

## اثر سیلیمارین بر سطح سرمی گلوکز و نیم‌رخ لیپیدی خون در موش‌های صحرایی نر دریافت‌کننده ایزوپرنالین

میلاذ صادقی آذر<sup>۱</sup>، دکتر سید سامان طالبی<sup>۲</sup>، دکتر الهام شیری<sup>۳،۴</sup>، دکتر سیامک شهیدی<sup>۱،۴</sup>،

دکتر فاطمه رمضان‌ی علی اکبری<sup>۱،۴</sup>

(۱) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، (۲) گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، (۳) گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، (۴) مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، پژوهشکده علوم اعصاب و سلامت روان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول: همدان، میدان پژوهش، بلوار شهید فهمیده، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، کدپستی: ۶۵۱۷۸۳۸۷۳۶، دکتر فاطمه رمضان‌ی علی اکبری؛ email: [f.ramezani@umsha.ac.ir](mailto:f.ramezani@umsha.ac.ir)

### چکیده

**مقدمه:** هایپرلیپیدمی و هایپرگلیسمی عوامل خطر اصلی برای ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی است. سیلیمارین یک آنتی‌اکسیدان طبیعی است که اثرات امیدوارکننده‌ای در بهبود بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده است. هدف این مطالعه بررسی اثر سیلیمارین بر گلوکز خون و نیم‌رخ لیپیدی در موش‌های صحرایی نر دریافت‌کننده ایزوپرنالین می‌باشد. مواد و روش‌ها: موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند (هر گروه = ۵ سر موش): گروه شاهد، گروه سیلیمارین (دریافت‌کننده ۵۰ میلی‌گرم سیلیمارین بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز)، گروه ایزوپرنالین (دریافت‌کننده ۵ میلی‌گرم ایزوپرنالین بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۰ روز)، گروه ایزوپرنالین و سیلیمارین (دریافت‌کننده ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۰ روز و ۵۰ میلی‌گرم سیلیمارین بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز). در انتهای روند مداخله در روز پانزدهم، بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی نمونه‌های خون از طریق خون‌گیری از ورید کلیه، جمع‌آوری گردید. سطح سرمی گلوکز خون و نیم‌رخ لیپیدی اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که تزریق ایزوپرنالین باعث هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی می‌شود. در حالی که درمان با سیلیمارین باعث کاهش معنی‌دار گلوکز خون، تری‌گلیسیرید و کلسترول در موش‌های دریافت‌کننده ایزوپرنالین شد. همچنین گروه شاهد دریافت‌کننده سیلیمارین افزایش معنی‌دار تری‌گلیسیرید و کاهش معنی‌دار در لیپوپروتئین با چگالی بالا نسبت به گروه شاهد نشان داد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دریافت سیلیمارین در بهبود هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی ناشی از تزریق ایزوپرنالین، که احتمالاً با واسطه بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی انجام می‌شود، موثر است. به علاوه سیلیمارین در موش‌های درمان نشده باعث افزایش تری‌گلیسیرید و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا از طریق کاهش گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود.

### واژگان کلیدی: ایزوپرنالین، سیلیمارین، هایپرلیپیدمی، هایپرگلیسمی، موش صحرایی

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۹/۹ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۴/۱۱/۱۳ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۱/۱۸

### مقدمه

کاتکول‌آمین‌ها<sup>i</sup> شامل اپی‌نفرین<sup>ii</sup> و نوراپی‌نفرین<sup>iii</sup> می‌شود. افزایش سطح کاتکول‌آمین‌ها و افزایش در حساسیت گیرنده-

شواهد به وضوح نشان می‌دهد که افزایش چربی و گلوکز خون با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی همراه است.<sup>۱</sup> تحریک سمپاتیک باعث افزایش سطح سرمی

i-Catecholamines  
ii-Epinephrine  
iii-Norepinephrine

های بتاآدرنرژیک<sup>i</sup> در بافت چربی باعث می‌شود که لیپولیز تحریک شده و رهایش چربی از ذخایر چربی تسهیل شود.<sup>۲</sup> ایزوپرنالین<sup>ii</sup> یک کاتکول‌آمین مصنوعی و آگونیست بتا-آدرنرژیک است که باعث افزایش شدید لیپیدها در سرم و میوکارد هم چنین افزایش لیپوپروتئین‌ها با چگالی پایین<sup>iii</sup> درخون می‌شود. نتایج مطالعات نشان داده است که ایزوپرنالین می‌تواند باعث افزایش سطح سرمی گلوکز خون به واسطه سازوکارهای گلیکوزنز و مقاومت انسولین در حیوانات آزمایشگاهی شود.<sup>۳،۴</sup> رویکردهای مختلفی برای ایجاد هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی در مدل‌های تجربی در آزمایشگاه وجود دارد. به عنوان مثال می‌توان به مصرف طولانی مدت رژیم غذایی پرچرب،<sup>۵</sup> دیابت مزمن<sup>۶</sup> و تحریک گیرنده‌های بتا آدرنرژیک به وسیله ایزوپرنالین<sup>۳</sup> اشاره کرد. مزیت استفاده از ایزوپرنالین این است که روشی جدید، کم هزینه، سریع و غیر تهاجمی برای القای مدل‌های حیوانی در بیماری‌های قلبی و عروقی است و نشان داده شده است که از طریق سازوکارهای مختلفی؛ از جمله استرس اکسیداتیو، تولید رادیکال‌های آزاد، تخلیه انرژی و تغییر متابولیسم باعث هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی می‌شود.<sup>۷</sup>

گیاهان دارویی از دیرباز، نقش مهمی را در درمان تعدادی از بیماری‌ها ایفا می‌کنند. سیلیمارین<sup>iv</sup> به عنوان ماده موثره گیاه خار مریم، دارای ترکیبات سیلیبینین<sup>v</sup>، سیلیدیانین<sup>vi</sup> و سیلیکریستین<sup>vii</sup> است.<sup>۸</sup> اخیراً مطالعات حیوانی متعددی نشان داده‌اند که سیلیمارین می‌تواند نقش موثری در درمان دیابت و چربی خون بالا داشته باشد.<sup>۹،۱۰</sup> مصرف سیلیمارین برای ۴۵ روز منجر به کاهش چشمگیری در قند خون ناشتا، انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین، تری‌گلیسیرید خون، لیپوپروتئین با چگالی بالا<sup>viii</sup> و افزایش مقدار آن در بیماران دیابت نوع ۲ در مقایسه با دارونما می‌شود.<sup>۱۱</sup> خلیلی و همکارانش نیز گزارش کرده بودند که رژیم درمانی مرکب از چند داروی گیاهی (سیلیمارین، الیبانوم<sup>ix</sup> و نتل<sup>x</sup>) نیز تاثیر چندانی بر میزان کلسترول، لیپوپروتئین با

چگالی پایین و لیپوپروتئین با چگالی بالا نداشت. بنابراین نقش سیلیمارین در زمینه بهبود هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی، هنوز نیازمند مطالعات بیشتری می‌باشد.<sup>۱۲</sup> از این جهت، با توجه به نیاز به بررسی‌های بیشتری که در زمینه اثربخشی سیلیمارین بر درمان هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی وجود دارد و اهمیت کشف و طراحی داروهایی موثرتر با عوارضی کمتر در زمینه درمان این دو بیماری، در این مطالعه برای اولین بار به بررسی اثر سیلیمارین بر نیم‌رخ لیپیدی و سطح سرمی گلوکز در موش‌های دریافت‌کننده ایزوپرنالین پرداختیم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار؛ با سن دو و نیم ماه و وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم، استفاده شد. حیوانات یک هفته پیش از آغاز پژوهش به محل نگه‌داری حیوانات در دانشکده پزشکی منتقل شده و دوره ۱۲-۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی و دستیابی آزاد به غذا و آب برایشان برقرار شد. شیوه اجرای این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره IR.UMSHA.AEC.1404.034 تایید شده است.

موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند که عبارتند از: گروه شاهد (دریافت‌کننده نرمال سالین به مدت ۱۴ روز). گروه سیلیمارین (دریافت‌کننده ۵۰ میلی‌گرم سیلیمارین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان؛ به مدت ۱۴ روز).<sup>۱۳</sup> گروه ایزوپرنالین (دریافت‌کننده ۵ میلی‌گرم ایزوپرنالین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان؛ به مدت ۱۰ روز).<sup>۱۴</sup> دریافت‌کننده ایزوپرنالین و سیلیمارین (دریافت‌کننده ایزوپرنالین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان؛ به مدت ۱۰ روز و ۵۰ میلی‌گرم سیلیمارین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان؛ به مدت ۱۴ روز).<sup>۱۳،۱۴</sup>

بعد از یک هفته سازگاری با محیط، حیوانات گروه ایزوپرنالین این ترکیب را از روز اول تا روز دهم به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. ایزوپرنالین در یک سی‌سی آب مقطر حل شد و هر موش ۲۵۰ الی ۳۰۰ میکرولیتر از این ترکیب را بر اساس وزن بدن در روز از طریق زیر جلدی دریافت کرد.<sup>۱۳</sup> حیوانات گروه ایزوپرنالین و سیلیمارین، از روز اول تا روز چهاردهم سیلیمارین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به روش گاواژ دریافت کردند.

- i-Beta Adrenergic
- ii-Isoprenaline
- iii-Low-density Lipoprotein
- iv-Silymarin
- v-Silibinin
- vi-Silydianin
- vii-Silychristin
- viii-High-density Lipoprotein
- ix-Olibanum
- x-Nettle

توجهی نسبت به گروه ایزوپرنالین کاهش یافت ( $p=0/006$ ) (جدول ۱).

جدول ۱- گلوکز خون و نیمرخ لیپیدی در گروه‌های مختلف

| شاهد                       | سیلیمارین | ایزوپرنالین | ایزوپرنالین + سیلیمارین |
|----------------------------|-----------|-------------|-------------------------|
| گلوکز خون ناشتا            | ۱۰۰±۳     | ۱۲۲±۳*      | ۸۶±۵ <sup>††</sup>      |
| تری‌گلیسیرید               | ۳۶/۱۶±۱/۸ | ۶۸/۵±۸**    | ۲۹±۳ <sup>††</sup>      |
| کلسترول                    | ۵۲±۲/۴    | ۶۸/۶±۵/۲    | ۵۵/۲۳±۲ <sup>††</sup>   |
| لیپوپروتئین با چگالی پایین | ۲۵±۱/۷    | ۲۵/۸±۰/۵    | ۲۴/۱۶±۱                 |
| لیپوپروتئین با چگالی بالا  | ۳۲/۶±۱/۱  | ۳۷/۸±۳**    | ۲۷/۸±۱                  |

یافته‌ها به صورت میانگین خطای استاندارد در گروه‌های مختلف، تعداد موش=۵، \* $P<0/05$ ، \*\* $P<0/01$  در مقایسه با گروه شاهد، <sup>††</sup> $P<0/001$  در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایزوپرنالین.

### نیمرخ لیپیدی

گروه ایزوپرنالین افزایش قابل توجهی در تری‌گلیسیرید ( $p=0/039$ )، کلسترول ( $p=0/001$ )، و کاهش معنی‌دار در لیپوپروتئین با چگالی بالا ( $p=0/012$ ) نسبت به گروه شاهد نشان داد. کلسترول ( $p=0/006$ )، تری‌گلیسیرید ( $p=0/009$ ) در گروه ایزوپرنالین و درمان شده با سیلیمارین به طور قابل توجهی نسبت به گروه ایزوپرنالین کاهش یافت. همچنین گروه سیلیمارین افزایش معنی‌دار تری‌گلیسیرید ( $p=0/001$ ) و کاهش معنی‌دار در لیپوپروتئین با چگالی بالا ( $p=0/007$ ) نسبت به گروه شاهد نشان داد (جدول ۱).

### بحث

متابولیسم متعادل لیپید یکی از اجزای مهم برای حفظ سلامت دستگاه قلب و عروق است. سطوح بالای کلسترول و لیپوپروتئین با چگالی پایین از عوامل پیش‌بینی‌کننده بیماری قلبی بالقوه هستند که با بروز انفارکتوس میوکارد همبستگی مثبت دارند. ایزوپرنالین یک آگونیست بتا آدرنژیک غیرانتخابی مصنوعی است که آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند و منجر به افزایش تشکیل پروتئین‌کیناز می‌شود که منجر به هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول و هیپرلیپیدی می‌شود.<sup>۱۴</sup> لیپیدها همچنین نقش مهمی در حفظ پایداری و اصلاح ترکیب غشای سلولی دارند.<sup>۱۵</sup> از سوی دیگر، لیپوپروتئین با چگالی بالا جذب لیپوپروتئین با چگالی پایین را مهار می‌کند و انتقال و کاتابولیسم کلسترول را تسهیل می‌کند و بنابراین با بروز انفارکتوس میوکارد همبستگی منفی دارد.<sup>۱۶</sup> برای تجزیه و تحلیل نیمرخ لیپیدی، سطوح کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی پایین، لیپوپروتئین با چگالی بالا و تری‌گلیسیرید اندازه‌گیری شدند. در گروه شاهد تحت درمان با ایزوپرنالین، نتایج تمایل به افزایش سطح تری-

هر سی‌سی استوک سیلیمارین حاوی ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیلیمارین بود که جهت رقیق ساختن و گاوآژ آسان هر سی‌سی از استوک به حجم ۲ سی‌سی رسانده شد و هر موش تقریباً ۰/۵ الی ۰/۶ سی‌سی سیلیمارین براساس وزن، روزانه دریافت کرد. در این گروه هم‌زمان از روز چهارم تزریق ایزوپرنالین به مدت ۱۰ روز از طریق زیرجلدی انجام شد.<sup>۱۴</sup>

### بررسی‌های بیوشیمیایی

در انتهای برنامه مداخله، در روز پانزدهم، حیوانات در گروه‌های مختلف بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، با استفاده از کتامین<sup>i</sup> و زایلازین<sup>ii</sup> بیهوش شدند و نمونه‌های خون از طریق خون‌گیری از ورید کلیه، جمع‌آوری گردید. نمونه‌ها بلافاصله سانتریفیوژ و سرم آن‌ها جدا شد و اندازه‌گیری نیمرخ لیپیدی (کلسترول، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با چگالی پایین، لیپوپروتئین با چگالی بالا) در سرم توسط کیت شرکت پارس آزمون مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. حساسیت کیت تری‌گلیسیرید و کلسترول ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، حساسیت کیت لیپوپروتئین با چگالی پایین دو میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و حساسیت کیت لیپوپروتئین با چگالی بالا یک و نیم میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. گلوکز خون به وسیله دستگاه گلوکومتر الگانس<sup>iii</sup> (آلمان) اندازه‌گیری شد. حساسیت این دستگاه ۲۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

### آنالیز آماری

برای مقایسه بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده و از آزمون تعقیبی توکی<sup>iv</sup> برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه شماره ۲۱ جهت محاسبه آماری استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین خطای استاندارد محاسبه و  $P<0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

#### گلوکز خون

گروه ایزوپرنالین افزایش قابل توجهی در گلوکز خون ( $p=0/014$ ) نسبت به گروه شاهد نشان داد. گلوکز خون در گروه ایزوپرنالین و درمان شده با سیلیمارین به طور قابل-

i-Ketamine

ii-Xylazine

iii-Elegance

iv-Tukey

گلیسیرید، کلسترول و لیپوپروتئین با چگالی پایین و کاهش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا را نشان داد که با مطالعه قبلی<sup>۱۰</sup> سازگار بود. پیش‌درمانی با سیلیمارین باعث معکوس شدن این اثرات شد.

در مطالعه‌ای که به منظور بررسی اثر درمانی سیلیمارین بر بیماران با اختلالات متابولیک گلوکز و نیم‌رخ لیپید انجام شد، نتایج حاکی از آن بود که سیلیمارین در مقایسه با گروه شاهد منجر به کاهش چشمگیری در سطح گلوکز ناشتا، سطح مقاومت به انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با چگالی پایین، میزان پروتئین‌های پیش التهابی و در نهایت افزایش لیپوپروتئین با چگالی بالا شده بود.<sup>۱۶</sup> در مطالعه دیگری اثرات سیلیبین<sup>i</sup> (ماده موثر سیلیمارین که ۶۰-۵۰ درصد وزن آن را تشکیل می‌دهد) بر نیم‌رخ لیپیدی در موش‌هایی که هاپرکلسترولمی داشتند صورت گرفت. نتایج حاکی از آن بودند که در موش‌های تحت رژیم غذایی پر کلسترول، درمان با سیلیبین منجر به کاهش چشمگیری در میزان کلسترول تام (۲۴٪)، تری‌گلیسیرید (۲۱٪) و لیپوپروتئین با چگالی پایین (۲۴٪) و افزایش چشمگیری در لیپوپروتئین با چگالی بالا، متناسب و با مقدار مصرف، شده بود.<sup>۱۲</sup> این مطالعه همچنین نشان داد که سیلیبین در جذب کلسترول اختلالی ایجاد نمی‌کند؛ زیرا هیچ تغییری در دفع لیپیدهای از راه مدفوع ایجاد نشد. بنابراین، تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی نیم‌رخ لیپیدی پلاسما و کبد، اسیدهای صفراوی مدفوع و لیپیدهای مدفوع نشان داد که سیلیبین فعالیت هیپولیپیدمی دارد و عملکرد هیپولیپیدمی آن می‌تواند به دلیل افزایش تبدیل کلسترول درون‌زا به اسیدهای صفراوی باشد.<sup>۱۲</sup> همچنین نشان داده شد که درمان با سیلیمارین در موش‌های دیابتی به مدت ۸ هفته، باعث کاهش قابل‌توجهی در سطح گلوکز خون، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی پایین و تری‌گلیسیرید و افزایش در لیپوپروتئین با چگالی بالا سرمی داشتند. از طرفی دیگر، فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های سوپراکساید دسموتاز<sup>ii</sup> کاهش و سطح مالون‌دی‌آلدهید<sup>iii</sup> سرمی در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته بود. ولی همین مقادیر در موش‌های دیابتی تحت درمان با سیلیمارین به ترتیب افزایش و کاهش یافته بودند. که در مجموع نشانگر این است که

اثرات درمانی سیلیمارین تنها به کاهش سطح سرمی گلوکز ختم نشده و منجر به تأثیرات مثبتی در زمینه نیم‌رخ چربی و سطح استرس اکسیداتیو سرمی نیز می‌شود.<sup>۱۷</sup> بنابراین می‌توان نتیجه گرفت اثر هاپوگلیسمیک و هاپولیپیدمیک سیلیمارین می‌تواند از اثرات آنتی‌اکسیدانی آن باشد. همچنین در مطالعه دیگری نشان داده شد که عصاره خار مریم، سطح گلوکز سرم، سطوح تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی کم، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم و مالون‌دی‌آلدهید را کاهش داد، اما سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا را افزایش داد.<sup>۱۸</sup>

آنتی‌اکسیدان‌ها با مسدود کردن، خنثی‌سازی و حذف رادیکال‌های آزاد، از بافت‌ها در برابر آن‌ها محافظت می‌کنند. این فواید محافظتی برای جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی مانند نارسایی قلبی، تصلب شرایین و اختلالات متابولیک بسیار مهم است. آنتی‌اکسیدان‌ها این کار را با مهار اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی پایین، افزایش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا، کاهش عوامل التهابی و اینترلوکین‌ها، کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش سطح نیتریک اکسید و گشاد شدن عروق، بهبود فعالیت ضد مرگ برنامه ریزی شده سلولی، افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز<sup>iv</sup>، گلوکاتایون پراکسیداز<sup>v</sup> و سوپراکسید دسموتاز و بهبود عملکرد اندوتلیال و خواص میتوفاژی انجام می‌دهند. در حالی‌که آنتی‌اکسیدان‌ها به طور کلی استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند، ترکیبات خاصی ممکن است بسته به دوز و شرایط فیزیولوژیکی، رفتار پیش‌اکسیدانی از خود نشان دهند و به طور بالقوه فرآیندهای هاپرلیپیدمی و تصلب شرایین را تشدید کنند. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها دارای نتایج زیست‌شناختی متناقضی است زیرا همه آنتی‌اکسیدان‌ها عمدتاً بر اساس نظریه رادیکال‌های آزاد هستند و این نظریه دارای محدودیت‌های متعددی است. بر اساس این نظریه، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد باعث افزایش آسیب‌های زیست‌شناختی و در نهایت باعث مرگ سلولی می‌شود.<sup>۱۹</sup> با این حال، یک اصلاح اخیر در این نظریه نشان می‌دهد که سطح بهینه رادیکال‌های آزاد می‌تواند تأثیر معکوس بر نتیجه زیست‌شناختی داشته باشد.<sup>۲۰</sup> به عنوان مثال، استرس اکسیداتیو ممکن است از مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو جلوگیری کند، اما مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در این نتیجه

i-Silybin

ii-Superoxide Dismutase

iii-Malondialdehyde

iv-Catalase

v-Glutathione Peroxidase

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سیلیمارین در بهبود کاهش گلوکز خون و نیم‌رخ لیپیدی ناشی از ایزوپرنالین موثر است. بهبود نیم‌رخ لیپیدی احتمالاً از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی اعمال می‌گردد. بنابراین، تجویز سیلیمارین می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی کارآمد برای بهبود هایپرلیپیدمی و هایپرگلیسمی در نظر گرفته شود. از طرفی سیلیمارین در افراد سالم به دلیل اثرات پیش-اکسیدانی باید با احتیاط مصرف شود. اگرچه مطالعات حیوانی و بالینی بیشتر برای تایید این روش درمانی مورد نیاز است.

### محدودیت‌ها

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی دارد. حجم نمونه‌ی کوچک، عدم اندازه‌گیری‌های سطح انسولین خون و شاخص مقاومت به انسولین ممکن است درک جامعی از اثرات محافظتی قلبی سیلیمارین بر گلوکز خون و نیم‌رخ لیپیدی در موش‌های صحرایی درمان نشده و دریافت‌کننده ایزوپرنالین را محدود کند. بنابراین تحقیقات تجربی و بالینی بیشتری برای بررسی اثرات محافظتی سیلیمارین بر هایپرلیپیدمی و هایپرگلیسمی ناشی از ایزوپرنالین مورد نیاز است.

سپاس‌گزاری: تأمین مالی این مطالعه توسط معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان (شماره ۶۱۱۴۷۸-۱۴۰۴/۲) انجام شد. نویسندگان مایلند از مسئولین دانشگاه علوم پزشکی همدان برای تأمین مالی تشکر کنند.

**تعارض منافع:** نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

i-Prooxidant  
ii-Genotoxin

اختلال ایجاد می‌کند.<sup>۲۱</sup> نشان داده شده است که مکمل‌های آنتی‌اکسیدان اثرات پیشگیرانه‌ای ندارند و ممکن است اثرات نامطلوبی بر سلامت انسان به ویژه در افراد دارای تغذیه خوب داشته باشند. با این حال، شرایط خاص استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها را پشتیبانی نمی‌کند و مکمل‌های آنتی‌اکسیدان ممکن است به عنوان پرواکسیدان<sup>۲۱</sup> عمل کنند. به عنوان مثال، بتا کاروتن ممکن است در افزایش فشار جزئی اکسیژن به رادیکال پراکسیل تبدیل شود. ویتامین C می‌تواند ژنوتوکسین‌ها<sup>۲۲</sup> را در حضور یون‌های فلزات تشکیل دهد.<sup>۲۳</sup>

شواهد نشان می‌دهد سیلیمارین می‌تواند با افزایش تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن، رفتار پیش‌اکسیدانی از خود نشان دهد. این اثر تا حد زیادی به فرآورده‌های اکسیداسیون کاتالیز شده توسط آهن نسبت داده می‌شود که منجر به تولید رادیکال‌های هیدروکسیل و سایر واسطه‌های واکنش‌پذیر مرتبط با آسیب اکسیداتیو می‌شود. تجویز سیلیمارین به احتمال زیاد بر سینتیک مس و آهن در دستگاه گوارش در انسان تأثیر می‌گذارد. به نظر می‌رسد توان بالقوه پیش‌اکسیدانی سیلیمارین در غلظت‌های بالاتر و در شرایطی که سطح یون‌های فلزی بالا است، بیشترین اهمیت را دارد.<sup>۲۳</sup> بنابراین حفظ سطح فیزیولوژیک گونه‌های فعال اکسیژن در حفظ سلامت بدن نقش مهمی ایفا می‌کند. تغییراین سطح فیزیولوژیک تحت تأثیر عوامل آنتی‌اکسیدان مثل سیلیمارین امکان دارد در بروز نتایج افزایش تری‌گلیسیرید مشاهده شده در گروه سلیمارین نقش داشته باشد. این یافته‌ها بر ضرورت درمان آنتی‌اکسیدانی به صورت اختصاصی و با احتیاط در مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی تأکید می‌کنند.

## References

1. Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Association of lipid profile with cardiovascular diseases and all-cause death: a 2-decade follow-up of the tehran lipid and glucose study. *J Am Heart Assoc* 2025; 5: 14: e040554.
2. Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and fat loss. *J Obes* 2011; 868305.
3. Khorrami A, Ghanbarzadeh S, Ziaee M, Arami S, Andalib S, Maleki-Dizaji N, et al. Effects of LDL and oxidized LDL on cardiac function in isoproterenol-induced myocardial infarction in rat. *Drug Res (Stuttg)* 2014; 64: 576-83.
4. Hoff R, Koh CK. Isoproterenol induced insulin resistance leading to diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes mellitus. *Case Rep Endocrinol* 2018; 2018: 4328954.
5. Zhao M, Qiao K, Zhang L, Liang L, Chen S, Chen L, et al. Research progress on anti-hyperlipidemia peptides derived from foods. *Nutrients* 2025; 17: 1181.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025; 48: 207-38.
7. Patel V, Upaganlawar A, Zalawadia R, Balaraman R. Cardioprotective effect of melatonin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats: A biochemical, electrocardiographic and histoarchitectural evaluation. *Eur J Pharmacol* 2010; 644: 160-8.
8. Elgarf AT, Mahdy MM, Sabri NA. Effect of silymarin supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Adv Res* 2015;3: 812-21.
9. Ghorbani A, Zarvandi M, Rakhshandeh H. A randomized controlled trial of a herbal compound for improving metabolic parameters in diabetic patients with uncontrolled dyslipidemia. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019; 19: 1075-82.
10. Khalili N, Fereydoonzadeh R, Mohtashami R, Mehrzadi S, Heydari M, Huseini HF. Silymarin, Olibanum, and

- Nettle, a mixed herbal formulation in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22: 603-8.
11. Karimi R, Bakhshi A, Dayati P, Abazari O, Shahidi M, Savaee M, et al. Silymarin reduces retinal microvascular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Sci Rep* 2022; 12: 15872.
12. Gobalakrishnan S, Asirvatham SS, Janarthanam V. Effect of silybin on lipid profile in hypercholesterolaemic rats. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: FF01-5.
13. Tavanai E, Mohammadkhani G, Farahani S, Jalaie S. Protective Effects of silymarin against age-related hearing loss in an aging rat model. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 71: 1248-57.
14. Radhiga T, Rajamanickam C, Senthil S, Pugalendi KV. Effect of ursolic acid on cardiac marker enzymes, lipid profile and macroscopic enzyme mapping assay in isoproterenol-induced myocardial ischemic rats. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 3971-7.
15. Khalil MI, Ahmmed I, Ahmed R, Tanvir EM, Afroz R, Paul S, et al. Amelioration of isoproterenol-induced oxidative damage in rat myocardium by withania somnifera leaf extract. *Biomed Res Int* 2015; 624159.
16. Xiao F, Gao F, Zhou S, Wang L. The therapeutic effects of silymarin for patients with glucose/lipid metabolic dysfunction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e22249.
17. Baluchnejadmojarad T, Roghani M, HomayonFar H, KhastKhodaei Z. Protective effects of chronic administration of silymarin on blood glucose and lipids and oxidative stress in diabetic rats. *Koomesh* 2009; 10: 143-50. [Farsi]
18. Maalialah MS, Haddadin M, Abdalla S. Hypolipidemic and hypoglycemic effects of silybum marianum (L.) Gaertn. (Milk Thistle) ethanol seed extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacognosy Magazine* 2024; 20: 841-52.
19. Perkins RK, Lavin KM, Raue U, Jemiolo B, Trappe SW, Trappe TA. Effects of aging and lifelong aerobic exercise on expression of innate immune components in skeletal muscle of women. *J Appl Physiol (1985)* 2024; 136: 482-91.
20. Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 404680.
21. Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: Promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). *Dose Response* 2014; 12: 288-341.
22. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 40-4.
23. Razavi BM, Karimi G. Protective effect of silymarin against chemical-induced cardiotoxicity. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19: 916-23.

## Original Article

# Effects of Silymarin on Blood Glucose and Lipid Profile in Rats Treated with Isoprenaline

Sadeghi-Azar M<sup>1</sup> , Talebi SS<sup>2</sup> , Shiri E<sup>3,4</sup> , Shahidi S<sup>1,4</sup> , Ramezani-Aliakbari F<sup>1,4</sup> 

<sup>1</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran,

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran,

<sup>3</sup>Department of Anatomical Sciences, School of medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, <sup>4</sup>Neurophysiology Research Center, Institute of Neuroscience and Mental Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R. Iran

e-mail: f.ramezani@umsha.ac.ir

Received: 30/11/2025 Accepted: 07/02/2026

### Abstract

**Introduction:** Hyperlipidemia and hyperglycemia are major risk factors for the development of cardiovascular diseases. Silymarin is a natural antioxidant that has shown promising cardioprotective effects. This study aimed to evaluate the effects of Silymarin on blood glucose levels and lipid profiles in rats treated with Isoprenaline. **Materials and Methods:** Rats were randomly assigned to four groups (n = 5 per group): a control group; a Silymarin group (receiving 50 mg/kg Silymarin for 14 days); an Isoprenaline group (receiving 5 mg/kg Isoprenaline for 10 days); and an Isoprenaline + Silymarin group (receiving Isoprenaline and 50 mg/kg Silymarin for 14 days). On day 15, following 12 hours of fasting, blood samples were collected via the renal vein. Serum glucose concentrations and lipid profiles were measured. **Results:** The findings showed that Isoprenaline administration induced hyperglycemia and hyperlipidemia. Treatment with Silymarin significantly reduced blood glucose, triglyceride and cholesterol levels in rats receiving Isoprenaline. Additionally, rats treated with Silymarin alone exhibited a significant increase in triglycerides and a significant decrease in high-density lipoprotein compared with the control group. **Conclusion:** The results of this study indicate that Silymarin is effective in improving Isoprenaline-induced hyperglycemia and hyperlipidemia, likely through mechanisms involving enhanced antioxidant status. In addition, Silymarin may increase triglycerides and decrease high-density lipoprotein in untreated rats through the reduction of reactive oxygen species.

**Keywords:** Isoprenaline, Silymarin, Hyperlipidemia, Hyperglycemia, Rat