

بررسی اثر حفاظتی اوژنول بر دیس لیپیدمی ناشی از سندرم متابولیک و وضعیت آنتی اکسیدانی سرم در مدل موش صحرایی نر

طاهره صفری^{۱*}، مریم ملکی^۲، فاطمه کورکی نژاد قرانی^۳

(۱) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

(۲) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

(۳) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۴

چکیده

مقدمه: سندرم متابولیک دارای شیوع بالا و مجموعه ای از علائم بالینی: چاقی، افزایش فشارخون، قند ناشتا و تری گلیسرید (TG) و کاهش HDL همراه با افزایش ریسک بیماری های قلبی عروقی و دیابت است. مطالعات اخیر کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی را از علل مهم دخیل در عوارض این سندرم می دانند. با توجه به اثرات آنتی اکسیدانی قوی اوژنول، هدف این مطالعه بررسی اثرات حفاظتی اوژنول بر دیس لیپیدیمی ناشی از سندرم متابولیک و وضعیت آنتی اکسیدانی سرم در موش های صحرایی نر است.

مواد و روش ها: ۲۴ موش صحرایی به صورت تصادفی و به مدت ۸ هفته به ترتیب در گروه های: ۱- دریافت کننده آب آشامیدنی، ۲- آب سرشار از فروکتوز به همراه توئین ۲۰ درصد، ۳- فروکتوز ۱۰ درصد و ۴- فروکتوز ۱۰ درصد به همراه اوژنول ۲۰ mg/Kg ip قرار گرفتند. در پایان نمونه خون جهت اندازه گیری کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، مالون دی آلدئید (MDA) و ظرفیت آنتی اکسیدانی کل پلاسما (TAC) تهیه شد. داده ها بر حسب میانگین \pm انحراف معیار گزارش و آنالیز آن ها توسط آزمون ANOVA و تست تعقیبی توکی انجام شد.

یافته های پژوهش: افزودن فروکتوز به آب آشامیدنی موجب افزایش معنی دار وزن حیوانات، سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید، LDL و SGOT و کاهش سرمی HDL در مقایسه با گروه کنترل شد ($P < 0.05$). اوژنول موجب کاهش سطح سرمی کلسترول، تری گلیسرید، LDL، MDA و افزایش سطح SGOT، HDL و TAC سرم شد ($P < 0.05$). سطح سرمی SGPT تفاوت معنی داری را در بین گروه ها نشان نداد.

بحث و نتیجه گیری: اوژنول سبب بهبود مارکرهای سرمی مربوط به دیس لیپیدمی و هم چنین افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی پلاسما می گردد.

واژه های کلیدی: سندرم متابولیک، اوژنول، دیس لیپیدمی، ظرفیت آنتی اکسیدانی

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

Email: tahereh_safari@yahoo.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

سندرم متابولیک مجموعه ای است شامل پنج وضعیت بالینی: چاقی شکمی، افزایش فشارخون، افزایش قند ناشتا، افزایش تری گلیسرید (TG) و کاهش HDL، که با افزایش ریسک بیماری های قلبی-عروقی و دیابت همراه است (۱). شیوع بسیار بالای سندرم متابولیک در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه توجه ویژه محققین را به خود جلب نموده است (۲). قابل ذکر است که در ایالت متحده آمریکا، حدود ۳۴ درصد از بزرگسالان از این سندرم رنج می برند. هم چنین در ایران حدود ۳۵ درصد از جمعیت بزرگسالان و ۱۰ درصد از نوجوانان مبتلا به این سندرم هستند (۳). بر اساس مطالعات انجام شده زنان ایرانی دارای بالاترین شیوع سندرم متابولیک در بین زنان جهان هستند (۴). بروز این سندرم تحت تاثیر عوامل متعدد همانند مهاجرت، وضعیت اقتصادی، شیوه زندگی، وضعیت تغذیه نامناسب و عدم فعالیت بدنی قرار می گیرد. مکانیسم دقیق ایجاد این سندرم مشخص نیست و اکثراً در افراد مسن، چاق و کم تحرک دیده می شود، علاوه بر این افراد درجاتی از مقاومت به انسولین را نشان می دهند. هم چنین گزارش شده است که استرس در ایجاد آن نقش دارد. از مهم ترین عوامل ایجادکننده سندرم متابولیک می توان به ژنتیک، پیری، رژیم غذایی (به خصوص استفاده بی رویه از قندها)، کاهش فعالیت بدنی، خواب و تغییرات خلقی اشاره کرد (۵). مطالعات نشان می دهند که مصرف فروکتوز به عنوان یک شیرین کننده تصفیه شده در تغذیه مدرن در سطح جهانی رو به افزایش است، به طوری که میزان مصرف روزانه آن از ۱۶ تا ۲۰ گرم به ۸۵ تا ۱۰۰ گرم رسیده است (۶،۷). افزایش مصرف کربوهیدرات ها، به ویژه قندهای تصفیه شده که فروکتوز بالایی دارند، از عوامل بسیار مهم دخیل در ایجاد این سندرم می باشد (۶).

تا کنون پاتولوژی دقیق این اختلال مشخص نشده است و تنها یک فاکتور مسئول آن نمی باشد، بلکه معتقدند مجموعه ای از فاکتورها با هم در ایجاد این سندرم نقش دارند. در واقع این سندرم نتیجه تعامل مشترک فاکتورهای ژنتیکی و محیطی می باشد. در این

میان استرس اکسیداتیو و التهاب بیشتر مورد تاکید است (۸). در سیستم های سلولی استرس اکسیداتیو موجب افزایش تولید رادیکال های آزاد بیشتر از ظرفیت آنتی اکسیدانی سلول می شود که با اتصال به پروتئین ها، چربی ها و اسیدهای نوکلئیک موجب آسیب های بیولوژیکی و در نهایت مرگ سلول خواهند شد (۸).

اوژنول یا 4-allyl-2-methoxyphenol مولکولی آروماتیک است که در روغن ها و اسانس گیاهان مختلف از جمله میخک و دارچین یافت می شود. مطالعات مختلف نشان داده اند که آنتی اکسیدان های طبیعی دارای ساختار فنولی نقش مهمی در حفاظت بافت های بدن بر علیه رادیکال های آزاد دارند. بر اساس مدارک ارائه شده اوژنول اثر محافظت کنندگی مهمی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از رادیکال های آزاد دارد (۹). در همین ارتباط Nagababu و همکاران گزارش کرده اند که اثرات آنتی اکسیدانی اوژنول ۵ برابر قوی تر از ویتامین E بوده و استفاده از آن موجب مهار پراکسیداسیون لیپیدی می شود (۱۰).

با توجه به نقش رادیکال های آزاد و استرس اکسیداتیو در پاتوژنز سندرم متابولیک و از طرفی اثرات آنتی اکسیدانی قوی اوژنول در این مطالعه بر آن شدیم که به مطالعه اثرات حفاظتی اوژنول بر دیس لیپیدیمی ناشی از سندرم متابولیک و وضعیت آنتی اکسیدانی سرم در موش های صحرایی بپردازیم.

مواد و روش ها

۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدود وزنی $197/4 \pm 7/2$ گرم مورد مطالعه قرار گرفتند که از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی زاهدان تهیه و در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند و حدود یک هفته قبل از شروع آزمایشات به شرایط عادت داده شدند. پروتکل کار توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تصویب شد. موش ها به صورت تصادفی در چهار گروه شش تایی به مدت ۸ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول یا گروه کنترل، آب آشامیدنی معمولی دریافت می کرد. گروه دوم، آب

سرشار از فروکتوز به نسبت حجمی ۱۰ درصد همراه با توئین ۲۰ درصد به عنوان حلال دارو، گروه سوم فروکتوز ۱۰ درصد و گروه چهارم فروکتوز ۱۰ درصد را همراه اوژنول ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی (۱۱) در ۱۰ روز پایانی مطالعه، دریافت می کرد.

فروکتوز مورد استفاده در این مطالعه (D-fructose Syarikat System Malaysia از شرکت >99% تهیه گردید و روزانه به صورت تازه بر اساس فرمول حجمی/وزنی آماده می شد. جهت تهیه آن، ۱۰ گرم فروکتوز در ۱۰۰ میلی لیتر آب آشامیدنی حل می شد (۱۲). در پایان هشت هفته پس از بیهوش کردن حیوانات با کتامین (۷۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (۱۳) نمونه خون از قلب به دست می آمد. قابل ذکر است از شب قبل حیوانات با دسترسی آزاد به آب ناشتا بودند. سرم خونی تهیه شده جهت اندازه گیری کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، مالون دی آلدئید (MDA, Malondialdehyde) و ظرفیت آنتی اکسیدانی کل پلاسما (Total Antioxidant Capacity, TAC) مورد استفاده قرار گرفت. سطح سرمی کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، SGOT و SGPT توسط کیت پارس آزمون، TAC توسط روش ELISA به روش assay kit با استفاده از کیت (ZelBio, Germany) و MDA به روش دستی اندازه گیری شد (۱۴). اوژنول و توئین از شرکت سیگما (Sigma St. Louis, MO, USA) خریداری شدند و اوژنول در توئین ۲۰ درصد حل شد.

آنالیز آماری: داده ها بر حسب میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده اند. مقایسه پارامترهای مورد اندازه گیری توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و سپس تست تعقیبی توکی انجام شد و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته های پژوهشی

بررسی نتایج مربوط به وزن حیوانات نشان می دهد که هشت هفته استفاده فروکتوز موجب افزایش

معنی دار وزن حیوانات شده است و بین همه گروه های دریافت کننده فروکتوز با گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0.05$). میانگین اختلاف وزن حیوانات بین روز اول و آخر آزمایش به شرح ذیل می باشد: گروه کنترل $4/62 \pm 10/2$ ، گروه فروکتوز و حلال $146/75 \pm 5/2$ ، گروه فروکتوز $156/23 \pm 11/33$ ، گروه فروکتوز و اوژنول $148/47 \pm 5/55$. درمان با اوژنول ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم تاثیری بر وزن بدن نداشته است.

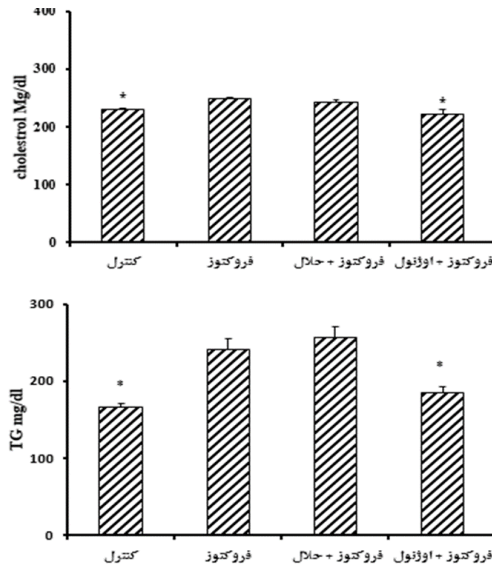
اثر اوژنول بر پروفایل لیپیدی سرم: مقایسه گروه های مورد مطالعه نشان می دهد که مصرف فروکتوز به مدت هشت هفته، با لقا سندرم متابولیک موجب افزایش معنی دار میانگین سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید در گروه فروکتوز در مقایسه با گروه کنترل شده است ($P < 0.05$). درمان موش های صحرايي با اوژنول به مدت ده روز موجب کاهش سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید در مقایسه با گروه دریافت کننده فروکتوز شده است طوری که اختلاف معنی داری را با گروه کنترل نشان نمی دهد (نمودار شماره ۱).

به علاوه مقایسه سطح سرمی LDL و HDL نشان دهنده اثرات کاهنده اوژنول بر سطح LDL سرم بعد از افزایش آن توسط فروکتوز می باشد. HDL سرم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را در گروه فروکتوز نشان می دهد از طرف دیگر درمان موش ها با اوژنول ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی دار سطح سرمی آن شد ($P < 0.05$) که نتایج آن در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است.

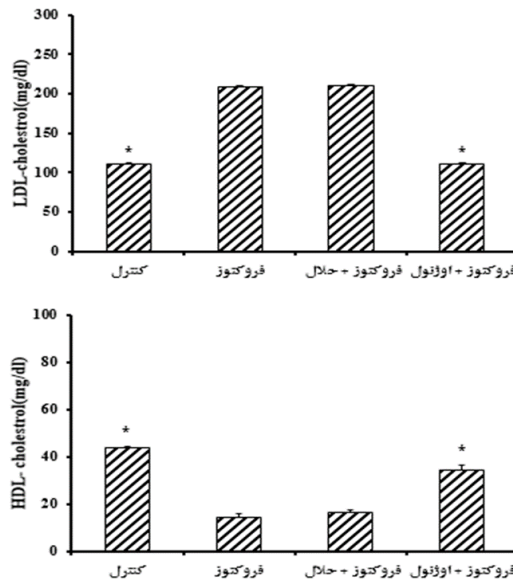
اثر اوژنول بر آنزیم های کبدی: نتایج نشان می دهد که مصرف فروکتوز به مدت هشت هفته سطح SGOT را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داده است ($P < 0.05$)، از طرف دیگر درمان با اوژنول نه تنها سطح سرمی آن را کاهش نداده است بلکه بر عکس موجب افزایش معنی دار آن در مقایسه با گروه کنترل شده است ($P < 0.05$). میانگین سطح سرمی SGPT حاکی از آن است که سطح سرمی این آنزیم تحت تاثیر فروکتوز و اوژنول قرار نگرفته است و تغییر معنی داری را نشان نمی دهد (نمودار شماره ۳).

است. هشت هفته پس از استفاده فروکتوز اندازه گیری سطح سرمی MDA اختلاف معنی داری را بین گروه دریافت کننده فروکتوز با گروه کنترل نشان نمی دهد. اما درمان با اوژنول به صورت معنی داری موجب کاهش معنی دار $P < 0.05$ سطح سرمی آن در مقایسه با گروه کنترل شده است (نمودار شماره ۴).

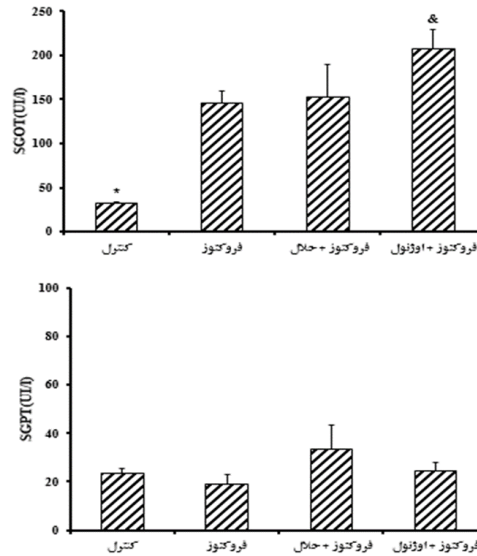
اثر اوژنول بر TAC و MDA مقایسه گروه های مورد مطالعه نشان داد که افزودن فروکتوز به آب آشامیدنی حیوانات تغییری در سطح سرمی TAC ایجاد نکرده است، اما استفاده از اوژنول موجب افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسما شده و اختلاف معنی داری را با سایر گروه ها نشان می دهد ($P < 0.05$) نتایج این بخش در نمودار شماره ۴ نشان داده شده



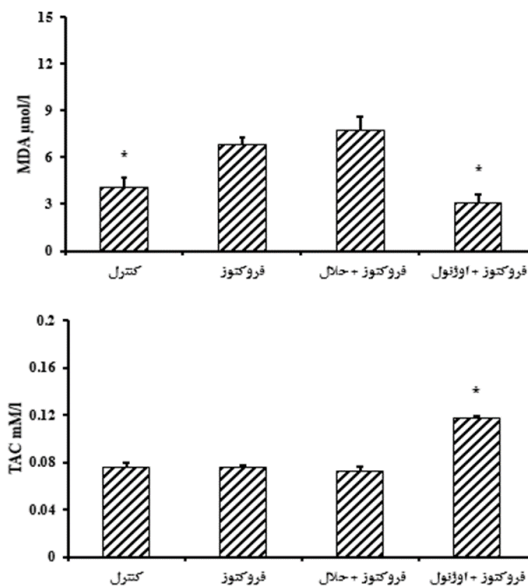
نمودار شماره ۱. تغییرات میانگین سطح سرمی کلسترول Cholesterol بالا و تری گلیسرید TG پایین در گروه کنترل، گروه فروکتوز، گروه دریافت کننده فروکتوز و حلال دارو (توئین) و گروه دریافت کننده فروکتوز به اضافه اوژنول (۲۰ mg/kg ; i.p) به مدت ۱۰ روز به صورت پیوسته، * اختلاف معنی دار با گروه فروکتوز.



نمودار شماره ۲. تغییرات میانگین سطح سرمی کلسترول LDL- cholesterol بالا و HDL- cholesterol پایین در گروه کنترل، گروه فروکتوز، گروه دریافت کننده فروکتوز و حلال دارو (توئین) و گروه دریافت کننده فروکتوز به اضافه اوژنول (۲۰ mg/kg ; i.p) به مدت ۱۰ روز به صورت پیوسته، * اختلاف معنی دار با گروه فروکتوز.



نمودار شماره ۳. تغییرات میانگین سطح سرمی آنزیم های کبدی SGOT بالا و SGPT پایین در گروه کنترل، گروه فروکتوز، گروه دریافت کننده فروکتوز و حلال دارو (توئین) و گروه دریافت کننده فروکتوز به اضافه اوژنول (۲۰ mg/kg ;i.p) به مدت ۱۰ روز به صورت پیوسته،* اختلاف معنی دار با گروه فروکتوز، & اختلاف معنی دار با گروه کنترل.



نمودار شماره ۴. تغییرات میانگین سطح سرمی MDA (مالون دی آلدید) بالا و TAC (ظرفیت کل آنتی اکسیدانی) پایین در گروه کنترل، گروه فروکتوز، گروه دریافت کننده فروکتوز و حلال دارو (توئین) و گروه دریافت کننده فروکتوز به اضافه اوژنول (۲۰ mg/kg ;i.p) مدت ۱۰ روز به صورت پیوسته،* اختلاف معنی دار با گروه فروکتوز.

بحث و نتیجه گیری

این پژوهش به بررسی اثرات حفاظتی اوژنول بر دیس لیپیدیمیای ناشی از سندرم متابولیک و وضعیت آنتی اکسیدانی سرم در موش های صحرایی پرداخت، و مهم ترین یافته های آن بدین شرح است که استفاده از اوژنول به مدت ۱۰ روز با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم

موجب ۱- کاهش سطح کلسترل، TG و LDL ۲- بهبود فعالیت آنتی اکسیدانی پلاسما شد. مطالعات انجام شده نشان داده اند که در سندرم متابولیک رابطه نزدیکی بین TG، کلسترل، LDL و HDL وجود دارد و پروفایل لیپیدی به دنبال ابتلا به این بیماری افزایش می یابد (۱۵) که با مطالعه ما هم

هم خوانی دارد. بر اساس مطالعات موجود استرس اکسیداتیو با پیشرفت بیماری های مختلفی، از جمله سندرم متابولیک ارتباط دارد. در حقیقت وقوع این سندرم و القاء استرس اکسیداتیو با افزایش رادیکال های آزاد همراه است که موجب عدم تعادل بین دفاع آنتی اکسیدانی و گونه های فعال اکسیژن می شود که نهایتاً موجب آسیب سلولی و تغییر ساختمان پروتئین ها، چربی ها و DNA می شود. گزارشاتی در این زمینه وجود دارد که ابتلا به دیابت تیپ II و القاء هیپرگلیسمی موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش سطح آنتی اکسیدانی پلاسما می شود و استفاده از رژیم های حاوی آنتی اکسیدان بالا موجب کاهش عوارض مربوط به آن می شود(۱۶).

بر اساس مطالعات انجام شده قبلی استفاده از استر اوژنول اسپرین موجب کاهش سطح کلسترول، TG و LDL می شود و اثر آن در کاهش این پارامترها و افزایش HDL بهتر از سیمواستاتین است(۱۷). مطالعه دیگر در همین زمینه گزارش کرده که دوز ۵۴ میلی گرم بر کیلوگرم استر اوژنول اسپرین برای ۵ هفته در موش های صحرایی نژاد ویستار پروفایل لیپیدی سرم را کاهش و سطح HDL را افزایش داده است(۱۸).

در تایید نتایج این مطالعه گزارش شده است که Quercetin به عنوان فراوان ترین فلاونول موجود در غذاها دارای اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی بوده و دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم آن اثرات چشمگیری بر کاهش وزن و سندرم متابولیک دارد، ۶ هفته پس از درمان با Quercetin فشار سیستولیک، متابولیسم چربی ها و سطح LDL کاهش یافته است(۱۹). Basu و همکاران نیز گزارش کرده اند که مصرف چای سبز و عصاره آن موجب کاهش وزن و توده بدنی در مبتلایان به سندرم متابولیک شده است و در واقع افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و افزایش سطح گلووتاتیون را در پی داشته است(۲۰) از طرف دیگر، اثراتی مشابه در حیوانات مبتلا به سندرم متابولیک هم گزارش شده است(۲۱). شکلات تلخ نیز به عنوان منبع دیگری از فلاونول ها موجب کاهش فشارخون، بهبود حساسیت

به انسولین و متابولیسم چربی ها می شود. گزارش شده که دوز ۲۰ میلی گرم در روز این شکلات ها به مدت ۴ هفته موجب کاهش وزن و بهبود متابولیسم در زنان چاق شده است(۲۲). در همین ارتباط نتایج مشابهی برای ویتامین E(۲۳)، ویتامین C، و سلنیوم(۲۴) نیز به دست آمده است.

مطالعه حاضر نشان داد که با القاء سندرم متابولیک سطح SGOT سرم افزایش یافته اما تغییری در سطح SGPT مشاهده نشده است. بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، Shuang Chen گزارش کرده که سطح ALT به صورت معنی داری با سندرم متابولیک ارتباط دارد در حالی که سطح AST با این سندرم در ارتباط نمی باشد(۲۵). در همین ارتباط Perera S. ثابت کرد که افزایش سطح ALT تا ۲/۵ برابر احتمال ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش می دهد(۲۶). در مطالعه ای دیگر گزارش شده که اوژنول دارای اثرات سمی بر کبد بوده و هر دو ترانس آمیناز کبدی را افزایش می دهد(۲۷). Shakir A. در مطالعه خود نشان داده که اوژنول با بهبود مارکرهای مربوط به آسیب کبدی و استرس اکسیداتیو موجب بهبود التهاب و نتیجتاً بهبود عملکرد کبدی می شود(۲۸).

گزارشاتی وجود دارد که دوزهای پایین اوژنول بر آسیب ایسکمی/اجریان خون مجدد کبدی اثر محافظتی دارد و این کار را با کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی و فاکتورهای التهابی و نهایتاً کاهش آپوپتوز انجام می دهد، در عین حال دوزهای بالای آن موجب تشدید آسیب کبدی می شود که با نتایج این مطالعه هم خوانی دارد، بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه استفاده از دوز پایین اوژنول موجب کاهش سطح پروکسیداسیون لیپیدی و MDA و هم چنین افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی پلاسما شده است(۲۹).

بنا بر این با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه می توان گفت اوژنول سبب بهبود پروفایل لیپیدی و فعالیت آنتی اکسیدانی پلاسما می شود. از طرفی با توجه به شیوع بالای سندرم متابولیک و اتیولوژی ناشناخته آن پیشنهاد می شود در مطالعات آینده اثر اوژنول همراه با سایر مکمل های غذایی دارای اثر آنتی اکسیدانی بررسی شود.

سپاسگزاری

این مقاله گزارشی از طرح تحقیقاتی شماره ۹۱۷۹ مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با کد اخلاق:

IR.ZAUMS.REC.1397.359 می باشد. بدین وسیله از کلیه کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند سپاسگزاری می نمایم.

References

1. Felizola SJ. Ursolic acid in experimental models and human subjects potential as an anti obesity overweight treatment. *Cancer* 2015;1:2.
2. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci* 2007;333:362-71.
3. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Etemadi A, Azizi F. High prevalence of the metabolic syndrome in Iranian adolescents. *Obesity* 2006;14:377-82. doi:10.1038/oby.2006.50.
4. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-75. doi:10.1016/j.ecl.2004.03.005.
5. Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, Gray LJ, Khunti K, Wilmot EG, et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome a metaanalysis. *Plos One* 2012;7:e34916. doi:10.1371/journal.pone.0034916.
6. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose insulin resistance and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab Lond* 2005;2:5. doi:10.1186/1743-7075-2-5
7. Sleder J, Chen YDI, Cully MD, Reaven GM. Hyperinsulinemia in fructose induced hypertriglyceridemia in the Rat. *Metabolism* 1980;29:303-5. doi:10.1016/0026-0495(80)90001-3
8. Mahjoub S, Masrouroudsari J. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian J Int Med* 2012;3:386-96.
9. Lopezvelez M, Martinezmartinez F, Valleribes CD. The study of phenolic compounds as natural antioxidants in wine. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003; 43:233-244. doi:10.1080/10408690390826509.
10. Nagababu E, Rifkind JM, Boindala S, Nakka L. Assessment of antioxidant activity of eugenol invitro and invivo. *Meth Mol Biol* 2010;610:165-80. doi: 10.1007/978-1-60327-029-8_10
11. Joushi S, Salmani ME. Effect of eugenol on lithium pilocarpine model of epilepsy behavioral, histological and molecular changes. *Iran J Bas Med Sci* 2017;20:745-52. doi:10.22038/IJBMS.2017.9004
12. Rodriguez L, Otero P, Panadero MI, Rodrigo S, Alvarezmillan JJ, Bocos C. Maternal fructose intake induces insulin resistance and oxidative stress in male but not female offspring. *J Nutr Metab* 2015;2015. doi:10.1155/2015/158091.
13. Struck MB, Andrutis KA, Ramirez HE, Battles AH. Effect of a short term fast on ketamine xylazine anesthesia in rats. *J Am Ass Lab Anim Sci* 2011;50:344-8.
14. Sadeghi F, Nematbakhsh M, Nooridiziche A, Eshraghijazi F, Talebi A, Nasri H, et al. Protective effect of pomegranate flower extract against gentamicin induced renal toxicity in male Rats. *J Renal Inj Prev* 2015;4:45-50. doi:10.12861/jrip.2015.10.
15. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Takayama S, et al. Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community dwelling adults. *Lip Health Dis* 2011;10:79. doi:10.1186/1476-511X-10-79.
16. Ganjifrockwala FA, Joseph J, George G. Decreased total antioxidant levels and increased oxidative stress in South African type 2 diabetes mellitus patients. *J EMDSA* 2017;22:21-5.
17. Karam I, Ma N, Liu XW, Li SH, Kong XJ, Li JY, et al. Regulation effect of aspirin eugenol ester on blood lipids in wistar Rats with hyperlipidemia. *BMC Vet Res* 2015;11:217. doi:10.1186/s12917-015-0523-5 .
18. Karam I, Ma N, Liu XW, Kong XJ, Zhao XL, Yang YJ, et al. Lowering effects of aspirin eugenol ester on blood lipids in rats with high fat diet. *Lip Health Dis*

- 2016;15:196. doi:10.1186/s12944-016-0369-2 .
- 19.Egert S, Bosywestphal A, Seiberl J, Kurbitz C, Settler U, Plachtadanielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high cardiovascular disease risk phenotype a double blinded placebo-controlled cross over study. *Br J Nutr* 2009;102:1065-1074. doi:10.1017/S0007114509359127.
- 20.Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nut* 2010;29:31-40.
- 21.Sano M, Tabata M, Suzuki M, Degawa M, Miyase T, Yamamoto M. Simultaneous determination of twelve tea catechins by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analyst* 2001;126:816-20. doi:10.1039/b102541b.
- 22.Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005;81:611-4. doi:10.1093/ajcn/81.3.611 .
- 23.Martins Gregorio B, Benchimol De Souza D, Nascimento F, Matta L, Santos C. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2016;22:859-69. doi:10.2174/1381612822666151209152352
- 24.Seale LA, Hashimoto AC, Kurokawa S, Gilman CL, Seyedali A, Bellinger FP, et al. Disruption of the selenocysteine lyase mediated selenium recycling pathway leads to metabolic syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 2012;32:4141-54. doi:10.1128/MCB.00293-12 .
- 25.Chen S, Guo X, Yu S, Zhou Y, Li Z, Sun Y. Metabolic syndrome and serum liver enzymes in the general chinese population. *Int J Environ Res Publ Health* 2016;13:223. doi: 10.3390/ijerph13020223.
- 26.Perera S, Lohsoonthorn V, Jiamjarasrangsi W, Lertmaharit S, Williams MA. Association between elevated liver enzymes and metabolic syndrome among Thai adults. *Diabete Metab Syn* 2008;2:171-8, .
- 27.Chen S, Guo X, Yu S, Zhou Y, Li Z, Sun Y. Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes in the General Chinese Population. *Int J Environ Res Publ Health* 2016;13:223. doi: 10.3390/ijerph13020223.
- 28.Ali S, Prasad R, Mahmood A, Routray I, Shinkafi TS, Sahin K, et al. Eugenol rich fraction of *Syzygium aromaticum* (clove) reverses biochemical and histopathological changes in liver cirrhosis and inhibits hepatic cell proliferation. *J Cancer Prev* 2014;19:288.doi:10.15430/JCP.2014.19.4.288, .
- 29.Abd El Motteleb DM, Selim SA, Mohamed AM. Differential effects of eugenol against hepatic inflammation and overall damage induced by ischemia/reperfusion injury. *J Immunotoxicol* 2014;11:238-45. doi:10.3109/1547691X.2013.832444 .

The Study of Protective Effect of Eugenol on Dyslipidemia Caused by Metabolic Syndrome and Serum Antioxidant Status in Male Rat Model

Safari T^{1*}, Maleki M², Kourkinejadgharaei F³

(Received: September 26, 2018

Accepted: April 8, 2019)

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome has a high prevalence and it is accompanied by a collection of clinical symptoms, such as obesity, hypertension, increased fasting blood sugar and triglyceride (TG), and HDL reduction, along with increased risk of cardiovascular disease and diabetes. Recent studies have considered the reduction of antioxidant capacity as one of the important causes of the complications of this syndrome. Regarding the strong antioxidant effects of eugenol, the aim of this study was to evaluate the protective effects of eugenol on dyslipidemia induced by metabolic syndrome and serum antioxidant status in male rats.

Materials & Methods: This study was conducted on 24 rats which were randomly assigned into groups 1- Tap water recipient, 2- Water-rich fructose with 20% tween, 3- Fructose 10% and 4- Fructose 10% with eugenol mg / Kg 20 ip for eight weeks. At the end of experiment, blood samples were taken to measure the levels of cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity of

plasma (TAC). Data are expressed as mean \pm SEM. The levels cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, MDA and TAC were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey test.

Findings: It was revealed that adding fructose to drinking water led to significant increase in animal weight, serum cholesterol and triglyceride levels, LDL and SGOT, and serum HDL levels ($P < 0.05$). Eugenol decreased serum levels of cholesterol, triglyceride, LDL, MDA and increased serum SGOT, TAC and HDL levels ($P < 0.05$). Serum SGPT levels did not show significant differences among the groups. *Ethics code:* IR.ZAUMS.REC.1397.359

Discussion & Conclusions: Eugenol improves metabolic syndrome markers and also increases the antioxidant activity of the plasma.

Keywords: Metabolic syndrome, Eugenol, Dyslipidemia, Serum antioxidant activity

1. Dept of Physiology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

2. Dept of Physiology, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

3. Student Research Committee, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

* Corresponding author Email: tahereh_safari@yahoo.com