

## اثر درمان طولانی مدت با کارنوزین بر میزان گلوکز و چربی های سرم و فشار خون در مدل تجربی هیپرلیپیدمی در موش سوری

نویسندگان: فرامرز فلاحی<sup>۱</sup>، مهرداد روغنی<sup>۲\*</sup>، زهرا احمدی<sup>۳</sup>

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

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

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

Email: mehjour@yahoo.com

\* نویسنده مسئول: مهرداد روغنی

### چکیده

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

مواد و روش ها: موش های سوری به پنج گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با دوز بالای کارنوزین (۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، هیپرلیپیدمیک و دو گروه هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با کارنوزین (۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. تیمار با کارنوزین پس از گذشت هشت هفته از شروع مصرف غذای پرچرب به مدت چهار هفته انجام شد.

نتایج: کارنوزین موجب کاهش معنی دار گلوکز سرم نشد، سطح کلسترول توتال و تری گلیسیرید سرم در موش های هیپرلیپیدمیک به طور معنی دار افزایش یافت ( $p < 0.05-0.01$ ) و کارنوزین در دوز بالا موجب کاهش معنی دار آنها شد ( $p < 0.05$ ) و از نظر کلسترول HDL سرم نیز درمان با کارنوزین، تغییر معنی دار به وجود نیاورد. برخلاف، افزایش معنی دار سطح کلسترول LDL در موش های هیپرلیپیدمیک مشاهده شد ( $p < 0.05$ ) و درمان با کارنوزین در دوز بالا موجب کاهش معنی دار آن شد ( $p < 0.05$ ); به علاوه، موش های هیپرلیپیدمیک افزایش معنی دار فشار خون سیستولی را نشان دادند ( $p < 0.05$ ) و درمان با کارنوزین موجب کاهش معنی دار آن نشد.

نتیجه گیری: تجویز کارنوزین به موش های هیپرلیپیدمیک فاقد اثر محسوس بر گلوکز سرم و فشار خون سیستولی بود و موجب کاهش معنی دار در سطح کلسترول توتال، تری گلیسیرید و کلسترول LDL سرم شد.

واژگان کلیدی: کارنوزین، هیپرلیپیدمی، دیس لیپیدمی، گلوکز سرم، فشار خون شریانی

دریافت: ۹۱/۶/۱۳

آخرین اصلاح ها: ۹۱/۹/۵

پذیرش: ۹۱/۱۰/۳

## مقدمه

هیپرلیپیدمی به افزایش خونی سطح لیپیدها و لیوپروتئین‌ها اطلاق می‌شود. هیپرلیپیدمی شایع‌ترین شکل دیس‌لیپیدمی محسوب می‌شود (۱). لیپیدها در خون، داخل ذرات لیوپروتئینی حمل می‌شوند. دانسیته لیوپروتئین‌ها و نوع محتویات آپوپروتئین‌ها، تأثیر آن را بر متابولیسم مشخص می‌کند (۲). هیپرلیپیدمی به دو زیرگروه اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود؛ هیپرلیپیدمی اولیه اغلب، ناشی از علل ژنتیکی است، درحالی‌که هیپرلیپیدمی ثانویه، ناشی از علل زمینه‌ای از جمله دیابت است. اختلال‌های متابولیسم لیپیدها و لیوپروتئین‌ها در جامعه بسیار شایع است و به‌عنوان ریسک‌فاکتوری قابل‌تعدیل برای بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته می‌شوند؛ علاوه بر این، چندین شکل هیپرلیپیدمی وجود دارند که می‌توانند به پانکراتیت حاد منجر شوند (۳ تا ۸)، همچنین، هیپرلیپیدمی در جامعه انسانی، طی درازمدت با تغییر دادن فیزیولوژی سیستم عروقی و افزایش دادن شدت آترواسکلروز، موجب افزایش فشار خون شریانی می‌شود (۹ و ۱۰). اقدام اولیه برای درمان و کنترل هیپرلیپیدمی به‌ویژه نوع ثانویه آن، تعدیل رژیم غذایی و کاهش مصرف چربی و کربوهیدرات است (۱۱ تا ۱۳). از نظر بالینی، بسیاری از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی در نهایت به تجویز استاتین‌ها نیازی‌یابند تا ریسک بیماری قلبی-عروقی در آنها کاهش یابد. از فیبرات‌ها نیز در صورت بالابودن تری‌گلیسیرید استفاده می‌شود؛ با وجود این، مصرف این عوامل با عوارض متعدد از جمله بروز اختلال در متابولیسم سلول‌های کبدی، افزایش بارز ریسک میوپاتی و رابدومیولیز همراه است؛ در چند سال اخیر از محصولات طبیعی، نظیر امگا ۳ نیز برای درمان هیپرلیپیدمی استفاده شده‌است هرچند بیشترین اثر آنها در هیپرلیپیدمی شدید گزارش شده‌است (۱۴ تا ۱۹)، نیاز به یافتن ترکیب‌های مؤثر با کم‌ترین عوارض در هیپرلیپیدمی به‌شدت احساس می‌شود (۱۴)؛ در این خصوص، کارنوزین یک پپتید متشکل از بتا‌آلانین و ال‌هیستیدین است که توسط آنزیم کارنوزین سنتتاز در بدن

ساخته می‌شود؛ این ماده در بافت‌های تحریک‌پذیر بدن نظیر سیستم عصبی و عضلانی به‌طور طبیعی یافت می‌شود و به‌عنوان حذف‌کننده رادیکال‌های آزاد و مخرب کربونیل عمل می‌کند. به‌علاوه، اثربخشی آن در جلوگیری از بروز عوارض دیابت قندی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و مهار کردن اکسیداسیون مخرب لیوپروتئین‌های با دانسیته پایین و بهبود دیس‌لیپیدمی در مدل ژنتیکی هیپرلیپیدمی تأیید شده‌است؛ به‌علاوه، کارنوزین دارای فعالیت ضدپیری در سلول‌های حیوانی است. فعالیت بیولوژیک کارنوزین، شامل پاکسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن، جمع‌کننده یون‌های مس و روی و همچنین ضد واکنش گلیکاسیون است. توانایی کارنوزین برای واکنش دادن با آلدئیدهای آسیب‌رسان از جمله مالون دی‌آلدئید می‌تواند اثر حفاظتی کارنوزین را توجیه کند. کارنوزین به‌طور طبیعی به مهار بسیاری از عوارض ناشی از دیابت و پیامدهای زیان‌آور آسیب‌های ایسکمی - ری‌پرفیوژن کمک می‌کند (۲۰ تا ۲۹). با توجه به اینکه مطالعه‌ای درخصوص اثر دراز مدت تجویز کارنوزین بر سطح چربی‌ها و فشار خون سیستمی در مدل تجربی هیپرلیپیدمی انجام نشده است، هدف این بررسی، تعیین اثر کارنوزین بر میزان چربی‌های سرم و فشار خون سیستمی در مدل تجربی هیپرلیپیدمی در موش سوری بود.

## مواد و روش‌ها

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

سیستولی موش‌ها به روش زیر و براساس رفرانس (۳۱) تعیین شد. برای این کار، حیوان به مدت دست کم ۵ دقیقه داخل رستینر قرار گرفت تا درنهایت، حالتی پایدار و آرام برای آن برقرار شود؛ سپس دم حیوان داخل کاف دستگاه اندازه‌گیری فشار خون (Powerlab ساخت شرکت AD-instruments، استرالیا) قرار گرفته، به مدت ۵ دقیقه دیگر زمان اختصاص داده شد تا حیوان با شرایط موجود سازش‌یابد. حال فشار داخل کاف بالارفت تا درنهایت، دیگر هیچ پالسی توسط دستگاه ثبت نشد. با کاهش تدریجی فشار داخل کاف، با مشاهده مجدد پالس‌ها این مقدار فشار را به‌عنوان فشار سیستولی حیوان در نظر گرفتیم؛ این عمل در خصوص هر حیوان دست کم چهار بار با رعایت فاصله زمانی ۵ دقیقه میان اندازه‌گیری‌ها انجام شد و میانگین مقادیر فشار خون به-عنوان فشار خون سیستولی در نظر گرفته شد.

### آنالیز آماری

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

### نتایج

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

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

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

$$\text{LDL کلسترول} = \text{کلسترول توتال} - \text{HDL کلسترول} - \text{تری گلیسیرید} \div 5$$

### اندازه‌گیری فشار خون سیستولی به روش غیر-تهاجمی

در پایان کار (هفته دوازدهم)، میزان فشار خون

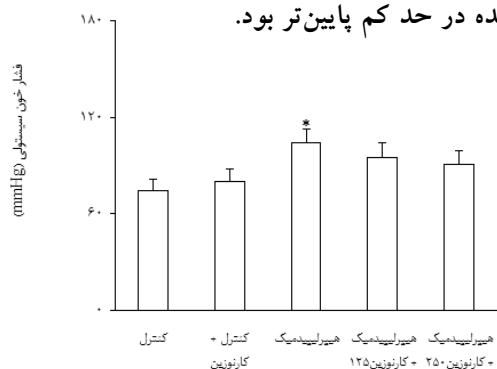
تغییر به حد بارز و معنادار نرسید؛ به علاوه، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین موجب کاهش میزان گلوکز به میزان بیشتر در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک و تیمار شده با دوز پایین کارنوزین شد، ولی این کاهش نیز



در حد معنادار و وابسته به دوز مشاهده نشد.

نمودار ۲. تغییرهای گلوکز سرم در هفته‌های مختلف در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک تیمار شده با کارنوزین (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

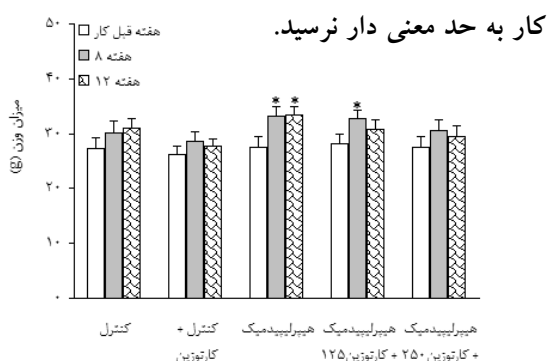
نمودار ۳، میزان فشار خون سیستولی اندازه‌گیری شده به روش غیرتهاجمی را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد؛ در این خصوص، تیمار گروه کنترل با کارنوزین تغییر بارز و معنی‌دار در میزان فشار خون ایجاد نکرد، تیمار موش‌ها با غذای حاوی درصد بالا از چربی موجب افزایش معنی‌دار فشار خون سیستولیک پس از گذشت دوازده هفته شد ( $p < 0.05$ ) و درمان با کارنوزین در خصوص موش‌های هیپرلیپیدمیک نتوانست به‌طور معنی‌دار و وابسته به دوز، میزان فشار خون را کاهش دهد، هرچند میزان این فشار در گروه‌های تیمار شده در حد کم پایین‌تر بود.



\*  $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه کنترل) (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار ۳. تغییرهای فشار خون سیستولی در پایان کار در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک تیمار شده با کارنوزین

گردید. در این خصوص، در هفته هشتم، وزن موش‌ها در همه‌ی گروه‌ها افزایش یافت که این افزایش در گروه کنترل تحت تیمار با کارنوزین و همچنین گروه هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز بالای کارنوزین کمتر بود، در حالی‌که تغذیه با رژیم غذایی حاوی روغن ذرت پس از گذشت ۸ هفته موجب افزایش بارز و معنادار در میزان وزن در گروه‌های هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز پایین کارنوزین در مقایسه با سطح پایه در همان گروه گردید ( $p < 0.05$ ). به علاوه، اندازه‌گیری میزان وزن در هفته ۱۲ نیز نشان داد که تیمار گروه کنترل با کارنوزین موجب افزایش کمتر وزن گردید. یک افزایش وزن در حد بارز و معنادار در گروه هیپرلیپیدمیک در مقایسه با هفته قبل بررسی مشاهده گردید ( $p < 0.05$ ) و در گروه‌های هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز بالا و پایین کارنوزین نیز پس از گذشت ۱۲ هفته میزان افزایش وزن نسبت به هفته قبل

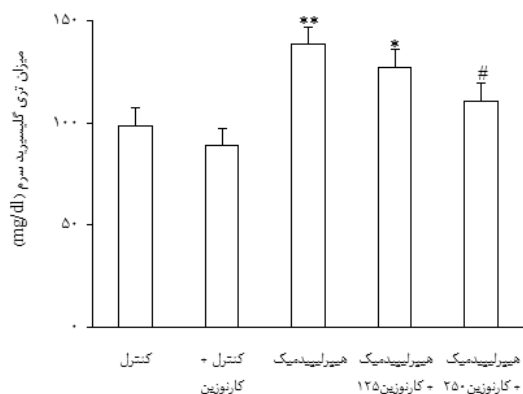


کار به حد معنی‌دار نرسید.

\*  $p < 0.05$  (در مقایسه با سطح پایه در همان گروه) (آزمون مقایسه واریانس‌ها با اندازه‌گیری

مکرر) نمودار ۱. تغییرهای وزن در هفته‌های مختلف در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک تیمار شده با کارنوزین در دو دوز ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نمودار ۲، میزان گلوکز سرم اندازه‌گیری شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد؛ در این خصوص، تیمار گروه کنترل با کارنوزین پس از گذشت دوازده هفته موجب کاهش گلوکز سرم در حد بارز و معناداری در مقایسه با گروه کنترل نشد. در گروه‌های هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با کارنوزین افزایشی در میزان گلوکز سرم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد که این

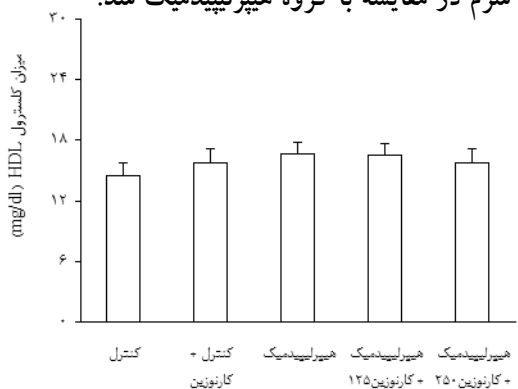
هیپرلیپیدمیک شد ( $p < 0/05$ ).



\* $p < 0/05$ ، \*\* $p < 0/01$  (در مقایسه با گروه کنترل)، #  $p < 0/05$  (در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک) (آزمون مقایسه واریانسها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار ۵. اثر تجویز کارنوزین به مدت چهار هفته بر میزان تری گلیسرید سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک

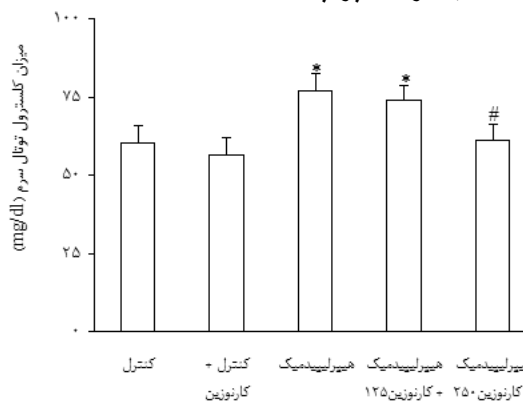
نمودار ۶. میزان HDL اندازه‌گیری شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد؛ در این خصوص، در گروه‌های کنترل تحت تیمار با کارنوزین، هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با کارنوزین، تغییری بارز و معنادار در میزان HDL سرم پس از گذشت دوازده هفته در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد هرچند تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین موجب کاهش مختصر و غیرمعنی دار میزان HDL سرم در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک شد.



نمودار ۶. اثر تجویز کارنوزین به مدت چهار هفته بر میزان کلسترول HDL سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمی (آزمون مقایسه واریانسها و آزمون متعاقب توکی)

نمودار ۷. میزان LDL سرم اندازه‌گیری شده را در

نمودار ۴. میزان کلسترول توتال اندازه‌گیری شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد؛ در این خصوص، تیمار گروه کنترل با کارنوزین موجب کاهش بارز و معنادار میزان کلسترول توتال در مقایسه با گروه کنترل پس از گذشت دوازده هفته نشد؛ در دو گروه هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز پایین کارنوزین نیز افزایشی بارز و معنادار در میزان کلسترول توتال در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ( $p < 0/05$ )؛ به‌علاوه، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنادار و وابسته به دوز در میزان کلسترول توتال در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک شد ( $p < 0/05$ ).



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

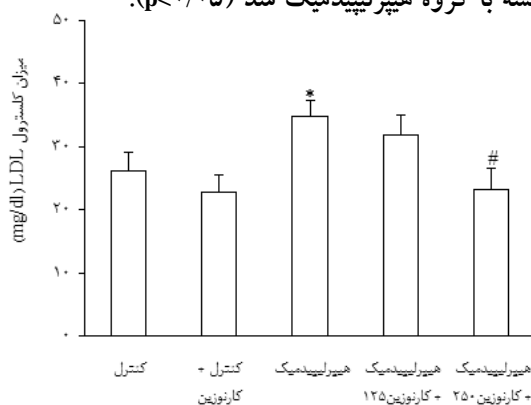
نمودار ۴. اثر تجویز کارنوزین به مدت چهار هفته بر میزان کلسترول توتال سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک

نمودار ۵. میزان تری گلیسرید سرم اندازه‌گیری شده را در پایان کار در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد؛ طبق این نمودار در گروه کنترل تحت تیمار با کارنوزین پس از گذشت دوازده هفته، تغییری بارز و معنادار در میزان تری گلیسرید سرم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. در گروه‌های هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت تیمار با دوز پایین کارنوزین در مقایسه با گروه کنترل، افزایشی معنادار و قابل توجه در میزان تری گلیسرید سرم به‌ویژه در گروه هیپرلیپیدمیک تیمار نشده مشاهده شد ( $p < 0/05 - 0/01$ )؛ همچنین، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین نیز موجب کاهش معنادار و وابسته به دوز در سطح تری گلیسرید سرم در مقایسه با گروه

نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهد که مصرف غذای پرچرب در درازمدت با افزایش دادن سطح اسیدهای چرب خون، ابتدا موجب شیفت مصرف غذا از مواد قندی (کربوهیدرات‌ها) به سمت لیپیدها (اسیدهای چرب) در بافت‌های اصلی بدن، نظیر بافت چربی و عضلانی می‌شود و نیاز بدن به مصرف کربوهیدرات‌ها در بسیاری از بافت‌ها کاهش می‌یابد که این می‌تواند با گذشت زمان، نتیجه مثبت را در تست تحمل خوراکی گلوکز (عدم تحمل) به دنبال داشته باشد و در نهایت می‌تواند به درجات مختلفی از افزایش سطح گلوکز خون منتهی شود (۴) که این تا حدی در بررسی حاضر نیز به دست آمد. در اینجا به صورت جبرانی، مازاد گلوکز در بافت‌هایی نظیر کبد در راه سنتز چربی‌ها می‌تواند استفاده شود که این با افزایش بیشتر سطح چربی‌های خون از جمله کلسترول و تری گلیسیرید، خود را نشان می‌دهد (۴)؛ همچنین، افزایش جذب روده‌ای چربی‌ها به دنبال مصرف غذای پرچرب، موجب افزایش جذب کبدی آنها (که به فرم ذرات لیپوپروتئینی هستند) شده، تشدید مسیرهای سنتز چربی‌ها در این بافت می‌تواند به وخیم تر شدن وضع چربی‌های خون از جمله افزایش بیشتر کلسترول، تری گلیسیرید و کلسترول LDL منجر شود (۵) که این به احتمال، در این تحقیق نیز رخ داده است؛ به علاوه، بالا رفتن سطح چربی‌های خون به ویژه کلسترول LDL از جمله عوامل مستعدکننده برای ایجاد و توسعه تغییرهای آترواسکلروتیک در دیواره نواحی شریانی است که با گذشت زمان، خود را به صورت افزایش فشار خون شریانی نشان می‌دهد که این به دست کم گذشت دو تا سه ماه در مدل‌های تجربی هیپرلیپیدمی نیاز دارد (۴) و به احتمال، افزایش فشار خون شریانی در بررسی حاضر نیز می‌تواند تا حدی بدین سبب باشد.

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

پایان کار در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. طبق نمودار، تیمار گروه کنترل با کارنوزین، موجب کاهش مختصر میزان LDL سرم پس از گذشت دوازده هفته شد ولی این تغییر به حد بارز و معنادار نرسید؛ در دو گروه هیپرلیپیدمیک و هیپرلیپیدمیک تحت درمان با دوز پایین کارنوزین نیز، افزایشی در میزان LDL سرم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد که این افزایش فقط در گروه هیپرلیپیدمیک به صورت بارز و معنادار بود ( $p < 0.05$ )؛ به علاوه، تیمار گروه هیپرلیپیدمیک با دوز بالای کارنوزین به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب کاهش معنادار و وابسته به دوز در سطح LDL سرم در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک شد ( $p < 0.05$ ).



\* $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه کنترل)، #  $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک) (آزمون مقایسه واریانس‌ها و آزمون متعاقب توکی)

#### نمودار ۷. اثر تجویز کارنوزین به مدت چهار هفته بر میزان کلسترول LDL سرم در موش‌های سوری کنترل و هیپرلیپیدمیک

#### بحث

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

در این خصوص، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند به واکنش‌های زنجیره‌ای و رادیکالی از طریق کاهش رادیکال پراکسید خاتمه دهند و موجب پاکسازی رادیکال‌های آزاد شوند (۲۰ و ۲۵)؛ به علاوه، ترکیب‌های با خاصیت آنتی‌اکسیدانت می‌توانند موجب افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در محل بافت چربی شوند که این در جهت کاهش برخی چربی‌های خون می‌تواند عمل کند (۲۰). در این بررسی، در گروه کنترل دریافت-کننده کارنوزین افزایش وزن کمتری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد که یک دلیل آن می‌تواند استرس وارد شده به حیوان ناشی از تزریق دارو و شاید هم اثر مستقیم خود کارنوزین باشد.

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

### نتیجه‌گیری

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

### تقدیر و تشکر

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

و کلسترول LDL سرم شد. مطالعات در ژرمینه اثر کارنوزین ژ روی چربی‌های خون بسیار محدود است (۲۱)؛ با وجود این، شواهد پیشین نشان می‌دهند که تجویز کارنوزین می‌تواند موجب کاهش برخی شاخص‌های خون از جمله سطح سرمی کلسترول توتال و تری‌گلیسیرید شود (۲۱) که این با یافته‌های ما در این بررسی مطابقت دارد. تنها تفاوت مشاهده‌شده در این بررسی در خصوص غلظت کلسترول HDL است که با توجه به فقدان مطالعات مشابه در زمینه تأثیر کارنوزین، امکان مقایسه دقیق نتایج وجود ندارد. اگرچه سطح سرمی کلسترول HDL به‌طور معکوس با بیماری‌های قلبی عروقی همراهی دارد (۸ و ۹)، اما در این مطالعه و معدودی از مطالعات مشابه، به‌رغم کاهش معنی‌دار و بسیار سودمند کلسترول توتال، کلسترول LDL و تری‌گلیسیرید، کاهش میزان HDL نیز مشاهده شد؛ ضمن اینکه ممکن است این کاهش به دلیل مهار سنتز آپولیپوپروتئین A-1 باشد (۸)؛ با وجود این، احتمال کاهش اندازه ذرات کلسترول HDL توسط کارنوزین نیز وجود دارد و برای مطالعات آتی توصیه می‌شود در این زمینه، بررسی‌های بیشتر انجام پذیرد؛ به علاوه، این احتمال وجود دارد که کارنوزین، مانع جذب گوارشی کلسترول و کاهش بازجذب کلسترول صفراوی شده باشد (۲۳) و در نتیجه، کاهش سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول LDL را به دنبال داشته باشد؛ همچنین شواهد موجود نشان می‌دهند اثر هیپولیپیدمیک کارنوزین می‌تواند از طریق افزایش گیرنده‌های کلسترول LDL در بافت کبد و همچنین اتصال به آپولیپوپروتئین B و در نتیجه، افزایش توانایی کبد برای حذف کلسترول LDL از خون اعمال شده باشد (۲۳)؛ همچنین ترکیب‌هایی نظیر کارنوزین می‌توانند سطح اسیدهای چرب غیراشباع با چند باند دوگانه را در خون کاهش دهند که این خود، سطح سرمی کلسترول توتال و تری‌گلیسیرید را کاهش خواهد داد (۲۳)؛ بخش دیگر آثار سودمند کارنوزین بر سطح چربی‌ها در موش‌های هیپرلیپیدمیک در این بررسی را می‌توان به خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داد (۲۰)؛

## منابع

- Sharma M. Combination therapy for dyslipidemia. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26(5):420-3.
- Mashimo Y., Teramoto T. Principles pharmacotherapy for dyslipidemia associated with metabolic syndrome. *Nihon Rinsho*. 2011;69:601-6.
- Kopin L, Lowenstein C. In the clinic: Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2010; 153(3): ITC21.
- Paraskevas KI, Karatzas G, Pantopoulou A, Iliopoulos DG, Perrea D. Targeting dyslipidemia in the metabolic syndrome: an update. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8: 450-63.
- Raal FJ. Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 83-88.
- Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 485-93.
- Chanoine P, Spector ND. Hyperlipidemia, eating disorders, and smoking cessation. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 734-9.
- Jain KS, Kathiravan MK, Somani RS, Shishoo CJ. The biology and chemistry of hyperlipidemia. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 4674-99.
- Fonseca VA. The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2005; 7: 61-72.
- Nobukuni Y, Higashikawa F, Miyagawa K, Eboshida A. Hyperlipidemia: complex pathophysiology caused by multiple genetic and environmental factors--in considering the approaches to preventive medicine. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2005; 60: 426-41.
- Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care*. 2005; 32: 1027-55.
- Seishima M. Guideline for hyperlipidemia. *Rinsho Byori* 2003; 51: 576-80.
- Kanani PM, Sperling MA. Hyperlipidemia in adolescents. *Adolesc Med* 2002; 13: 37-52.
- Farnier M. Safety review of combination drugs for hyperlipidemia. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 363-71.
- Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Moradi L, Mehri A, Larijani B, Abdollahi M. The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2935-47.
- Reindl EK, Wright BM, Wargo KA. Alternate-day statin therapy for the treatment of hyperlipidemia. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1459-70.
- Paras C, Hussain MM, Rosenson RS. Emerging drugs for hyperlipidemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15: 433-51.
- Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2445-61.
- Henley E, Chang L, Hollander S. Treatment of hyperlipidemia. *J Fam Pract* 2002; 51: 370-6.
- Boldyrev AA, Stvolinsky SL, Fedorova TN, Suslina ZA. Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector from molecular mechanisms to clinical trials. *Rejuvenation Res* 2010; 13: 156-8.
- Hipkiss AR. Carnosine and its possible roles in nutrition and health. *Adv Food Nutr Res* 2009; 57: 87-154.
- Boldyrev AA, Stvolinskii SL, Fedorova TN. Carnosine: endogenous physiological corrector of antioxidative system activity. *Usp Fiziol Nauk* 2007; 38: 57-71.
- Zieba R. Carnosine--biological activity and perspectives in pharmacotherapy. *Wiad Lek* 2007; 60: 73-9.
- Volkov OV. Biological role of carnosine and its use in ophthalmology (mini-review). *Biomed Khim* 2005; 51: 481-4.
- Guiotto A, Calderan A, Ruzza P, Borin G. Carnosine and carnosine-related antioxidants: a review. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2293-315.
- Reddy VP, Garrett MR, Perry G, Smith MA. Carnosine: a versatile antioxidant and antiglycating agent. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005; 18: 12.
- Ozdogan K, Taskin E, Dursun N. Protective effect of carnosine on adriamycin-induced oxidative heart damage in rats. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011; 11: 3-10.
- Aydogan S, Yapislar H, Artis S, Aydogan B. Impaired erythrocytes deformability in H(2)O(2)-induced oxidative stress: protective effect of L-carnosine. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39: 93-8.
- Kurata H, Fujii T, Tsutsui H, Katayama T, Ohkita M, Takaoka M, et al. Renoprotective effects of l-carnosine on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 640-7.
- Peters V, Schmitt CP, Zschocke J, Gross ML, Brismar K, Forsberg E. Carnosine treatment largely prevents alterations of renal carnosine metabolism in diabetic mice. *Amino Acids* 2012; 42(6):2411-6.
- Duchemin S, Belanger E, Wu R, Ferland G, Girouard H. Chronic perfusion of angiotensin II causes cognitive dysfunctions and anxiety in mice. *Physiol Behav* 2012; 12: 330-7.



**Daneshvar**

Medicine

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

Received: 2012/9/2

Last revised:2012/11/25

Accepted:2012/12/23

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

**Faramarz Fallahi<sup>1</sup>, Mehrdad Roghani<sup>2\*</sup>, Zahra Ahmadi<sup>3</sup>**

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

**Email:** mehjour@yahoo.com

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

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

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

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

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