

التقييم الكيميائي الحيوي والسمي لأتورفاستاتين ورايبوفلافين في سرطان الدم لخلايا الكبد المستحث بداي إيثايل نيتروزأمين

إعداد
كليم الدين محمد

إشراف
أستاذ الدكتور فهد أحمد العباسي
أستاذ الدكتور فيروز انوار

المستخلص

الخلفية: أتورفاستاتين، وهو ما يوصف عادة لعلاج زيادة مستوى الدهون في الجسم، تعمل كمثبطات تنافسية لإنزيم HMG-CoA reductase -إنزيم الحد من معدل تصنيع الكولسترول. من ناحية أخرى الريبوفلافين هو أيضا من المغذيات الدقيقة المعروفة بخصائص مضادة للتكاثر، ومكافحة للأورام الخبيثة وخصائص مضادة للأكسدة. ومع ذلك، فإن تأثيرات استخدام العلاجين معا في آن واحد لم تتم دراستها بشكل واف بعد.

المنهجية: هذه الدراسة هي محاولة لتقييم سمية / فعالية أتورفاستاتين (٣٠ ملغ / كغ) عند تناوله مع الريبوفلافين في الفئران المصابة بسرطان الكبد بواسطة المادة المسرطنة diethylnitrosamine DENA (١٦٠ ملغ/كغ) وقد تم في هذه التجربة عمل التحاليل التالية؛ ناقلة الألانين، ناقدة أمين الأسبارتات، كرياتين كيناز، اليوريا، حمض اليوريك، الكرياتينين، البيليروبين، الألبومين، البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة، ثلاثي يودوثيرونين الحر، الثيروكسين الحر، الكالسيوم، الفوسفور، الدهون الثلاثية، الجلوكوز وفيتامين د. بالإضافة للتحاليل تم إجراء التشريح المرضي للخلايا لدراسة التغيرات الممكن حدوثها في شكل وبنية الخلايا القلبية والكبدية.

النتائج: كشفت النتائج التي تم الحصول عليها أن المادة المسرطنة DENA خفضت بشكل ملحوظ ($P < 0.001$) معظم المؤشرات في الفئران المصابة بالمقارنة مع الفئران السليمة. الفئران المعالجة بالأتورفاستاتين والرييوفلافين تمكنت إلى حد كبير من تعديل مستويات عدد من المؤشرات مثل انزيم نازع لهيدروجين اللاكتيت، الكولسترول، الدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة. ومع ذلك تسبب هذا الجمع بين الدوائين في ضرر خفيف لخلايا الكبد من خلال زيادة ناقلة الألانين، ناقدة أمين الأسبارتات، توتال البيليروبين والكرياتين كيناز. ولكن الملاحظة التي أدهشتنا هي الزيادة الهائلة في مستوى الجلوكوز في الدم والانخفاض الحاد في مستوى فيتامين (د) ($P < 0.001$) في الفئران المعالجة فقط بالأتورفاستاتين مقارنة بالفئران السليمة.

الخلاصة: على الرغم من أننا افترضنا في البداية أن الجمع بين الاستاتين والمغذيات الدقيقة قد تكون قادرة على علاج سرطان الكبد، إلا أنه يمكن أن نستنتج من التجربة أن العلاج يزيد من الأضرار على خلايا الكبد. إلى جانب ذلك، استخدام الأتورفاستاتين وحدها على المدى الطويل، يسبب نقص حاد في مستوى فيتامين (د) ويسبب الزيادة المستمرة في مستوى الجلوكوز مما قد يؤدي إلى إزالة حساسية خلايا بيتا في البنكرياس ويسبب مرض السكري

BIOCHEMICAL AND TOXICOLOGICAL EVALUATION OF ATORVASTATIN AND RIBOFLAVIN IN DIETHYLNITROSAMINE INDUCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA

By
Kaleemuddin Mohammed

Supervised by
Prof. Fahad A. Al-Abbasi
Prof. Firoz Anwar

Abstract

Background: Atorvastatin, a commonly prescribed drug for the management of hyperlipidemia, act as competitive inhibitors of HMG-CoA reductase—a rate-limiting enzyme in cholesterol synthesis. On the other hand riboflavin is also a well-studied micronutrient known for its anti-proliferative, anti-metastasis and antioxidant properties. However, the synergistic or antagonistic effect of both drugs when administered together is not studied yet .

Methodology: This study was an attempt to evaluate the toxicity/efficacy of atorvastatin (30mg/kg) in combination of riboflavin (50mg/kg) for 12 weeks in hepatocarcinogenic rats that were challenged by a single diethylnitrosamine (DENa) (160 mg/kg). Serum ALT, AST, CK, urea, uric acid, creatinine, bilirubin, albumin, LDL, FT3, FT4, calcium, phosphorus, triglyceride, glucose and vitamin D levels were estimated. Histopathology was also performed to study the alterations in the cellular architecture of cardiac and hepatic cells .

Results: The results revealed that DENa significantly altered ($P < 0.001$) most of the parameters when compared with normal control. Atorvastatin+Riboflavin group significantly managed to restore the altered parameters like LDH, cholesterol, triglycerides and LDL-C. Nonetheless this drug combination also caused mild hepatic

damage by increasing the ALT, AST, total bilirubin and creatine kinase. But the observation that took us aback is tremendous increase in level of serum glucose and steep decline ($P < 0.001$) in vitamin D level by atorvastatin control when compared to normal control.

Conclusion: Though we initially hypothesized that statin and micronutrient combination may be able to treat the hepatocellular carcinoma, we conclude it as harmful therapy promoting the hepatic damage. Besides, long-term riboflavin intake or atorvastatin treatment may significantly lead to Vitamin-D deficiency and causes the persistent increase in the level of glucose.