

تأثیر ضدهیپر گلیسمی و آنتی هیپر لیپیدمی تجویز دراز مدت نارینجین در موش صرحایی دیابتی

*دکتر مهرداد روغنی (Ph D)^۱ - دکتر توراندخت بلوچ نژاد مجرد (Ph D)^۲

*نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی

پست الکترونیک: mehjour@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۱۱/۶ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱/۳۱

چکیده

مقدمه: کاهش میزان گلوکز و لیپیدهای سرم در بیماران دیابتی با استفاده از گیاهان دارویی و مواد مؤثره مشتق از آنها اهمیت زیادی دارد. نارینجین از گروه فلاونوئیدها خواص محافظت کننده دارد که به مقدار زیاد در میوه مرکبات یافت می شود.

هدف: تأثیر تجویز دراز مدت فلاونوئید نارینجین بر میزان گلوکز و لیپیدهای سرم در موش صرحایی دیابتی.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی موش های صرحایی نر (n=40) به طور تصادفی به پنج گروه کنترل، کنترل تحت درمان با نارینجین، دیابتی، دیابتی تحت درمان با نارینجین یا گلیبن کلامید (کنترل مثبت) تقسیم شدند. برای دیابتی کردن موش ها 60 mg/kg استرپتوزوتوسین تک دوز داخل صفاقی و 10 mg/kg نارینجین داخل صفاقی یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین به مدت 6 هفته تجویز شد. میزان گلوکز، تری گلیسیرید، کلسترول تام، کلسترول - HDL و LDL سرم پیش از بررسی و در هفته های 3 و 6 پس از بررسی اندازه گیری شد.

نتایج: در گروه دیابتی درمان شده با نارینجین میزان گلوکز سرم در هفته های 3 و 6 به طور معنی دار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود (p<0/01). به علاوه، میزان کلسترول تام در گروه دیابتی زیر درمان در همین هفته ها در مقایسه با گروه درمان نشده کاهش معنی دار نشان نداد. از نظر تری گلیسیرید سرم نیز در گروه دیابتی درمان شده در مقایسه با درمان نشده کاهش معنی دار بدست نیامد (p<0/05). از طرف دیگر، درمان موش های دیابتی با نارینجین در هفته ششم موجب افزایش معنی دار کلسترول HDL و کاهش معنی دار میزان کلسترول LDL سرم شد.

نتیجه گیری: تجویز دراز مدت نارینجین در مدل تجربی دیابت قندی اثر آنتی هیپر گلیسمی داشته و موجب تغییر سودمند و معنی دار فقط در تری گلیسیرید سرم می شود. ضمناً، در این تغییرها اثر وابسته به زمان در حد معنی دار بدست نیامد.

کلید واژه ها: تری گلیسریدها/ دیابت شیرین/ کلسترول/ کلسترول اچ دی ال/ کلسترول ال دی ال/ گلوکز/ نارینجین

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره نوزدهم شماره ۷۴، صفحات: ۸-۱

مقدمه

کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با عوارض متابولیک حاد و مزمن همراه است (۳). هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر دیابت قندی تجویز انسولین و داروهای کاهنده قندخون است، ولی این ترکیبها عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخیره و تحلیل بافت چربی در محل تزریق داشته و می تواند سبب بروز شوک هیپوگلیسمی بشود و البته در درازمدت بر روند ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیر ندارند. با افزایش دانش بشر در مورد هتروژنیسیته این بیماری، نیاز برای

از نظر بالینی، دیابت قندی یکی از مهم ترین عوامل خطر در اختلالهایی نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری های قلبی عروقی محسوب می شود که بر اساس پیش بینی، شیوع آن در آینده در جامعه انسانی افزایش خواهد یافت (۱). شیوع بیماری صرف نظر از نوع آن در ایران در آینده در حدود ۷/۷٪ خواهد بود و پیش بینی می شود بر اساس الگوی سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۲۵ میلادی، در حدود ۵/۲ میلیون نفر در ایران مبتلا به دیابت آشکار یا مستعد ابتلای به آن باشند (۲). کمبود یا

اسیدهای چرب در بافت کبد عمل می‌کند (۷). همچنین، در مطالعه وو و همکاران (۲۰۰۹) نشان داده شد که گنجاندن برخی فلاونوئیدها نظیر نارینجین در لیپو- پروتئین‌ها با دانسیته پایین موجب تعدیل اکسیداسیون LDL و کاهش گلیکولیزه مواد هدف در محیط آزمایشگاه می‌شود که می‌تواند در درمان برخی از عوارض بیماری‌های متابولیک نظیر دیابت قندی و هیپرلیپیدمی کاربرد داشته باشد (۸). در مطالعه اورتیز و همکاران (۲۰۰۸) هم مشخص شد که نارینجین در موش‌های سالم و موش‌های مبتلا به دیابت نوع II اثر ضد دیابتی دارد (۹). در مطالعه غنیم و همکاران (۲۰۰۷) هم نشان داده شد که مصرف آب پرتقال سرشار از نارینجین به‌طور مؤثر موجب کاهش تولید رادیکال‌های اکسیژن شده که در جهت کاهش آسیب بافتی عمل می‌کند (۱۰). مطالعه سوچز و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که عصاره برخی گیاهان سرشار از فلاونوئیدها نظیر نارینجین می‌تواند اثر هیپوگلیسمی، گشادکننده عروقی و محافظت‌کنندگی کبد داشته‌باشد (۱۱). بنابراین، با توجه به اهمیت کاهش تغییر متابولیک ناشی از دیابت و جلوگیری از عوارض ناتوان‌کننده بیماری (۱)، تأثیر تجویز دراز مدت نارینجین بر میزان گلوکز، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول LDL و HDL در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۴۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۳۰-۲۰۰ گرم در دمای ۲۳-۲۱ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها در مدت بررسی آزادانه به آب لوله کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) دسترسی داشتند. در ضمن، بررسی بر اساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه شده انستیتو ملی بهداشت آمریکا (NIH) برای

یافتن ترکیب‌های مؤثر بر درمان دیابت با داشتن عوارض جانبی کمتر احساس می‌شود (۴). به‌علاوه، در افراد دچار دیابت قندی چند نوع دیس‌لیپیدمی دیده می‌شود. به علت خطر قلبی- عروقی ناشی از هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی، اختلال لیپیدها را باید به عنوان بخشی از درمان جامع دیابت، به سرعت تشخیص داده و درمان کرد. شایع‌ترین الگوی دیس‌لیپیدمی، افزایش تری‌گلیسریدها و کاهش کلسترول HDL است (۱).

در سال‌های اخیر توجه بسیاری از محققان به گیاهان دارویی و مواد مؤثر استخراج شده از آنها معطوف شده‌است. از جمله این مواد، پلی‌فنل‌ها هستند که در گیاهان، میوه‌ها و سبزی‌ها، روغن‌زیتون و برگ‌چای یافت می‌شوند. فلاونوئیدها بزرگترین گروه پلی‌فنل‌ها هستند و تاکنون بیش از ۲۰۰۰ نوع فلاونوئید خاص شناسایی شده‌است. فلاونوئیدها بر اساس ساختار مولکولی‌شان دسته‌های متنوعی از مواد از جمله فلاونوئید نارینجین را در بر می‌گیرند (۵). نشان داده شده که مصرف غذاها یا ترکیب‌های غنی از پلی‌فنل‌ها قادر است میزان سرمی آنتی‌اکسیدان‌ها را در خون افزایش دهد (۵). در همین راستا مصرف ترکیبات پلی‌فنلی، آثار مفید بارزی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو دارند. در پژوهش‌های سال‌های اخیر، توجه خاصی به جنبه‌های بالقوه درمانی و پیشگیری‌کننده این ترکیب‌ها در بیماری‌های مختلف از جمله انواع سرطان‌ها، بیماری‌های قلبی- عروقی، بیماری‌های التهابی و متابولیک شامل دیابت قندی و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مبذول شده‌است (۵). به‌علاوه، بررسی‌های اپیدمیولوژی حاکی از آن است که تغییر عادت‌های غذایی و مصرف آنتی‌اکسیدان‌های غذایی قادر است از شیوع بیماری‌های متابولیک بکاهد (۶). مطالعه مول ویل هیل و همکاران بر نارینجین (۲۰۰۹) نشان داد که تجویز آن از بروز دیس‌لیپیدمی، افزایش تولید آپو B و نیز انسولین در مدل تجربی مقاومت به انسولین جلوگیری کرده و در جهت افزایش اکسیداسیون

نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و راه کارهای عملی موجود در داخل کشور انجام شد.

در این بررسی از آن دسته موش های صحرایی نر و سالمی استفاده شد که در شرایط طبیعی، بدون برقراری روزه داری، میزان گلوکز سرم آنها کمتر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر بود. برای خون گیری از شبکه رتر و اوربیتال و لوله موئینه استفاده شد. حدود ۱ میلی لیتر خون از هر حیوان گرفته شد. موش ها به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، کنترل تحت درمان با نارینجین، دیابتی، دیابتی تحت درمان با گلی بن کلامید (کنترل مثبت) و درمان با نارینجین تقسیم شدند. درمان با نارینجین به مدت ۶ هفته ادامه یافت. برای دیابتی کردن موش ها، استرپتوزوتوسین (فارماشیا-آپجون)، تک دوز، داخل صفاقی به مقدار ۶۰g/kg حل شده در محلول سالین فیزیولوژی سرد تجویز شد. برای اطمینان از دیابتی شدن حیوانات، یک هفته پس از تزریق، قند ادرار به روش نوار ادراری (شرکت گلوکویاب تهران) کنترل شد و فقط حیوانات دیابتی برای شروع درمان به مرحله بعدی راه یافتند. البته در روزهای بعد از آن علائم بارز دیابت نظیر پر خوری، پرنوشی، دیورز و کاهش وزن در برخی موش ها ظاهر شد. داروی هیپوگلیسمیک گلی بن کلامید به مقدار ۶۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در روز تجویز شد. یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین و تأیید دیابتی شدن حیوان، نارینجین (سیگما، آمریکا) به شکل داخل صفاقی به مقدار ۱۰ mg/kg تجویز شد. دوز نارینجین بر اساس مرجع موجود تعیین شد (۱۰). وزن حیوانات و میزان گلوکز سرم قبل از بررسی و در هفته های ۳ و ۶ پس از بررسی اندازه گیری شد. میزان گلوکز سرم به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران) با استفاده از اسپکتروفتومتر (اسپکترونیک ۲۰، آمریکا) اندازه گیری شد. همچنین، مقدار کلسترول تام، تری گلیسیرید، و کلسترول HDL با کیت (زیست شیمی، تهران) بر اساس دستورالعمل اندازه گیری و مقدار کلسترول

LDL هم با فرمول فریدوالد با فرمول زیر تعیین شد:

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

آنالیز آماری:

تمام نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. پس از تأیید متغیر یک بودن توزیع داده ها، برای مقایسه نتایج هر متغیر در هر یک از گروه ها پیش و پس از بررسی در هفته های مختلف از آزمون آنووا با اندازه گیری مکرر و برای مقایسه گروه ها با هم در هر یک از دوره های زمانی از آزمون آنووا یک طرفه و تست متعاقب توکی استفاده شد. سطح معنی دار، $p < 0.05$ برای تمام آنالیزها در نظر گرفته شد. برنامه آماری Sigma Stat نسخه ۳/۵ برای آنالیز آماری داده ها بکار رفت.

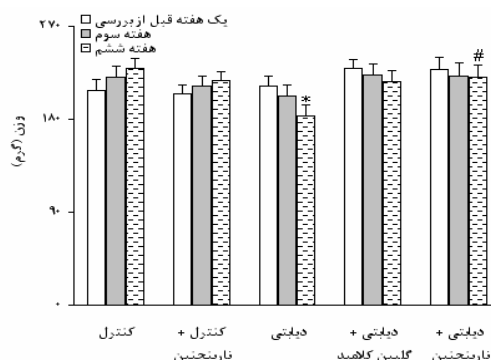
نتایج

وزن حیوانات: یک هفته قبل از بررسی (سطح پایه) از نظر وزن هیچ گونه تفاوت معنی دار بین گروه ها به دست نیامد. در پایان هفته ششم گروه کنترل تحت درمان مشابه گروه کنترل افزایش طبیعی در وزن را نشان داد. گروه دیابتی در هفته ششم کاهش معنی دار در مقایسه با هفته قبل از بررسی ($p < 0.05$) داشت. از طرف دیگر، تفاوت دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با نارینجین در هفته ششم در حد معنی دار بود ($p < 0.05$) و وزن گروه دیابتی تحت درمان با نارینجین در حد مطلوب و از گروه دیابتی درمان نشده بیشتر بود. گروه دیابتی تحت گلی بن کلامید نیز وضع تقریباً مشابه گروه دیابتی تحت درمان با نارینجین داشت (نمودار ۱).

میزان گلوکز سرم: در خصوص میزان گلوکز سرم، در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی دار بین گروه ها یافت نشد ولی در هفته ششم گلوکز سرم در دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با نارینجین در حد معنی دار ($p < 0.01$ تا $p < 0.05$) بیش از گروه کنترل بود، هر چند که همین هفته در گروه دیابتی تحت درمان، میزان گلوکز

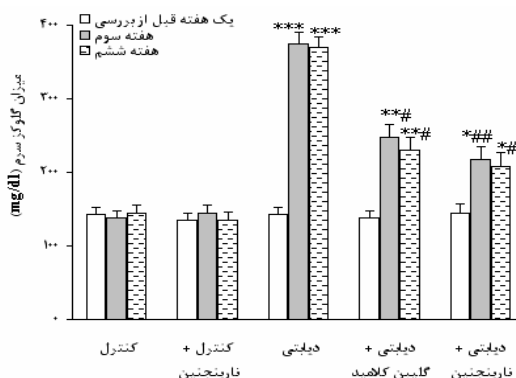
میزان لیپیدهای سرم: در موش‌های دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار میزان کلسترول تام در هفته‌های ۳ و ۶ در مقایسه با هفته قبل از (سطح پایه) وجود آمد ($p < 0.05$) و سطح آن در گروه دیابتی تحت درمان در همین هفته‌ها کمتر بود. از نظر تری‌گلیسیرید سرم، گروه دیابتی درمان نشده افزایش معنی‌دار در مقایسه با هفته قبل از بررسی فقط در هفته ۶ نشان داد و تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با نارینجین در همین هفته در حد معنی‌دار نبود، هر چند سطح تری‌گلیسیرید در گروه دیابتی تحت درمان از گروه دیابتی کمتر بود. از نظر کلسترول HDL نیز در موش‌های دیابتی درمان نشده در هفته‌های ۳ و ۶ در مقایسه با هفته قبل از بررسی کاهش معنی‌دار بود ($p < 0.05$). درمان موش‌های دیابتی با نارینجین تغییر معنی‌داری در این متغیر، در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده ایجاد نکرد هر چند سطح آن از گروه دیابتی بیشتر بود. همچنین، حالت دیابت قندی در هفته‌های ۳ و ۶ نیز موجب افزایش بارز و معنی‌دار میزان کلسترول LDL در مقایسه با هفته قبل از بررسی ($p < 0.01$) و درمان موش‌های دیابتی با نارینجین در هفته‌های ۳ و ۶ نیز موجب کاهش معنی‌دار این متغیر در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده شد (به ترتیب $p < 0.01$ و $p < 0.05$) (نمودار ۳).

سرم به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود ($p < 0.01$). گروه کنترل تحت درمان کاهش معنی‌دار این متغیر را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. در مورد گروه دیابتی تحت درمان با گلی‌بن‌کلازید نیز وضعیت تقریباً مشابه گروه دیابتی تحت درمان با نارینجین و میزان گلوکز سرم آن در همین هفته‌ها از گروه دیابتی درمان نشده کمتر بود (نمودار ۲).

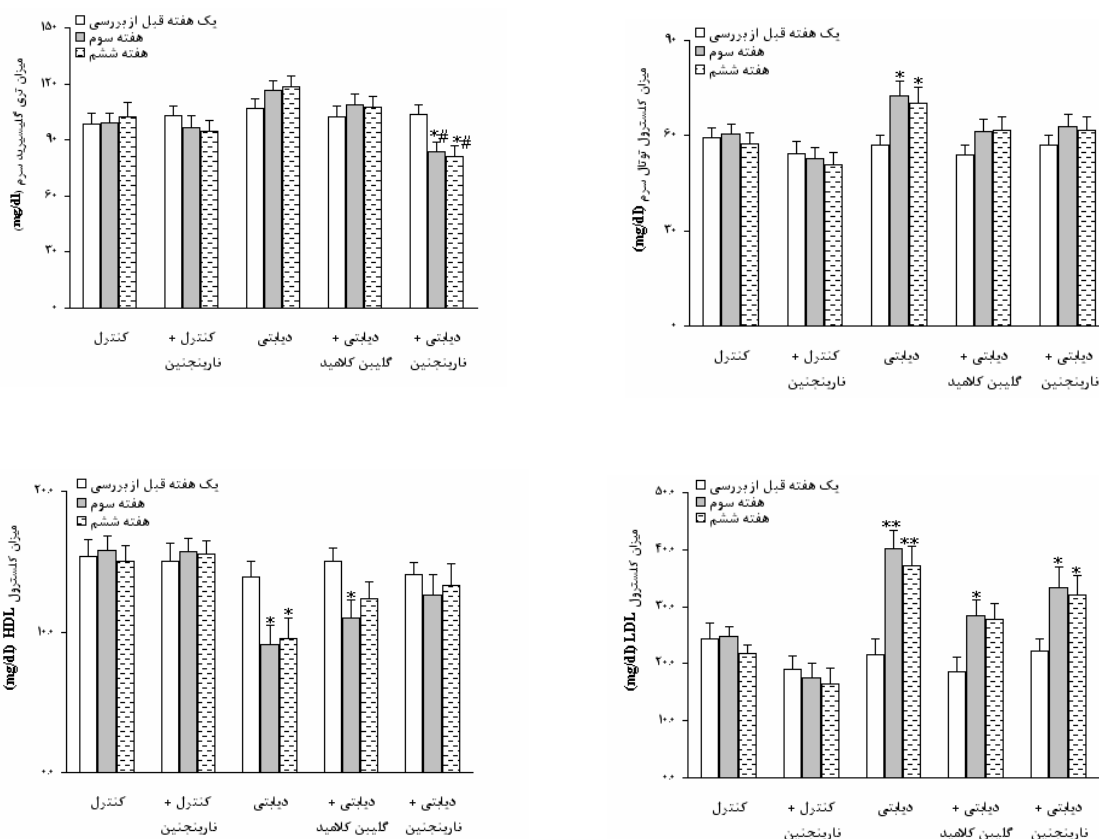


نمودار ۱: اثر تجویز دراز مدت نارینجین به مدت ۶ هفته بر میزان وزن در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی * $p < 0.05$ (در مقایسه با هفته قبل از بررسی)، # $p < 0.05$ (در مقایسه با گروه دیابتی درمان

نشده در همان هفته)



نمودار ۲: اثر تجویز دراز مدت نارینجین به مدت ۶ هفته بر میزان گلوکز سرم در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی * $p < 0.05$ ، ** $p < 0.01$ ، *** $p < 0.001$ (در مقایسه با هفته قبل از بررسی) و # $p < 0.05$ ، ## $p < 0.01$ (در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده در همان هفته)



نمودار ۳: اثر تجویز دراز مدت نارینجین به مدت ۶ هفته بر میزان لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی (در مقایسه با هفته قبل از بررسی) # $p < 0.05$ (در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته) $p < 0.05^*$ ، $p < 0.01^{**}$

بحث و نتیجه‌گیری

متوسط وزن و افزایش بارز قند خون و تغییر نامطلوب میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما همراه است که در این ارتباط برخی بافت‌های بدن بویژه 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 دارند (۱۲ و ۱۳). بعلاوه، افزایش تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین گزارش شده که تا حدودی در بررسی ما نیز بدست آمد (۱۳). از طرف دیگر، در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط آلوکسان یا استرپتوزوتوسین، افزایش گلوکز خون می‌تواند به‌طور غیرمستقیم موجب افزایش کلسترول، تری‌گلیسیرید

در گروه دیابتی تحت درمان با نارینجین در هفته‌های ۳ و ۶ میزان گلوکز سرم به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود. میزان کلسترول تام در گروه دیابتی تحت درمان در همین هفته‌ها در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده کاهش معنی‌دار نشان نداد، از نظر تری‌گلیسیرید سرم نیز در گروه دیابتی تحت درمان در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده کاهش معنی‌دار مشاهده شد، درمان موش‌های دیابتی با نارینجین در هفته ششم افزایش معنی‌دار کلسترول HDL و کاهش معنی‌دار کلسترول LDL سرم را به دنبال نداشت. بر اساس یافته‌های قبلی، دیابت قندی القا شده با استرپتوزوتوسین در موش صحرایی با کاهش کم تا

تحقیق را می‌توان به تأثیر کاهش‌دهندگی استرس اکسیداتیو این ماده نسبت داد(۱۱). در این خصوص فلاونوئیدها نظیر نارینجین می‌توانند موجب افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن و تشدید فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شوند که خود موجب کاهش تولید رادیکال‌های اکسیژن شده و در جهت کاهش آسیب بافتی عمل می‌کند(۱۱). بعلاوه، بدنبال کاهش قندخون می‌تواند کاهش سطح برخی لیپیدها را انتظار داشت که این یافته تا حدودی در پژوهش ما رخ داده است. بخشی از آثار سودمند نارینجین در این تحقیق را می‌توان به تأثیر کاهش‌دهندگی استرس اکسیداتیو این ماده نسبت داد. در این خصوص فلاونوئیدها نظیر نارینجین می‌توانند موجب افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن و تشدید فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شده و موجب کاهش پراکسیداسیون چربی و تغییر مطلوب میزان چربی‌های خون شود(۱۱). به‌علاوه، نشان داده شده که فلاونوئیدها مشابه نارینجین در جهت کاهش فعالیت لیپاز حساس به هورمون در بافت چربی و افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز بافت چربی و تعدیل فعالیت ترانسفرازهای کبدی در جهت کاهش تولید چربی و ترشح آن به داخل خون عمل می‌کنند(۱۰-۸). به‌طور خلاصه، تجویز دراز مدت نارینجین در مدل تجربی دیابت قندی اثر ضدهیپرگلیسمی داشته و موجب تغییر سودمند و معنی‌دار فقط در مورد تری‌گلیسیرید سرم می‌شود. ضمناً، در مورد این تغییر تأثیر وابسته به مدت در حد معنی‌دار بدست نیامد.

LDL و VLDL سرم و کاهش HDL شود(۱۳) که تا حدودی توجیه‌کننده تغییر نامطلوب میزان چربی‌های سرم در موش‌های دیابتی شده در این تحقیق است. در خصوص تأثیر سودمند نارینجین اورتیز و همکاران(۲۰۰۸) نشان داده‌اند که نارینجین در موش‌های سالم و موش‌های دچار دیابت تیپ ۲ آثار ضددیابتی دارد(۱۰). هر چند در تحقیق ما الگوی تجربی تیپ ۱ با تجویز استریتوزوتوسین تک‌دوز ایجاد شد و در این الگو بخش اعظم سلول‌های بتای پانکراس به‌دنبال تزریق دارو عملاً توانائی خود را پس از چندروز از نظر ترشح انسولین از دست می‌دهند ولی بر اساس شواهد موجود نارینجین قادر به اعمال اثر خارج از پانکراس در جهت کاهش قند خون می‌باشد(۱۰). همچنین، نشان داده‌شده که تجویز دراز مدت نارینجین قادر به کاهش مقاومت بافتی به انسولین بوده، نیاز بافت به انسولین را با تشدید فعالیت حامل‌های گلوکز در دو بافت عضلانی و چربی کاهش می‌دهد. بعلاوه، نارینجین با تعدیل فعالیت آنزیم‌های کبدی مسئول متابولیسم کربوهیدرات‌ها از جمله کاهش فعالیت فسفریلاز کبدی و افزایش فعالیت گلوکوکیناز و گلیکوژن سنتتاز در جهت کاهش قند خون عمل می‌کند(۱۰و۸). ضمناً، پژوهش‌های پیشین نشان داده که نارینجین تک‌دوز یا چند دوز قادر به اعمال اثر کاهنده قند خون است که از راه‌های خارج پانکراس از جمله مهار جذب روده‌ای کربوهیدرات‌ها به انجام می‌رسد(۱۰و۱۴). بخش دیگری از آثار سودمند نارینجین در این

منابع

1. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes Mellitus: Complications and Therapeutics. *Med Sci Monit* 2006; 12: 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: 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; 23:68-74.
4. Suji G, Sivakami S. Approaches to the Treatment of Diabetes Mellitus: An Overview. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 635-9.
5. Shapiro K, Gong WC. Natural Products Used For Diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 217-226.

6. Buer CS, Imin N, Djordjevic MA. Flavonoids: New Roles for Old Molecules. *J Integr Plant Biol* 2010; 52: 98-111.
7. Tang H, Dong X, Day RS, Hassan MM, and Li D. Antioxidant Genes, Diabetes and Dietary Antioxidants in Association with Risk of Pancreatic Cancer. *Carcinogenesis* 2010; In Press.
8. Mulvihill EE, Allister EM, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Edwards JY, Markle JM, Hegele RA, Huff MW. Naringenin Prevents Dyslipidemia, Apob Overproduction And Hyperinsulinemia In LDL-Receptor Null Mice With Diet-Induced Insulin Resistance. *Diabetes* 2009; in Press.
9. Wu CH, Lin JA, Hsieh WC, Yen GC. Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Bound Flavonoids Increase The Resistance Of LDL To Oxidation And Glycation Under Pathophysiological Concentrations Of Glucose In Vitro. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 5058-64
10. Ortiz-Andrade RR, Sánchez-Salgado JC, Navarrete-Vázquez G, Webster SP, Binnie M, García-Jiménez S, León-Rivera I, Cigarroa-Vázquez P, Villalobos-Molina R, Estrada-Soto S. Antidiabetic And Toxicological Evaluations Of Naringenin In Normoglycaemic And NIDDM Rat Models And Its Implications On Extra-Pancreatic Glucose Regulation. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1097-104.
11. Ghanim H, Mohanty P, Pathak R, Chaudhuri A, Sia CL, Dandona P. Orange Juice or Fructose Intake Does Not Induce Oxidative and Inflammatory Response. *Diabetes Care* 2007; 30: 1406-11.
12. 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. Terrestriis Caltrop). *Indian J Exp Biol* 2007; 45(9):785-90.
13. Yanardag R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. The Effect Of Chard (Beta Vulgaris L. Var. Cicla) Extract On The Kidney Tissue, Serum Urea, And Creatinine Levels Of Diabetic Rats. *Phytother Res* 2002; 16: 758-761.
14. Sánchez-Salgado JC, Ortiz-Andrade RR, Aguirre-Crespo F, Vergara-Galicia J, León-Rivera I, Montes S, Villalobos-Molina R, Estrada-Soto S. Hypoglycemic, Vasorelaxant and Hepatoprotective Effects Of Cochlospermum Vitifolium (Willd.) Sprengel: A Potential Agent For The Treatment of Metabolic Syndrome. *J Ethnopharmacol* 2007; 109(3):400-5.

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

*Roghani M.(Ph.D)¹ - Baluchnejadmojarad T.(Ph D)²

*Corresponding Address: Medical Plant Research Center, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, IRAN

E-mail: mehjour@yahoo.com

Received: 26 Jan/2010 Accepted: 20/Apr/2010

Abstract

Introduction: Use of medicinal plants and their effective constituents for attenuation of hyperglycemia and restoration of lipids to normal level is very important. Naringenin as an effective protective of flavonoid exhibits is mainly found in citrus fruits.

Objective: To investigate the effect of chronic administration of naringenin on serum glucose and lipids in diabetic rats.

Materials and Methods: Male Wistar rats (n = 40) were divided into 5 groups, i.e. control, naringenin-treated control, diabetic, and naringenin- or glibenclamide-treated diabetic groups. For induction of diabetes, streptozotocin (STZ) was administered (60 mg/Kg; i.p.). Naringenin 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.

Results: There was a significant reduction in serum glucose level at 3rd and 6th weeks in naringenin-treated diabetic group as compared to untreated diabetics (p<0.01). In addition, there was not a significant reduction in serum total cholesterol in naringenin-treated diabetic group as compared to untreated diabetics. Regarding serum triglyceride, there was a significant reduction in naringenin-treated diabetic group as compared to untreated diabetics (p<0.01). On the other hand, naringenin administration did not significantly increase HDL-cholesterol level and reduce LDL-cholesterol level in treated diabetics relative to untreated diabetic group.

Conclusion: Chronic administration of naringenin had a significant antihyperglycemic effect and led to appropriate significant changes only in serum triglyceride.

Key words: Cholesterol/ Cholesterol, HDL/ Cholesterol LDL/ Diabetes Mellitus/ Glucose/ Naringenin/ Triglycerides

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 74, Pages:1-8