پژوهش در شیمی و مهندسی شیمی، شماره ۲۲، پاییز ۱۳۹۹، ص ۲۶- ۱۸

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

مجله علمی پژوهش در شیمی و مهندسی شیمی (سال ششم)
شماره ۲۲ / پاییز ۱۳۹۹ / ص ۲۶-۱۸

تاثیر ملاتونین بر مارکر های کبدی و کلیوی رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

تاریخ دریافت مقاله: آبان ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش مقاله: آذر ۱۳۹۹

حامد صفرزاده سراسکانرود[۱]، فلور زرگری[۲]

[۱] کارشناس ارشد، بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند
[۲] دکتری تخصصی بیوشیمی، عضو هیئت علمی، گروه علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند

نام نویسنده مسئول:
حامد صفرزاده سراسکانرود

چکیده

استرس اکسیداتیو نقش مهمی در دیابت و سایر بیماری های مرتبط با اکسیژن دارد. ملاتونین، یک هورمون پینه آلی است که به عنوان یکی از پاک کننده های رادیکال های اکسیژن شناخته می شود و عامل مفیدی برای درمان بالقوه بیماری های مرتبط با استرس اکسیداتیو است. بدین منظور این مطالعه بررسی اثر ملاتونین بر مارکرهای کبدی و کلیوی رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است. برای این کار ۴۰ رت نر بالغ در ۴ گروه ده تایی (گروه غیردیابتی کنترل، غیر دیابتی تیمار شده با ملاتونین با دوز ۲۰mg/kg/i.p، دیابتی کنترل و دیابتی تیمار شده با ملاتونین) تقسیم شدند. برای دیابتی کردن رت‌ها از تزریق داخل صفاقی ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوتوسین استفاده شد. رت‌ها ملاتونین را در دوز ۲۰mg/kg از طریق تزریق داخل صفاقی دریافت نمود. و بعد از تیمار ۶ هفته مارکرهای کبدی (آلانین آمینو ترانسفراز ALT، آسپارتات آمینوترانسفراز AST و آلکالین فسفاتاز ALP) و کلیوی (اوره، کراتی نین، اسید اوریک) و میزان گلوکز سرم مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف ملاتونین میزان افزایش آنزیم های کبدی ALT , AST, ALP, در رت های دیابتی را به طور معنی داری کاهش داد. P<0/05 ، همچنین با مصرف ملاتونین میزان افزایش گلوکز، اوره ، اسید اوریک، کراتینین در رت های دیابتی شده را به طور معنی داری کاهش داد. P<0/05 ، مصرف ملاتونین در رت های دیابتی باعث کاهش تغییرات هیستوپاتولوژی بافت کبد و کلیه گردید. مصرف ملاتونین باعث بهبود فعالیت آنزیم های کبدی و مارکرهای کلیوی در رت های دیابتی می شود.لذا استفاده از مکمل ملاتونین می تواند در پیشگیری از عوارض دیابت موثر واقع شود.

واژگان کلیدی: ملاتونین، مارکر های کبدی، استرپتوزوتوسین، بیوشیمی.

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

مقدمه

ارگانیسم های هوازی نیازمند سطوح پایه ای از اکسیژن برای بقا هستند، استفاده از اکسیژن در طول متابولیسم طبیعی باعث ایجاد گونه های اکسیژن فعال (ROS[1]) می شود که برخی از آنها به شدت برای سلول ها و بافت ها سمی و کشنده هستند. فراوان‌ترین ROS تشکیل شده در طول متابولیسم طبیعی سلولی رادیکال سوپر اکسید می باشد این اردیکال بصورت عمده در طول انتقال الکترون از میتوکندری و در داخل شبکه اندوپلاسمی تولید می شود. اگرچه بعنوان محصول فرعی برخی از واکنش های آنزیمی هم تولید می شود، بلکه در طول متابولیک کبدی برخی مولکول ها مانند شکست اکسی هموگلوبین و تولید هم، نیز تولید می شود[۱]. رادیکال های آزاد بصورت عمده و بخصوص یون OH با قدرت واکنش پذیری بالا تقریبا با تمام مولکول های سلول های زنده واکنش می دهند[۲]و صدمات حاصله نهایتا ممکن است منجر به بیماری هایی همچون سرطان، تحلیل عصبی و شرایط های خود ایمنی شوند[۳و۴]. ارگانیسم‌ها برای محافظت از سلول های خود از آسیب رادیکال های آزاد و واکنشگرهای مربوطه، برخی واکنش های دفاعی برای زدودن موثر و سریع ROS از محیط بین سلولی را تکامل داده اند. وقتی تعادل بین رادیکال های آزاد و سیستم های دفاعی آنتی اکسیدانی به نفع مواد اکسیدان به هم می خورد شرایطی معروف به استرس اکسیداتیو پیش می آید[۵].

هیپرگلایسمی در طول دیابت یکی از فاکتور مهم مسئول برای تکامل استرس اکسیداتیو و تولید گونه های فعال اکسیژن است[۶و۷]. در دیابت ها اتواکسیداسیون گلوکز و گلیکاسیون پروتئین می تواند منجر به تولید رادیکال های آزاد شده و این منجر به القای پراکسیداسیون لیپیدی شود[۸]. رادیکال های آزاد اصلی، سوپراکسید،هیدروکسید و پراکسید هستند که ممکن است در آسیب DNA گلیکاسیون و تغییر پروتئین ها و همچنین تغییر اکسیداسیون لیپید ها در دیابت نقش داشته باشند[۹].

سیستم دفاعی آنتی اکسیدان اساسا به دسته آنزیم های آنتی اکسیدانی آنزیمی غیر مستقیم و مولکول های با وزن مولکولی پایین که مستقیما رادیکال ها و مواد واکنشگر مرتبط را مورد هدف قرار می دهند تقسیم بندی می شود. آنزیم های آنتی اکسیدان نماینگر خط مقدم دفاع علیه واکنشگر های سمی هستند که آنها را به مواد فرعی غیر مضر متابولیزه می کنند[۵].

پیشینه تحقیق

اسکیر و همکاران (۲۰۰۴) طی پژوهشی روی بیماران مبتلا به فشار خون بالا به این نتیجه رسیدند که درمان ملاتونین به مدت سه هفته فشار خون را بدون تغییر ضربان قلب کاهش می‌دهد[۱۰]. هیل سایان و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه‌ای بر روی موش‌های نر نشان دادند که پیش‌درمانی با ملاتونین باعث بهبود ایسکمی مجدد جریان I/R از عصب سیاتیک می‌شود. چون تجویز ملاتونین مانع از افزایش در غلظت مالون دی آلدهید و مانع از کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ناشی از ایسکمی جریان مجدد شده بود و نیز بیان آنزیم‌های مربوط به سوپراکسید دیسموتاز افزایش یافته بود[۱۱]. فاریاز و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای بر روی موش‌های نر که به مدت ۳۲ روزانه ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد، نشان دادند که ملاتونین باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در قلب، کلیه‌ها و شش‌ها گردیده است، اما هیچ اثر محافظتی در کبد، بیضه‌ها و اپیدیدیم مشاهده نشد[۱۲]. دومینگز رودریگز و همکاران(۲۰۰۵) ارتباط بین کاهش شبانه‌ی سطوح سرمی لیپوپروتئین‌های با چگالی کم و کاهش سطوح ملاتونین در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد را گزارش کردند. این یافته‌ها به طور کلی حمایت از این تصور است که ملاتونین ممکن است کلسترول تام را کاهش و سطح لیپوپروتئین‌های با چگالی بالارا افزایش دهد در حالی که کاهش اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین که به طور کلی از بدن در برابر بیماری‌های قلبی عروقی محافظت می‌کند[۱۳]. سانچز- ماتئوس (۲۰۰۷) با مطالعه‌ی ملاتونین برروی موش‌های نر نشان دادند که ملاتونین هیچ تغییر قابل توجهی در میزان لپتین و کلسترول پلاسما ندارد) [۱۴]. تامورا و همکاران (۲۰۰۸) با تجویز طولانی مدت ملاتونین به انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی نشان دادند که ملاتونین کلسترول خون و کبد و سطوح کلسترول LDL را کاهش می دهد، اما این اثرات در حیوانات میانسال و مسن و دیابتی قابل مشاهده بود و به ندرت در موش های سالم و جوان مشاهده شد و درمان زنان یائسه با ملاتونین سطوح کلسترول HDL را افزایش داد[۱۵]. شی و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای به موش ها چهار میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن ملاتونین دادند، و مشاهده نمودند که سطوح لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا و فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز افزایش می‌یابد. و غلظت لیپوپروتئین ها با چگالی پایین، کلسترول تام و گلوکز خون کاهش می یابد [۱۶]. ریوس لوگو و همکاران (۲۰۱۰) با مطالعه بر روی موش‌هایی که تغذیه‌ی چربی بالایی داشتند، نشان دادند که تجویز روزانه ی ۱۰-۴ میلی‌گرم ملاتونین به ازای کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ تا ۱۲ هفته به طور قابل توجهی باعث کاهش وزن بدن و کاهش لپتین، تری گلیسیرید و کلسترول تام گردش خون می‌شود[۱۷]. ندوهیراباندی (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای بر روی موش‌های تغذیه شده با چربی بالا به مدت ۱۱هفته مشخص شد که با تجویز ۲۵ میکروگرم/ میلی لیتر ملاتونین در موش‌های تغذیه شده با چربی بالا، ملاتونین افزایش وزن بدن و قند خون را کاهش می‌دهد، نیز سطوح لپتین، تری‌گلیسرید و کلسترول افزایش می یابد[۱۸]. اگیل و همکاران(۲۰۱۰) در مطالعه‌ای که به مدت ۱۶ هفته با تجویز چهار میلی گرم به

[1] . Reactive oxygen species

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

ازای کیلوگرم وزن بدن در روز ملاتونین بر موش‌های صحرایی نشان دادند که ملاتونین وزن بدن، سطوح تری‌گلیسیرید و انسولین، تیوباربیتوریک اسید را کاهش می‌دهد[۱۹].

مواد و روش ها

مطالعه بر روی ۴۰ سر رت(74) نژاد ویستار تهیه شده از حیوان خانه انستیتو رازی(با میانگین وزن ۱۰±۲۵۰ گرم انجام شد؛ همه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات انسانی رعایت شد.حیوانات در حیوان خانه دانشگاه آزاد تبریز در قفس های جداگانه ساخته شده از جنس پلی اتیلن شفاف، در شرایط استاندارد حیوان‌های ازمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتیگراد؛ رطوبت ۴۰-۵۰ درصد، سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ :۱۲) نگهداری شدند، برای اطمینان از شرایط محیطی مناسب و حفظ رطوبت، دما و تهویه مناسب (برای تعدیل سطح آلودگی موجود در محل و کاهش بوی بد محیط ناشی از انباشت آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات و کاهش احتمال بیماری های تنفسی در حیوانات) از دستگاه تهویه هوا و از دماسنج و رطوبت سنج برای پایش تغییرات شبانه روزی دما و رطوبت استفاده شد. همچنین، قفس‌های نگهداری حیوانات روزانه با آب و ماده شوینده شستشو داده شد. برای حفظ نظافت قفس‌ها و جمع‌آوری ادرار و مدفوع حیوانات از پوشال (تراشه چوب) استفاده شد. غذای مصرفی رت ها پلت نامیده می شود که به همراه رت و پوشال از دانشگاه آزاد تبریز خریداری شد. آب و غذا به شکل آزادانه در اختیار رت‌ها گذاشته شد. جهت ایجاد مدل حیوان دیابتی از استروپتوزوتوسین به عنوان عامل دیابتی کردن استفاده شد. برای این منظور دوز ۶۰mg/kg از استرپتوزوتوسین را در بافر سیترات سدیم (pH=4/6 , 0/1mm) و به صورت داخل صفاقی بعد از ۱۲ ساعت پرهیزغذایی استفاده گردید. ۴۸ – ۷۲ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی محلول استرپتوزوتوسین میزان سطح گلوکز با استفاده از خون سیاهرگ دمی با دستگاه گلوکومتر (BIONIM) اندازه گیری شد. سطح گلوکز خون بالای ۲۵۰mg/dl به عنوان مدل حیوان دیابتی در گروه های آزمایش وارد گردید. با توجه به اینکه برای هر موش صحرایی ۶۰mg/kg/b.w از پودر استرپتوزوتوسین استفاده گردید و با بافر سیترات سدیم حل شد در نتیجه با توجه به وزن موش (۲۵۰گرم) دوز تزریقی محاسبه می شود. تعداد رت‌ها ۲۰ سر (گروه دیابتیک و ملاتونین دیابتیک) و هررت ۰/۱ سی سی دارو دریافت کرد. ۳ روز پس از تزریق STZ ، با روش قطع دم از حیوان خون گرفته و با گلوکومتر میزان قند خون حیوان را مشخص شد. حیواناتی که قند خون آنها بیشتر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر بود و به عنوان دیابتی نظرگرفته شدند. تیمار دو دسته از حیوانات (شاهد دیابتیک + ملاتونین و شاهد ملاتونین) به صورت کاملا مشابه انجام شد ملاتونین با دوز 20 mg/kg i.p به صورت حل شده در اتانول ۱٪ به مدت ۶ هفته تزریق شد. همچنین گروه شاهد سالم وگروه دیابتیک همین مدت سالین حاوی اتانول ۱٪ دریافت کردند. تمامی محلول ها روزانه در زمان مشخصی (ساعت ۹) با حجم ۰/۵ میلی لیتر به هرحیوان‌ها از طریق IP (صفاق) تزریق شدند. تعیین سطح گلوکز ومارکر های کبدی (AST,ALT,ALP) و مارکرهای کلیوی (کراتینین ، اوره ، اسید اوریک) با استفاده از کیتهای مربوطه (پارس آزمون) انجام شد. داده‌های حاصل از آزمایش برای نمایش نتایج به شکل Mean ± SE محاسبه شدند. محاسبات آماری با استفاده از آزمون آماری من ویتنی (Mann-Whitney U) برای بررسی تفاوت معنی‌دار مابین گروه‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS. ورژن ۲۲ انجام گرفت و $p < 0.05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

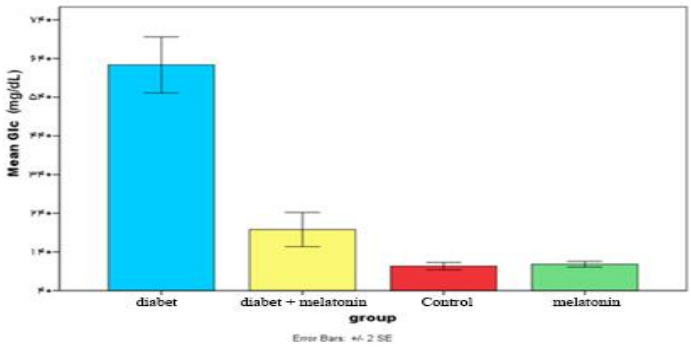
یافته ها

در گروه های مختلف اندازه‌گیری و نتایج حاصله با استفاده از آزمون آماری آنالیز آماری واریانس یکطرفه در سطح احتمال ۹۵ درصد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد مقایسه قرار گرفت. در صورت وجود اختلاف آماری معنی دار از آزمون تعقیبی توکی در سطح آلفا ۰/۰۵ استفاده شد.بررسی میزان گلوکز در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۱ نشان می دهد که:

در رت های دیابتی شده میزان گلوکز نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد.$P^b = <0/05$

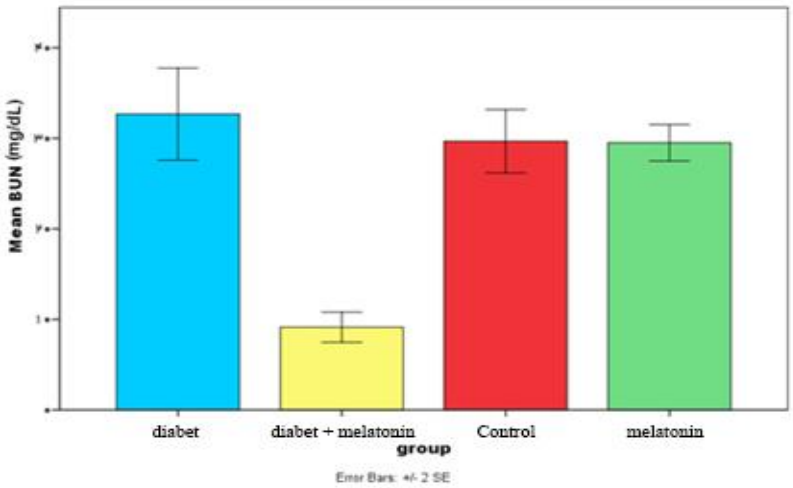
مصرف ملاتونین باعث کاهش معنی دارگلوکز نسبت به گروه دیابتی گردید.$P^d=<0/05$

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir



نمودار ۱: نمودار مقایسه میانگین میزان گلوکز(mg/dl)، در چهار گروه مورد مطالعه

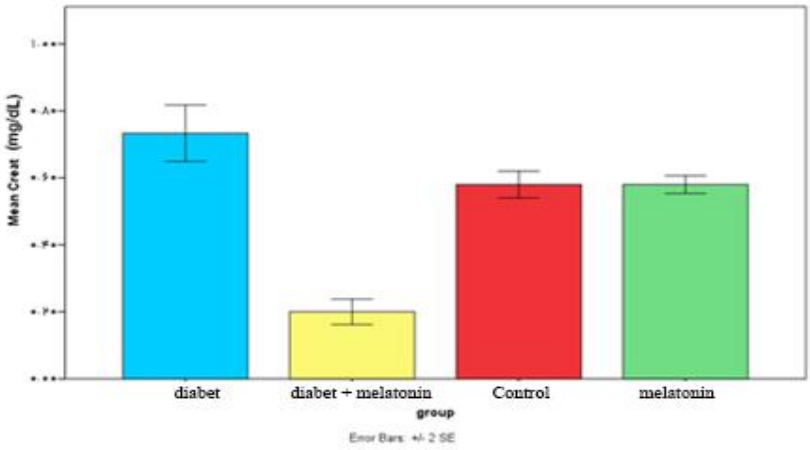
بررسی میزان BUN در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۲ نشان می دهد که:
در رت های دیابتی شده میزان BUN نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد.$P^b = <0/05$
مصرف ملاتونین باعث کاهش معنی دار BUN نسبت به گروه دیابتی گردید.$P^a=<0/05$



نمودار ۲: نمودار مقایسه میانگین میزان (mg/dl) BUN، در چهار گروه مورد مطالعه

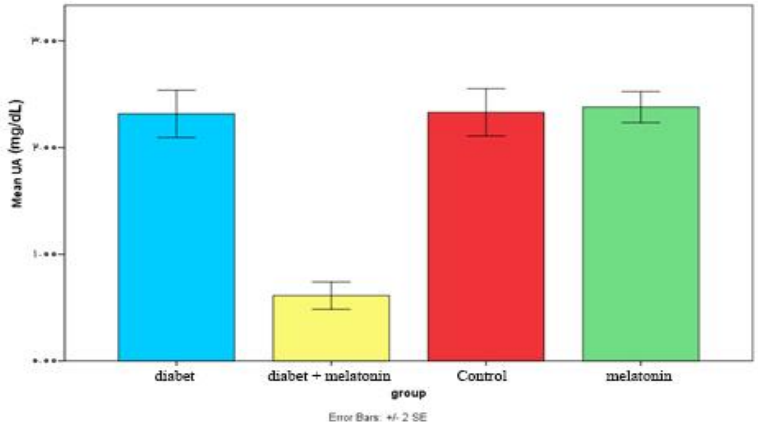
بررسی میزان کراتینین در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۳ نشان می دهد که:
در رت های دیابتی شده میزان کراتیننین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد.$P^b = <0/05$
معرف ملاتونین باعث کاهش معنی دار کراتیننین نسبت به گروه دیابتی گردید.$P^c=<0/05$

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir



نمودار ۳: نمودار مقایسه میانگین میزان کراتینین(mg/dl)، در چهار گروه مورد مطالعه

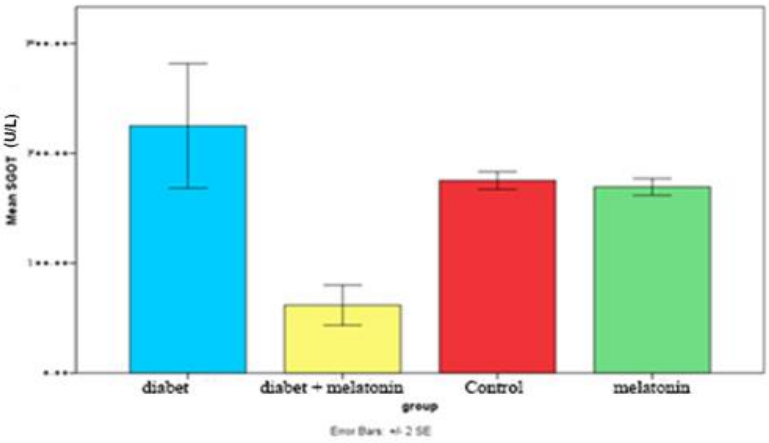
بررسی میزان اسید اوریک در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۴ نشان می دهد که:
در رت های دیابتی شده میزان اسید اوریک نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد.P^a=<0/05
مصرف ملاتونین باعث کاهش معنی دار اسیداوریک نسبت به گروه دیابتی گردید.P^b=<0/05



نمودار ۴: نمودار مقایسه میانگین میزان اسید اوریک (mg/dl)، در چهار گروه مورد مطالعه

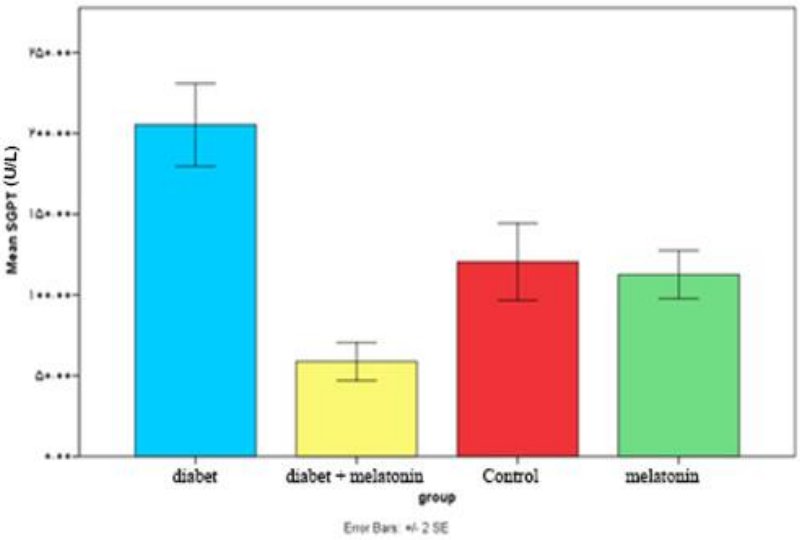
بررسی میزان SGOT در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۵ نشان می دهد که:
در رت های دیابتی شده میزان SGOT نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد. P^b=<0/05
معرف ملاتونین باعث کاهش معنی دار SGOT نسبت به گروه دیابتی گردید. P^d=<0/05

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir



نمودار۵: نمودار مقایسه میانگین میزان SGOT (U/L) ، در چهار گروه مورد مطالعه

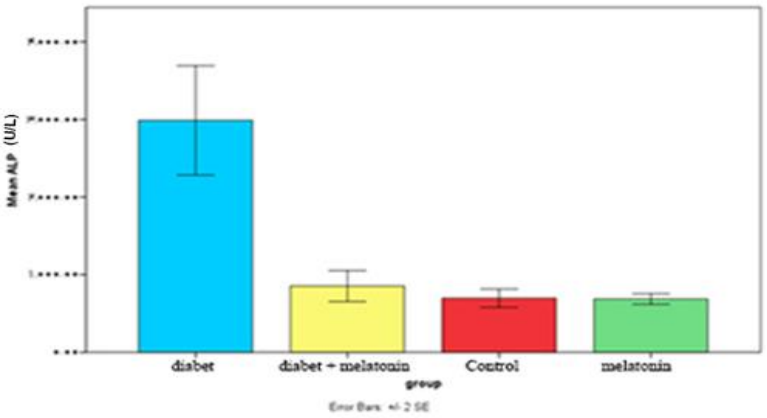
بررسی میزان SGPT در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۶ نشان می دهد که:
در رت های دیابتی شده میزان SGPT نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد.$P^b = <0/05$
مصرف ملاتونین باعث کاهش معنی دارSGPT نسبت به گروه دیابتی گردید.$P^d=<0/05$



نمودار ۶: نمودار مقایسه میانگین میزان SGPT (U/L)، در چهار گروه مورد مطالعه

بررسی میزان ALP در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۷ نشان می دهد که:
در رت های دیابتی شده میزان ALP نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد.$P^b = <0/05$
مصرف ملاتونین باعث کاهش معنی دار ALP نسبت به گروه دیابتی گردید.$P^d=<0/05$

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

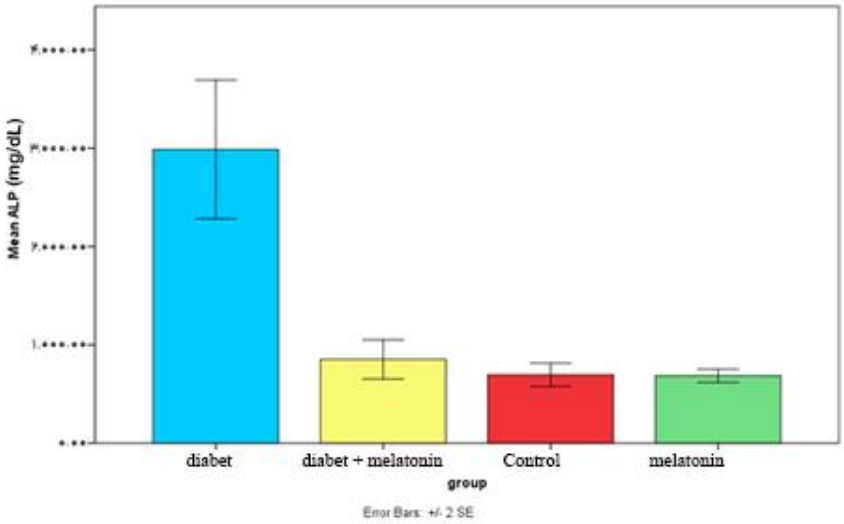


نمودار ۷: نمودار مقایسه میانگین میزان(ALP (U/L، در چهار گروه مورد مطالعه

بررسی میزان اوره در چهار گروه مورد مطالعه مطابق نمودار۸ نشان می دهد که:

در رت های دیابتی شده میزان اوره نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد.$P^b = <0/05$

معرف ملاتونین باعث کاهش معنی دار اوره نسبت به گروه دیابتی گردید.$P^c=<0/05$



نمودار ۸: نمودار مقایسه میانگین میزان اوره(mg/dl)، در چهار گروه مورد مطالعه

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان BUN، گلوکز، کراتینین، اسید اوریک و اوره در گروه ملاتونین+دیابت نسبت به گروه دیابتی بطور معنی داری کاهش یافت .همچنین میزان تغییرات هیستوپاتولوژیک در کبد و کلیه در گروه ملاتونین کاهش معنی داری نسبت به گروه دیابتی داشته است. در مجموع با توجه نتایج مطالعات پیشین ملاتونین با خاصیت آنتی اکسیدانی قوی و با حذف رادیکالهای آزاد می تواند عوارض دیابت ایجاد شده توسط استرپتوزوسین را بر روی کلیه کاهش داده و موجب بهبود میزان اسید اوریک، اوره، کراتینین و BUN در سرم شودو می توان ملاتونین را به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی جهت کاهش عوارض دیابت بر روی کلیه توصیه نمود.

استفاده از ملاتونین همزمان با دیابت موجب کاهش میزان ALT، AST و ALP نسبت به گروه شاهد دیابتی می شود. استفاده از ملاتونین موجب کاهش عوارض ناشی از دیابت با واسطه استرس اکسیداتیو به کبد می شود.استفاده از ملاتونین در کاهش عوارض اکسیداتیو مربوط به دیابت موثر بوده و باعث کاهش عوارض دیابت بر بافت کلیه و کبد می شود. لذا می توان در درمان بیماران دیابتی با در نظر گرفتن تمامی جوانب مربوطه ،ملاتونین را به عنوان مکمل توصیه نمود.

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

نتیجه گیری

مصرف ملاتونین باعث کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود آسیب های کبدی و کلیوی در موش های دیابتی می گردد. البته نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه شناخت مکانیسم مولکولی ملاتونین و خواص آنتی اکسیدانی آن است.

منابع و مراجع

1. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. The American journal of medicine. 1991;91(3):S14-S22.

2. Halliwell B. The chemistry of oxygen radicals and other oxygen-derived species. Free radicals in biology and medicine. 1989.

3. Gutteridge J. Hydroxyl radicals, iron, oxidative stress, and neurodegeneration. Annals of the New York Academy of Sciences. 1994;738(1):201-13.

4. Feig DI, Reid TM, Loeb LA. Reactive oxygen species in tumorigenesis. Cancer Research. 1994;54(7 Supplement):1890s-4s.

5. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. Journal of pineal research. 2004;36(1):1-9.

6. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. Biochemical and biophysical research communications. 1990;173(3):932-9.

7. Sanders RA, Rauscher FM, Watkins JB. Effects of quercetin on antioxidant defense in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 2001;15(3):143-9.

8. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabetic Medicine. 2000;17(3):171-80.

9. Hunt JV, Bottoms MA, Mitchinson MJ. Oxidative alterations in the experimental glycation model of diabetes mellitus are due to protein-glucose adduct oxidation. Some fundamental differences in proposed mechanisms of glucose oxidation and oxidant production. Biochemical Journal. 1993;291(Pt 2):529.

10. Scheer FA, Van Montfrans GA, Van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. Hypertension. 2004; 43: 192-197.

11. Hale sayan,etal.Beneficial effects of melatonin on reperfusion injury in rat sciatic. J Pineal Res.2004;37:143-148.

12. Farias J.G, Zepeda A.B, Calaf G.M. Melatonin protects the heart, lungs and kidneys from oxidative stress under intermittent hypobaric hypoxia in rats. Biol Res. 2012;45:81-85.

13. Demirbag R, Yilmaz R, Guzel S, Celik H, Kocyigit A, Ozcan E. Effects of treadmill exercise test on oxidative/ antioxidative parameters and DNA damage. Anadolu Kardiyol Derg. 2006; 6:135-140.

14. Sanchez-Mateos S,etal.Melatonin and estradiol effects on food intake, body weight, and leptin in ovariectomized rate.j Maturitas the European menopause.2007; 58: 91-101.

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

15. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, etal. Melatonin and pregnancy in the human. Reprod Toxicol.2008; 25:291-303.

16. She M, Etal. A novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/ high- sucrose- fed rats. Pharmacol Res. 2009; 59: 248-253.

17. Rios-lugo MJ, etal. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. J Pineal Res. 2010; 49:342-348.

18. Nduhirabandi F, etal. Chronic melatonin consumption prevents obesity- related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of dietinduced obesity. J Pineal Res.2011; 50:171-182.

19. Agil A, Navarro-Alarcon M, Ruiz R, Abuhamadah S, El Mir MY, VazquezGF. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young zucker diabetic fatty rats. J Pineal Res DOI .2010;10:234-239.