

اثر سیناگلیپتین بر آسیب کلیوی ناشی از کولمیک نفروپاتی: نقش استرس اکسیداتیو و التهاب

محمد اخباری^۱، شادان صابری^۲، محمد خاکساری^۳، مجید عسکری پور^۴

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- دکترای فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

محمد اخباری: muhammadakhbari98@gmail.com

چکیده

هدف: کولمیک نفروپاتی آسیب بافت کلیه ناشی از انسداد مجرای صفراوی (کلستاز) است. سیناگلیپتین، مهارکننده خوراکی دی پپتیدیل پپتیداز-۴ است که هورمون پلی پپتیدی انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز را مهار می کند و در کنترل قند خون بیماران دیابتی مؤثر است. پیشنهاد شده که سیناگلیپتین دارای اثر آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می باشد. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از کلستاز، اثرات سیناگلیپتین بر آسیب کلیه در مدل تجربی کولمیک نفروپاتی مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش ها: در این مطالعه از ۲۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم) استفاده شد که به ۶ گروه (n=7) که شامل گروه های شم، شم+ Sit ۵۰ mg/kg، انسداد مجرای صفراوی (BDL) و BDL دریافت کننده دوزهای مختلف ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg دارو تقسیم شدند. دارو به صورت گاوژ به مدت دو هفته تجویز و بعد از پایان دو هفته رت ها ساکریفاز شده، خون و بافت کلیه آن ها برای آزمایشات بعدی جمع آوری شد.

یافته ها: کلستاز سبب افزایش میزان آنزیم های آسپاراتات ترنسفراز (AST) و آلکالین ترنسفراز (ALT) سرم شد که شاخص آسیب کبد است، دوز ۱۰ mg/Kg سیناگلیپتین باعث بهبود این شاخص شد. اوره و کراتینین سرم به دنبال BDL افزایش یافت، دوز پایین سیناگلیپتین میزان این دو فاکتور را به سطح گروه شم کاهش داد. میزان مالون دی آلدئید (MDA)، TNF- α و سستین ۲ در گروه BDL افزایش یافت و درمان با سیناگلیپتین باعث کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو به واسطه افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) شد.

نتیجه گیری: کلستاز علاوه بر آسیب کبد از طریق القای التهاب و فعال شدن مسیر استرس اکسیداتیو باعث آسیب کلیوی می شود. تجویز سیناگلیپتین به ویژه در دوز پایین با افزایش دفاع آنتی اکسیدانی و مهار التهاب باعث کاهش آسیب کلیه شد.

واژه های کلیدی: سیناگلیپتین، کولمیک نفروپاتی، استرس اکسیداتیو، التهاب، سستین ۲



Effect of sitagliptin on renal injury-induced by cholemic nephropathy: the role of oxidative stress and inflammation

Mohammad Akhbari¹, Shadan Sabri², Mohammad Khaksari³, Majid Askaripour⁴

1- MSc Student, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Assistant Professor of Physiology, Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Professor of Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

Mohammad Akhbari: muhammadakhbari98@gmail.com

Introduction: cholemic nephropathy is renal injury induced by bile duct ligation (cholestasis). Sitagliptin is an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor that inhibits the glucose-dependent insulinotropic polypeptide hormone and is effective in controlling blood glucose in diabetic patients. It is suggested that sitagliptin has antioxidant and anti-inflammatory effects. Considering the role of oxidative stress and inflammation caused by cholestasis, the effects of sitagliptin on kidney damage were investigated in an experimental model of cholemic nephropathy.

Methods and Materials: In this study, 28 male Wistar rats (180 to 220 gr) were used, which were divided into 6 groups (n=7), including sham, sham+Sit 50 mg/kg, bile duct ligation (BDL) and BDL groups received different doses (10, 50 and 100 mg/kg) of sitagliptin. The drug was administered by gavage for two weeks and after the end of two weeks, the rats were sacrificed and their blood and kidney tissue were collected for further measurements.

Results: Cholestasis increased serum levels of aspartate transferase and alkaline transferase, which is liver injury index, administration of 10mg/Kg sitagliptin improves this index. Serum urea and creatinine increased in consequence of BDL, administration of low dose of sitagliptin reduced these two factors to sham group levels. Malondialdehyde (MDA), TNF- α , and sestrin-2 levels increased in kidney tissue of BDL group, while sitagliptin treatment reduced inflammation and oxidative stress due to increase superoxide dismutase enzyme activity and total anti-oxidant capacity.

Conclusion: In addition to liver injury, cholestasis causes renal injury through induction of inflammation and activation of oxidative stress pathway. Sitagliptin administration especially in lower dose reduced renal injury through augmentation of anti-oxidant defense and inflammation.

Keywords: sitagliptin-cholelic nephropathy-oxidative stress-inflammation-sesterin 2

