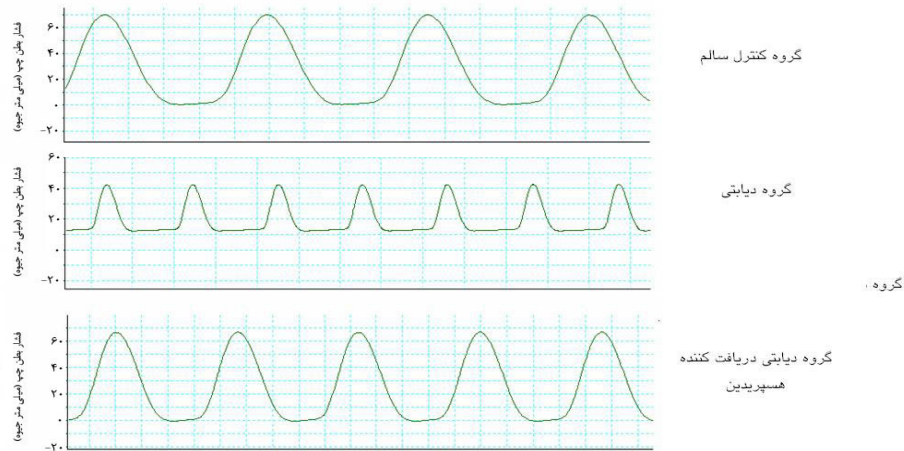
داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS<sup>(۳)</sup> و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه<sup>(۴)</sup> با پس آزمون ال اس دی<sup>(۵)</sup> تجزیه و تحلیل گردید.

### یافته ها

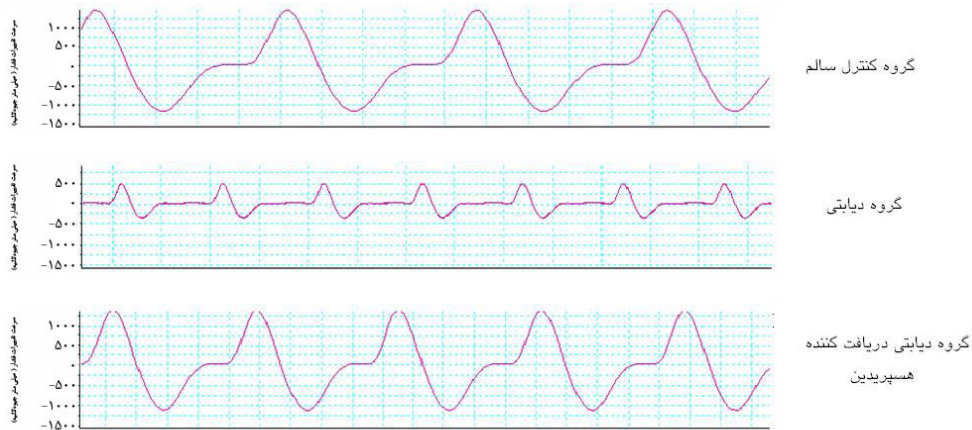
موفقیت در القاء دیابت در حدود ۷۰ درصد و مرگ و میر در پایان دو ماه حدود ۲۰ درصد بود. در روز پنجم، حیواناتی که به عنوان دیابتی در نظر گرفته شده بودند، افزایش گلوکز خون بارزی نسبت به گروه کنترل سالم داشتند ( $522/12 \pm 26/35$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در حیوانات دیابتی و  $136/67 \pm 0/10$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در حیوانات گروه کنترل سالم) ( $p < 0/05$ ).

پس از گذشت ۱۵-۱۰ دقیقه از کارکرد طبیعی قلب، نتایج حاصله ثبت گردیدند (تصاویر ۱ و ۲). با استفاده از این داده ها، مقادیر فشار سیستولی بطن چپ، تغییرات فشار داخل بطن در واحد زمان و مقادیر حداکثر و حداقل آن برای گروه‌های مختلف محاسبه شد.

1- +dP/dT & -dP/dT  
2-Chart  
3-Statistical Package for Social Sciences  
4-Analysis of Varians (ANOVA)  
5-LSD



تصویر ۱: نمونه‌ای از ثبت فشار بطن چپ در گروه‌های کنترل، دیابتی و دیابتی دریافت کننده هسپریدین



تصویر ۲: نمونه‌ای از ثبت سرعت تغییرات فشار بطن چپ در گروه‌های کنترل، دیابتی و دیابتی دریافت کننده هسپریدین

جدول ۱: شاخص‌های عملکرد قلبی در گروه‌های مورد مطالعه در دیابت نوع ۱. مقادیر نماینگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار ۶-۷ آزمایش است.

گروه کنترل سالم	گروه دیابتی	گروه دیابتی دریافت کننده هسپریدین	
میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
۵۷/۲۹ $\pm$ ۲/۳۴	۳۹/۳۶ $\pm$ ۳/۹*	۵۶/۶۸ $\pm$ ۲/۵۸ <sup>‡</sup>	فشار سیستولی بطن چپ (میلی متر جیوه)
۱۱۴۱/۱۳ $\pm$ ۱۴/۴۵	۶۳۵/۸۸ $\pm$ ۸۸/۲۷*	۱۰۰۳/۵۷ $\pm$ ۷۲/۲۶ <sup>‡</sup>	حداکثر تغییرات فشار بطن چپ در هنگام سیستول (میلی متر جیوه/ثانیه)
- ۵۹۸/۸۲ $\pm$ ۴۰/۷۱	- ۳۳۱/۶۴ $\pm$ ۴۵/۸۱*	- ۵۱۸/۸۷ $\pm$ ۳۵/۰۵ <sup>‡</sup>	حداکثر تغییرات فشار بطن چپ در هنگام دیاستول (میلی متر جیوه/ثانیه)

\*:  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل سالم، <sup>‡</sup>:  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه دیابتی

عنوان یک مدل آزمایشگاهی کاردیومیوپاتی دیابتی وابسته به انسولین و مستقل از آترواسکلروز کرونر، در نظر گرفته شوند(۹).

در این مطالعه حیوانات دیابتی نوع ۱، کاهش قدرت انقباضی قلب و همچنین کاهش سرعت تغییرات فشار در هنگام سیستول (طولانی شدن زمان انقباض) و دیاستول (طولانی شدن زمان شل شدن) دیده شد. این تغییرات مشابه علایم کاردیومیوپاتی دیابتی است که در انسان دیده می‌شود. علی‌مانند؛ فعال شدن پروتئین کیناز سی<sup>(۱)</sup> از طریق سنتز دی‌آسیل گلیسرول، اختلال در متابولیسم سلول‌های قلبی، افزایش جریان هگزوزآمین و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در بروز این بیماری در دیابت نقش دارند. بررسی‌های مختلف بر نقش افزایش رادیکال‌های آزاد در انسان و مدل‌های حیوانی در بروز کاردیومیوپاتی دیابتی تأکید دارند. هیپرگلیسمی، افزایش اکسیده شدن گلوکز و تولید سوپراکسید در میتوکندری را به دنبال دارد.

افزایش سوپراکسید، به نوبه خود منجر به آسیب دی‌ان‌آ<sup>(۲)</sup> و فعال شدن پی‌آر پی<sup>(۳)</sup> می‌گردد. پی‌آر پی نیز باعث مهار گلیسرآلدئید دهیدروژناز<sup>(۴)</sup> شده، گلوکز را از مسیر گلیکولیتیک<sup>(۵)</sup> خود به مسیرهای بیوشیمیایی دیگری منحرف می‌نماید. این

در مطالعه حاضر، به منظور بررسی عملکرد قلبی شاخص‌های همودینامیک بطن چپ، شامل؛ فشار سیستولی بطن چپ، حداکثر سرعت تغییرات فشار بطن در زمان سیستول و حداکثر سرعت تغییرات فشار بطن در زمان دیاستول اندازه‌گیری شدند.

فشار بطن چپ در هنگام سیستول بیانگر قدرت انقباضی قلب و در هنگام دیاستول بیانگر توانایی شل شدن قلب است.  $dp/dt$  حداکثر سرعت افزایش فشار در هنگام سیستول است که معیار مناسبی از کارایی بطن چپ می‌باشد و از مشتق اول فشار بطن چپ محاسبه می‌شود. از مزایای این پارامتر آن است که به تغییرات قدرت انقباضی حساس است، اما به تغییرات پس‌بار، حساسیتی نشان نداده و تغییر پیش بار اثر اندکی بر این پارامتر دارد.  $dp/dt$  - حداکثر سرعت کاهش فشار در هنگام دیاستول است که می‌تواند نشان دهنده سختی قلب و مقاومت آن در برابر شل شدن باشد(۱۵).

وجود کاردیومیوپاتی دیابتی، مستقل از بیماری‌های عروقی در بیماران دیابتی مشخص شده است. خصوصیت اصلی این بیماری در کلینیک و در بررسی‌های آزمایشگاهی اختلال در شل شدن میوکارد و افزایش سختی دیاستولی است. کاردیومیوپاتی دیابتی در مراحل پیشرفته‌تر با اختلال در سیستول و قدرت انقباضی نیز همراه است(۹).

پژوهش‌ها نشان داده است که موش‌های صحرایی دریافت کننده استرپتوزوسین، می‌تواند به

1-Protein Kinase C  
2-DNA  
3-Poly(ADP Ribose)Polymerase(PARP)  
4-Glyceraldehyde Phosphate Dehydrogenase  
5-Glycolytic

مسیرهای اخیر به عنوان واسطه‌های بروز آسیب سلولی در نتیجه هیپرگلیسمی محسوب می‌شوند. از جمله این مسیرها افزایش جریان پلایال می‌باشد (۱۰).

در گروه دیابتی دریافت کننده هسپریدین، پارامترهای فشار سیستولی بطن چپ، حداکثر سرعت کاهش فشار در هنگام سیستول و حداکثر سرعت کاهش فشار در هنگام دیاستول نسبت به گروه دیابتی کنترل، به طور قابل توجهی بهبود یافته‌اند. یعنی هسپریدین توانسته است در حیوانات دیابتی، قدرت انقباضی و سرعت تغییرات فشار (هم سرعت انقباض و هم سرعت شل شدن) را در مقایسه با گروه دیابتی به صورت معنی‌داری بهبود بخشد و از کاردیومیوپاتی جلوگیری نماید.

با توجه به این که، هسپریدین به عنوان یک ترکیب فلاونوئیدی در دیابت آزمایشگاهی نوع ۱ اثر معنی‌داری در کاهش میزان گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسیرید خون ندارد (۵)، به نظر می‌رسد بهبود قابل توجهی که در عملکرد قلبی در حیوانات گروه دیابتی دریافت کننده هسپریدین دیده می‌شود، به خاطر اثر آنتی‌اکسیدانی هسپریدین باشد. این مشاهده، با بررسی‌هایی که اثر سایر آنتی‌اکسیدان‌ها مانند؛ ویتامین E را در مدل‌های آزمایشگاهی دیابت مورد مطالعه قرار دادند، هم‌خوانی دارد (۱۳).

علاوه بر نقش استرس اکسیداتیو، پژوهش‌های مختلف بر نقش التهاب نیز در بروز کاردیومیوپاتی دیابتی اذعان دارند (۱۷ و ۱۶). هیپرگلیسمی و

هیپرلیپیدمی که در شرایط دیابتی دیده می‌شوند، موجب افزایش سیتوکین‌های التهابی مانند؛ اینترلوکین - ۱، بتا، اینترلوکین - ۶ و فاکتور نکروز کننده بافتی می‌شوند. این سیتوکین‌ها موجب اختلال انتقال کلسیم در سلول‌های قلبی شده، کاهش قدرت انقباضی را به دنبال دارند (۱۶).

از آنجایی که هسپریدین اثرات ضد التهابی دارد (۱۸)، امکان دارد که قسمتی از اثرات آن در بهبود عملکرد قلبی به خاصیت ضد التهابی آن مرتبط باشد. بنابر این، هسپریدین را می‌توان به عنوان یک ترکیب دارای خاصیت دوگانه آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی در نظر گرفت که می‌تواند بهبود کاردیومیوپاتی دیابتی را موجب شود. مهمترین محدودیت این مطالعه، این است که شاخص‌های استرس اکسیداتیو و التهابی اندازه‌گیری نشده‌اند، لذا نمی‌توان قضاوت نمود که تأثیر هسپریدین بر بهبود عملکرد قلبی در حیوانات دیابتی، بیشتر به اثر آنتی‌اکسیدانی و یا اثر ضد التهابی آن مربوط می‌شود.

در مجموع نتایج این بررسی نشان می‌دهد تجویز هسپریدین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان که علاوه بر خاصیت آنتی‌اکسیدانی، خاصیت ضد التهابی نیز دارد، موجب بهبود کاردیومیوپاتی (بهبود عملکرد مکانیکی قلب) در حیوانات دیابتی می‌شود. این یافته با توجه به شیوع روز افزون دیابت، نقش قابل توجهی در بهبود عوارض وابسته به دیابت می‌تواند داشته باشد.



پیشنهاد می‌گردد که برای اطمینان از کاهش استرس اکسیداتیو به دنبال مصرف هسپریدین، در پژوهش‌های آینده شاخص‌های استرس اکسیداتیو نیز اندازه‌گیری شوند.

#### **تقدیر و تشکر**

نویسندگان لازم می‌دانند که از همکاری آقای حمیدرضا زارع و خانم راضیه قلی‌پور کمال تشکر را داشته باشند. لازم به ذکر است که این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز در قالب پژوهشی به شماره ۸۴-۲۴۱۳ انجام پذیرفت.

# The Effects of Hesperidin, on Cardiac Dysfunction of Experimental Type-I Diabetic Rats

Kouhpayeh A.<sup>\*</sup>  
Mirkhani H.<sup>\*,\*\*\*</sup>  
Nekooeian A.A.<sup>†,\*\*\*\*</sup>  
Saint D.<sup>\*\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> PhD Candidate of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

<sup>\*\*</sup> Associated Professor of Pharmacology, Medicinal & Natural Products Chemistry Research Center, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

<sup>\*\*\*</sup> Associated Professor of Pharmacology, Cardiovascular Pharmacology Research Center, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

<sup>\*\*\*\*</sup> Associate Professor of Physiology, Department of Molecular and Biomedical Science, Adelaide University, Adelaide, Australia.

**KEYWORDS:**  
Flavonoids,  
Experimental diabetes mellitus,  
Diabetic cardiomyopathy,  
hesperidin,  
Langendorff

Received: 20/12/2008

Accepted: 09/03/2009

**Corresponding Author: Mirkhani H**  
E-mail: [mirkhanh@sums.ac.ir](mailto:mirkhanh@sums.ac.ir)

## ABSTRACT:

**Introduction & Objective:** Flavonoids are polyphenolic compounds, which are considered as antioxidants due to their ability to scavenge free radicals and inhibit enzymes in oxygen-reduction pathways. Various studies have shown that these products reduce the cardiovascular disease mortalities. Heart failure is one of the main cause of mortality in diabetic patients. It is believed that diabetes has deleterious cardiomyopathic effects, which would lead to heart failure. Several evidences indicate that oxidative stress is an important factor in the pathogenesis of diabetic complications, including cardiomyopathy. The objective of the present study was to examine the effects of hesperidin on cardiac function parameters in experimental diabetes mellitus type 1 (DM1).

**Material & Methods:** Diabetes mellitus was induced in rats by single intraperitoneal injections of streptozotocin (60mg/kg). Diabetic rats were given oral Hesperidin (500 mg/kg) for two months. Afterwards, the animals' hearts were used to study left ventricular systolic pressure (LVSP), rate of rise (+dP/dT) and rate of decrease (-dP/dT) of left ventricular pressure, using Langendorff isolated heart apparatus.

**Results:** Diabetes significantly reduced the LVSP, +dP/dT and -dP/dT compared to the control group (p<0.05). Hesperidin significantly improved all measured parameters in diabetic animals (p<0.05).

**Conclusion:** These results show that hesperidin can improve diabetic cardiomyopathy in experimental diabetes mellitus.

## REFERENCES:

1. Balakrishnan A, Menon VP. Antioxidant properties of hesperidin in nicotine-induced lung toxicity. *Fund Clin Pharmacol* 2007; 21: 535–46.
2. Serra H, Mendes T, Bronze MR, Simplicio AL. Prediction of intestinal absorption and metabolism of pharmacologically active flavones and flavanones. *Bioorg Med Chem* 2008; In press.
3. Tirkey N, Pilkhwal S, Kuhad A, Chopra K. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol* 2005; 5: 2.
4. Jin YR, Han XH, Zhang YH, Jung-Jin Lee JJ, Lim Y, Chung JH, et al. Antiplatelet activity of hesperetin, a bioflavonoid, is mainly mediated by inhibition of PLC- $\gamma$ 2 phosphorylation and cyclooxygenase-1 activity. *Atherosclerosis* 2007; 194: 144–52.
5. Kouhpayeh A, Mirkhani H, Nekooeian AA. Improvement of endothelium-dependent relaxation in aorta of rat models type 1 and 2 diabetes by hesperidin. *Iranian Cardiovasc Res J* 2008; 1(4): 2000-7.
6. Hamblin M, Friedman DB, Hill S, Caprioli RM, Smith HM, Hill MF. Alteration in the diabetic myocardial proteome coupled with increased myocardial oxidative stress underlies diabetic cardiomyopathy. *J Mole Cellu Cardio* 2007; 42: 884-95.
7. Ye G, Metreveli NS, Ren J, Epstein NP. Metallothionein prevents diabetes-induced deficits in cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species production. *Diabetes* 2003; 52: 777- 84.
8. Soliman H, Craig GP, Nagareddy PR, Yuen VG, Lin G, Kumar U, et al. Role of iNOS of RhoA expression in hearts from diabetic rats. *Cardiovasc Res* 2008; In press.
9. El-Omar MM, Lord R, Draper NJ, Shah AM. Role nitric oxide in post hypoxic contractile dysfunction of diabetic cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 229-39.
10. Wold LE, Ceylan-isik AF, Ren J. Oxidative stress and stress signaling: menace of diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005; 26 (8): 908–17.
11. Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD redectase diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2006; 55: 798-805.
12. Son SM. Role of vascular reactive oxygen species in development of vascular abnormalities in diabetes. *Diabetes Res Clin Practice* 2007; 77: 65–70.
13. Shirpoora A, Salami S, Khadem-Ansari MH, Ilkhanizadeh B, Pakdela FG, Khademvatani K. Cardioprotective effect of vitamin E: rescues of diabetes-induced cardiac malfunction, oxidative stress, and apoptosis in rat. *J Diabetes and Its Complications* 2008; in press.
14. Archibald V, Cotter MA, Keegan A, Cameron NE. Contraction and relaxation of aortas from diabetic rats: effects of chronic antioxidant and aminoguanidine treatments. *Naunyn-Schmiederg's Arch Pharmacol* 1996; 353: 584-91.
15. Rhodes J, Udelson JE, Marx GR, Schmid CH, Konstam MA, Hijazi ZM, et al. A new noninvasive method for the estimation of peak dP/dT. *Circulation* 1993; 88: 2693-9.
16. Westermann D, Rutschow S, Linthout SV, Linderer A, Bückner-Gärtner C, Sobirey M, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase attenuates left ventricular dysfunction by mediating pro-inflammatory cardiac cytokine levels in a mouse model of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2507–13.
17. Linthout SV, Riad A, Dhayat N, Spillmann F, Du J, Dhayat S, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin improve left ventricular function in experimental diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2007; 50:1977–86.
18. Yeh CC, Kao SJ, Lin CC, Wang SD, Liu CJ, Kao ST. The immunomodulation of endotoxin-induced acute lung injury by hesperidin in vivo and in vitro. *Life Sci* 2007; 80: 1821–31.