

بررسی اثر مدل بیماری دیابت القایی بر اندیکاتورهای لیپیدی سنتی و غیر سنتی (T&NT)، بیومارکر TyG و

شاخص CHG در موش صحرایی نژاد ویستار (Wistar)

مینا ارجمندی^۱، سید مرتضی رزاقی منش^{۲*}، زهرا صادقیان^۳، فاطمه همایون^۳

۱-دانش آموخته دکتری عمومی دامپزشکی، گروه دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

۲-گروه علوم درمانگاهی دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

۳-دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، گروه دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

*نویسنده مسئول: 1292612932@iaui.ir

دریافت مقاله: ۳۱ شهریور ۱۴۰۴، پذیرش نهایی: ۲ آبان ماه ۱۴۰۴

چکیده

دیابت یک بیماری متابولیکی مزمن است که به ایجاد عوارض و اختلالات گوناگون در ارگان های مختلف بدن منجر می گردد. این مطالعه با هدف بررسی اثر مدل بیماری دیابت بر شاخصهای لیپیدی و متابولیکی ترکیبی نوین و جامع انجام گردید. در این مطالعه تعداد ۸ سر موش صحرایی به صورت تصادفی به دو گروه مساوی کنترل سالم و کنترل دیابتی تقسیم شدند. پس از گذشت ۲۱ روز از القای دیابت در گروه کنترل دیابتی، شاخصهای پنل لیپیدی خون شامل؛ کلسترول HDL، LDL، تری گلیسیرید و کلسترول تام در هر دو گروه اندازه گیری شدند. مطابق با نتایج؛ در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم، در میانگین مقادیر شاخصهای لیپیدی سنتی شامل: کلسترول تام (TC)، تری گلیسیرید (TG)، کلسترول LDL و VLDL_C افزایش ایجاد گردید که این افزایش در مقادیر معنی دار نبود ($P>0/05$)، در میانگین مقادیر شاخص کلسترول HDL کاهش ایجاد گردید که این کاهش در مقادیر معنی دار نبود ($P>0/05$)، در میانگین مقادیر شاخصهای لیپیدی غیر سنتی افزایش ایجاد گردید که این افزایش در شاخص های CRI-I، CRI-II، AC، RC و TG/HDL ratio معنی دار نبود ($P>0/05$) و در شاخصهای AIP، Non_HDL، ACI و RC/HDL ratio معنی دار بود ($P<0/05$). در میانگین مقادیر شاخصهای TyG و CHG افزایش ایجاد گردید که این افزایش در مقادیر معنی دار بود ($P<0/05$). القای بیماری دیابت به ایجاد اختلال در پنل لیپیدی خون و شاخصهای ترکیبی متابولیک و دیس لیپیدمی آتروژنیک و متعاقب آن خطر بروز عوارض میکرو و ماکروواسکولار و بیماری های قلبی عروقی آترواسکروتیک ناشی از آن منجر می گردد.

کلمات کلیدی: دیابت القایی، اندیکاتورهای لیپیدی سنتی و غیر سنتی، شاخص TyG، شاخص CHG، موش صحرایی ویستار

مقدمه

تری‌گلیسیریدهای ذخیره شده را کاتالیز می‌کند. بنابراین، انسولین میزان اسیدهای چرب آزاد در گردش را تنظیم می‌کند، که به عنوان سوسترا و عوامل تنظیمی برای مونتاژ و ترشح لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL) عمل می‌کنند (۶). علیرغم پیشرفت در مراقبت‌های بهداشتی، افراد مبتلا به دیابت نوع یک^۴ (T1D) همچنان با افزایش میزان بیماری‌های عروقی مواجه هستند که دیس‌لیپیدمی عامل خطر اصلی آن است (۷). انسولین با کاهش تولید ذرات بزرگ VLDL1 غنی از تری‌گلیسیرید، میزان کل تولید VLDL-ApoB را به طور حاد سرکوب می‌کند (۸). چندین ناهنجاری کیفی لیپوپروتئین‌ها که به طور بالقوه آتروژنیک هستند، در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک حتی در افرادی که کنترل متابولیک خوبی دارند، مشاهده می‌شود (۹). تغییراتی در ترکیب و عملکرد ذرات HDL در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک شرح داده شده است (۱۰). دیابت نوع یک بیماری خودایمنی مزمن است که شامل تخریب سلول‌های بتای پانکراس تولیدکننده انسولین می‌شود و منجر به کمبود انسولین می‌گردد. (۱۱ و ۱۲)

پارامترهای اصلی آتروژنیک دیس‌لیپیدمی به دو دسته تقسیم می‌شوند: الف) شاخص‌های لیپیدی سنتی شامل کلسترول تام (TC)، LDLc، HDLc و TG، ب) شاخص‌های لیپیدی غیرسنتی مانند Non-HDL-C، شاخص‌های خطر کاستلی (CRIs)، نسبت TG/HDL-C، ضریب آتروژنیک (AC)، شاخص آتروژنیک پلاسما (AIP)، کلسترول باقیمانده (RC) و شاخص ترکیبی آتروژنیک (ACI) می‌باشد. (۱۳ و ۱۴)

شاخص‌های لیپیدی غیرسنتی در مقایسه با شاخص‌های متعارف توانایی پیش‌بینی قوی‌تری از خطر قلبی‌عروقی دارند

دیابت شیرین یک اختلال متابولیک است که اغلب زمینه‌ساز بیماری‌های قلبی عروقی^۱ (CVDs) می‌شود. که یکی از علل مهم مرگ و میر و عوارض در دیابت است. دیس‌لیپیدمی دیابتی معمول با سطوح پایین کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL_C)، تری‌گلیسیرید (TG) بالا با افزایش خفیف یا حتی طبیعی کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL_C) مشخص می‌شود (۱). خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب^۲ (CHD) در آینده در افراد مبتلا به دیابت و "دیس‌لیپیدمی متابولیک" همچنان نگران‌کننده است (۲). دیس‌لیپیدمی دیابتی با افزایش تری‌گلیسیرید ناشتا و پس از غذا، کاهش کلسترول HDL، افزایش کلسترول LDL و غلبه ذرات LDL کوچک و متراکم مشخص می‌شود. این تغییرات لیپیدی، ارتباط اصلی بین دیابت و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران دیابتی را نشان می‌دهد. تغییرات مسیرهای حساس به انسولین، افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد و التهاب خفیف، در تولید بیش از حد و کاهش کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید نقش دارند (۳). دیس‌لیپیدمی دیابتی ناشی از مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های متابولیک است که فنوتیپ معمول آن با افزایش تری‌گلیسیرید پلاسما، کاهش HDL و غلبه LDL کوچک و متراکم مشخص می‌شود (۴). دیس‌لیپیدمی آتروژنیک در دیابت شامل غلظت بالای سرمی لیپوپروتئین‌های غنی از TG (TRLs)^۳، شیوع بالای لیپوپروتئین کوچک متراکم با چگالی کم (LDL) و غلظت پایین HDL2-C است (۵). در بافت‌های چربی، انسولین با مهار فعالیت لیپاز حساس به هورمون، لیپولیز را سرکوب می‌کند، که بسیج اسیدهای چرب آزاد از

^۳ - Triglyceride-Rich lipoproteins^۴ - Type 1 Diabetes^۱ - Cardiovascular Diseases^۲ - Coronary Heart Disease

(۱۵). چندین پارامتر لیپیدی غیرسنتی از جمله-Non-HDL C، نسبت TG/HDL-C، AIP، و شاخص های خطر کاستلی دارای ارزش پیش بینی بیشتری هستند (۱۶). شاخص تری گلیسیرید-گلوکز (TyG) به عنوان نشانگر جایگزین مقاومت به انسولین (IR) شناسایی شده و با بیماری های قلبی عروقی (CVD) ارتباط دارد (۱۷). شاخص TyG به دلیل حساسیت بالا و محاسبه آسان، به عنوان نشانگر زیستی مؤثر برای مقاومت به انسولین در مطالعات مختلف معرفی شده است (۱۸ و ۱۹). با توجه به تعامل متابولیسم گلوکز و لیپید، شاخص کلسترول-HDL-گلوکز (CHG) نیز به عنوان نشانگر زیستی جامع تر برای تشخیص بیماری های قلبی عروقی معرفی می شود (۲۰). میزان مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی در بزرگسالان مبتلا به دیابت دو تا چهار برابر بیشتر از بزرگسالان بدون دیابت است (۲۱). بیماری قلبی عروقی آترواسکروتنیک (ASCVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر در دیابت نوع یک و دو است (۲۲). از این رو، با توجه به اهمیت دیابت و نقش آن در ایجاد و تشدید بیماری های دیگر، در این تحقیق به بررسی اثر القای دیابت بر شاخص های لیپیدی سنتی، مرکب و پارامترهای ترکیبی جدید در مدل حیوانی پرداخته شد

مواد و روش کار

این مطالعه ی تجربی به روش درون تنی (in vivo) بر روی موش صحرایی نر (۱۲-۸ هفته) با وزن تقریبی ۲۵۰-۱۸۰ گرم از نژاد ویستار در اتاق حیوانات آزمایشگاه دانش بنیان ژنیران انجام گرفت. حیوانات تحت شرایط استاندارد شامل: دوره ی نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، درجه حرارت $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (سانتی گراد)، رطوبت نسبی $50 \pm 5\%$ و به دور از آلودگی های صوتی و عوامل استرس زا در قفس استاندارد تیپ ۳

(غیر قابل اشتعال/ پایه پلاستیکی/ میله های فلزی/ فضای کافی/ طراحی ایمن/ شفافیت جهت دریافت نور/ تهویه مناسب/ دسترسی به آب و غذای تازه و سالم/ سهولت در نظافت/ قابل شستشو و ضد عفونی/ پوشال/ درب قفل دار/ لوازم جانبی) و در هر قفس ۴ رت نگهداری شد. حیوانات قبل از شروع آزمایش جهت سازگاری با محیط و وزن گیری، ۳ هفته در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. قبل از شروع آزمایش جهت اطمینان از دیابتی نبودن موش ها، قند خون موش های صحرایی مورد استفاده در تحقیق در شرایط غیر ناشتا (Non-fasting) اندازه گیری شد. میزان گلوکز خون کم تر از ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر ملاک عدم دیابتی بودن موش ها در نظر گرفته شد. پس از رسیدن موش ها به وزن مناسب از موش های مورد استفاده در تحقیق تعداد ۸ سر موش به صورت تصادفی در دو گروه چهارتایی شامل گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابتی تقسیم بندی شدند. سپس در گروه کنترل دیابتی القای بیماری دیابت با تزریق داخل صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (سیگما آلد ریچ) حل شده در بافر سدیم سیترات با غلظت ۰/۱ مولار و $\text{PH} = 4/5$ با دوز 55mg/kg (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان) به صورت تک دوز صفاقی برای ایجاد دیابت نوع یک صورت گرفت. محل تزریق، در طرفین شکم و ترجیحاً طرف چپ و قسمت پایین شکم است و زاویه تزریق حدود ۱۰ درجه است. تزریقات با سرنگ انسولین (۱ سی سی) انجام شد. احتمال مرگ و میر حیوان در ۲۴ ساعت اول به دنبال تجویز استرپتوزوتوسین (STZ) ناشی از هیپوگلیسمی شدید (کاهش گلوکز خون) یا هیپرگلیسمی شدید (افزایش گلوکز خون) در نظر گرفته شد. به منظور کاهش مرگ و میر موش های تحت تزریق STZ ناشی از شوک هیپوگلیسمی محلول مکمل گلوکز و برای مرگ مرتبط با هیپرگلیسمی تجویز انسولین پیش بینی شد. پس از گذشت ۷۲

جدول ۱. شاخص های ترکیبی و معادلات محاسباتی متغیرهای

پژوهش

ردیف	متغیر	فرمول محاسباتی
۱	شاخص VLDL_C	$\frac{VLDL_C}{TG} = \frac{5}{5}$
۲	شاخص کاستلی Castelli Risk Index I (CRI-I)	$CRI - I = \frac{Total\ Choleste}{HDL_C}$
۳	شاخص کاستلی Castelli Risk Index II (CRI-II)	$CRI - II = \frac{LDL_C}{HDL_C}$
۴	شاخص ضریب آتروژنیک Atherogenic Coefficient (AC)	$AC = \frac{Non_HDL_C}{HDL_C} = \frac{TC - HDL_C}{HDL_C}$
۵	شاخص Atherogenic Index of Plasma (AIP)	$AIP = \log 10 \left[\frac{TG}{HDL_C} \right]$
۶	شاخص Non_HDL_C	$Non_HDL_C = TC - HDL_C$
۷	شاخص TG/HDL_C ratio	$\frac{TG}{HDL_C} \text{ ratio} = \frac{TG}{HDL_C}$
۸	شاخص Atherogenic (ACI) Combined Index	$ACI = \log 10 \left[\frac{TG}{HDL_C} \times \frac{Non_HDL_C}{HDL_C} \right]$
۹	شاخص Remnant Cholesterol (RC)	$RC = TC - HDL_C - LDL_C = Non_HDL_C - LDL_C$
۱۰	شاخص RC/HDL_C ratio	$\frac{RC}{HDL_C} \text{ ratio} = \frac{RC}{HDL_C}$
۱۱	شاخص Triglyceride_Glucose (TyG)	$TyG \text{ index} = \ln \left[\frac{TG \times FBG}{2} \right]$
۱۲	شاخص Cholesterol_HDL_Glucose (CHG)	$CHG \text{ index} = \ln \left[\frac{TC \times FBG}{2 \times HDL_C} \right]$

ساعت از تزریق برای اطمینان از هیپرگلیسمی دیابتیک اندازه گیری قند خون صورت پذیرفت. شرط دیابتی شدن موش ها میزان قند خون ناشتای بیش از ۲۰۰mg/dl (میلی گرم بر دسی لیتر) بود. اندازه گیری گلوکز در آزمایش از طریق خون گیری از ورید دمی موش های مورد آزمایش با دستگاه گلوکومتر (اکیو چک اکتیو، آلمان) به روش گلوکواکسیداز صورت پذیرفت. هیپرگلیسمی پایدار، پرنوشی، پرخوری، پلی اوریا (پرادراری)، گلیکوزوری (افزایش گلوکز در ادرار)، کاهش وزن بدن و ... از جمله علائم بارز دیابت در نظر گرفته می شوند.

بعد از گذشت ۲۱ روز، آسان کشی موش ها با تزریق ترکیب کتامین ۱۰٪ با دوز ۱۰۰mg/kg و زایلازین ۲٪ با دوز ۱۰mg/kg به صورت داخل صفاقی صورت گرفت. سپس جهت تهیه نمونه ی سرم در حالت ناشتا (۱۶-۱۲ ساعت)، پس از برش ناحیه جناغ قفسه سینه با قیچی و با برداشت دنده ها خونگیری از قلب با سرنگ ۵ میلی لیتری لوئراسلیپ انجام شد. لوله های خونگیری با درب زرد (همراه با ژل جداکننده) جهت جمع آوری خون مورد استفاده قرار گرفتند. در هر دو گروه سنجش شاخص های پنل لیپیدی شامل؛ کلسترول تام خون (TC)، کلسترول HDL، LDL و تری گلیسیرید (TG) با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر بایوتکنیکا (Biotechnica BT1500، ایتالیا) و کیت های بیوشیمی دلتا درمان پارت (آدیت) به روش فتومتری در آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک ژن لند انجام گرفت. سایر متغیرهای پژوهش و نحوه ی اندازه گیری و محاسبه ی معادلات مرتبط با آن در جدول شماره ۱ به تفکیک عنوان شده است.

داده های حاصل توسط نرم افزار آماری IBM SPSS

Statistics 26 در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ (P<۰/۰۵)

مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این تحقیق جهت ارزیابی نرمال بودن داده ها از آزمون های نرمالیتی (Normality Test Shapiro-Wilk)، جهت سنجش برابری واریانس از آزمون لون (Levene's test) و جهت بررسی مقایسه میانگین های دو گروه از آزمون های تی مستقل (Independent-sample T Test) و من ویتنی (Mann-Whitney U Test) استفاده شد.

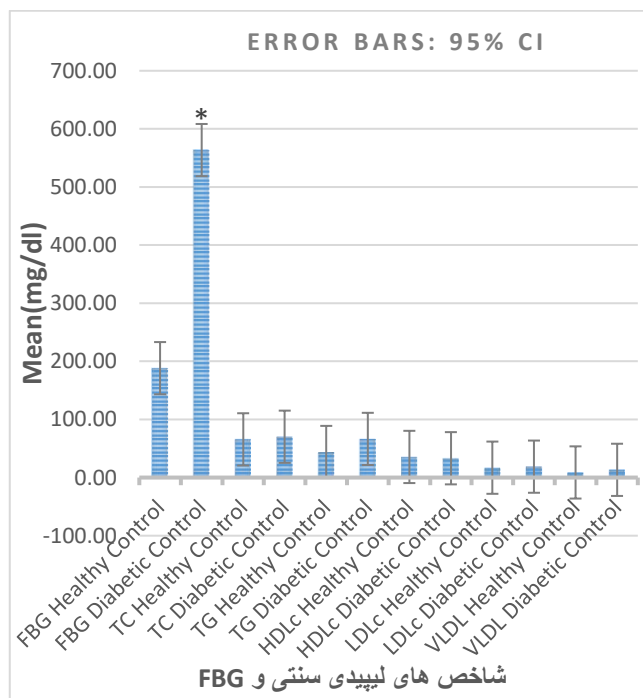
نتایج

مطابق با نتایج حاصل از پژوهش نشان داده شد که با القای دیابت در موش های صحرایی نژاد ویستار، هیپرگلیسمی و تغییراتی در میانگین شاخص های لیپیدی سنتی و مرکب در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم ایجاد گردید. میانگین قند خون ناشتا (FBG) در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی دار نشان داد ($P<0/05$).

مقادیر کلسترول تام (TC)، تری گلیسیرید (TG)، کلسترول LDL و شاخص VLDL-C در گروه کنترل دیابتی افزایش یافت ولی این افزایش معنی دار نبود ($P>0/05$). همچنین در میانگین کلسترول HDL در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم کاهش مشاهده شد که این کاهش معنی دار نبود ($P>0/05$). نتایج مقایسه شاخص های لیپیدی سنتی در نمودارهای شماره ۱ و ۲ ارائه شده است.

در بررسی شاخص های لیپیدی غیرسنتی، میانگین مقادیر شاخص های CRI-I و CRI-II در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش داشت ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$). شاخص AC نیز افزایش غیرمعنی دار نشان داد ($P>0/05$). در مقابل، شاخص AIP در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی دار داشت ($P<0/05$). شاخص Non-HDL نیز در گروه کنترل دیابتی

نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی دار نشان داد ($P<0/05$). شاخص TG/HDL ratio افزایش داشت اما از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$). در میانگین مقادیر شاخص ACI در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی دار مشاهده گردید ($P<0/05$). شاخص RC در گروه کنترل دیابتی افزایش غیرمعنی دار داشت ($P>0/05$), در حالی که نسبت RC/HDL افزایش معنی دار نشان داد ($P<0/05$). شاخص TyG و شاخص CHG نیز در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی دار داشتند ($P<0/05$). نتایج مقایسه شاخص های غیرسنتی و شاخص های TyG و CHG در نمودارهای شماره ۳ و ۴ قابل مشاهده است.

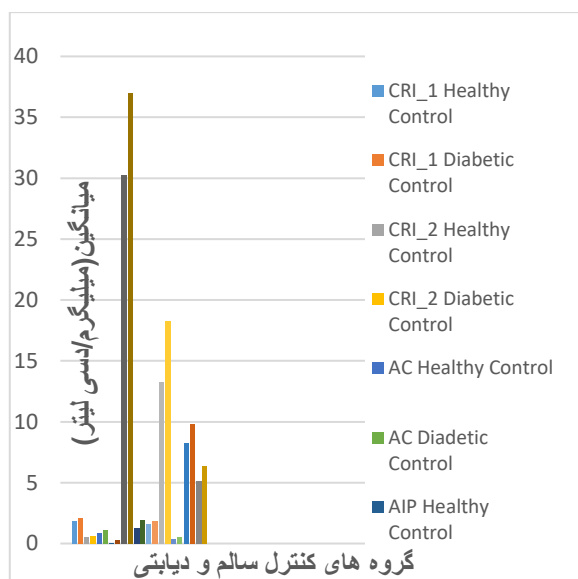


نمودار ۱. گراف میله ای شاخص های لیپیدی سنتی و FBG در

گروه های آزمایش براساس مقادیر میانگین و در سطح

اطمینان ۹۵٪

محور افقی بیانگر گروه های کنترل سالم (Healthy Control) و کنترل دیابتی (Diabetic Control) و محور عمودی نشانگر مقادیر میانگین بر حسب واحد میلی گرم بر دسی لیتر (mg/dl) می باشد. علامت یک ستاره (*) نشان دهنده معنی داری در سطح اطمینان ۹۵٪ ($P < 0/05$) است.



نمودار ۴. گراف میله ای خوشه ای شاخص های لیپیدی غیر سنتی،

TyG و CHG در گروه های کنترل براساس مقادیر

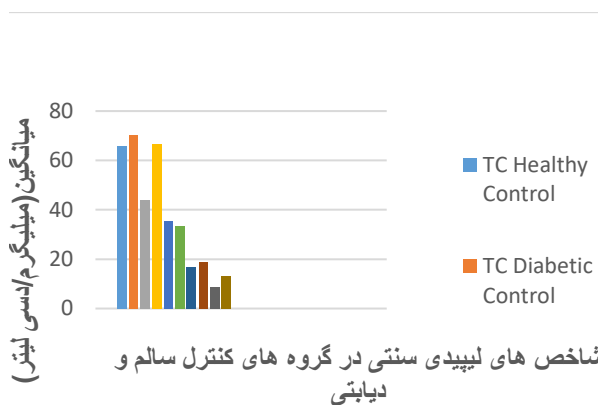
میانگین (mg/dl)

گروه های Diabetic Control و Healthy Control به ترتیب بیانگر گروه های کنترل سالم و کنترل دیابتی می باشند.

بحث و نتیجه گیری

دیس لیپیدمی دیابتی یک بیماری شایع است که در آن مقاومت به انسولین نیروی محرکه ناهنجاری های لیپیدی مشخصه در نظر گرفته می شود. هر سه جزء، یعنی هیپرتری گلیسریدمی، کلسترول HDL پایین و سطح بالای LDL از نظر متابولیکی مرتبط هستند. مدیریت مؤثر دیس لیپیدمی دیابتی در کاهش خطر بیماری های قلبی عروقی

محور افقی بیانگر گروه های کنترل سالم (Healthy Control) و کنترل دیابتی (Diabetic Control) و محور عمودی نشانگر مقادیر میانگین بر حسب واحد میلی گرم بر دسی لیتر (mg/dl) می باشد. علامت یک ستاره (*) نشان دهنده معنی داری در سطح اطمینان ۹۵٪ ($P < 0/05$) است.

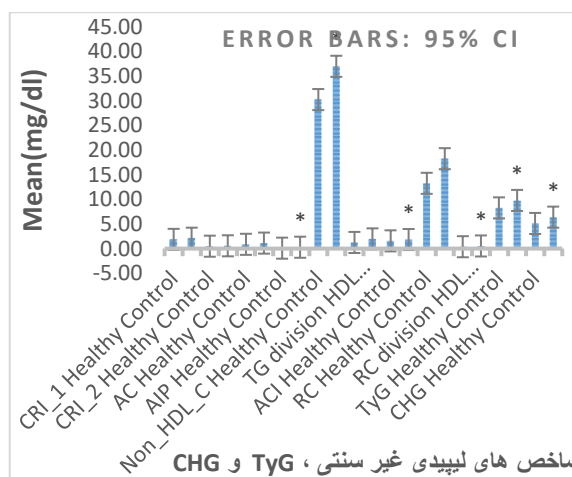


نمودار ۲. گراف میله ای خوشه ای شاخص های لیپیدی سنتی در گروه

های کنترل براساس مقادیر میانگین (mg/dl)

گروه های Diabetic Control و Healthy Control به

ترتیب بیانگر گروه های کنترل سالم و کنترل دیابتی می باشند.



نمودار ۳. گراف میله ای شاخص های لیپیدی غیر

سنتی، TyG و CHG در گروه های آزمایش براساس مقادیر میانگین و

در سطح اطمینان ۹۵٪

مطالعه Ambika و همکاران (۲۰۱۳) افزایش گلوکز و چربی‌ها و کاهش HDL را در موش‌های دیابتی القایی با STZ گزارش داد (۲۹). دیابت ناشی از STZ موجب افزایش جذب و سنتز روده‌ای کلسترول می‌شود (۳۰).

Ukpabi و همکاران (۲۰۲۰) نیز افزایش TG، TC و LDL و کاهش HDL را در موش‌های دیابتی آلبینو گزارش کردند (۳۱). یافته‌های Ali و همکاران (۲۰۲۴) و Rotimi و همکاران (۲۰۱۳) نیز تأیید کردند که دیابت باعث افزایش FBS، TG، LDL و VLDL و کاهش HDL می‌شود (۳۲، ۳۳). در بیماران دیابتی، نقص عملکرد انسولین و هایپرگلیسمی منجر به تغییر در لیپوپروتئین‌های پلاسما می‌شود (۳۴) Hamzah و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که درمان با رژیم‌های غذایی مکمل، سطح LDL و TG را کاهش و پراکسیداسیون لیپید را بهبود می‌بخشد (۳۵). Shahrestan و همکاران (۲۰۲۰) افزایش معنی‌دار کلسترول و TG را پس از القای دیابت نشان دادند. (۳۶)

CVD یک معضل جهانی مرتبط با دیابت است. شاخص TyG به عنوان پیش‌بینی‌کننده قوی خطر CVD شناخته شده و شاخص CHG نیز به عنوان شاخص جدید متابولیک با ارزش تشخیصی مشابه مطرح شده است (۳۷). مطالعه Çatak و همکاران (۲۰۲۵) نشان داد CHG با نفروپاتی و رتینوپاتی دیابتی ارتباط دارد. (۳۸)

Mo و همکاران (۲۰۲۵) نیز ارتباط مثبت CHG با خطر CVD را گزارش کردند (۳۹)

Mansoori و همکاران CHG (2025) را نشانگر زیستی جدید و دقیق‌تر از شاخص‌های سنتی معرفی کردند (۲۰).

(CVD) اهمیت دارد (۳). با توجه به نتایج تحقیق حاضر، القای دیابت در موش‌های صحرایی موجب افزایش در شاخص‌های سنتی و غیرسنتی لیپیدی و همچنین شاخص‌های TyG و CHG گردید.

مطابق با مطالعه DCCT، در مقایسه بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین (IDDM) با افراد غیر دیابتی، افزایش کلسترول تام و LDL و کاهش HDL در گروه‌های جوان‌تر دیده شد (۲۳). مطالعه Guy و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد در جوانان مبتلا به دیابت نوع یک با کنترل گلیسمی ضعیف، سطوح کلسترول تام و LDL افزایش و HDL کاهش دارد (۲۴). Hadi و همکاران (۲۰۲۳) در موش‌های صحرایی دیابتی افزایش معنی‌دار CHOL، TG، VLDL و LDL و کاهش HDL را گزارش کردند (۲۵). مدل‌های حیوانی با تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) یا آلوکسان برای بررسی پاتوفیزیولوژی دیابت استفاده می‌شوند که موجب آسیب سلول‌های بتا و بروز هایپرگلیسمی می‌گردد (۲۶). انسولین در چندین فرآیند متابولیکی، بسیار مهم است: جذب و متابولیسم گلوکز توسط سلول‌های بدن را افزایش می‌دهد؛ از آزاد شدن گلوکز توسط کبد جلوگیری می‌کند؛ باعث می‌شود سلول‌های ماهیچه‌ای اسیدهای آمینه، اجزای اساسی پروتئین، را جذب کنند؛ و تجزیه و آزاد شدن چربی‌ها را مهار می‌کند (۲۷).

انسولین بیان برخی از آنزیم‌های لیپوژنیک را افزایش می‌دهد. این به دلیل گلوکز ذخیره شده به عنوان لیپید در داخل سلول‌های چربی است. بنابراین، افزایش تولید اسید چرب، جذب گلوکز توسط سلول‌ها را افزایش می‌دهد. انسولین با دفسفریله کردن و متعاقباً مهار لیپاز حساس به هورمون، این فرآیند را بیشتر تنظیم می‌کند و منجر به مهار لیپولیز می‌شود. در نهایت، انسولین سطح اسید چرب آزاد سرم را کاهش می‌دهد (۲۸).

کردند. (۱۶) Yilmaz و همکاران (۲۰۲۵) نیز نشان دادند شاخص‌های CRI-I، AIP و ACI با مرگ‌ومیر سندرم کرونری حاد ارتباط قوی دارند. (۴۴)

مطالعات (2016) Song، (2022) Wang، Sheng (2025) و Zhao (2023) تأیید کردند که نسبت‌های غیرسنی مانند TG/HDL-C و AIP نسبت به LDL و HDL در پیش‌بینی دیابت و آسیب عروقی دقت بالاتری دارند. (۴۲-۴۶)

Huang (2025) نیز گزارش کرد که AIP و RC قوی‌ترین ارتباط را با بهبود گلیسمی دارند (۴۷)

Deng و همکاران (۲۰۲۵) نیز نشان دادند نسبت‌های غیرسنی لیپوپروتئین خطر رویدادهای قلبی عروقی را در دیابت نوع ۲ افزایش می‌دهد. (۴۵)

به‌طور کلی دیس‌لیپیدمی و دیابت به عنوان عوامل خطر اصلی CVD شناخته می‌شوند (۴۹ و ۵۰). عوارض مزمن دیابت ناشی از اختلالات متابولیکی متعدد است که موجب بیماری‌های میکرو و ماکروواسکولار از جمله CVD، DR و DN می‌شود (۵۱-۵۲). افزایش جهانی شیوع دیابت موجب تغییر الگوی بروز بیماری‌های مرتبط و افزایش هزینه‌های بهداشتی گردیده است. (۵۳-۵۵)

در مجموع، یافته‌های این پژوهش تأیید می‌کند که القای دیابت موجب افزایش شاخص‌های لیپیدی ترکیبی و گلوکز-لیپیدی و ایجاد دیس‌لیپیدمی آتروژنیک می‌شود. شناخت دقیق این تغییرات می‌تواند در شناسایی زودهنگام، پیشگیری و درمان عوارض متابولیکی و قلبی عروقی ناشی از دیابت مؤثر واقع شود.

Avagimyan و همکاران (۲۰۲۵) نیز TyG را به عنوان شاخص جایگزین مقاومت به انسولین و پیش‌بینی‌کننده عوارض متابولیک معرفی نمودند. (۱۸)

مطالعات اخیر از جمله Shan و همکاران (2025)، Jin و همکاران (۲۰۱۸) و Fu و همکاران (۲۰۲۴) رابطه مستقیم TyG را با خطر دیابت، بیماری عروق کرونری و حوادث قلبی عروقی (MACE) تأیید کرده‌اند (۴۰-۴۲). شاخص‌های غیرسنی مانند AIP، AC، CRI، ACI و LCI بینش بیشتری از فرآیندهای آتروژنیک ارائه می‌دهند. (۴۲-۴۴)

ناهنجاری‌های لیپیدی از عوامل خطر مهم در بیماران مبتلا به سکت‌های مغزی آترواسکلروتیک بزرگ هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پارامترهای لیپیدی غیرسنی برای ایجاد آترواسکلروز بسیار مهم هستند و ارتباط نزدیکی با پیامد بالینی سکت مغزی ایسکمیک حاد (AIS) ⁵ دارند (۱۴). در سال‌های اخیر، چندین پارامتر لیپیدی غیرسنی، مقادیر پیش‌بینی‌کننده بیشتری برای بیماری‌های قلبی عروقی و سکت مغزی ایسکمیک نسبت به پارامترهای لیپیدی سنتی نشان داده‌اند (۱۶). بیماران مبتلا به دیابت با خطر بیشتری برای وقایع قلبی عروقی در آینده مواجه هستند. بنابراین، طبقه‌بندی این بیماران بر اساس خطر وقایع قلبی عروقی در آینده برای امکان مداخله زودهنگام و بهبود پیش‌آگهی مهم است. پیشنهادهاى اخیر نشان داده‌اند که نسبت‌های لیپوپروتئین غیرسنی ممکن است پیش‌بینی‌کننده‌های بهتری برای وقایع قلبی عروقی در مقایسه با پارامترهای لیپیدی سنتی باشند (۴۵).

Guo و همکاران (2021) non-HDL-C، AC و CRI را نشانگرهای مؤثر تنگی شریان داخل جمجمه معرفی

⁵- Acute Ischemic Stroke

منابع

1. Kalra S, Raizada N. Dyslipidemia in diabetes. *Indian Heart J.* 2024 Mar 1;76(1):80-82. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.11.002>.
2. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Solomon MD, Go AS, Jaffe MG, Karter AJ. Metabolic dyslipidemia and risk of coronary heart disease in 28,318 adults with diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl. *Am J Cardiol.* 2015 Dec 1;116(11):1700-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.039.
3. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metab Clin Exp.* 2014 Dec;63(12):1469-79. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.010.
4. Arca M, Pigna G, Favocchia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Nov 1;10(6):684-6. doi: 10.2174/157016112803520864.
5. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Sep 1;25(9):771-782. doi: 10.5551/jat.RV17023.
6. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta.* 2006 Jun;368(1-2):1-19. doi: 10.1016/j.cca.2005.12.026.
7. Maahs MD, Eckel, RH. Type 1 diabetes mellitus and dyslipidemia. In: Garg, A. (eds) *dyslipidemias. Contemp. Endocrinol.* (Totowa, NJ, U.S.): Humana Press. 2015. p:115-135. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-424-1_7.
8. Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H, Shepherd J, Taskinen MR. Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes.* 1998 May;47(5):779-87. doi: 10.2337/diabetes.47.5.779.
9. Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2009 Nov 1;35(5):353-60. doi: 10.1016/j.diabet.2009.04.004.
10. Ganjali S, Dallinger-Thie GM, Simental-Mendía LE, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. HDL functionality in type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2017 Dec 1;267:99-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.018.
11. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018 Jun 16;391(10138):2449-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
12. Lucier J, Mathias PM. Type 1 diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; [updated 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>.
13. Lu S, Kuang M, Yue J, Hu C, Sheng G, Zou Y. Utility of traditional and non-traditional lipid indicators in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in a Japanese population. *Lipids Health Dis.* 2022 Oct 7;21(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01712-z>.
14. Zhao Z, Wang H, Hou Q, Zhou Y, Zhang Y. Non-traditional lipid parameters as potential predictors of carotid plaque vulnerability and stenosis in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2023 Mar;44(3):835-843. doi: 10.1007/s10072-022-06472-3.
15. Khazaal M. Concise Review of Common Non-Traditional Dyslipidemic Indices in Clinical Practice. *Alq J Med App Sci.* 2023;6(2):395-400. <https://doi.org/10.0000/ajmas.8190784>.
16. Guo J, Wang A, Wang Y, Liu X, Zhang X, Wu S, Zhao X. Non-traditional Lipid Parameters as Potential Predictors of Asymptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Front Neurol.* 2021 Aug 31;12:679415. doi: 10.3389/fneur.2021.679415.
17. Tao LC, Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 May 6;21(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01511-x>

18. Avagimyan A, Pogosova N, Fogacci F, Aghajanova E, Djndoyan Z, Patoulis D, et al. Triglyceride-glucose index (TyG) as a novel biomarker in the era of cardiometabolic medicine. *Int J Cardiol.* 2025 Jan 1;418:132663. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132663>.
19. Sun Y, Ji H, Sun W, An X, Lian F. Triglyceride glucose (TyG) index: A promising biomarker for diagnosis and treatment of different diseases. *Eur J Intern Med.* 2025 Jan;131:3-14. doi: 10.1016/j.ejim.2024.08.026.
20. Mansoori A, Poudineh M, Dianati M, Ferns G, Ghamsary M, Esmaily H, et al. A Novel Composite Index for Cardiovascular Risk: The Cholesterol, high-density lipoprotein, Glucose (CHG) Index. *medRxiv.* 2025 Apr 4:2025-04. doi:10.1101/2025.04.02.25325143.
21. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: HHS,CDC. 2011.
22. Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al. Dyslipidemia in patients with diabetes. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000 [Updated 2023 Dec 4] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305900/>.
23. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication trial experience. *Diabetes Care.* 1992 Jul 1;15(7):886-94. doi: 10.2337/diacare.15.7.886.
24. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care.* 2009 Mar; 32(3):416-20. doi: 10.2337/dc08-1775.
25. Hadi WH, Khudair TT, Al-Fartosi KG. Level of lipid profile and liver enzyme of diabetic male rats induced by streptozotocin treated with forxiga. *3C Empresa.* 2023;12(1):273-88. doi.org/10.17993/3cemp.2023.120151.273-288.
26. Correla-santos AM, Suzuki A, Anjos JS, Rego TS, Almeida KCL,Boavetura GT. Induction of type 2 diabetes by low dose of streptozotocin and high-fat diet-fed in Wistar rats. *Medicina.* 2012;45(4),436-44.
27. The Editors of Encyclopaedia Britannica."Islets of Langerhans"[Internet]. Encyclopedia Britannica:2025 [updated 2025 Jun27].Available from: <https://www.britannica.com/science/islets-of-Langerhans>.
28. Vargas E, Joy NV, Carrillo Sepulveda MA. Biochemistry, insulin metabolic effects In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls.[Updated 2022 Sep 26].Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525983/>.
29. Ambika S,Saravanan R,Thirumavalavan K. Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of p-hydroxycinnamic acid on streptozotocin-induced diabetic Wistar rats.*Biomed Aging Pathol.*2013 Oct 1;3(4):253-257. <https://doi.org/10.1016/j.biomag.2013.09.004>.
30. Mathé D. Dyslipidemia and diabetes: animal models. *Diabete Metab.* 1995 Apr;21(2):106-11. PMID: 7621969.
31. Ukpabi C, Okoro OA, Ndulaka J. C, Ndukwe O. K, Chukwu M. N . Alleviation of diabetic dyslipidemia in Alloxan-induced diabetic rats using aqueous seed extract of *Persea Americana*. *J. Biotech Res.*2020; 4(1): 1-8. <https://doi.org/10.20448/805.41.1.8>.
32. Ali EY, Abu-Elsaoud A, Moghzi MM, Marie OM. Ethanolic extract of orange leaves Ameliorates dyslipidemia in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Adv Environ Life Sci.* 2024 Jan 1;5(1):35-41. doi: 10.21608/aels.2024.236942.1039.
33. Rotimi S, Ibiyemi O, Oladipo A ,Inga A. Improvement of diabetic dyslipidemia by Legumes in experimental rats. *Afr J Food Agric Nutr Dev.*2013 Apr 25; 13(57). 7606-7623.doi:10.18697/ajfand.57.11460.
34. Goldberg I.J. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar 1;86(3):965-71. doi.org/10.1210/jcem.86.3.7304.

35. Hamzah RU, Odetola AA, Erukainure OL, Oyagbemi AA. *Peperomia pellucida* in diets modulates hyperglycemia, oxidative stress and dyslipidemia in diabetic rats. *J. Acute Dis.* 2012 Nov 20;1(2):135-40. doi:10.1016/S2221-6189(13)60074-8.
36. Shahrestan F, Jafari P, Gharebaghi A, Khani Farahani I, Shahrestan E. Effect of bioflora and Cinnamon extract consumption on dyslipidemia and cardiovascular disease in a diabetic rat model. *J Arak Uni Med Sci* 2020; 23 (2) :198-209 .doi: 10.32598/JAMS.23.2.5997.1.
37. Mo D, Zhang P, Zhang M, Dai H, Guan J. Cholesterol, high-density lipoprotein, and glucose index versus triglyceride–glucose index in predicting cardiovascular disease risk: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2025 Mar 10;24(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02675-y>.
38. Çatak M, Konuk ŞG, Hepsen S. The cholesterol-HDL-glucose (CHG) index and traditional adiposity markers in predicting diabetic retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2025 Aug;16(8):1487-1494. doi: 10.1111/jdi.70086.
39. Shan Y, Liu Q, Gao T. Triglyceride-glucose index in predicting the risk of new-onset diabetes in the general population aged 45 years and older: a national prospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2025 Jan 26;25(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01848-w>.
40. Jin JL, Cao YX, Wu LG, You XD, Guo YL, Wu NQ, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Thorac Dis.* 2018 Nov;10(11):6137-6146. doi: 10.21037/jtd.2018.10.79.
41. Fu B, Zeng Y, Wang M, Zhao L, Sun L, Wang T, et al. The triglyceride-glucose index is a predictor of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and psoriasis: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr.* 2024 Jul 31;16(1):184. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01423-8>.
42. Wang K, Yu G, Yan L, Lai Y, Zhang L. Association of non-traditional lipid indices with diabetes and insulin resistance in US adults: mediating effects of HOMA-IR and evidence from a national cohort. *Clin Exp Med.* 2025 Aug 7;25(1):281. doi: 10.1007/s10238-025-01819-4.
43. Sheng G, Kuang M, Yang R, Zhong Y, Zhang S, Zou Y. Evaluation of the value of conventional and unconventional lipid parameters for predicting the risk of diabetes in a non-diabetic population. *J Transl Med.* 2022 Jun 11;20(1):266. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03470-z>.
44. Yilmaz R, Toprak K, Karagoz A, Yontar OC, Ucar M, Kokcu HI, et al. Prognostic Value of Non-Traditional Lipid Indices for In-Hospital Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Medicina (Kaunas).* 2025 May 4;61(5):846. doi: 10.3390/medicina61050846.
45. Deng SM, Hu XQ, Zhang XY. Associations of nontraditional lipoprotein ratios with future cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2025 Jun 15;16(6):104120. doi: 10.4239/wjd.v16.i6.104120.
46. Song Q, Liu X, Wang A, Wang Y, Zhou Y, Zhou W, Wang X. Associations between non-traditional lipid measures and risk for type 2 diabetes mellitus in a Chinese community population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2016 Apr 5;15:70. doi: 10.1186/s12944-016-0239-y.
47. Huang C, Zhang Y, Yang X, Li G, Gao Z. Associations between non-traditional lipid parameters and normoglycemic reversion in Chinese adults with prediabetes: a retrospective analysis. *Front. Endocrinol.* 2025 Jun 24;16:1502861. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1502861>.
48. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, Yaghooti-Khorasani M, Ghazizadeh H, Ghaffarian-Zirak R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis.* 2020 Mar 16;19(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01204-y>.
49. Lavin N. *Manual of endocrinology and metabolism*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
50. Yang T, Qi F, Guo F, Shao M, Song Y, Ren G. et al. An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on

- metabolic memory. *Mol Med* . 2024 May 26;30(1):71. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00824-9>.
51. Yu MG, Gordin D, Fu J, Park K, Li Q, King GL. Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes. *Endocr Rev*. 2024 Apr;45(2):227-252. doi: 10.1210/endrev/bnad030.
 52. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019 Jan;62(1):3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
 53. Papatheodorou K, Banach M, Edmonds M, Papanas N, Papazoglou D. Complications of diabetes. *J Diabetes Res*. 2015 July 12;2015:1-5. <https://doi.org/10.1155/2015/189525>.
 54. Afaya RA, Bam V, Azongo TB, Afaya A. Knowledge of chronic complications of diabetes among persons living with type 2 diabetes mellitus in northern Ghana. *PLoS One*. 2020 Oct 28;15(10):1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241424>.

Investigating the Effect of Induced Diabetes Model on Traditional and Non-Traditional lipid Indicators (T&NT), TyG Biomarker and CHG Index in Wistar rat

Mina Arjmandi¹, Seyed Morteza Razaghi Manesh^{2*}, Zahra Sadeghian³, Fateme Homayoon³

1- Doctor of Veterinary Medicine Graduate, Department of Veterinary Medicine Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran

2- Department of Veterinary Clinical Sciences Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran

3- Doctor of Veterinary Medicine Student, Department of Veterinary Medicine Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran

***Corresponding author: 1292612932@iau.ir**

Abstract

Diabetes is a chronic metabolic disease that leads to various complications and disorders in various organs of the body. This study was conducted to investigate the effect of a new and comprehensive combined model of diabetes on lipid and metabolic indices. In this study, 8 rats were randomly divided into two equal groups: healthy control and diabetic control. After 21 days of diabetes induction in the diabetic control group, blood lipid panel indices including; LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and total cholesterol were measured in both groups. According to the results; In the diabetic control group compared to the healthy control group, there was an increase in the mean values of traditional lipid indices including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), LDL cholesterol and VLDL_C, which was not significant ($P>0.05$). There was a decrease in the mean values of HDL cholesterol index, which was not significant ($P>0.05$). There was an increase in the mean values of non-traditional lipid indices, which was not significant in CRI-I, CRI-II, AC, TG/HDL ratio and RC indices ($P>0.05$), and it was significant in AIP, Non_HDL, ACI and RC/HDL ratio indices ($P<0.05$). There was an increase in the mean values of TyG and CHG indices, which was significant ($P<0.05$). Induction of diabetes leads to disruption of the blood lipid panel and combined metabolic indices and atherogenic dyslipidemia, and subsequently the risk of micro-and macrovascular complications and resulting atherosclerotic cardiovascular diseases.

Keywords: Induced diabetes, traditional and non-traditional lipid indicators, TyG index, CHG index, Wistar rat.