Archive of SID

تغییرات پروفایل متابولیک گوساله‌های هلشتاین متعاقب تجویز عضلانی دگزامتازون و ایزوفلوپردون

علی‌اصغر چالمه[۱*]، مهرداد پورجعفر[۲]، سعید نظیفی[۲]، محمدرضا زارعی[۳]

۱.استادیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز- ایران.
۲.استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز- ایران.
۳.دانشجوی دکترای عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز- ایران.

دریافت: ۲۸ دی ماه ۹۴ **پذیرش:** ۱ تیرماه ۹۵

چکیده

اختلالات متابولیکی یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی گلوکوکورتیکوئیدهاست. در این پژوهش ۱۰ راس گوساله به ظاهر سالم ۸-۶ ماهه نژاد هلشتاین به دو گروه مساوی تقسیم شدند. به گروه اول دگزامتازون و به گروه دوم ایزوفلوپردون با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت عضلانی در دو روز متوالی تزریق شد. نمونه‌های خون از دو گروه مورد مطالعه در روزهای صفر، ۱، ۲، ۳، ۵ و ۷ اخذ و سرم‌ها جدا شد. میزان گلوکز، بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید، اسیدهای چرب غیراستریفیه، کلسترول، تری‌گلیسرید و لیپوپروتئین‌های با چگالی زیاد، کم و بسیارکم در نمونه‌های سرم جمع‌آوری شده سنجش شد. گلوکز به طور معنی‌داری پس از تزریق دو دوز دارو افزایش پیداکرد ($P<۰/۰۵$). ایزوفلوپردون نسبت به دگزامتازون غلظت گلوکز را به طور معنی‌دار و به مقدار بیشتری افزایش داد ($P<۰/۰۵$). غلظت سرمی بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید و اسیدهای چرب غیراستریفیه نیز به طور معنی‌داری در گروه‌های دگزامتازون و ایزوفلوپردون افزایش یافت ($P<۰/۰۵$). سطح بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید و اسیدهای چرب غیراستریفیه در سرم در گروه ایزوفلوپردون نسبت به گروه دگزامتازون به طور معنی‌داری بالاتر بود ($P<۰/۰۵$). سطح سرمی شاخص‌های لیپیدی نیز پس از تزریق دو دارو به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<۰/۰۵$) و غلظت لیپیدها متعاقب تزریق ایزوفلوپردون درمقایسه با دگزامتازون با افزایش بیشتری همراه بود. دگزامتازون و ایزوفلوپردون مسیرهای متابولیکی گوساله‌های هلشتاین را دچار تغییر می‌کنند که می‌تواند به‌عنوان بخشی از عوارض جانبی این داروها به شمار آید.

واژه‌های کلیدی: اختلالات متابولیکی، گلوکوکورتیکوئیدها، گوساله‌های هلشتاین.

مقدمه

غده آدرنال هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی به طور طبیعی ترشح می‌کند. این هورمون‌ها ذخایر بدنی را تجزیه می‌کنند و به‌عنوان منابع انرژی در زمان نیاز در اختیار بدن قرار می‌دهند؛ از این‌رو اثرات کاتابولیک گلوکوکورتیکوئیدها بالاتر از اثرات آنابولیکی آن‌هاست (۱۴). گلوکوکورتیکوئیدها کاربردها و مزایای متعددی در طب نشخوارکنندگان دارند. خواص ضدالتهابی و اثرات سرکوب‌گری سیستم ایمنی در درمان بیماری‌های متعددی در این حیوانات حائز اهمیت است (۲۰). در کنار این اثرات مفید، مصرف دوز بالا یا طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند اثرات سوء و عوارض جانبی زیادی به همراه داشته باشد (۱۹). اثرات سوء گلوکوکورتیکوئیدها بر گلوکز، پروتئین‌ها، چربی‌ها،

* پست الکترونیک نویسنده‌ی مسؤول: achalmeh81@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و غیره در انسان و حیوانات آزمایشگاهی ارزیابی شده است (۴، ۹، ۱۵ و ۲۵). یکی از مهم‌ترین اختلالاتی که متعاقب تجویز این داروها به ویژه ایزوفلوپردن در گاوهای مبتلا به کتوز به آن اشاره شده است، بروز هایپوکالمی و زمین‌گیری دام در پی تجویز آن است. در برخی از مطالعات نیز به بررسی اثرات بهینه مصرف دگزامتازون در خلال روند درمان گاوهای مبتلا به جابجایی شیردان اشاره شده است (۲۰).

گلوکوکورتیکوئیدها بر مسیرهای متابولیسمی مختلفی اثر گذاشته و از این طریق متابولیسم را در حیوانات و انسان تغییر می‌دهند (۴، ۹، ۱۵ و ۲۵). ارزیابی شاخص‌های متابولیکی سرم و پلاسما، می‌تواند تغییرات رخ داده در متابولیسم را در حیوانات دریافت کننده گلوکوکورتیکوئیدها مشخص سازد. پژوهشگران مختلف اثرات کاتابولیکی گلوکوکورتیکوئیدها را در حیوانات آزمایشگاهی بررسی کرده‌اند (۱۴ و ۲۵) اما در مورد اثرات متابولیسمی آن‌ها در نشخوارکنندگان اطلاعات کمی موجود است. از این‌رو، در پژوهش حاضر اثرات دگزامتازون و ایزوفلوپردون، به‌عنوان دو گلوکوکورتیکوئید رایج در طب داخلی نشخوارکنندگان، بر شاخص‌های متابولیسمی در گردش خون گوساله‌های نژاد هلشتاین مطالعه شده است.

مواد و روش کار

در اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۹۲ تعداد ۱۰ رأس گوساله هلشتاین به ظاهر سالم ۸-۶ ماهه در اطراف شیراز انتخاب شدند. قبل از انجام پژوهش، از گوساله‌ها معاینات بالینی به عمل آمد و سلامت آن‌ها تأیید شد. گوساله‌ها به دو گروه مساوی ۵ راسی شامل دگزامتازون و ایزوفلوپردون تقسیم شدند. در گروه دگزامتازون از داروی دگزامتازون (وتاکوئید ۰/۲٪، شرکت دارویی ابوریحان، تهران) و در گروه ایزوفلوپردون از داروی ایزوفلوپردون (وتاپردن ۰/۲٪، شرکت دارویی ابوریحان، تهران) با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت عضلانی در دو روز متوالی استفاده شد. نمونه‌های خون از تمامی گوساله‌ها در روزهای صفر (اولین تزریق دارو)، ۱ (دومین تزریق دارو)، ۲، ۳، ۵ و ۷ از ورید وداج و در لوله‌های فاقد ماده ضدانعقاد اخذ شد. بلافاصله پس از خون‌گیری، نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ و سرم‌های به دست آمده در فریزر ۲۲- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

گلوکز با استفاده از روش کالریمتریک آنزیمی (گلوکز اکسیداز، زیست شیمی، تهران)، بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید و اسیدهای چرب غیراستریفیه با روش کالریمتریک (رانبوت، ایرلند) ارزیابی شدند. سنجش کلسترول موجود در سرم با استفاده از روش آبل-کندال (۱و۴) و اندازه‌گیری تری‌گلیسیرید مطابق دستورالعمل McGowan و همکاران انجام گرفت (۱۷). لیپوپروتئین‌ها با روش ترکیبی رسوب و اولتراسانتریفیوژ جداسازی شدند. لیپوپروتئین با چگالی زیاد با استفاده از روش رسوبی اندازه‌گیری شد. در اولین مرحله، معرف رسوبی (سدیم فسفوتونگستیت با کلرید منیزیم) به سرم افزوده شد تا غیر از لیپوپروتئین‌های با چگالی زیاد، بقیه متراکم شوند و سپس با سانتریفیوژ با دور ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه رسوب کنند؛ سپس کلسترول باقی‌مانده توسط روش آنزیمی مورد سنجش قرار گرفت (۴). لیپوپروتئین با چگالی کم نیز از روی تفاوت میان کلسترول کل و لیپوپروتئین با چگالی زیاد منهای ۰/۲ ضرب در تری‌گلیسیرید محاسبه شد. میزان لیپوپروتئین با چگالی بسیارکم نیز به‌صورت یک‌پنجم غلظت تری‌گلیسیرید محاسبه شد (۷).

اعداد به دست آمده به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. به‌منظور انجام آنالیز آماری بر نتایج به دست آمده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۱ استفاده شد و از آزمون تی مستقل دو نمونه‌ای به‌منظور مقایسه بین غلظت شاخص‌های مختلف در زمان‌های مشابه بین دو گروه استفاده شد. به‌منظور سنجش چگونگی تغییرات غلظت هر

www.SID.ir

Archive of SID

یک از شاخص‌ها در هر گروه از آزمون آماری آنوا با مقادیر تکرار شونده استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز به‌صورت P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

تأثیر دو داروی دگزامتازون و ایزوفلوپردون بر شاخص‌های متابولیکی موجود در گردش خون در گوساله‌های هلشتاین به ظاهر سالم در جدول ۱ نمایش داده شده است. گلوکز به طور معنی‌داری پس از تزریق دو دوز دارو افزایش پیدا کرده است (P<۰/۰۵). البته ایزوفلوپردون نسبت به دگزامتازون غلظت گلوکز را به طور معنی‌دار و به مقدار بیشتری افزایش داده است (P<۰/۰۵). غلظت سرمی بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید و اسیدهای چرب غیراستریفیه نیز به طور معنی‌داری در گروه‌های دگزامتازون و ایزوفلوپردون افزایش یافته است (P<۰/۰۵) (جدول ۱). سطح بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید و اسیدهای چرب غیراستریفیه در سرم در گروه ایزوفلوپردون نسبت به گروه دگزامتازون به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (P<۰/۰۵). سطح سرمی شاخص‌های لیپیدی نیز پس از تزریق دو دارو به طور معنی‌داری افزایش یافت و غلظت لیپیدها متعاقب تزریق ایزوفلوپردون در مقایسه با دگزامتازون با افزایش بیشتری همراه بود (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱– تغییرات پروفایل متابولیک گوساله‌های شیری هلشتاین (میانگین ± انحراف معیار) متعاقب تجویز عضلانی دگزامتازون و ایزوفلوپردون (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در دو روز متوالی

فراسنجه‌های متابولیک	گروه‌ها	روزها					
		صفر	۱	۲	۳	۵	۷
گلوکز (mmol/L)	دگزامتازون	۲/۵۸±۰/۰۳	۲/۸۸±۰/۰۷[a]	۲/۷۵±۰/۰۸[a]	۲/۸۶±۰/۰۸[a]	۲/۸۰±۰/۱۴[a]	۲/۸۰±۰/۱۰[a]
	ایزوفلوپردون	۲/۵۴±۰/۰۱	۳/۳۴±۰/۱۷[b]	۳/۳۵±۰/۲۱[b]	۳/۳۶±۰/۱۵[b]	۳/۴۸±۰/۱۸[b]	۳/۲۷±۰/۱۳[b]
بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید (µmol/L)	دگزامتازون	۶۹۷/۴۲±۱۲/۳۴	۸۳۲/۴۰±۶۵/۸۵[a]	۷۹۰/۰۰±۵۲/۶۴[a]	۸۱۴/۸۰±۶۵/۵۶[a]	۷۹۶/۶۶±۵۳/۳۸[a]	۸۲۳/۵۰±۴۲/۴۴[a]
	ایزوفلوپردون	۶۹۸/۶۶±۱۴/۵۷	۹۶۸/۴۰±۷۳/۹۲[b]	۱۰۲۵/۴۰±۵۴/۱۱[b]	۹۷۸/۶۰±۵۸/۱۹[b]	۱۰۱۱/۸۰±۵۸/۲۹[b]	۱۰۳۶/۰۰±۴۵/۹۶[b]
اسیدهای چرب غیراستریفیه (mmol/L)	دگزامتازون	۰/۲۱±۰/۰۱	۰/۳۹±۰/۰۷[a]	۰/۳۶±۰/۰۸[a]	۰/۳۹±۰/۰۵[a]	۰/۳۹±۰/۰۷[a]	۰/۴۰±۰/۰۵[a]
	ایزوفلوپردون	۰/۲۲±۰/۰۱	۰/۶۴±۰/۰۶[b]	۰/۶۳±۰/۰۵[b]	۰/۶۶±۰/۰۵[b]	۰/۶۵±۰/۰۷[b]	۰/۶۶±۰/۰۸[b]
تری‌گلیسرید (mmol/L)	دگزامتازون	۰/۱۱±۰/۰۱	۰/۱۹±۰/۰۳[a]	۰/۱۸±۰/۰۲[a]	۰/۱۹±۰/۰۳[a]	۰/۱۹±۰/۰۲[a]	۰/۲۰±۰/۰۲[a]
	ایزوفلوپردون	۰/۱۲±۰/۰۲	۰/۳۲±۰/۰۴[b]	۰/۳۳±۰/۰۱[b]	۰/۳۲±۰/۰۲[b]	۰/۳۳±۰/۰۴[b]	۰/۳۲±۰/۰۵[b]
کلسترول (mmol/L)	دگزامتازون	۲/۸۵±۰/۰۳	۴/۳۹±۰/۲۶[a]	۴/۴۰±۰/۲۹[a]	۴/۳۲±۰/۳۱[a]	۴/۳۵±۰/۲۹[a]	۴/۳۵±۰/۲۲[a]
	ایزوفلوپردون	۲/۹۱±۰/۰۴	۶/۱۳±۰/۴۲[b]	۵/۹۳±۰/۴۵[b]	۶/۱۸±۰/۳۸[b]	۶/۴۰±۰/۴۳[b]	۶/۱۰±۰/۷۳[b]
لیپوپروتئین با چگالی زیاد (mmol/L)	دگزامتازون	۱/۴۴±۰/۰۲	۲/۱۰±۰/۱۹[a]	۲/۱۹±۰/۱۲[a]	۲/۲۰±۰/۱۳[a]	۲/۱۷±۰/۱۴[a]	۲/۲۲±۰/۱۶[a]
	ایزوفلوپردون	۱/۵۹±۰/۰۴	۳/۰۴±۰/۱۲[b]	۳/۰۸±۰/۰۹[b]	۳/۰۹±۰/۰۹[b]	۳/۰۷±۰/۰۹[b]	۳/۰۲±۰/۱۴[b]
لیپوپروتئین با چگالی کم (mmol/L)	دگزامتازون	۱/۲۵±۰/۰۳	۲/۰۰±۰/۱۹[a]	۲/۰۷±۰/۱۳[a]	۲/۰۷±۰/۱۴[a]	۲/۱۰±۰/۱۲[a]	۲/۱۲±۰/۱۲[a]
	ایزوفلوپردون	۱/۳۲±۰/۰۴	۳/۳۴±۰/۱۶[b]	۳/۳۳±۰/۲۹[b]	۳/۲۴±۰/۲۴[b]	۳/۹۱±۰/۲۲[b]	۳/۱۷±۰/۲۸[b]
لیپوپروتئین با چگالی بسیارکم (mmol/L)	دگزامتازون	۰/۲۱±۰/۰۲	۰/۴۰±۰/۰۳[a]	۰/۴۱±۰/۰۲[a]	۰/۴۱±۰/۰۲[a]	۰/۴۲±۰/۰۲[a]	۰/۴۲±۰/۰۲[a]
	ایزوفلوپردون	۰/۲۵±۰/۰۱	۰/۶۶±۰/۰۳[b]	۰/۶۶±۰/۰۵[b]	۰/۶۴±۰/۰۴[b]	۰/۵۸±۰/۰۴[b]	۰/۶۳±۰/۰۵[b]

حروف متفاوت بین دو گروه در مورد هر پارامتر، نشانگر اختلاف آماری معنی‌دار است (P<۰/۰۵).

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

گلوکوکورتیکوئیدها به‌منظور درمان و برطرف کردن بسیاری از بیماری‌ها و مشکلات بالینی در نشخوارکنندگان استفاده می‌شوند. این داروها در کنار اثرات مفیدشان عوارض جانبی مختلفی نیز بر انواع سلول‌ها و سیستم‌های بدن پستانداران دارد (۲۰). پیشرفت عوارض جانبی متابولیکی این داروها از عوامل محدودکننده مصرف دوز بالا یا طولانی‌مدت آن‌ها در انسان و حیوانات است (۱۹). نتایج پژوهش حاضر، اثرات متابولیکی دگزامتازون و ایزوفلوپردون به‌عنوان دو گلوکوکورتیکوئید عمده مورد مصرف در نشخوارکنندگان را نشان می‌دهد.

در دو گروه مورد مطالعه در این پژوهش، هیپرگلیسیمی متعاقب تزریق دارو مشاهده شد و این وضعیت تا آخرین خون‌گیری نیز ادامه داشت (جدول ۱). هیپرگلیسمی متعاقب گلوکوکورتیکوئیدها، نشان‌دهنده تداخل آن‌ها در متابولیسم گلوکز است. بر اساس پژوهش‌هایی که بر حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته است، گلوکوکورتیکوئیدها ترشح انسولین را با تاثیر بر سلول‌های بتا در محیط آزمایشگاهی (۱۸) و در موش‌های ترانسژنیک با افزایش حساسیت سلول‌های بتا به گلوکوکورتیکوئیدها (۶) مهار می‌کنند. در مطالعه‌ای در موش‌های بی‌هوش شده که میزان ۵ میلی‌گرم کورتیزون استات به مدت ۶ تا ۷ روز و دو بار در روز دریافت کرده بودند، افزایش هفت‌برابری گلوکز مشاهده شد (۲۷). در مطالعه دیگری، هیچ رابطه روشنی بین تغییرات دفع نیتروژن و تغییرات دریافت کورتیزون مشاهد نشد (۳). بنابراین، پیشنهاد شده است که مهار مصرف گلوکز توسط کورتیزون منجر به تجمع آن در پلاسما شود (۱۱).

گلوکوکورتیکوئیدها بیان آنزیم‌های مسیر گلوکونئوژنز را افزایش می‌دهند و در نتیجه سبب تحریک گلوکونئوژنز در کبد می‌شوند (۲۷). گلوکونئوژنز اهمیت بسیاری در نشخوارکنندگان دارد. در مسیر گلوکونئوژنز، گلوکز از مواد غیرقندی مانند اسیدهای آمینه و گلیسرول ناشی از شکستن تری‌گلیسریدها ساخته می‌شود (۱۶). گلوکوکورتیکوئیدها پیش‌سازهای مورد نیاز مسیر گلیکونئوژنز را با تحریک شکستن چربی‌ها در بافت چربی تولید می‌کنند. اسیدهای چرب آزاد شده توسط آنزیم لیپاز به‌عنوان منبع انرژی در بافت، و گلیسرول آزاد شده نیز به‌عنوان سوبسترا برای گلوکونئوژنز استفاده می‌شود (۲).

بر اساس نتایج به دست آمده در این پژوهش، غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول و لیپوپروتئین‌های با چگالی زیاد، کم و بسیارکم متعاقب تزریق دو داروی یاد شده افزایش یافت. گلوکوکورتیکوئیدها به طور مستقیم منجر به افزایش تولید لیپوپروتئین‌های با چگالی زیاد در کبد، کاتابولیسم ناقص لیپوپروتئین‌های با چگالی کم، افزایش فعالیت آنزیم لیپاز و در نتیجه سبب افزایش سطح لیپوپروتئین‌های با چگالی زیاد و کم شده و در انتها افزایش لیپوپروتئین‌های با چگالی کم و بسیارکم به طور غیرمستقیم منجر به افزایش انسولین پلاسما می‌شود (۲۳).

مصرف گلوکوکورتیکوئیدها به‌صورت مزمن منجر به ایجاد کبد چرب می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها از طریق افزایش ساخت اسیدهای چرب و کاهش بتا-اکسیداسیون آن‌ها منجر به وقوع کبد چرب می‌شوند (۱۲). مکانیسم متابولیکی و مولکولی گلوکوکورتیکوئیدها برای ایجاد کبد چرب هنوز به‌صورت کامل شناخته نشده است (۲۶). گلوکوکورتیکوئیدها بر ساخت و کاتابولیسم لیپوپروتئین و همچنین افزایش ترشح لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیارکم در موش‌ها اثر می‌گذارند و این مطلب نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها فعالیت آنزیم لیپاز را در بافت چربی کاهش داده و همچنین متابولیسم تری‌گلیسرید را مختل می‌کنند (۱۰ و ۲۴).

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که سطح بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید و اسیدهای چرب غیراستریفیه نیز متعاقب تزریق دو داروی دگزامتازون و ایزوفلوپردون افزایش یافته است. اسیدهای چرب غیراستریفیه محصولی فرعی در مسیر گلوکونئوژنز هستند و غلظت این

www.SID.ir

Archive of SID

شاخص‌های متابولیکی متعاقب تحریک گلوکونئوژنز توسط گلوکوکورتیکوئیدها افزایش می‌یابد (۵ و ۱۳). بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید حاصل بتا-اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراستریفیه است و بنابراین با افزایش سطح اسیدهای چرب غیراستریفیه در خون، غلظت بتا-هیدروکسی بوتیریک اسید نیز افزایش می‌یابد (۸). تزریق گلوکوکورتیکوئیدی نظیر ایزوفلوپردون، سطوح سرمی اسیدهای چرب غیراستریفیه و متعاقبا خطر ابتلا به کتوز تحت بالینی را افزایش در گاوهای سالم ابتدای دوره شیردهی افزایش می‌دهد (۲۸). از سویی در برخی از مطالعات، تغییری در غلظت اسیدهای چرب غیراستریفیه متعاقب تجویز گلوکوکورتیکوئیدها مشاهده نشده است (۲۹). برخی از پژوهشگران اثرات تجویز دگزامتازون را بر برخی از فاکتورهای متابولیسمی در گاوهای شیری هلشتاین در روزهای سوم و دهم پس از آغاز شیردهی بررسی کردند. آن‌ها دریافتند که سطح اسیدهای چرب غیراستریفیه متعاقب تجویز دگزامتازون دچار تغییر معنی‌داری نشد. آنها بیان داشتند که احتمالا اثرات لیپولیتیک گلوکوکورتیکوئیدها متعاقب تجویزهای طولانی‌تر یا با مقادیز بالاتر دگزامتازون رخ خواهد داد (۳۰).

نتایج به دست آمده از این پژوهش نشان می‌دهد که متعاقب تزریق دگزامتازون و ایزوفلوپردون، مسیرهای متابولیکی در گوساله‌های هلشتاین تغییر عمده‌ای پیدا می‌کند. از سوی دیگر، اثرات متابولیکی ایزوفلوپردون بر شاخص‌های متابولیکی خون به طور معنی‌داری بیشتر از دگزامتازون است. یافته‌های این مطالعه می‌تواند نقش مؤثری در چگونگی به‌کارگیری گلوکوکورتیکوئیدها در طب نشخوارکنندگان با توجه به تاثیرات متابولیکی آن‌ها داشته باشد.

منابع

1- Abell, L.L; Levy, B.B; Brodie, B.B. and Kendall, F.E; A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and determination of its specificity. J. Biol. Chem; 1952; 195: 357-366.

2- Agius, L; Chowdhury, M.H. and Alberti, K.G; Regulation of ketogenesis, gluconeogenesis and the mitochondrial redox state by dexamethasone in hepatocyte monolayer cultures. Biochem. J; 1986; 239: 593-601.

3- Bassett, J.M; The influence of cortisol on food intake and glucose metabolism in sheep. J. Endocrinol; 1963; 26: 539-553.

4- Burtis, C.A; and Ashwood, E.R; Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed., W.B. Saunders Com, Philadelphia. 1994; pp: 735-888.

5- Chen, X.; Iqbal, N. and Boden, G; The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. J. Clin. Invest; 1999; 103: 365-372.

6- Delaunay, F; Khan, A; Cintra, A; Davani, B; Ling, Z.C; Andersson, A; Ostenson, C.G; Gustafsson, J; Efendic, S. and Okret, S; Pancreatic β cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. J. Clin. Invest; 1997;

www.SID.ir

Archive of SID

100: 2094-2098.

7- Friedewald, W.T; Levy, R.I. and Fredrickson, D.S; Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem; 1972; 18: 499-502.

8- Gosh, P. and Hales, C.N; Interrelationship of plasma free fatty acids and blood beta-hydroxybutyrate concentration in coronary artery disease. Atherosclerosis III; 1974; 529-531.

9- Horner, H.C; Munck, A. and Lienhard, G.E; Dexamethasone causes translocation of glucose transporters from the plasma membrane to an intracellular site in human fibroblasts. J. Biol. Chem; 1978; 262: 17696-17702.

10- Jansen, H; Van Tol, A. and Auwerx, J; Opposite regulation of hepatic lipase and lecithin: cholesterol acyltransferase by glucocorticoids in rats. Biochim. Biophys. Acta; 1992; 1128: 181-185.

11- Kronfeld, D.S. and Hartmann, P.E; Glucose redistribution in lactating cows given dexamethasone. J. Dairy Sci; 1973; 56: 903-908.

12- Letteron, P; Brahimi-Bourouina, N; Robin, MA; Moreau, A; Feldmann, G. and Pessayre, D; Glucocorticoids inhibit mitochondrial matrix acyl-CoA dehydrogenases and fatty acid beta-oxidation. Am. J. Physiol; 1997; 272: 1141-1150.

13- Lewis, G.F; Uffelman, K.D; Szeto, L.W; Weller, B. and Steiner, G; Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. J. Clin. Invest; 1995; 95: 158-166.

14- Lingaiah, H.B; Thamaraiselvan, R. and Periyasamy, B.M; Dexamethasone induced alterations in lipid peroxidation, antioxidants, membrane bound ATPase in wistar albino rats. Int. J. Pharm. Pharm. Sci; 2012; 4: 497-499.

15- Macfarlane, D.P; Forbes, S. and Walker, B.R; Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. J. Endocrinol; 2008; 197: 189-204.

16- Mayes, P.A. and Bender, D.A; Gluconeogenesis and control of blood glucose. pp. 153-162, In: Murray, R.K; Granner, D.K; Mayes, P.A. and Rodwell, V.W; (eds.) Harper's Illustrated Biochmistry. New Delhi, India: McGraw Hill. 2003.

17- McGowan, M.W; Artiss, J.D;

www.SID.ir

Archive of SID

Strandbergh, D.R. and Zak, B; A peroxidasecoupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin. Chem; 1983; 29: 538-542.

18- Philippe, J; Giordano, E; Gjinovci, A. and Meda, P; Cyclic adenosine monophosphate prevents the glucocorticoid-mediated inhibition of insulin gene expression in rodent islet cells. J. Clin. Invest; 1992; 90: 2228-2233.

19- Plumb, D.C; Plumb's Veterinary Drug Handbook. 6th ed. Iowa: Blackwell Publishing. 2008.

20- Radostits, O.M; Gay, C.C; Hinchcliff, K.W. and Constable, P.D; Veterinary Medicine: A Text Book of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats. 10th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders, Edinburgh et al. 2007; pp: 53-60.

21- Sathya, A; Prabhakar, S. and Ghuman, S.P.S; Effect of dexamethasone administration on cortisol concentration and biochemical profile in buffaloes suffering from dystocia. Anim. Reprod; 2005; 2: 233-239.

22- Schneiter, P. and Tappy, L; Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. Am. J. Physiol; 1998; 275: E806-E813.

23- Sholter, D.E. and Armstrong, P.W; Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. Can. J. Cardiol; 2000; 16: 505-511.

24- Staels, B; Van Tol, A. and Chan, L; Variable effects of different corticosteroids on plasma lipids, apolipoproteins, and hepatic apolipoprotein mRNA levels in rats. Arterioscler. Thromb; 1991; 11: 760-769.

25- Towns, R; Menon, K.M.J; Brabec, R.K; Silverstein, A.M; Cohen, J.M; Bowen, J.M. and Keyes, P.L; Glucocorticoids stimulate the accumulation of lipids in the rat corpus luteum. Biol. Reprod; 1999; 61: 416-421.

26- Vegiopoulos, A. and Herzig, S; Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Mol. Cell. Endocrinol; 2007; 275: 43-61.

27- Welt, I.D; Stetten, D; Ingle, D.J. and Morley, E.H; Effect of cortisol upon rates of glucose production and oxidation in the rat. J. Biol. Chem; 1952; 197: 57.

28- Seifi, H.A; LeBlanc, S.J; Vernooyl E; Lesliel E and Duffiled, T.F; Effect of isoflupredone acetate with or without insulin on energy metabolism, reproduction, milk

www.SID.ir

Archive of SID

production, and health in dairy cows in early lactation. J. Dairy Sci; 2007; 90: 4181-4191.

29- Jorritsma, R; Thanasak, J; Houweling, M; Noordhuizen, J.P and Müller, K.E; Effects of a single dose of dexamethasone-21-isonicotinate on the metabolism of heifers in early lactation. Vet. Rec; 2004; 155: 521-523.

30- Sami, M; Mohri, M and Seifi, H.A; Effects of dexamethasone and insulin alone or in combination on energy and protein metabolism indicators and milk production in dairy cows in early lactation - a randomized controlled trial. PLoS One; 2015; 10: 1-13.

www.SID.ir

Archive of SID

Vol.11 / No.1
Spring-Summer 2017

Alterations of metabolic profile of Holstein dairy calves following the intramuscular administration of dexamethasone and isoflupredone

Chalmeh, A.[1]*; Pourjafar, M.[2]; Nazifi, S.[2]; Zarei, M.R.[3]

1. Assistant Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz- Iran.
2. Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz- Iran.
3. Undergraduate Student of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz- iran.

Recieved: 18 January 2016 ***Accepted:*** 22 June 2016

Summary

Glucocorticoids have been used in large animal medicine for treating several disorders. But besides their therapeutic advantages, they have different side effects. Metabolic disturbances may be considered important following the administration of glucocorticoids because of their disadvantage in large animal medicine. Ten clinically healthy Holstein calves (6-8 months old) were assigned into 2 equal groups. Dexamethasone and isoflupredone were administered in each group separately at 1 mg/kg, on two consecutive days. Blood samples were taken at days 0 (1st drug administration), 1 (2nd drug administration), 2, 3, 5 and 7, from all studied animals. Glucose, β-hydroxybutyric acid, non-esterified fatty acid, cholesterol, triglyceride and high, low and very low density lipoprotein concentrations were detected in separated sera. All studied metabolic biomarkers significantly increased after both drugs administrations ($P<0.05$). The concentrations of circulating metabolic biomarkers in isoflupredone treated group were significantly higher than the other one ($P<0.05$). Dexamethasone and isoflupredone can interfere with metabolic pathways by several mechanisms in Holstein calves. The data presented here can aid veterinarians to make better decision on using the glucocrticoids in large animal medicine.

Keywords*:* Metabolic disturbance, Glucocorticoids, Holstein calves.

* Corresponding Author E-mail: achalmeh81@gmail.com

www.SID.ir