

## اثر سایپروهیتادین (CYP) بر میزان گلوکز خون و گلیکوژن کبدی در موش های صحرائی (رت)

بهزاد پارسی (Ph.D.) \*

### چکیده

سابقه و هدف : سایپروهیتادین (CYP) یک عامل ضدهیستامین و ضد سروتونین است و خواص ویژه ای از خود نشان می دهد که آن را با دیگر عوامل آنتی هیستامینی و ضد سروتونینی متمایز می سازد. تأثیر CYP در افزایش اشتها ثابت شده است. اما نتایج مربوط به تأثیر این ماده بر میزان گلوکز خون و سطح گلیکوژن کبدی در حیوانات مختلف متفاوت است. از اینرو این تحقیق جهت بررسی اثرات دوزهای مختلف CYP بر روی میزان گلوکز خون و سطح گلیکوژن کبدی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش ها : در این تحقیق برای تعیین اثرات دوزهای مختلف CYP بر روی میزان گلوکز خون و سطح گلیکوژن کبدی ۲۸ راس حیوان (رت) با وزن متوسط ۹۵ گرم مورد مطالعه قرار گرفت. حیوانات به پنج گروه شامل یک گروه شاهد و چهار گروه آزمایش تقسیم شدند که هر گروه در قفس های جداگانه نگهداری شدند. در چهار گروه آزمایش به ترتیب مقادیر ۲/۵ و ۵ و ۱۰ و ۲۰ میلی گرم CYP به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان روزانه به مدت ۱۴ روز به حیوانات خوراندند و اثرات آن بر میزان گلوکز خون و سطح گلیکوژن کبدی مورد ارزیابی قرار گرفت. از تست آماری ANOVA جهت مقایسه استفاده شد.

نتایج : میزان گلوکز در زیر گروه های ۱ (شاهد)، ۲، ۳، ۴، ۵ به ترتیب ۸۲/۳۹، ۱۱۰/۳۲، ۱۰۹/۴، ۱۲۰/۵۴ و ۱۲۱/۵۴ میلی گرم درصد میلی لیتر بوده است که تفاوت بین تمامی گروه ها مشاهده شد و این تفاوت بین گروه های مختلف معنی دار بود ( $P = ۰/۰۰۸$ ،  $F = ۵/۴۵$ ).

میزان گلیکوژن کبدی در زیر گروه های ۱ (شاهد)، ۲، ۳، ۴، ۵ به ترتیب ۱۴۲/۸۶، ۸۳/۰۶، ۷/۹۲، ۹/۱۳ و ۲۶/۱ میلی گرم در هر گرم بافت کبدی بوده است که تفاوت بین تمامی گروه ها مشاهده شد و این تفاوت بین گروه های مختلف معنی دار بود ( $P = ۰/۰۰۰$ ،  $F = ۲۶/۸۸$ ).

استنتاج : نتایج این تحقیق نشان می دهد که اثرات CYP بر میزان گلوکز و گلیکوژن کبدی به صورت هیپرگلیسمی تراکم گلیکوژن در کبد بروز می کند.

واژه های کلیدی : سایپروهیتادین (CYP)، گلیکوژن، هیپرگلیسمی، رت

✉ ساری- بلوار خزر- دانشکده پزشکی

\* دکترای فیزیولوژی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

سایپروهپتادین (Cyproheptadine) که یک عامل ضدهیستامینی و ضد سروتونینی محسوب می شود، خواص ویژه ای از خود نشان می دهد که وجه تمایز این ماده با دیگر عوامل ضدهیستامینی و ضدسروتونینی می باشد.

محققین گزارش می دهند سایپروهپتادین فعالیت مرکز تغذیه در هیپوتالاموس را افزایش می دهد که مربوط به عدم مصرف کامل گلوکز در بدن می باشد (۱). در گزارش دیگری آمده است که CYP عملکرد انسولین بر جذب گلوکز در دیافراگم مجزا شده را متوقف می سازد و در نتیجه حساسیت ضدانسولینی CYP ممکن است عامل تأثیر افزایش اشتها توسط ساز و کار گیرنده های مرکز تغذیه در هیپوتالاموس باشد (۲). بنابراین مشاهده می کنیم که گزارشهای مربوط به تأثیر CYP بر ترشح انسولین یکسان نیستند.

کاهش انسولین مترشح از پانکراس بدون بروز تغییر در میزان انسولین موجود در پلاسما گزارش شده است (۳).

در حالیکه برخی محققین گزارش می دهند که CYP ترشح انسولین بواسطه گلوکز را فعال می کند (۴). در نتیجه می توان گفت که نتایج بحث انگیز هستند. بعلاوه گروهی از محققان مشاهده نمودند در حیواناتی که CYP مصرف کرده اند علائمی از قبیل افزایش قندخون، عدم تحمل گلوکز و شواهد هیستولوژیکی مبنی بر ترشح بیش از اندازه انسولین ظاهر شده است و نتیجه گرفتند که CYP اثرات ضد انسولینی دارد (۵).

حال اگر سایپروهپتادین موجب کاهش یا افزایش ترشح انسولین شود و یا خاصیت ضدانسولینی داشته باشد باید بر میزان گلیکوژن کبد نیز تأثیر بگذارد (تصویر شماره ۱). بنابراین مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات

دوزهای مختلف CYP بر میزان گلیکوژن کبدی طراحی و اجرا شد.

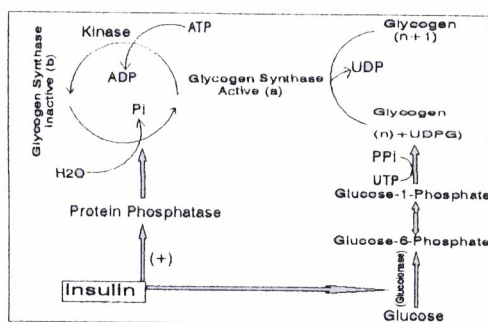


Fig. 1 : Effect of insulin on glycogen synthesis.  
 تصویر شماره ۱: اثر انسولین بر روی سنتز گلیکوژن

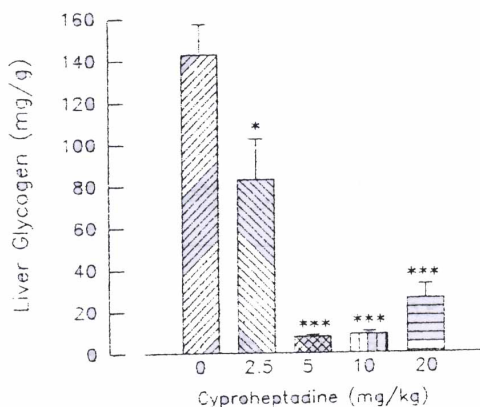
مواد و روش ها

در این آزمایش ۲۸ رأس موش صحرایی (رت) با وزن متوسط ۹۵ گرم انتخاب و به ۵ گروه تقسیم شدند. حیوانات بطور جداگانه در قفس های مخصوص نگهداری شدند تا خود را کاملاً با محیط آزمایشگاه تطبیق دهند. غذا و آب در طول آزمایشات در اختیار حیوانات قرار داده شد.

گروه اول (شاهد) با ۸ رأس حیوان برای مدت ۱۴ روز در قفس مخصوص نگهداری و غذا و آب در اختیارشان قرار داده می شد.

در گروه های دوم، سوم، چهارم و پنجم به ترتیب با ۶، ۵، ۴ و ۵ رأس حیوان نحوه کارهمانند گروه اول بود، با این اختلاف که به حیوانات این گروه ها مدت ۱۴ روز داروی CYP به ترتیب به میزان ۲/۵، ۱/۰، ۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدنشان خوراندند می شد.

اندازه گیری میزان گلوکز خون و همچنین سطح گلیکوژن کبدی در حیوانات تمامی گروه های فوق بعد از ۱۴ روز انجام شد.



نمودار شماره ۲: اثر دوزهای مختلف سایپروهپتادین بر میزان گلیکوژن کبدی رت (F= 26.88) . (P= 0.000)

بعد از کشتن حیوانات خون مستقیماً از قلب توسط سرنگ تهیه شد و برای اندازه گیری میزان گلوکز خون از روش آساتور و کینگ (Asatoor & King 1954) استفاده شد (۶). بعد از جدا کردن بافت کبدی از بدن حیوان، اندازه گیری میزان گلیکوژن آن توسط روش هسید و ابراهام (Hassid & Abraham 1957) به انجام رسید (۷).

محاسبات آماری برای آزمون اختلاف میانگین ها با استفاده از Multiple Comparison test و Anova test انجام گرفت.

### نتایج

خلاصه نتایج مطالعه در نمودارهای ۲ و ۳ نشان داده شده است. در گروه ۲ که حیوانات به میزان ۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلوکز خون بعد از ۱۴ روز ۱۱۰/۳۲ میلی گرم در صد میلی لیتر بوده است که در مقایسه با گروه ۱ (شاهد) (۸۲/۳۹ میلی گرم در صد میلی لیتر) افزایش معنی داری را نشان می دهد (P<0.001).

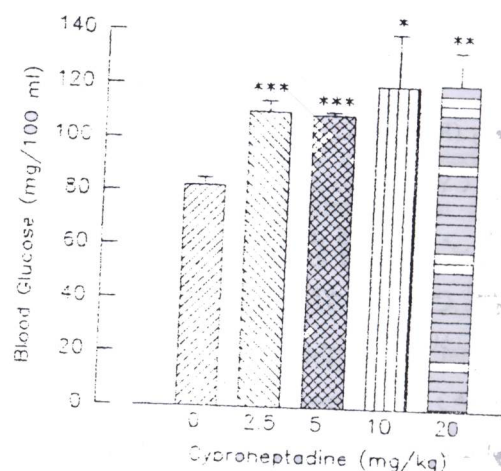
در گروه ۳ که حیوانات به میزان ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلوکز خون بعد از ۱۴ روز ۱۰۹/۴ میلی گرم در صد میلی لیتر بوده است که در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی داری را نشان می دهد (P<0.001).

در گروه ۴ که حیوانات به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلوکز خون بعد از ۱۴ روز ۱۲۰/۵۴ میلی گرم در صد میلی لیتر بوده است که در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی داری را نشان می دهد (P<0.05).

در گروه ۵ که حیوانات به میزان ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلوکز خون بعد از ۱۴ روز ۱۲۱/۵۴ میلی گرم در صد میلی لیتر بوده است که در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان می دهد (P<0.01).

نتایج مقایسه آماری بین گروه های مختلف در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

در گروه ۲ که حیوانات به میزان ۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلوکز خون بعد از ۱۴ روز ۸۳/۰۶ میلی گرم در هر گرم بوده است که در مقایسه با گروه شاهد (۱۴۲/۸۶ میلی گرم در هر گرم) کاهش معنی داری را نشان می دهد (P<0.05).



نمودار شماره ۱: اثر دوزهای مختلف سایپروهپتادین بر میزان گلوکز خون رت (F= 4.43) . (P= 0.008)

جدول شماره ۱: تفاوت اثر سایپرو هپتادین بر میزان گلوکز خون رت در گروه‌های مختلف مورد و شاهد

منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مجموع مربعات	نسبت F	معنی دار بودن
اختلاف بین گروه‌ها	۶۶۴۵/۱۵۱	۴	۱۶۶۱/۲۸۸	۴/۴۳۸	۰/۰۰۸
اختلاف درون گروه‌ها	۸۶۰۸/۶۹۹	۲۳	۳۷۴/۲۹۱		
جمع کل	۱۵۲۵۳/۸۵۰	۲۷			

در گروه ۵ که حیوانات به میزان ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلیکوژن کبدی بعد از ۱۴ روز ۶/۱ میلی گرم در هر گرم بوده است که در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی داری را نشان می‌دهد (P<0.001). نتایج مقایسه آماری بین گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ نشان داده شد است.

در گروه ۳ که حیوانات به میزان ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلیکوژن کبدی بعد از ۱۴ روز ۷/۹۲ میلی گرم در هر گرم بوده است که در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی داری را نشان می‌دهد (P<0.001). در گروه ۴ که حیوانات به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارو دریافت کردند، میزان متوسط گلیکوژن کبدی بعد از ۱۴ روز ۹/۱۳ میلی گرم در هر گرم بوده است که در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی داری را نشان می‌دهد (P<0.001).

جدول شماره ۲: تفاوت اثر سایپرو هپتادین بر میزان گلیکوژن کبدی رت در گروه‌های مختلف مورد و شاهد

منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مجموع مربعات	نسبت F	معنی دار بودن
اختلاف بین گروه‌ها	۹۱۱۹۵/۰۸۰	۴	۲۲۷۹۸/۷۷۰	۲۶/۸۸۶	/۰۰۰
اختلاف درون گروه‌ها	۱۹۵۰۳/۶۶۶	۲۳	۸۴۷/۹۸۵		
جمع کل	۱۱۰۶۹۸/۷۵	۲۷			

## بحث

CYP هر چند سطح انسولین لوزالمعده کاهش یافت اما تغییری در انسولین پلازما مشاهده نگردید. دو دانشمند انگلیسی ریچرت (Richert) و فیشر (Fischer) همچنین گزارش کردند که CYP ترشح انسولین توسط میانجی گری گلوکز را مهار می‌کند و براساس این یافته پیشنهاد کردند که ترشح انسولین توسط گلوکز یک روش مهاری مستقیم می‌باشد. در حالی که دانشمندانی همچون فلدمن و همکاران (Feldman et al.) در سال ۱۹۸۲ با آزمایشات انجام شده به این نتیجه رسیدند که مصرف CYP موجب تحریک ترشح انسولین می‌شود و چکرابارتی و همکاران

این تحقیق نشان می‌دهد که مصرف CYP موجب بروز هیپرگلیسمی همراه با کاهش شدید سطح گلیکوژن کبدی می‌شود. در پی مصرف CYP کاهش سطح انسولین سرم توسط نجار و خاچادوریان (Najjar & Khachadurian) در سال ۱۹۷۹، گزارش شد و این در حالی بود که در سال ۱۹۷۶ دراش و همکاران (Drash et al.) گزارش کرده بودند در پی مصرف CYP تغییری در سطح سرم در فرد ناشتا مشاهده نگردید. در سال ۱۹۸۱، ولد (Wold) و در سال ۱۹۸۵، ریکرت و همکاران (Rickert et al.) گزارش کردند که با مصرف

تنها فعالیت گلوکوکیناز را فعال می کند، بلکه موجب تبدیل گلیکوژن غیر فعال به گلیکوژن فعال توسط فعال کردن پروتئین فسفاتاز می شود. بنابراین از این طریق می تواند موجب افزایش سنتز گلیکوژن بشود (نمودار شماره ۱).

هیپرگلیسمی به همراه کاهش شدید سطح گلیکوژن در مصرف CYP، شاید بدلیل فقدان انسولین و یا اثرات ضد انسولینی CYP باشد.

### سپاسگزاران

بدینوسیله از زحمات جناب آقای دکتر داوود فرزین در ترسیم نمودارهای کامپیوتری تشکر و قدردانی می شود. ضمناً از زحمات آقای دکتر ابوالقاسم عجمی در تدوین و تصحیح مقاله و آقای دکتر علیرضا خلیلیان در آنالیز و تجزیه و تحلیل آماری مقاله تشکر و قدردانی می شود.

(Chakrabarty et al.) نیز در سال ۱۹۸۷ گزارش کرده بودند که برای اندازه گیری سطح انسولین سرم می توان از بررسی اختلاف غلظت گلوکز خون شریانی و وریدی استفاده کرد. بطوریکه با مصرف CYP مشاهده گردید اختلاف بین غلظت گلوکز خون شریانی و وریدی بسیار اندک بوده و این خودمبین عدم استفاده سلولها از گلوکز در حضور CYP بدلیل کاهش سطح انسولین می باشد. در سال ۱۹۹۶ چکرابارتی و همکاران (Chakrabarty et al.) گزارش کردند که با مصرف CYP هیپرگلیسمی به همراه عدم تحمل گلوکز در تست گلوکز و همچنین شواهد هیستولوژیکی ترشح بیش از حد انسولین از سلولهای  $\beta$  جزایر لانگرهانس بوجود می آید. آزمایشات انجام شده در این تحقیق نیز بیانگر آن است که CYP اثرات ضد انسولینی دارد و همچنین اثرات ضد انسولینی این دارو مسئول هیپرگلیسمی می باشد. این مسئله کاملاً شناخته شده است که انسولین نه

- 1- Chahrabarty AS, Pillai RV, Anand BK, and Baldey Singh, effect of cyproheptadine on the electrical activity of hypothalamic feeding centers Brain Research. 1987; 6: 561-9.
- 2- Chakrabarty AS, Bhatnagar OP, Subramanian N. and Chakrabarty K. effect of cyproheptadine on "Insulin effect" of the isolated diaphragm in albino rats. J. Med. Rec. 1993; 61: 1644-1993.
- 3- Wold JS, Longnecker DS. and Fischer LJ. Species dependent pancreatic islets-toxicity produced by cyproheptadine; alterations in beta-cell structure and function. Toxicol appl. Pharmacol. 1981; 19: 188-201.
- 4- Feldman JM, Quickel KE. Lebovits HE. Potentiation of insulin secretion in vitro bu serotonin antagonists. Diabetes. 1982; 21: 779-88.
- 5- Chakrabarty AS, Pouranay A, Ananthanarayanan PH, Subramanian N.
- فهرست منابع  
Rathinaswamy P. Effect of cyproheptadine on glucose tolerance, serum insulin and structure of pancreatic islets in albino rats. Abstract. The first congress of the Asian and oceanian physiology societies, Bangkok. 1996; 115.
- 6- Artoor AM. and King EJ. Biochem. J. 56 X LIV. Cited from Varley, H. 1975. Practical clinical chemistry. Arnold Heinemann Publisher (India) PVT. LTD. 1954; 4: 86.
- 7- Hassid WZ. and Abraham S. Chemical procedures for analysis of polysaccharide cited from Colowick and Kaplan. Methods of enzymology. Academic Press INC. New York. 1957; 3: 34.