

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
 دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
 دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۴۳ - ۱۳۰ (خرداد - تیر ۱۴۰۲)

مروری بر روش‌های ایجاد سندرم متابولیک در موش‌های صحرایی: راهنمای کاربردی ایجاد مدل با تجویز رژیم پرکربوهیدرات

دکتر سجاد جدی^{ID}، دکتر اصغر قاسمی^{ID}

مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۲، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر اصغر قاسمی؛
 e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از عوامل خطر مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲؛ شامل پرفشاری خون، دیس‌لیپیدی، افزایش گلوکز ناشتا و چاقی، که اغلب با هم اتفاق می‌افتند، گفته می‌شود. یکی از روش‌های متداول برای القاء مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی، دستکاری رژیم غذایی است؛ که عادات غذایی ناسالم در جوامع انسانی را شبیه‌سازی می‌کند. هدف این مطالعه، ارائه راهنمای کاربردی برای ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی با تجویز رژیم غذایی پرکربوهیدرات است. مدل سندرم متابولیک القاء شده با تجویز رژیم غذایی پرکربوهیدرات یک روش ساده، رایج، سریع، عملی و اقتصادی است و برای ایجاد آن به تجهیزات خاصی نیاز نیست. در مدل سندرم متابولیک مبتنی بر تجویز رژیم غذایی پرکربوهیدرات عواملی نظیر نوع کربوهیدرات استفاده شده (فروکتوز یا ساکارز)، دوز و مدت زمان تجویز (۵ هفته تا ۴۸ هفته)، روش تجویز (آب آشامیدنی یا غذای جامد)، و اجزای لازم برای تأیید مدل (چاقی، دیس‌لیپیدی، پرفشاری خون، مقاومت به انسولین و افزایش گلوکز خون ناشتا) باید مورد توجه قرار بگیرند. با توجه به دستورالعمل مطالعه حاضر، تجویز ساکارز ۳۰-۲۰ درصد در آب آشامیدنی به مدت ۱۵-۱۰ هفته سبب ایجاد مدل سندرم متابولیک با فنوتیپ سطح سرمی بالا از تری‌گلیسرید، انسولین و گلوکز در حالت ناشتا و همچنین مقاومت به انسولین در موش صحرایی می‌شود. اگر تجویز ساکارز ۳۰-۲۰ درصد در آب آشامیدنی حداقل برای ۲۵ هفته (تا ۴۰ هفته) ادامه داشته باشد، مدل سندرم متابولیک با فنوتیپ چاقی و پرفشاری خون در موش صحرایی بوجود می‌آید. برای پایش تغییرات بوجود آمده در فنوتیپ‌ها پیشنهاد می‌شود که اجزای لازم برای تأیید مدل، با حالت پایه در همان موش و با موش‌های شاهد مقایسه گردد.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، موش صحرایی، رژیم پرکربوهیدرات، مقاومت به انسولین

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۳/۹ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۵/۲ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۵/۱۴

مقدمه

جنس، نژاد و اجزایⁱⁱ تعریف این سندرم بین ۷ درصد در ژاپن تا ۵۵ درصد در ایتالیا متفاوت است.^۱ در جمعیت بزرگسال ایران، شیوع سندرم متابولیک بر اساس اجزای تعریف شده توسط ATP IIIⁱⁱⁱ، IDF^{iv}، و AHA/NHLBI^v در سال ۲۰۰۷ به ترتیب ۳۵، ۳۷ و ۴۲ درصد بوده^۱ و در

سندرم متابولیکⁱ به دلیل شیوع روزافزون آن، یک مشکل بهداشت عمومی در سراسر جهان است. شیوع سندرم متابولیک در جمعیت بزرگسال جهان ۲۵-۲۰ درصد است^۱ و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۵ به ۵۳ درصد افزایش یابد.^{۲,۳} شیوع سندرم متابولیک در جمعیت‌های مختلف بر حسب سن،

ii-Criteria or Components

iii-Adult Treatment Panel

iv-International Diabetes Federation

v-American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

i-Metabolic Syndrome

تعریف سندرم متابولیک در انسان

جمع شدن چندین ناهنجاری متابولیک در یک فرد توسط ساموئل گیⁱ در بین سال‌های ۱۸۶۶ تا ۱۹۰۴،ⁱⁱ آووگاروⁱⁱⁱ در سال ۱۹۶۷^{iv} و ریونⁱⁱⁱ در سال ۱۹۸۸ مطرح شده است.^{iv} این بیماری در طول زمان نام‌های مختلفی؛ مانند سندرم مقاومت به انسولین و سندرم X داشته، اما در حال حاضر به نام سندرم متابولیک شناخته می‌شود.^{iv} اولین تعریف رسمی از سندرم متابولیک در سال ۱۹۹۸ توسط سازمان بهداشت جهانی^{iv} (WHO) ارائه شده است.^{iv} طبق تعریف WHO، مقاومت به انسولین، به عنوان عامل خطر اصلی و ضروری، به همراه ۲ عامل خطر دیگر؛ شامل چاقی شکمی، کاهش سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا، افزایش سطح سرمی تری‌گلیسیرید، پر فشاری خون و سطوح بالای گلوکز ناشتا برای تعریف سندرم متابولیک استفاده می‌شود.^{iv} پس از آن در سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۵ تعاریف مختلفی از سندرم متابولیک توسط ATP III، IDF، و AHA/NHLBI ارائه شد که در جدول ۱ به طور خلاصه آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌گردد، در تعریف ارائه شده توسط IDF، چاقی شکمی (اندازه‌گیری دور کمر) به عنوان عامل خطر اصلی و مورد نیاز برای سندرم متابولیک در نظر گرفته شده است.^{iv} ولی ATP III^{iv} و AHA/NHLBI^{iv} در تعاریف خود فقط حضور هم‌زمان ۳ عامل خطر از ۵ عامل را برای تعریف سندرم متابولیک کافی می‌دانند و نیاز ضروری به حضور مقاومت به انسولین و یا چاقی شکمی در تعاریفشان وجود ندارد. بنابراین با وجود اختلاف نظر قابل توجه بر سر اصطلاحات و اجزای تشخیصی مربوط به سندرم متابولیک، اصطلاح سندرم متابولیک در حالت کلی به مجموعه‌ای از عوامل خطر (حداقل سه تا از اجزای لازم) مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲؛ شامل پر فشاری - خون، دیس‌لیپیدمی (افزایش تری‌گلیسیرید و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا در حالت ناشتایی)، افزایش گلوکز ناشتا، مقاومت به انسولین و چاقی، که اغلب با هم اتفاق می‌افتند، اطلاق می‌شود.^{iv}

سال ۲۰۲۱ به ترتیب به حدود ۳۸، ۴۴ و ۴۱ درصد (به ترتیب به ۱۸/۷، ۲۱/۳ و ۲۰/۰ میلیون نفر) رسیده است.^v سندرم متابولیک خطر ۵ تا ۱۰ ساله ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی (۲ برابر) و دیابت نوع ۲ (۵ برابر) را در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌دهد.^{vi} بنابراین، مدیریت صحیح و شناخت پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک ضروری به نظر می‌رسد.^v به دلیل ملاحظات اخلاقی پژوهش در انسان، مدل‌های حیوانی به طور گسترده برای درک سازوکار بیماری‌های مختلف مانند بیماری دیابت نوع ۲ و پوکی استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرند.^{vii-viii} با توجه به ماهیت چند عاملی سندرم متابولیک، انتخاب یک مدل تجربی که پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک در انسان را به بهترین شکل نشان دهد، می‌تواند نسبتاً چالش برانگیز باشد.

موش‌های صحرایی رایج‌ترین مدل‌های حیوانی هستند که در ایجاد مدل سندرم متابولیک استفاده می‌شوند.^{ix} مدل‌های سندرم متابولیک مبتنی بر دستکاری رژیم غذایی در موش صحرایی به دلیل سادگی و هزینه کم، متداول‌ترین مدل برای ایجاد سندرم متابولیک هستند، اما مدل‌های دیگری از سندرم متابولیک ناشی از تجویز داروها و مواد شیمیایی و یا دستکاری ژنتیکی نیز وجود دارند.^{x-xi} مدل‌های سندرم متابولیک مبتنی بر دستکاری رژیم غذایی به ۳ دسته؛ شامل رژیم پرکربوهیدرات، پرچربی و ترکیب این دو رژیم غذایی تقسیم‌بندی می‌شوند.^{xii-xiii} سندرم متابولیک مبتنی بر دستکاری رژیم غذایی، عادات غذایی ناسالم (دسترسی بالا به فست فودها با کربوهیدرات و چربی بالا) که در جوامع انسانی در حال افزایش است را شبیه‌سازی می‌کند چرا که افزایش مصرف غذاهای پرکالری و با فیبر کم و کم‌حرکی از عوامل اصلی افزایش شیوع سندرم متابولیک هستند.^{xiv-xv} رژیم‌های غذایی پرکربوهیدرات که برای ایجاد مدل سندرم متابولیک استفاده می‌شوند از نظر نوع و مقدار کربوهیدرات استفاده شده، مدت زمان اعمال رژیم و همچنین اجزای لازم برای تأیید مدل، متنوع بوده و بنابراین انتخاب رژیم غذایی مناسب برای یک مطالعه تحقیقاتی خاص می‌تواند موجد سردرگمی شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی روش‌های ایجاد مدل سندرم متابولیک با دستکاری رژیم غذایی با استفاده از رژیم غذایی پرکربوهیدرات در موش‌های صحرایی، با تأکید بر مزیت‌ها و معایب آن‌ها، و در نهایت ارائه یک دستورالعمل کاربردی برای ایجاد این مدل است.

i-Samuel Gee

ii-Avogaro

iii-Reaven

iv-World Health Organization (WHO)

جدول ۱- تعاریف مختلف سندرم متابولیک در انسان

معیار	سازمان
<p>حضور هم‌زمان مقاومت به انسولین (سطح بالای گلوکز خون ناشتا و اختلال تحمل گلوکز) و حداقل دو تا از اجزای ذیل:</p> <p>۱- چاقی مرکزی (نسبت دور کمر به لگن* بیشتر از ۹۰ سانتی‌متر در مردان و ۸۵ سانتی‌متر در زنان و یا شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع)</p> <p>۲- دیس‌لیپیدمی† (سطح سرمی تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا، کمتر از ۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و ۳۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان در حالت ناشتا)</p> <p>۳- فشار خون سیستولی بیشتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و یا دیاستولی بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه</p> <p>۴- میکروآلبومینوری‡ (دفع ادراری آلبومین بیشتر یا مساوی ۲۰ میکروگرم در دقیقه یا نسبت آلبومین به کراتینین بیشتر یا مساوی ۲۰ میلی‌گرم بر گرم در ادرار)</p>	WHO ^{۲۰}
<p>حضور هم‌زمان حداقل ۳ تا از اجزای ذیل:</p> <p>۱- دور کمر بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و ۸۸ سانتی‌متر در زنان</p> <p>۲- دیس‌لیپیدمی (سطح سرمی تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا، کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان در حالت ناشتا)</p> <p>۳- فشار خون سیستولی بیشتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا دیاستولی بیشتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه</p> <p>۴- سطح سرمی گلوکز بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در حالت ناشتا</p>	ATPIII ^{۲۲}
<p>حضور هم‌زمان دور کمر بالا و حداقل دو تا از اجزای ذیل:</p> <p>۱- دیس‌لیپیدمی (سطح سرمی تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا، کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان در حالت ناشتا)</p> <p>۲- فشار خون سیستولی بیشتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا دیاستولی بیشتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه</p> <p>۳- سطح سرمی گلوکز بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در حالت ناشتا</p>	IDF ^{۲۱}
<p>حضور هم‌زمان حداقل ۳ تا از اجزای ذیل:</p> <p>۱- دور کمر بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و ۸۸ سانتی‌متر در زنان</p> <p>۲- دیس‌لیپیدمی (سطح سرمی تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا، کمتر از ۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و ۳۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان در حالت ناشتا)</p> <p>۳- فشار خون سیستولی بیشتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا دیاستولی بیشتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه</p> <p>۴- سطح سرمی گلوکز بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در حالت ناشتا</p>	AHA/NHLBI ^{۲۳}
WHO, World Health Organization; ATPIII, Adult Treatment Panel; IDF, International Diabetes Federation; AHA/NHLBI, American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute	

* Waist to Hip Ratio, † Dyslipidemia, ‡ Microalbuminuria

تعریف سندرم متابولیک در موش صحرایی

با وجود مطالعات فراوان در زمینه سندرم متابولیک، در بیشتر موارد یافته‌های موجود در موش صحرایی را نمی‌توان با یافته‌هایی مشاهده شده در انسان مقایسه کرد

چرا که در بسیاری از مطالعات، محققین تعریف دقیقی از ویژگی‌هایی که بر اساس آن مدل سندرم متابولیک را تعریف کرده‌اند، ارائه نمی‌دهند. برای رفع این مشکل، لازم است معیارهایی یکسان برای تایید مدل حیوانی تعریف شوند و در

کار باعث افزایش اعتبار علمی نتایج بدست آمده، افزایش احتمال ترجمه داده‌ها به مطالعات انسانی، کاهش تعداد موش‌های صحرایی استفاده شده در مطالعات و کاهش هزینه و مدت زمان مطالعات می‌گردد.^{۲۴}

روش‌های ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی
همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد، روش‌های ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی را می‌توان به ۳ دسته؛ شامل ایجاد مدل با تجویز مواد شیمیایی و دارو، دستکاری ژنتیکی و دستکاری رژیم غذایی تقسیم‌بندی کرد. همچنین مطالعاتی نیز انجام شده است که نشان‌دهنده ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی ماده با برداشت تخمدان می‌باشد.

ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش‌های صحرایی با برداشت دو طرفه تخمدان

شیوع سندرم متابولیک در زنان قبل از یائسگی در کشورهای مختلف بین ۱۳/۸ الی ۵۳/۰ درصد بوده و بعد از یائسگی به ۳۰/۴ الی ۶۹/۴ درصد افزایش می‌یابد.^{۳۸} در زنان ایرانی نیز شیوع سندرم متابولیک قبل از یائسگی ۱۸/۳ درصد گزارش شده است که بعد از آن به ۵۲/۵ درصد افزایش می‌یابد.^{۳۹} همچنین در یک مطالعه فراتحلیل با حجم نمونه ۵۸۹۳ نفر، شیوع سندرم متابولیک در زنان ایرانی بعد از یائسگی ۵۱/۶ درصد گزارش شده است که در واقع بیش از نیمی از زنان یائسه در ایران را شامل می‌شود.^{۴۰} یائسگی به عنوان یک عامل خطر مستقل سندرم متابولیک و اجزای آن در نظر گرفته می‌شود.^{۴۱} پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده مانند سن و نمایه توده بدنی، یائسگی موجب افزایش ۲/۵۹ تا ۴/۰۳ (۲/۸۵ در زنان ایرانی)^{۳۹} برابری خطر ابتلا به سندرم متابولیک، تا ۱۴ سال پس از وقوع، می‌گردد.^{۴۱} یائسگی منجر به افزایش ۱/۶۱، ۱/۲۸، ۱/۰۷ و ۱/۲۴ برابری چاقی شکمی، پر فشاری خون، افزایش سطح سرمی تری‌گلیسیرید و گلوکز در حالت ناشتایی و کاهش سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا در حالت ناشتایی در مقایسه با زنان قبل یائسگی می‌گردد.^{۴۲}

غیر این صورت، نتایج بدست آمده از مطالعات مختلف قابل مقایسه با یکدیگر و با مطالعات انسانی نخواهد بود. اخیراً در یک مطالعه مروری به این موضوع اشاره شده است که ترجمه یافته‌های تحقیقات پیش بالینی سندرم متابولیک به انسان به دلیل فقدان استانداردهای لازم در مدل‌های حیوانی موفقیت‌آمیز نیست. بنابراین تعریف اجزای لازم برای تأیید مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی، گامی کلیدی در جهت بهبود مطالعات حیوانی خواهد بود. اجماع بین محققان بر سر مقادیر مرجع اجزا همچون حضور تعداد اجزای لازم برای تشخیص سندرم متابولیک در موش صحرایی، مشابه با آنچه در انسان انجام شده است، ضروری به نظر می‌رسد.^{۲۴} در این زمینه یکی از پیشنهادات معدود توسط چنگ^{۲۰} و همکاران^{۲۰} به این صورت ارائه شده است که وقوع هم‌زمان افزایش وزن بدن، افزایش وزن چربی احشایی، مقاومت به انسولین، پر فشاری خون و دیس‌لیپیدمی به عنوان مدل سندرم متابولیک در موش‌های صحرایی تلقی گردد. همچنین پیشنهاد شده است که به طور هم‌زمان مصرف آب و غذا برای تعیین میزان کالری دریافتی، که یک عامل کلیدی برای اطمینان از اعتبار مدل و تکرارپذیری داده‌ها می‌باشد، اندازه‌گیری گردد.^{۲۰} از معدود مطالعاتی دیگری که به این موضوع پرداخته، مطالعه اسپتیا^{۳۳} و همکاران بوده است.^{۳۳} آن‌ها موش‌های صحرایی را مبتلا به سندرم متابولیک در نظر گرفتند اگر حداقل ۳ تا از اجزای لازم زیر را دارا می‌بودند: افزایش سطح سرمی گلوکز خون (بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، اختلال تحمل گلوکز، افزایش سطح سرمی انسولین (بیشتر از ۱/۳۵ پیکومول در لیتر)، افزایش وزن بدن (بیشتر از ۱۰ درصد نسبت به حالت پایه)، افزایش چربی شکمی (بیشتر از ۳ درصد نسبت به حالت پایه)، افزایش سطح سرمی تری‌گلیسیرید (بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و همچنین افزایش سطح سرمی کلسترول (بیشتر از ۱۷۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر). لازم به ذکر است که سطح سرمی اجزای ذکر شده در حالت ناشتایی اندازه‌گیری می‌گردد و شرط اصلی برای تأیید مدل وجود اختلاف آماری معنی‌دار با حالت پایه و همچنین نسبت به گروه شاهد در نظر گرفته شده است.^{۳۳} بنابراین با وجود تعاریف محدود، تعریف جامع اجزای لازم برای تأیید مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی بسیار ضروری به نظر می‌رسد و انجام این

جدول ۲- روش‌های ایجاد سندرم متابولیک و معایب و مزایای آن‌ها در موش صحرایی

روش ایجاد	ماده/اختلال ایجاد شده	نحوه تجویز	مزایا	معایب
تجویز دارو و مواد شیمیایی	(۱) دکزامتازون* ^{۲۷،۲۸}	زیر پوستی	(۱) نسبتاً ارزان؛ (۲) مشابه سندرم متابولیک ایجاد شده در انسان با مصرف داروهای مشابه	(۱) مدت زمان طولانی جهت ایجاد مدل؛ (۲) عدم مشاهده چاقی در اکثر موارد؛ (۳) نادر بودن موارد مشاهده شده در انسان
	(۲) داروهای ضد سایکوز مثل لورازپیدون ^{۲۹} و اولانزاپین ^{۳۰}	زیر پوستی و داخل صفاقی	(۱) نسبتاً ارزان؛ (۲) مشابه سندرم متابولیک ایجاد شده در انسان با مصرف داروهای مشابه	(۱) عدم مشاهده پرفشاری خون در اکثر موارد؛ (۲) نادر بودن موارد مشاهده شده در انسان
دستکاری ژنتیکی	(۱) کمبود لپتین؛ (۲) اختلال در گیرنده لپتین ^{۱۱}	دستکاری ژنتیکی	(۱) سرعت بالای ایجاد مدل و صرفه جویی در زمان؛ (۲) یکدست بودن نتایج و کاهش تعداد حیوانات مورد استفاده	(۱) گران بودن؛ (۲) نیاز به امکانات برای ایجاد؛ (۳) نادر بودن اختلال در گیرنده لپتین در انسان؛ (۴) مرگ و میر بالای حیوانات؛ (۵) عدم ایجاد پرفشاری خون و دیس‌لیپیدمی
	(۱) رژیم پرکربوهیدرات شامل ساکارز و فروکتوز ^{۳۲-۳۶}	اضافه کردن به غذای جامد و آب آشامیدنی	(۱) نسبتاً ارزان و کم هزینه؛ (۲) مناسب برای بررسی سندرم متابولیک غیر ژنتیکی وابسته به سبک زندگی در انسان؛ (۳) امکان مطالعه اشکال اولیه و خفیف سندرم متابولیک؛	(۱) زمان نسبتاً طولانی برای ایجاد مدل؛ (۲) عدم ایجاد پرفشاری خون و چاقی در اکثر موارد
دستکاری رژیم غذایی	(۲) رژیم غذایی پرچرب ^{۱۳،۲۴،۳۷}	اضافه کردن به غذای جامد	(۱) ایجاد تمام اجزای لازم برای تأیید مدل؛ (۲) زمان کم برای ایجاد مدل؛ (۳) امکان مطالعه اشکال شدیدتر سندرم متابولیک	(۱) هزینه نسبتاً بالا؛ (۲) سختی درست کردن غذای پرچرب
	(۳) ترکیب رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات ^{۱۱،۱۲}	اضافه کردن به غذای جامد و/یا آب آشامیدنی	(۱) ایجاد تمام اجزای لازم با شدت زیاد و در زمان کوتاه؛ (۲) شباهت زیاد به سندرم متابولیک ایجاد شده در انسان؛ (۳) امکان مطالعه اشکال شدیدتر سندرم متابولیک	(۱) هزینه نسبتاً بالا؛ (۲) سختی درست کردن غذای پرچرب

* Dexamethasone, † Lurasidone, ‡ Olanzapine

گلوکز، افزایش سطح سرمی گلوکز در حالت ناشتا، دیس‌لیپیدمی و همچنین افزایش در شاخص توده بدنی، شاخص لی^۱، دور سینه و شکم،^{۴۷} و پرفشاری خون^{۴۸} نسبت به گروه شاهد می‌گردد. مجموع این نتایج نشان‌دهنده موفقیت ایجاد مدل سندرم متابولیک به دنبال برداشت دو طرفه تخمدان در موش‌های صحرایی ماده است که در مطالعات مشابه نیز به اثبات رسیده است. در موش‌های صحرایی ۱۱ ماهه برداشت دو طرفه تخمدان منجر به افزایش ۱۵ الی ۲۰ درصدی در وزن بدن و همچنین چربی احشایی بعد از ۸ هفته می‌گردد.^{۴۹} برای دریافت اطلاعات بیشتر در مورد نحوه ایجاد مدل یائسگی با برداشت دو طرفه تخمدان در موش صحرایی، مقاله مروری ارائه شده توسط یوسف‌زاده و همکاران در سال ۲۰۲۰ کمک‌کننده خواهد بود.^{۵۰}

ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش‌های صحرایی با تجویز مواد شیمیایی و دارو

از مهم‌ترین روش‌های ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی با تجویز مواد شیمیایی؛ می‌توان به تجویز گلوکوکورتیکوئیدها مثل دکزامتازون و تجویز داروهای ضد

کاهش استروژن علت اصلی افزایش شیوع سندرم متابولیک در زنان بعد از یائسگی است. به این صورت که کاهش استروژن از طریق افزایش چاقی احشایی، افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو همراه با دیس‌لیپیدمی، باعث ایجاد و یا تشدید مقاومت به انسولین در زنان یائسه می‌شود.^{۴۲،۴۴} در تأیید نقش حفاظتی استروژن به عنوان عامل جلوگیری‌کننده در ایجاد این سندرم، در یک مطالعه فراتحلیل با بیش از ۱۰۰ کارآزمایی تصادفی شده در زنان یائسه، گزارش شده است که تجویز استروژن باعث افزایش توده بدون چربی، کاهش چربی شکمی، بهبود مقاومت به انسولین، کاهش دیس‌لیپیدمی و کاهش پرفشاری خون می‌شود.^{۴۵} شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد برداشت دو طرفه تخمدان در جوندگان منجر به کاهش سطح سرمی استروژن شده و می‌تواند به عنوان روشی برای ایجاد مدل سندرم متابولیک یائسگی برای ارزیابی و کشف رویکردهای درمانی جدید، ایمن و مؤثر مورد استفاده قرار گیرند.^{۴۲} در این راستا ما در مطالعات اخیر خود گزارش کردیم که برداشت دو طرفه تخمدان در موش صحرایی ماده ۶ ماهه منجر به کاهش ۹۰ و ۷۴ درصدی سطح سرمی استروژن و پروژسترون، افزایش ۲۱ درصدی وزن بدن،^{۴۶} اختلال در تست تحمل

در رژیم غذایی می‌باشد که به ۳ دسته کلی؛ شامل رژیم پرکربوهیدرات، پرچربی و ترکیب این دو رژیم غذایی تقسیم می‌شوند. رژیم‌های غذایی مصرفی در انسان امروزی سرشار از کربوهیدرات‌هایی مانند فروکتوز و ساکارز و همچنین چربی اشباع است.^{۱۲-۱۱} در یک مطالعه مروری که به بررسی مقایسه‌ای انواع روش‌های ایجاد مدل سندرم متابولیک با دستکاری رژیم غذایی پرداخته است، نتیجه‌گیری شده است که مدل ایجاد شده با رژیم غذایی پر کربوهیدرات اثری خفیف بر افزایش وزن بدن و سطح سرمی بالای گلوکز در حالت ناشتا و اثری شدید بر سطح سرمی تری‌گلیسرید ناشتا، سطح سرمی انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین و تجمع چربی احشایی دارد. مدل ایجاد شده با رژیم غذایی پرچرب و یا پرچرب به همراه پرکربوهیدرات بر ویژگی‌های ذکر شده اثر شدیدتری داشته است. بنابراین برای مطالعه اشکال اولیه و خفیف سندرم متابولیک؛ مدل ایجاد شده با رژیم غذایی پر کربوهیدرات توصیه شده است، در حالی که مدل ایجاد شده با رژیم غذایی پر چرب و یا پرچرب به همراه پرکربوهیدرات برای مطالعه مراحل پیشرفته‌تر سندرم متابولیک توصیه شده است.^{۱۲}

رژیم غذایی پرچرب

غذای پرچرب با طیف وسیعی از محتوای چربی (۳۰ تا ۶۰ درصد) و با مدت زمان ۴ هفته تا ۱ سال، برای ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی مصرف می‌شود.^{۲۴،۲۷} در این مدل اجزای لازم برای تأیید سندرم متابولیک مشابه اجزای تعریف شده برای انسان است، به این صورت که تغذیه موش‌های صحرایی با غذای پرچرب (۴۷ درصد کالری از چربی^{۲۱} یا ۶۰ درصد کالری از چربی^{۲۲}) باعث افزایش وزن بدن، چربی احشایی، سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید و کاهش سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا، در مقایسه با موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی معمولی (۱۳ درصد کالری از چربی)، می‌گردد.^{۲۱} پاسخ ایجاد شده به دنبال تغذیه با رژیم پرچرب به شدت تحت تأثیر گونه‌های حیوانی استفاده شده، درصد کالری چربی استفاده شده و سن حیوانات قرار می‌گیرد. در موش کوچک آزمایشگاهی،^{vii} موش‌های مسن‌تر استعداد بیشتری برای ابتلا به سندرم متابولیک به دنبال مصرف غذای پرچرب داشته و فنوتیپ‌های شدیدتری را بروز می‌دهند.^{۲۴،۲۷} در موش صحرایی، موش-

سایکوز مثل لورازیدونⁱ و اولانزاپینⁱⁱ اشاره کرد. تجویز این داروها سبب افزایش مصرف غذا، تجمع چربی در شکم، گلوکز ناشتای بالا، مقاومت به انسولین، اختلال تحمل گلوکز، دیس‌لیپیدمی و همچنین رسوب چربی در کبد و عضلات اسکلتی می‌گردد. برای دریافت اطلاعات بیشتر در مورد ایجاد مدل با تجویز مواد شیمیایی و دارو مقالات مروری ارائه شده توسط گوناواⁱⁱⁱ و همکارانش در سال ۲۰۲۱، پانچال^{iv} و همکارانش در سال ۲۰۱۱، ونگ^v و همکارانش در سال ۲۰۱۶، و واتاشچانک^{vi} و همکارانش در سال ۲۰۲۲ کمک‌کننده خواهد بود.

ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش‌های صحرایی با دستکاری ژنتیکی

مدل ایجاد شده با تغییر ژنتیکی، به طور عمده با تغییر در لپتین یا گیرنده آن ایجاد می‌شود. موش‌های صحرایی که با این مدل ایجاد می‌شوند افزایش وزن و افزایش سطح سرمی انسولین و گلوکز ناشتا دارند ولی پرفشاری خون و اختلال در شاخص‌های لیپیدی، حتی بعد از ۳۸ هفته، در موش‌های صحرایی مشاهده نمی‌گردد که یکی از کاستی‌های اصلی این مدل می‌باشد.^{۱۰،۱۳} مدل ایجاد شده به این روش در ارزیابی سازوکارهای مولکولی خاصی که ممکن است در ایجاد چاقی نقش داشته باشند مفید هستند. از آنجا که سندرم متابولیک در انسان یک اختلال تک ژنی نیست و جهش‌های مشابه در گیرنده لپتین در انسان یک اختلال ژنتیکی مغلوب و بسیار نادر است، لذا دستکاری ژنتیکی ایجاد شده شبیه تغییرات مشاهده شده در انسان نمی‌باشد.^{۱۱} برای دریافت اطلاعات بیشتر در مورد انواع مدل‌های ایجاد سندرم متابولیک با دستکاری ژنتیکی مقالات مروری ارائه شده توسط پانچال و همکارانش در سال ۲۰۱۱، وونگ و همکارانش در سال ۲۰۱۶ کمک‌کننده خواهد بود.^۱

ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش‌های صحرایی با دستکاری رژیم غذایی

پرکاربردترین روش ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی، استفاده از یکی از انواع روش‌های دستکاری

i-Lurasidone
ii-Olanzapine
iii-Gunawan
iv-Panchal
v-Wong
vi-Vatashchuk

دریافت فروکتوز بیش از حد افزایش یافته است. در میان اعضای خانواده انتقال‌دهنده گلوکز، انتقال‌دهنده نوع ۵ⁱⁱⁱ در سمت راسی غشاء^{iv} انتروسیت^v قرار داشته و مسئول برداشت فروکتوز خورده شده به داخل انتروسیت است. فروکتوز وارد شده به انتروسیت به سرعت توسط آنزیم فروکتوکیناز^{vi} فسفریله می‌شود و سپس به طور عمده به گلوکز متابولیزه می‌گردد. فروکتوز باقی‌مانده از طریق انتقال‌دهنده نوع ۲ گلوکز^{vii} که در سمت قاعده‌ای- جانبی^{viii} انتروسیت قرار دارد از سیتوزول وارد فضای میان بافتی و سپس خون می‌شود و به اندام اصلی متابولیسم فروکتوز؛ یعنی کبد می‌رسد.^۸ سطح سرمی فروکتوز معمولاً حدود ۰/۰۴ میلی مولار بوده و پس از مصرف فروکتوز می‌تواند تا ۱۰ برابر افزایش یابد ولی در مدت ۲ ساعت به سطح ناشتا باز می‌گردد که به علت کارآمدی بالای کبد در برداشت فروکتوز است. بیشتر از ۷۰ درصد از فروکتوز وارد شده به خون توسط انتقال‌دهنده نوع ۲ گلوکز در کبد برداشت می‌شود.^۹

متابولیسم فروکتوز در مسیری که فروکتولیز نامیده می‌شود به طور عمده با سه آنزیم فروکتوکیناز، آلدولاز B^{ix} و تریوکیناز^x صورت می‌پذیرد. در مسیر فروکتولیز، فروکتوز برداشت شده در کبد توسط آنزیم فروکتوکیناز به سرعت به فروکتوز-۱-فسفات تبدیل می‌شود. فروکتوز-۱-فسفات سپس از طریق آلدولاز B به تریوز دی هیدروکسی استون فسفات^{xi} و گلیسرآلدئید^{xii} تبدیل می‌شود. سپس گلیسرآلدئید از طریق تریوکیناز به گلیسرآلدئید-۳-فسفات تبدیل می‌شود.^۹ فروکتوز مراحل اصلی تنظیمی گلیکولیز و گلوکونئوز را دور می‌زند. بنابراین، قابل انتظار است که در شرایط مصرف بیش از حد فروکتوز، فروکتولیز با واسطه فروکتوکیناز، آلدولاز B و تریوکیناز منجر به افزایش تولید گلیسرآلدئید، دی هیدروکسی استون-۳-فسفات و گلیسرآلدئید-۳-فسفات شود که منبع مورد نیاز برای تولید سوسترهای

های جوان‌تر بیشتر مستعد ابتلا هستند. موش‌های صحرایی نژاد اسپراگ-داولیⁱ که در ۳ هفتگی به مدت ۸ هفته با غذای پرچرب تغذیه می‌شوند، دچار افزایش وزن بدن، اختلال تحمل گلوکز، سطح سرمی بالای تری‌گلیسرید و پر فشاری خون می‌گردند در حالی که موش‌های ۸ هفته فقط چاقی و فشار خون بالا را بروز می‌دهند.^{۲۰} هم‌چنین در موش‌های صحرایی نژاد ویستار،ⁱⁱ ۸ هفته مصرف غذای پرچرب (۵۰ درصد کالری از چربی) برای القای مدل سندرم متابولیک با فنوتیپ افزایش وزن بدن، سطح سرمی بالای تری‌گلیسرید و اختلال تحمل گلوکز کافی است.^۴ بررسی اثرات مزمن غذای پرچرب با محتوای چربی مختلف (۱۰، ۳۲ و ۴۵ درصد بیشتر از غذای معمولی) بر روی چاقی و متابولیسم بدن در موش‌های صحرایی نشان داد که افزایش وزن، چربی احشایی، سطح سرمی گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید و انسولین در حالت ناشتا با افزایش محتوای چربی رژیم غذایی به صورت وابسته به مقدار افزایش می‌یابد.^{۲۰}

رژیم غذایی پرکربوهیدرات

عمده مطالعات انجام شده برای ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی با خوراندن فروکتوز^{۲۴-۲۳} یا ساکارز^{۲۵،۲۶} به موش صحرایی ایجاد شده‌اند. در یک مطالعه مروری که با هدف بررسی ایجاد مدل سندرم متابولیک در جوندگان انجام شده، نشان داده شده است که حدود ۷۰ درصد مطالعات از فروکتوز و ۳۰ درصد از ساکارز به عنوان ایجادکننده مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی استفاده کرده‌اند.^{۲۶}

سازوکار اثر رژیم غذایی پرکربوهیدرات

فروکتوز یک مونوساکارید مثل گلوکز و گالاکتوز است که معمولاً به عنوان قند میوه شناخته می‌شود. امروزه اغلب از فروکتوز به عنوان طعم‌دهنده استفاده می‌شود تا غذا را اشتها‌آورتر و وسوسه‌کننده‌تر کند. در پستانداران هیچ نیاز زیست‌شناختی به فروکتوز دریافتی از مواد غذایی شناخته نشده است و فروکتوز تنها یک مولکول واسطه طی متابولیسم گلوکز است.^۷ غلظت فروکتوز در گردش بسیار کمتر (۵۰ برابر) از گلوکز است؛ اما متأسفانه امروزه به دلیل مصرف نوشیدنی‌ها و مواد غذایی شیرین شده مصنوعی،

iii-Glucose Transporter (GLUT) 5

iv-Apical Membrane

v-Entrocytes

vi-Fructokinase

vii-Glucose Transporter (GLUT) 2

viii-Basolateral Membrane

ix-Aldolase B

x-Triokinase

xi-Dihydroxyacetone Phosphate

xii-Glyceraldehyde

i-Sprague-Dawley

ii-Wistar

ایجاد شده با رژیم غذایی پرکربوهیدرات در انسان شبیه‌تر است.^{۶۶،۶۷}

انواع روش‌های تجویز^{viii} رژیم غذایی پرکربوهیدرات

رژیم غذایی پرکربوهیدرات، با افزودن محتوای کربوهیدرات به آب آشامیدنی^{۷۰-۷۸} و یا غذای جامد^{۷۱} موش صحرایی ایجاد می‌شود و به دو دسته رژیم‌های ایزوکالری و پرکالری تقسیم می‌شود. در رژیم‌های ایزوکالری، کربوهیدرات استاندارد رژیم غذایی (عمدتاً نشاسته) با کربوهیدرات‌های ساده‌ای مانند فروکتوز یا ساکارز جایگزین می‌شود که انرژی بالاتری در دسترس موش صحرایی قرار می‌دهند. در رژیم‌های پرکالری، فروکتوز یا ساکارز به آب آشامیدنی اضافه می‌گردد. حیوانات مصرف غذای جامد خود را کاهش می‌دهند، اما کالری دریافتی آن‌ها، در مقایسه با حیواناتی که با غذای معمولی تغذیه می‌شوند، افزایش می‌یابد. روش پیشنهادی توسط مطالعه حاضر استفاده از روش پرکالری (اضافه کردن کربوهیدرات به آب آشامیدنی) است. در حمایت از این پیشنهاد، در مطالعه‌ای دو مدل تجویز فروکتوز و ساکارز مرور شده است، نتایج نشان می‌دهد که رژیم پرکالری متداول‌تر بوده و تأثیر بیشتری بر وزن بدن نسبت به رژیم ایزوکالری دارد. با توجه به بقیه عوامل، تفاوت معنی‌داری بین دو رژیم غذایی مشاهده نشده است، اما تمایل به بالاتر بودن هر عامل، مثل مقاومت به انسولین و سطح سرمی تری‌گلیسرید، در رژیم غذایی پرکالری وجود دارد. این نشان می‌دهد که رژیم پرکالری به دلیل هزینه کمتر و آماده‌سازی آسان، انتخاب غالب در هنگام ایجاد مدل سندرم متابولیک است.^{۱۲}

مقدار کربوهیدرات استفاده شده برای ایجاد مدل سندرم

متابولیک با رژیم غذایی پرکربوهیدرات

در مورد مقدار فروکتوز و ساکارز استفاده شده در مطالعات مختلف، عمده مطالعاتی که با تجویز رژیم پرکربوهیدرات به موش صحرایی ایجاد می‌گردند از مقادیر ۱۵-۲۰ درصد^{۷۲-۷۴} فروکتوز در آب آشامیدنی و ۳۰-۲۰ درصد^{۷۷-۷۹} ساکارز در آب آشامیدنی استفاده می‌کنند. با این حال تنوع بالایی در مطالعات مختلف گزارش شده به این صورت که مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی با افزودن ۲۰٪^{۷۸}، ۲۵٪^{۷۹}، ۳۰٪^{۸۰} و حتی ۷۰٪^{۸۱} درصد فروکتوز و ۳۲٪^{۸۲}، ۴۰٪^{۸۳} و ۵۰٪^{۸۴} درصد ساکارز به آب آشامیدنی

گلوکونوژنیکⁱ و لیپوژنیکⁱⁱ شامل پیرواتⁱⁱⁱ، لاکتات^{iv}، استیل کوآ^v، و گلیسرول-۳-فسفات^{vi} بوده و منجر به افزایش گلوکونوژنز، گلیکوژنز و لیپوژنز کبدی می‌شوند.^{۶۰،۶۱} نتایج مطالعه‌ای که بر روی موش کوچک آزمایشگاهی انجام شده است نشان داده است که در مقادیر پایین فروکتوز (کمتر از نیم گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن)، بیشتر فروکتوز خورده شده؛ توسط روده کوچک متابولیزه می‌شود و بیشتر از ۶۰ درصد آن به صورت گلوکز و لاکتات و کمتر از ۲۰ درصد به صورت فروکتوز در خون ظاهر می‌شود. مقادیر بالای فروکتوز (بیشتر از ۱ گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) منجر به اشیاع جذب و کاتابولیسم فروکتوز در روده کوچک شده و این اتفاق منجر به انتقال فروکتوز به کبد (بیشتر از ۳۰ درصد) می‌گردد.^{۶۲} بنابراین همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، فروکتوز دریافت شده سرانجام در کبد به گلوکز (۴۰ درصد - محدوده ۵۴-۲۹ درصد)، لاکتات (۲۸ درصد) و گلیکوژن (۱۷ درصد) تبدیل می‌شود و درصد کمی از آن نیز وارد مسیر لیپوژنز و تولید اسید اوریک می‌شود.^{۶۳،۶۴} به طور خلاصه، فروکتوز هم در انسان و هم در حیوانات بیشتر شبیه به یک چربی عمل می‌کند تا کربوهیدرات.

ساکارز یا قند سفره، یک دی‌ساکارید موجود در قند نیشکر یا چغندر است و از یک مولکول فروکتوز و یک مولکول گلوکز تشکیل شده است. ساکارز نقشی مشابه فروکتوز دارد و غذا را خوش طعم‌تر می‌کند. ساکارز دریافت شده، توسط آنزیم ساکاراز به اجزای تشکیل دهنده خود، یعنی گلوکز و فروکتوز تجزیه می‌شود. فروکتوز ماده فعال اصلی است در موش صحرایی به ایجاد مدل سندرم متابولیک پس از مصرف ساکارز کمک می‌کند.^{۱۳} ساکارز متداول‌ترین ماده شیرین‌کننده^{vii} برای استفاده در صنعت غذایی بوده و همچنین استفاده از ساکارز ارزان‌تر و قابل دسترس‌تر از فروکتوز، به خصوص برای کودکان و نوجوانان است.^{۶۵} بنابراین با توجه به این‌که عمده کربوهیدرات استفاده شده در رژیم غذایی انسان غنی از ساکارز است، مدل سندرم متابولیک که در موش صحرایی به وسیله تجویز ساکارز ایجاد می‌شود به سندروم متابولیک

- i-Gluconeogenesis
- ii-lipogenesis
- iii-Pyruvate
- iv-Lactate
- v-Acetyl-CoA
- vi-Glycerol 3-phosphate
- vii-Added Sugar

فنوتیپ سطح سرمی تری‌گلیسرید بالا در حالت ناشتایی و دارای مقاومت به انسولین، مقادیر کم (کمتر از ۳۰ درصد از ساکارز و فروکتوز) و مدت زمان تجویز کم (کمتر از ۲۰ هفته) کفایت می‌کند؛ چرا که افزایش سرمی تری‌گلیسرید در حالت ناشتا و مقاومت به انسولین از اولین عواملی هستند که به دنبال تجویز فروکتوز و ساکارز در موش صحرایی ایجاد می‌شوند. اما اگر هدف مطالعه بررسی مدل سندرم متابولیک؛ شامل فنوتیپ چاقی و پرفشاری خون باشد، باید مدت زمان مطالعه طولانی و یا مقدار تجویز بالا باشد، چرا که تغییرات در وزن بدن و پرفشاری خون در مطالعاتی که زیر ۲۰ هفته انجام می‌شوند یا به صورت خفیف مشاهده می‌گردد یا اصلاً مشاهده نمی‌گردد. بنابراین همان‌طور که در جدول ۳ قابل مشاهده است هر دو نوع کربوهیدرات، یعنی فروکتوز و ساکارز قادر به ایجاد مدل سندرم متابولیک با فنوتیپ مورد نظر هستند.

می‌گردد ولی چاقی در مقادیر بالا و بعد از ۲۰ هفته درمان قابل مشاهده است.^{۸۳} بنابراین می‌توان گفت که هرچه مدت زمان مطالعه طولانی‌تر باشد اثراتی که تجویز فروکتوز یا ساکارز بر عوامل تعیین‌کننده سندرم متابولیک می‌گذارند بیشتر خواهد بود. در این زمینه گزارش شده است که تجویز فروکتوز ۵۰ درصد به مدت ۲۴ هفته، افزایش بیشتری در وزن بدن، سطح سرمی تری‌گلیسرید و مقاومت به انسولین، نسبت به مدت زمان ۱۲ هفته و ۴ هفته، ایجاد می‌کند.^{۹۴}

مقایسه تجویز فروکتوز و ساکارز برای ایجاد مدل سندرم متابولیک با رژیم غذایی پرکربوهیدرات

مقایسه دو روش با توجه به مطالعات صورت گرفته در گذشته در جدول ۳ خلاصه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود از دوزها و زمان‌های مختلفی برای ایجاد سندرم متابولیک در موش صحرایی استفاده شده است. با توجه به مطالعات صورت گرفته برای ایجاد سندرم متابولیک با

جدول ۳-مقایسه تجویز فروکتوز و ساکارز برای ایجاد مدل سندرم متابولیک با رژیم غذایی پرکربوهیدرات

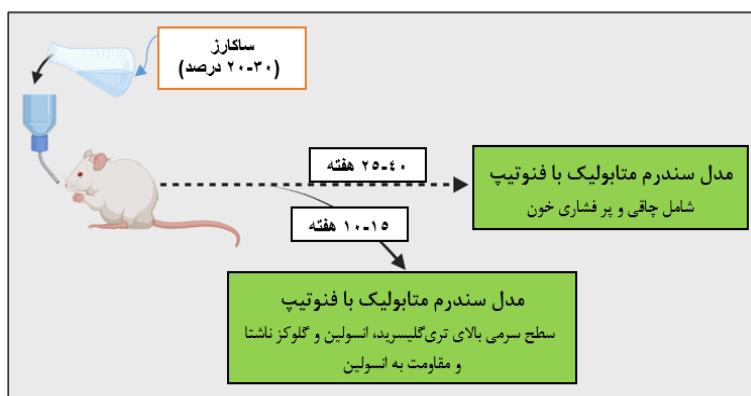
ساکارز	فروکتوز	
۹۰-۹۳، ۸۲، ۷۷، ۷۶، ۶۹-۷۱، ۳۶	۸۴-۸۸، ۸۰، ۳۲	مقدار
۲۰-۵۰ درصد	۱۰-۷۰ درصد	روش تجویز
اضافه کردن به آب آشامیدنی	اضافه کردن به آب آشامیدنی	مدت زمان تجویز (هفته)
۴ تا ۶	۵ تا ۴۰	اثر بر اجزای سندرم متابولیک
*←→	*←→	چاقی
↑↑↑	↑↑↑↑	مقاومت به انسولین
↑↑↑	↑↑↑↑	سطح سرمی انسولین ناشتا
↑	↑↑	سطح سرمی گلوکز ناشتا
↑↑	↑↑↑	سطح سرمی تری‌گلیسرید ناشتا
↓	↓	سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا ناشتا
*←→	*←→	پرفشاری خون

* برای مشاهده سندرم متابولیک با فنوتیپ چاقی و پرفشاری خون نیاز است تجویز رژیم غذایی پرکربوهیدرات به مدت حداقل ۲۵ تا ۴۰ هفته ادامه داشته باشد.

نتیجه‌گیری و ارئه راهنمای کاربردی

با توجه به دستورالعمل مطالعه حاضر (شکل ۲)، تجویز ساکارز ۳۰-۲۰ درصد در آب آشامیدنی برای ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی توصیه می‌شود. این روش یک روش ساده، متداول، عملی و اقتصادی است و برای ایجاد آن به تجهیزات خاصی نیاز نیست. این مقدار تجویزی از ساکارز باید به مدت حداقل ۱۵-۱۰ هفته ادامه

یابد تا ایجاد مدل سندرم متابولیک با فنوتیپ سطح سرمی بالای تری‌گلیسرید، انسولین و گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین در موش صحرایی ایجاد گردد. پیشنهاد می‌شود برای ایجاد مدل سندرم متابولیک شامل فنوتیپ چاقی و پرفشاری خون، تیمار حیوانات با رژیم فوق برای مدت زمان بیشتری (تا ۴۰ هفته) ادامه داشته باشد.



شکل ۲- نحوه ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی با تجویز ساکارز در آب آشامیدنی

این که کاهش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا و چاقی مرکزی (دورکمر به لگن بالا)، دو جزء متداول در جمعیت ایرانی با سندرم متابولیک است،^۵ پیشنهاد می‌گردد این دو جزء برای تأیید سندرم متابولیک در موش صحرایی مورد توجه قرار بگیرند.

سپاس‌گزاری: مطالعه حاضر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد پژوهان ۴۳۰۲۵۰۲ است.
تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

مقایسه نتایج با حالت پایه موش صحرایی و هم‌چنین با موش‌های شاهد ضروری به نظر می‌رسد. با در نظر گرفتن همه موارد ذکر شده، توجه به چندین نکته در استفاده از این مدل‌ها ضروری به نظر می‌رسد: (۱) عمده مطالعات انجام شده با این روش در جنس نر صورت گرفته است و ایجاد مدل در جنس ماده نیاز به بررسی بیشتری دارد. (۲) تعریف یکسانی برای اجزای مربوط به سندرم متابولیک، به خصوص چاقی، برای موش صحرایی وجود ندارد و یکسان‌سازی تعاریف اجزای لازم برای تأیید مدل سندرم متابولیک در موش صحرایی ضروری است. (۳) با توجه به

References

- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629-36.
- Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 1-17.
- Belhayara MI, Mellouk Z. The Metabolic Syndrome: Emerging Novel Insights Regarding the Relationship between the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and other Key Predictive Markers in Young Adults of Western Algeria 2020; 12: 727.
- Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care* 2009; 32: 1092-7.
- Tabatabaei-Malazy O, Saeedi Moghaddam S, Rezaei N, Sheidaei A, Hajipour MJ, Mahmoudi N, et al. A nationwide study of metabolic syndrome prevalence in Iran; a comparative analysis of six definitions. *PLoS One* 2021; 16: e0241926.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
- Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: A practical guide. *EXCLI J* 2023; 22: 274-94.
- Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI journal* 2021; 20: 1431.
- Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *EXCLI J* 2020; 19: 89.
- Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Veterinary world* 2021; 14: 1774-83.
- Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 351982.
- Rodríguez-Correa E, González-Pérez I, Clavel-Pérez PI. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutrition and Diabetes* 2020; 10: 24.

13. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutrition & Metabolism* 2016; 13: 65.
14. Wei ZY, Liu JJ, Zhan XM, Feng HM, Zhang YY. Dietary patterns and the risk of metabolic syndrome in Chinese adults: a population-based cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2018; 21: 2409-16.
15. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* 2017; 8: 8947-79.
16. Hinson J, Raven P, Chew S. The endocrine system: basic science and clinical conditions (2nd), Churchill Livingstone. Elsevier, 9780702033728 (alk. paper); 2010.
17. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipemia, diabete mellito e obesita' di medio grado. *Acta Diabetologia Latina* 1967; 4: 572-90.
18. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
19. Vatashchuk MV, Bayliak MM. Metabolic Syndrome: Lessons from Rodent and Drosophila Models 2022; 2022: 5850507.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
22. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
24. Pregoia I, Alves A. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders-A guide to a translational perspective. *Obes Rev* 2020; 21: e13081.
25. Cheng HS, Ton SH, Phang SCW, Tan JBL, Abdul Kadir K. Increased susceptibility of post-weaning rats on high-fat diet to metabolic syndrome. *J Adv Res* 2017; 8: 743-52.
26. Espitia-Bautista E, Velasco-Ramos M, Osnaya-Ramírez I, Angeles-Castellanos M, Buijs RM, Escobar C. Social jet-lag potentiates obesity and metabolic syndrome when combined with cafeteria diet in rats. *Metabolism* 2017; 72: 83-93.
27. Severino C, Brizzi P, Solinas A, Secchi G, Maioli M, Tonolo G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2002; 283: E367-73.
28. Tonolo G, Fraser R, Connell JM, Kenyon CJ. Chronic low-dose infusions of dexamethasone in rats: effects on blood pressure, body weight and plasma atrial natriuretic peptide. *Journal of Hypertension* 1988; 6: 25-31.
29. Razavi BM, Lookian F, Hosseinzadeh H. Protective effects of green tea on olanzapine-induced-metabolic syndrome in rats. *Biomedicine & pharmacotherapy=Biomedecine & pharmacotherapie* 2017; 92: 726-31.
30. Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadoski W, Gibbs EM, Johnson DE, Rollem H. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 289-97.
31. Wu C, Yuen J, Boyda HN, Procyshyn RM, Wang CK, Asiri YI, et al. An evaluation of the effects of the novel antipsychotic drug lurasidone on glucose tolerance and insulin resistance: a comparison with olanzapine. *PLoS One* 2014; 9: e107116.
32. Aguilera-Mendez A, Hernández-Equihua MG, Rueda-Rocha AC, Guajardo-López C, Nieto-Aguilar R, Serrato-Ochoa D, et al. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Nutr Res* 2018; 57: 86-96.
33. Miranda CA, Schönholzer TE, Klöppel E, Sinzato YK, Volpato GT, Damasceno DC, et al. Repercussions of low fructose-drinking water in male rats. *An Acad Bras Cienc* 2019; 91: e20170705.
34. Francini F, Massa ML, Polo MP, Villagarcía H, Castro MC, Gagliardino JJ. Control of liver glucokinase activity: A potential new target for incretin hormones? *Peptides* 2015; 74: 57-63.
35. Nunes S, Soares E, Fernandes J, Viana S, Carvalho E, Pereira FC, et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker. *Cardiovascular diabetology* 2013; 12: 44.
36. Burgeiro A, Cerqueira MG, Varela-Rodríguez BM, Nunes S, Neto P, Pereira FC, et al. Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-Sucrose Diet. *Nutrients* 2017; 9: 638.
37. Heydemann A. An Overview of Murine High Fat Diet as a Model for Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2902351.
38. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Chapter One - Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. In: Makowski GS, editor. *Advances in Clinical Chemistry*: Elsevier; 2015. p. 1-75.
39. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010; 65: 262-6.
40. Ebtakar F, Dalvand S, Gheshlagh RG. The prevalence of metabolic syndrome in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis in Iran. *Diabetes Metabolic Syndr* 2018; 12: 955-60.
41. Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause (New York, NY)* 2008; 15: 524-9.
42. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care* 2007; 30: 701-6.
43. Medina-Contreras J, Villalobos-Molina R, Zarain-Herzberg A, Balderas-Villalobos J. Ovariectomized rodents as a menopausal metabolic syndrome model. *A Minireview* 2020; 475: 261-76.
44. Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 757461.
45. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obesity Metabolism* 2006; 8: 538-54.
46. Yousefzadeh N, Jeddi S, Ghasemi A. The effect of ovariectomy on hemodynamic functions and the level of

- nitric oxide metabolites in the heart of rats. *Med J Tabriz Uni Med Sciences* 2022; 44: 178-88.
47. Yousefzadeh N, Jeddi S, Shokri M, Afzali H, Norouzirad R, Kashfi K, et al. Long Term Sodium Nitrate Administration Positively Impacts Metabolic and Obesity Indices in Ovariectomized Rats. *Archives of medical research* 2022; 53: 147-56.
 48. Yousefzadeh N, Jeddi S, Zarkesh M, Norouzirad R, Kashfi K, Ghasemi A. Protective effects of long-term nitrate administration against ovariectomy-induced kidney dysfunction in rats. *Pharmacol Rep* 2023; 75: 979-94
 49. Babaei P, Mehdizadeh R, Ansar MM, Damirchi A. Effects of ovariectomy and estrogen replacement therapy on visceral adipose tissue and serum adiponectin levels in rats. *Menopause International* 2010; 16: 100-4.
 50. Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *Excli J* 2020; 19: 89-107.
 51. Jia YJ, Liu J, Guo YL, Xu RX, Sun J, Li JJ. Dyslipidemia in rat fed with high-fat diet is not associated with PCSK9-LDL-receptor pathway but ageing. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10: 361-8.
 52. Ghezzi AC, Cambri LT, Botezelli JD, Ribeiro C, Dalia RA, de Mello MA. Metabolic syndrome markers in wistar rats of different ages. *Diabetol Metabol Syndr* 2012; 4: 16.
 53. Nunes-Souza V, César-Gomes CJ, Da Fonseca LJ, Guedes Gda S, Smaniotto S, Rabelo LA. Aging Increases Susceptibility to High Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome in C57BL/6 Mice: Improvement in Glycemic and Lipid Profile after Antioxidant Therapy. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1987960.
 54. Lasker S, Rahman MM, Parvez F, Zamila M, Miah P, Nahar K, et al. High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. *Sci Rep* 2019; 9: 20026.
 55. Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. *Obes Res* 2002; 10: 956-63.
 56. Virgen-Carrillo CA, de Los Ríos DLH, Torres KR, Moreno AGM. Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome in Diet-Induced Rodent Models: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev* 2021; 17: e140421192834.
 57. Bray GA. How bad is fructose? *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 895-6.
 58. Merino B, Fernández-Díaz CM. Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients* 2020; 12: 94.
 59. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest* 2018; 128: 545-55.
 60. Underwood AH, Newsholme EA. Properties of Phosphofructokinase From Rat Liver and Their Relation to the Control of Glycolysis and Gluconeogenesis. *Biochem J* 1965; 95: 868-75.
 61. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 58: 754s-65s.
 62. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, et al. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab* 2018; 27: 351-61.e3.
 63. Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans-what isotopic tracer studies tell us. *Nutrition and Metabolism* 2012; 9: 89.
 64. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. *Nutrients* 2017; 9: 181.
 65. Piekara A, Krzywonos M. Sweetening Agents and Sweeteners in Dietary Supplements for Children-Analysis of the Polish Market. *Nutrients* 2020; 12: 2387
 66. Zhou X, Han D, Xu R, Li S, Wu H, Qu C, et al. A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet. *PloS One* 2014; 9: e115148.
 67. Kanarek RB, Marks-Kaufman R. Developmental aspects of sucrose-induced obesity in rats. *Physiology and Behavior* 1979; 23: 881-5.
 68. Pérez-Torres I, Torres-Narváez JC, Pedraza-Chaverri J, Rubio-Ruiz ME, Díaz-Díaz E, Del Valle-Mondragón L, et al. Effect of the Aged Garlic Extract on Cardiovascular Function in Metabolic Syndrome Rats. *Molecules* 2016; 21: 1425.
 69. Landa-Galvan HV, Rios-Castro E. Metabolic syndrome diminishes insulin-induced Akt activation and causes a redistribution of Akt-interacting proteins in cardiomyocytes. *PLoS One* 2020; 15: e0228115.
 70. Akdas S, Turan B, Durak A, Aribal Ayril P, Yazihan N. The Relationship Between Metabolic Syndrome Development and Tissue Trace Elements Status and Inflammatory Markers. *Biol Trace Elem Res* 2020; 198: 16-24.
 71. Aslam M, Madhu SV. Development of metabolic syndrome in high-sucrose diet fed rats is not associated with decrease in adiponectin levels. *Endocrine* 2017; 58: 59-65.
 72. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology Renal physiology* 2007; 292: F423-9.
 73. Mahmoud AA, Elshazly SM. Ursodeoxycholic acid ameliorates fructose-induced metabolic syndrome in rats. *PloS One* 2014; 9: e106993.
 74. Jürgens H, Haass W, Castañeda TR, Schürmann A, Koebnick C, Dombrowski F, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res* 2005; 13: 1146-56.
 75. Aguilera AA, Díaz GH, Barcelata ML, Guerrero OA, Ros RM. Effects of fish oil on hypertension, plasma lipids, and tumor necrosis factor-alpha in rats with sucrose-induced metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 350-7.
 76. Oron-Herman M, Kamari Y, Grossman E, Yeger G, Peleg E, Shabtay Z, et al. Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models. *American Journal of Hypertension* 2008; 21: 1018-22.
 77. Pérez-Torres I, Gutiérrez-Alvarez Y, Guarner-Lans V. Intra-Abdominal Fat Adipocyte Hypertrophy through a Progressive Alteration of Lipolysis and Lipogenesis in Metabolic Syndrome Rats. *Nutrients* 2019; 11: 1529.
 78. Korkmaz OA, Sumlu E. Effects of *Lactobacillus Plantarum* and *Lactobacillus Helveticus* on Renal Insulin Signaling, Inflammatory Markers, and Glucose Transporters in High-Fructose-Fed Rats. *Medicina* 2019; 55: 207.
 79. Chou CL, Lin H, Chen JS, Fang TC. Renin inhibition improves metabolic syndrome, and reduces angiotensin II levels and oxidative stress in visceral fat tissues in fructose-fed rats. *PLoS One* 2017; 12: e0180712.
 80. Ramírez-Higuera A, Peña-Montes C, Herrera-Meza S, Mendoza-López R, Valerio-Alfaro G, Oliart-Ros RM. Preventive Action of Sterculic Oil on Metabolic Syndr-

- ome Development on a Fructose-Induced Rat Model. *Journal of Medicinal Food* 2020; 23: 305-11.
81. Romero-Nava R, Zhou DS, García N, Ruiz-Hernández A, Si YC, Sánchez-Muñoz F, et al. Evidence of alterations in the expression of orphan receptors GPR26 and GPR39 due to the etiology of the metabolic syndrome. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research* 2017; 37: 422-9.
 82. VasANJI Z, Cantor EJ, Juric D, Moyen M, Netticadan T. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *American journal of Physiology Cell Physiology* 2006; 291: C772-80.
 83. Acosta-Cota SJ, Aguilar-Medina EM, Ramos-Payán R, Ruiz-Quiñón AK, Romero-Quintana JG, Montes-Avila J, et al. Histopathological and biochemical changes in the development of nonalcoholic fatty liver disease induced by high-sucrose diet at different times. *Can J Physiol Pharmacol* 2019; 97: 23-36.
 84. Alves Freire Ribeiro AC, Batista TH, Trujillo Rojas VC, Giusti-Paiva A, Cardoso Vilela F. Metabolic syndrome accentuates post-traumatic stress disorder-like symptoms and glial activation. *Behavioural Brain Research* 2020; 384: 112557.
 85. Réggami Y, Benkhaled A, Boudjelal A, Berredjem H, Amamra A, Benyettou H, et al. Artemisia herba-alba aqueous extract improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in rodent model of fructose-induced metabolic syndrome. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2021; 127: 541-50.
 86. Mapfumo M, Lembede BW. Effect of crude Moringa oleifera Lam. seed extract on the blood markers of metabolic syndrome in high-fructose diet-fed growing Sprague-Dawley rats *Complement Integr Med* 2019; 17: jcim-2019-0045.
 87. Dupas J, Feray A, Goanvec C. Metabolic Syndrome and Hypertension Resulting from Fructose Enriched Diet in Wistar Rats. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2494067.
 88. Ortega-Pacheco D, Jiménez-Pérez MM, Serafín-López J, Juárez-Rojas JG. Vanadyl Sulfate Effects on Systemic Profiles of Metabolic Syndrome in Old Rats with Fructose-Induced Obesity. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 5257216.
 89. Adouni K, Zouaoui O, Chahdoura H, Thouri A, Lamine JB, Santos-Buelga C, et al. In vitro antioxidant activity, α -glucosidase inhibitory potential and in vivo protective effect of Asparagus stipularis Forssk aqueous extract against high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of Functional Foods* 2018; 47: 521-30.
 90. Pang X, Zhao J, Zhang W, Zhuang X, Wang J, Xu R, et al. Antihypertensive effect of total flavones extracted from seed residues of Hippophae rhamnoides L. in sucrose-fed rats. *J Ethnopharmacol* 2008; 117: 325-31.
 91. Bilginoglu A. Cardiovascular protective effect of pioglitazone on oxidative stress in rats with metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc* 2019; 82: 452-6.
 92. Carbo R, Rodríguez E. A glucose-insulin-potassium solution improves glucose intake in hypoxic cardiomyocytes by a differential expression of glucose transporters in a metabolic syndrome model. *J Biosci* 2019; 44: 19.
 93. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, Akkus E, Tuncay E, Turan B. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovascular Diabetology* 2018; 17: 144.
 94. Sakamuri A, Pitla S, Putcha UK, Jayapal S, Pothana S, Vadakattu SS, et al. Transient Decrease in Circulatory Testosterone and Homocysteine Precedes the Development of Metabolic Syndrome Features in Fructose-Fed Sprague Dawley Rats. *J Nutr Metab* 2016; 2016: 7510840.

Review Article

A Review of Methods for Metabolic Syndrome Induction in Rats: A Practical Guide Using High-Carbohydrate Diet

Jeddi S , Ghasemi A 

Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 30/05/2023 Accepted: 05/08/2023

Abstract

Metabolic syndrome refers to a cluster of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes, including hypertension, dyslipidemia, increased levels of fasting glucose, and obesity, conditions that often occur together. One common method for inducing metabolic syndrome in rats is diet manipulation, mimicking unhealthy dietary patterns in humans. This review aimed to provide a practical guide for creating a rat model of metabolic syndrome by administering a high-carbohydrate diet. Metabolic syndrome induction by administering a high-carbohydrate diet is a simple, common, rapid, practical, and cheap method that does not require advanced equipment. In rat models of metabolic syndrome created by the administration of high-carbohydrate diets, parameters such as the type of carbohydrate used (fructose or sucrose), the dose and duration of sugar administration (5 to 48 weeks), the administration route (drinking water or solid food), and model verification parameters (obesity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, and hyperglycemia) should be taken into consideration. According to the practical guide developed in this study, administering 20-30% sucrose in the drinking water of rats for 10-15 weeks can reliably create a metabolic syndrome model confirmed by elevated fasting serum levels of triglycerides, insulin, and glucose, as well as insulin resistance. If the administration of 20-30% sucrose in drinking water continues for at least 25 weeks (up to 40 weeks), a rat model of metabolic syndrome will be created presenting with obesity and hypertension. It is noteworthy that the confirmation of model creation requires comparison with both basic conditions and control rats.

Keywords: Metabolic syndrome, Rat, High carbohydrate diet, Insulin resistance