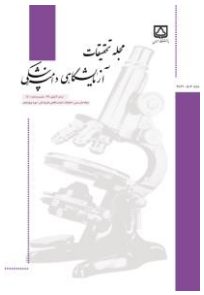


Journal of Veterinary Medicine & Laboratory 15(2023) 109-119

Investigating the antidiabetic effects of concurrent versus separate administration of coenzyme Q10 and L-Arginine in diabetic rats

Vaziri, S.[1], Jahantigh, M.[2], Hajinezhad, M.R.[3*], Akbari, M.E.[3].

Received: 26.04.2023 Accepted: 02.09.2023

Abstract

Coenzyme Q10 (CoQ10) is an essential cofactor for cellular energy production, while L-arginine is a substrate of nitric oxide synthesis that have metabolic effects. This study aimed to evaluate the separate versus combined effects of CoQ10 and L-arginine on diabetic biomarkers in rats. Forty-eight male rats weighing 180-250 gr were randomly divided into six groups: The first healthy control group, the second diabetic control group (untreated diabetes), the third diabetic treated group with L-arginine (50 mg/kg), the fourth diabetic treated group with CoQ10 (10 mg/kg), the fifth diabetic treated group with L-Arginine (50 mg/kg) and CoQ10 (10 mg/kg), the sixth diabetic treated group with Metformin (250 mg/kg). Type 1 diabetes was induced with Alloxan (120 mg/kg, IP). After 30 days, glucose, insulin, liver enzymes, urea, serum creatinine and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were measured. Data were analyzed using the sigma stat 3.5 test with a significance level of $P<0.05$. In the CoQ10-treated group, HbA1C, serum glucose, liver enzymes, insulin, BUN, and creatinine were significantly decreased ($P<0.05$). L-arginine also demonstrated similar effects on serum biochemical parameters. However, no synergistic effect was observed between CoQ10 and L-arginine, suggesting that their combined use in diabetic patients may not be beneficial. According to the findings of the present study, CoQ10 Administration in conjunction with metformin may offer advantageous therapeutic outcomes.

Keywords: diabetes, coenzyme q10, L-arginine, rats.

---

1. DVM Graduate, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran.
2. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran.
3. Department of Basic Veterinary Science, Faculty of Veterinary medicine, University of Zabol, Zabol, Iran.
*Corresponding author: hajinezhad@uoz.ac.ir.

بررسی اثرات ضد دیابتی تجویز جداگانه و همزمان کوآنزیم کیوتن و ال – آرژینین در رت های دیابتیک

وزیری، س.[۱]، جهان تیغ، م.[۲]، حاجی نژاد، م.ر.*[۳]، اکبری، م.ا.[۳].

دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۶ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۱۱

خلاصه

کوآنزیم کیوتن به عنوان کوفاکتور ضروری انرژی سلولی و ال – آرژینین به عنوان سوبسترا نیتریک اکساید سنتتاز دارای اثرات متابولیکی می باشند . این مطالعه برای ارزیابی اثر تجویز کوآنزیم کیوتن و ال – آرژینین بصورت جداگانه و همزمان بر بیومارکرهای دیابت در رت های دیابتی صورت گرفته بود. ۴۸ سر موش صحرایی با وزن ۲۵۰– ۱۸۰ به صورت تصادفی به شش گروه تقسیم شدند . گروه اول شاهد سالم ، گروه دوم شاهد دیابتی (دیابتی بدون درمان) ، گروه سوم دیابتی تحت تیمار با ال – آرژینین (۵۰ mg/kg) ، گروه چهارم دیابتی تحت درمان با کوآنزیم کیوتن (۱۰ mg/kg) ، گروه پنجم دیابتی تحت درمان توأم با ال – آرژینین (۵۰ mg/kg) و کوآنزیم کیوتن (۱۰ mg/kg) ، گروه ششم دیابتی تحت درمان با متفورمین (۲۵۰ mg/kg) بود. دیابت نوع یک با داروی آلوکسان (۱۲۰ mg/kg, IP) القا گردید. در پایان ۳۰ روز پارامترهای گلوکز ، انسولین ، آنزیم های کبدی ، اوره ، کراتینین سرم و هموگلوبین گلیکوزیله مورد سنجش قرار گرفته بودند. داده ها با آزمون Sigma stat ۳/۵ با سطح معناداری (P<۰/۰۵) مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه تحت تیمار با کوآنزیم کیوتن هموگلوبین A1C ، گلوکز سرم ، آنزیم های کبدی ، انسولین و BUN و کراتینین کاهش یافته بود (P<۰/۰۵). ال – آرژینین نیز اثر مشابهی بر شاخص های بیوشیمیایی سرم داشت. کوآنزیم کیوتن و ال – آرژینین اثر هم افزایی نداشتند و استفاده توأم آن در بیماران دیابتی حائز اهمیت نمی باشد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر تجویز کوآنزیم کیوتن همراه با داروی متفورمین می تواند اثرات مفیدی به همراه داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت ، کوآنزیم کیوتن ، ال – آرژینین ، موش صحرایی.

---

۱. دکتری دامپزشکی. گروه علوم پایه. دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل. زابل .ایران.

۲. گروه علوم بالینی. دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل. زابل .ایران.

۳. گروه علوم پایه. دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل. زابل .ایران.

*نویسنده مسئول: hajinezhad@uoz.ac.ir.

مقدمه

دیابت مشخص ترین اختلال متابولیکی است که اهمیت آن بدلیل ایجاد تغییرات پاتوفیزیولوژیک و موثر بر سلامت است(Rahimi و همکاران، ۲۰۰۵؛ Powers و همکاران، ۲۰۱۸). شواهد زیادی در دسترس است که هایپر- گلایسمی با افزایش استرس اکسیداتیو منجر بر نقص در متابولیسم پروتئین ها و چربی ها و کربوهیدرات می شود(Rota و همکاران، ۲۰۰۴). علت ایجاد استرس اکسیداتیو افزایش غلظت رادیکال های آزاد و کاهش پتانسیل آنتی اکسیدانی بدن است(Maritim و همکاران، ۲۰۰۳). دیابت بدلیل داشتن یک دوره طولانی پنهان می تواند همراه با آسیب های متعدد و شدیدی بر اندام های مختلف بدن از جمله اثر بر کلیه ، شبکیه چشم ، سیستم قلبی عروقی و اعصاب محیطی می باشد(Rauscher و همکاران، ۲۰۰۱). ویتامین ها ، داروها و مکمل های مختلفی مانند سولفونیل اوره(Elmalí و همکاران، ۲۰۰۴) ، N- استیل سیستئین(Fiordaliso و همکاران، ۲۰۰۴) ، کلسیم دابسیلات(Rota و همکاران، ۲۰۰۴) و ویتامین C وE (Naziroğlu و Butterworth ، ۲۰۰۵) بر بیماری دیابت موثر هستند که باعث بهبود عوارض ناشی از دیابت می شوند . امروزه در استفاده از عوامل غذایی موثر در جهت کاهش بیومارکرهای دیابت تلاش های فراوانی صورت گرفته است . کوآنزیم کیوتن یا اوبی کینون در سال ۱۹۴۰ توسط مور و همکاران کشف گردید و توسط Crane و همکاران به عنوان حامل بازدارنده در زنجیره حمل و نقل تنفسی معرفی گردید(Greenberg و Frishman، ۱۹۹۰). کوآنزیم کیوتن ساختاری مشابه به ویتامین K و یک ماده آبگریز در زنجیره تنفسی میتوکندری می باشد(Maheshwar و همکاران، ۲۰۱۴). بدلیل خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی نقش مهم در متابولیسم دارد(Lenaz و همکاران، ۲۰۰۷؛ Schmelzer و همکاران، ۲۰۰۸). دو شکل از کوآنزیم کیوتن به نام شکل اکسید شده و شکل کاهش یافته وجود دارد که فرم کاهش یافته نقش آنتی اکسیدانی دارد(Sourris و همکاران، ۲۰۱۲). یکی از عملکرد های کوآنزیم کیوتن مهار اکسیداسیون بیومولکول ها و نقش در سیستم انرژی سلولی است(Rauscher و همکاران، ۲۰۰۱). شواهد نشان می دهد که کوآنزیم کیوتن باعث کاهش سطح لاکتات و پیرووات مایع مغزی نخاعی و دارای اثرات مستقیم در بیماران نورودژنراتیو می شود(Matthews و همکاران،۱۹۹۸؛ Rozen و همکاران، ۲۰۰۲). طبق مطالعات از طرفی اثرات مفیدی بر مارکرهای بیوشیمیایی سرم از جمله گلوکز و انسولین خون دارد(Singh و Niaz، ۱۹۹۹). طی مطالعات گذشته اسید آمینه ال- آرژینین از لوپین در سال ۱۸۸۶ جدا شد . در سال ۱۸۹۵ بعنوان جزئی از پروتئین حیوانی شناسایی گردید(Wu و Morris، ۱۹۹۸). ال آرژینین بعنوان پیش ساز نیتریک اکساید شناخته می شود که دارای عملکرد بیولوژیکی مانند بهبود عملکرد سیستم ایمنی ، سیستم بینایی ، قلبی عروقی ، کلیوی و عصبی می باشد(Rota و همکاران، ۲۰۰۴). بدلیل اثر محافظتی نیتریک اکساید بر سلول های بتا پانکراس و خواص ضد التهابی و کاهش هایپرگلایسمی به نظر می رسد مکمل ال آرژینین در بیماران دیابتی مفید است (Mohan و Das، ۱۹۹۸). در بررسی های صورت گرفته نشان داده شده است که ال آرژینین باعث بهبود کلسترول در افراد مبتلا به هایپر کلسترومی شده است. هرچند در ارتباط با اثر آن بر بیماری دیابتی مطالعات کمی صورت گرفته است(Mullen و همکاران، ۲۰۰۰). از دیگر اثر فیزیولوژیکی ال آرژینین می توان به افزایش اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب و کاهش تریاسیل گلیسرول اشاره کرد(McKnight و همکاران، ۲۰۱۰). متفورمین با اثر بر افزایش انتقال گلوکز در سیستم حمل و نقل گلوکز باعث روند کاهشی سطح گلوکز می شود(Klip و Leiter، ۱۹۹۰). فعالیت موثر دیگر داروی متفورمین افزایش سطح آنتی اکسیدان و گلوتاتیون در بدن می باشد(Ouslimani و همکاران، ۲۰۰۵).

اثرات درمانی و فیزیولوژیک ال- آرژینین و کوآنزیم کیوتن در مطالعات قبلی بررسی شده است . نقش ال- آرژینین بر سطح گلوکز سرم از گذشته مورد توجه بوده است . با این حال اطلاعات کمی در مورد این اثرات وجود دارد . همچنین اثر تجویز این دو ماده بر سطح گلوکز تاکنون بررسی نشده است . بنابراین تحقیق حاضر به منظور بررسی اثر کیوتن و

ال- آرژینین در کنترل سطح گلوکز خون در موش صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ صورت گرفت .

مواد و روش کار

در این تحقیق ۴۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار با متوسط سن ۴ ماهه و میانگین وزن ۲۵۰- ۱۸۰ گرم به روش تجربی مطالعه شده بود . موش ها در مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل تهیه شده بود . در شرایط استاندارد شامل سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی ، دمای محیط ۲۵-۲۰ درجه و رطوبت نسبی ۲۰ تا ۲۵ درصد قرار گرفتند. قفس نگهداری آنها از جنس پلاستیک با درپوش پنجره ای فلزی است و در محل مخصوص قفس ها روی پایه نگهداری می شد. قفس ها هر ۳ روز یک بار تمیز می شدند. آب و غذا مخصوص حیوانات به صورت پلت شده روزانه در اختیار آنها قرار می گرفت. تقسیم بندی گروه ها و تعداد در نظر گرفته شده در هر گروه بر اساس مطالعات قبلی صورت گرفت. گروه ۱ سالم (کنترل غیر دیابتی) ، گروه ۲ شاهد (دیابتی شده با داروی آلوکسان) (۱۲۰ mg/kg, IP) ، گروه ۳ (دیابتی تحت تیمار با مکمل ال آرژینین) (۵۰ mg/kg) ، گروه ۴ (دیابتی تحت تیمار با مکمل کیوتن) (۱۰ mg/kg) ، گروه ۵ (دیابتی تحت تیمار توام با مکمل کیوتن (۱۰ mg/kg) و ال- آرژینین) (۵۰ mg/kg) ، گروه ۶ (دیابتی تحت تیمار با متفورمین) (۲۵۰ mg/kg) . موش های صحرایی با تزریق داخل صفاقی آلوکسان (۱۲۰ mg/kg) دیابتی شدند. مکمل کیوتن محصول شرکت International ageneies و مکمل ال- آرژینین محصول شرکت کارن و متفورمین از شرکت هگزال تهیه شد . کوآنزیم کیوتن به صورت کپسول های ۱۰ mg/kg و ال- آرژینین و متفورمین به صورت قرص های ۵۰۰mg/kg تهیه و به میزان مناسب در هاون چینی استریل خرد شدند و با ترازو اندازه گیری شدند و با حجم مناسب سرم فیزیولوژی مخلوط گردید و بصورت گاواژ به مدت ۴ هفته خورانده شد.

القای دیابت تجربی

دیابت قندی نوع ۱ (دیابت وابسته به انسولین) در موش صحرایی نر با تزریق درون صفاقی آلوکسان ایجاد شد. یک ویال ۱۰ گرمی از شرکت سازنده سیگما با کد S0130 خریداری شد و در بافر نرمال سالین ۰/۱ مولار (۴/۲-Ph=۳/۵) حل شد . محلول تهیه شده به حجم ۴۸ سی سی رسید و به وسیله سرنگ انسولین به نسبت وزن بدن حیوان به صورت درون صفاقی تزریق شد . مقدار خالص آلوکسان تزریق شده به هر موش ۱۲۰ mg/kg بود . موش ها دوازده ساعت قبل از تزریق آلوکسان ناشتا بودند.

روش خونگیری از قلب

ابتدا حیوان به منظور جلوگیری از دست و پا زدن ، احساس درد و آسیب به قلب و شش ها باید بی هوش شد . بعد از پایان دوره بی هوشی باتزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین انجام شد. خونگیری به روش داخل قلبی با استفاده ازسرنگ پیستون دار و از لوله های حاوی ضد انعقاد EDTA[1] استفاده شد. نخست سر سوزن را به آهستگی در ناحیه چپ خط میانی و در کنار زائده گزیفوئید جناغ و به طور سطحی به زیر جناغ وارد می کنیم. برای این کار یک زاویه ۳۰ درجه از خط افقی پیشنهاد می شود.

اندازه گیری قند و پارامترهای بیوشیمیایی سرم

گلوکز موش های ناشتا ، در زمان صفر (زمان شروع آزمایش) از ناحیه ورید دمی به روش دستی و با استفاده از گلوکومتر سنجش شد. سرنج گلوکز سرم در پایان آزمایش توسط کیت بیوشیمیایی اندازه گیری شد. برای سنجش هموگلوبین گلیکوزیله از کیت دستی بیوسیستم و بر اساس دستورالعمل کیت استفاده شد. سطح انسولین سرم با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (Insulin rat ELISA DEV8811)ساخت کشور آلمان با حساسیت ۰/۱ نانوگرم بر میلی لیتر اندازه گیری شد. کیت الایزا انسولین رت ها بر اساس تکنیک ساندویچ الایزا بود که دو آنتی بادی مونوکلونال بر علیه بخش های آنتی ژنیک جداگانه در مولکول انسولین رت ها می باشند. در پایان نقطه رنگی مشخص می گردد که توسط روش اسپکتروفتومتریک با دستگاه الایزا ریدر مقادیر حاصله خوانده شد. سایر پارامترها نیز توسط کیت بیوشیمیایی و با توجه به دستورالعمل آنها اندازه گیری شدند.

آنالیز آماری

نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار[2] تجزیه و تحلیل آماری گردید . داده ها با استفاده از ۳/۵ Sigma

[1] . Ethylenediaminetetraacetic acid
[2] . (Mean± SD)

statمورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بعلاوه سطح معنی داری (P<۰/۰۵) برای همه آنالیز ها در نظر گرفته شد.

نتایج

علائمی شامل پر نوشی ، پر ادراری ، کاهش وزن ، خشک شدن پوست و کاهش دید بعد از ۴۸ ساعت از تزریق آلوکسان نمایان شده بود و بعلاوه آن میزان گلوکز خون بعد از ۴۸ ساعت ، به روش دستی و با استفاده از گلوکومتر در موش های ناشتا مورد بررسی قرار گرفتند و میزان گلوکز خون در موش ها بالاتر از مقدار طبیعی و روز صفر آزمایش بود که به عنوان موش دیابتی در نظر گرفته شدند و اطمینان حاصل شد که القای دیابت صورت گرفته است. قابل ذکر است در صورتی که سطح گلوکز ناشتای خون بیشتر از ۱۴۰mg/kgبود به عنوان موش دیابتی در نظر گرفته می شد (Latha و Pari، ۲۰۰۳). بررسی گلوکز ناشتای سرم خون گروه های دیابتی نشان داد که در روز ۳۰ در گروه تحت تیمار با کیوتن ، ال- آرژینین و متفورمین گلوکز خون نسبت به گروه دیابتی بدون درمان کاهش یافته بود. براساس نتایج گروه کنترل با گروه دیابتی بدون درمان تفاوت معنی داری داشت(P<۰/۰۵). تمام گروه های دیابتی تحت تیمار با گروه دیابتی بدون درمان با سطح معنی داری (P<۰/۰۵) معنی دار بودند. همچنین گروه دیابتی تحت تیمار با ال- آرژینین با گروه های تحت تیمار با متفورمین و کوآنزیم کیوتن معنی دار بود (P<۰/۰۵) (جدول ۱). مقدار هموگلوبین گلیکوزیله در گروه های دیابتی تحت تیمار در مقایسه با گروه دیابتی بدون درمان کاهش یافته بود. تفاوت معناداری بین گروه دیابتی تحت تیمار با متفورمین و کوآنزیم کیوتن با گروه کنترل وجود داشت (P<۰/۰۵). تفاوت معناداری بین گروه دیابتی تحت درمان با ال- آرژینین و گروه دیابتی تحت تیمار با کوآنزیم کیوتن و ال- آرژینین بصورت توأم با گروه دیابتی بدون درمان مشاهده نشد(جدول۲ و نمودار ۱). سطح BUN[3] سرم در تمام گروه ها تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشت. میزان کراتینین در گروه های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود. سطح کراتینین گروه کنترل با گروه تحت تیمار با متفورمین معنادار بود اما ارزشی ندارد (P<۰/۰۵). بین گروه های کنترل و دیابتی بدون درمان تفاوت معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۵). تفاوت معناداری بین گروه های تحت تیمار با کوآنزیم کیوتن ، گروه تحت تیمار با ال-آرژینین و گروه تحت تیمار کوآنزیم کیوتن و ال-آرژینین بصورت توأم مشاهده نگردید. سطح آنزیم های کبدی در همه ی گروه های تحت تیمار نسبت به گروه دیابتی بدون درمان کاهش یافته بود و تفاوت معنی داری بین تمام گروه های تحت تیمار با گروه دیابتی بدون درمان وجود داشت (P<۰/۰۵). تفاوت معناداری بین گروه کنترل و دیابتی بدون درمان وجود داشت. با اینکه میزان انسولین در گروه های دیابتی تحت تیمار نسبت به گروه دیابتی بدون درمان کاهش یافته بود اما تفاوت معنی داری نداشتند (P<۰/۰۵). تفاوت معنی داری بین گروه های تحت تیمار با گروه شاهد سالم وجود داشت (P<۰/۰۵) (جدول ۳).

[3] . Blood urea nitrogen

جدول ۱ . گلوکز ناشتای موش های صحرایی در گروه های آزمایشی تحت تیمار

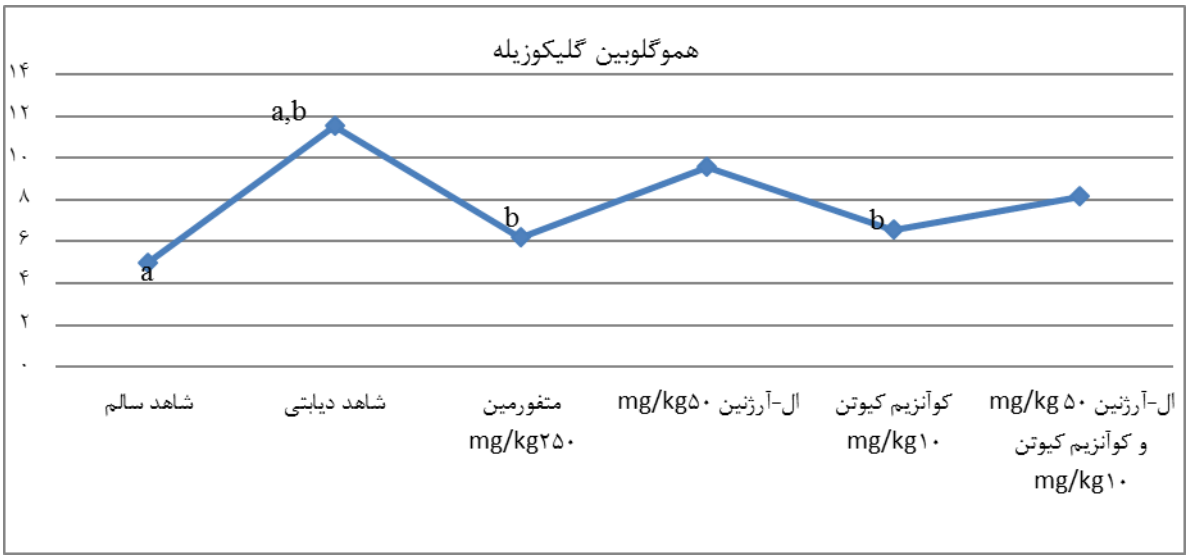
گروه های مورد آزمایش	شاهد سالم	شاهد دیابتی	دیابتی درمان شده با متفورمین (mg/kg 250)	دیابتی درمان شده با ال – آرژینین mg/kg) 50)	دیابتی درمان شده با کوآنزیم کیوتن mg/kg) 10)	گروه های مورد آزمایش
غلظت سرمی گلوکز در پایان آزمایش (روز ۳۰) (mg/dL)	۲±۱۱۷/۸۲ a	± ۹۹/۶۳a/b ۵۸۳/۳۳	± ۲۳/۷b ۱۳۵/۷۵	± ۲۵/۷۱b ۳۵۴/۲۵	± ۴۳/۲۶ b ۱۷۴	± ۵۵/۷۳b ۲۸۲/۳۳

حروف نامشابه بیانگر تفاوت معنی دار در سطح (P<۰/۰۵) است.

جدول ۲. سنجش هموگلوبین گلیکوزیله در موش های صحرایی آزمایشی تحت تیمار

گروه های مورد آزمایش	شاهد سالم	شاهد دیابتی	دیابتی درمان شده با متفورمین (۲۵۰ mg/kg)	دیابتی درمان شده با ال – آرژینین (۵۰ mg/kg)	دیابتی درمان شده با کوآنزیم کیوتن (۱۰ mg/kg)	دیابتی درمان شده کوآنزیم کیوتن (۱۰ mg/kg) و ال – آرژینین (۵۰ mg /kg)
غلظت سرمی هموگلوبین گلیکوزیله در پایان آزمایش (روز ۳۰) (mg/dL)	± ۰/۰۹ a۴/۹۷	a/b۱۱/۱±۵۵/۶۹	b۶/۰±۲/۱	۶/۱±۵۵/۲۹	b۶/۰±۵۵/۲۱	۸/۰±۱۶/۵۸

حروف نامشابه بیانگر تفاوت معنی دار در سطح (P<۰/۰۵) است.



نمودار ۱ – سنجش هموگلوبین گلیکوزیله

حروف نامشابه بیانگر تفاوت معنی دار در سطح (P<۰/۰۵) است.

۳. سطح پارامترهای بیوشیمیایی سرم در موش های صحرایی آزمایشی تحت تیمار

	کنترل		دیابتی			
	شاهد	دیابتی بدون درمان	متفورمین (۲۵۰ mg/kg)	ال–آرژینین (۵۰ mg/kg)	کوآنزیم کیوتن (۱۰ mg/kg)	ال–آرژینین (۵۰ mg/kg) کوآنزیم کیوتن (۱۰ mg/kg)
انسولین (ng/ml)	^{a}۰/۴۸ ۰±/۲۲	۰±/۰۴ ۰/۱۷	^{a}۰/۱۸ ۰±/۰۲	^{a}۰/۱۹ ± ۰/۰۶	^{a}۰/۲۵ ± ۰/۱۲	^{a}۰/۲۲ ± ۰/۰۲
AST (U/L)	^{a}۱۵۱/۵± ۷/۸	± ۲/۵۲ $^{a/b}$۳۶۵/۳	^{b}۱۵۳ ± ۳۱/۳۴	۱۷۱/۷۵ ± ۲۴/۰۹	۱۵/۰۱ ^{b}۱۶۱/۳۳±	± ۳/۰۵ ^{b}۱۵۹/۳۳
ALT (U/L)	^{a}۹۰/۵ ± ۶/۳۶	۱۰/۵۴ ^{b}۱۸۶±	۱۰±/۹۰ ^{b}۹۹/۲۵	۱۱۲/۷۵ ±۲۵/۱۶	^{b}۹۹ ± ۱۰/۵۹	^{b}۸۵/۶۶ ± ۶/۵۶
BUN (mg/dL)	±۲۲ ۱/۴۱	۲/۵۱ ±۳۳/۲۶	۲۱/۵ ۳±/۶۹	±۲۲ ۴/۲۴	۲۳ ± ۴	±۱۹ ۱
کراتینین (mg/dL)	۰/۶۹۵ ± ۰/۱۱	±۰/۰۳ ۰/۶۶۷	۰/۵۶ ± ۰/۰۲	۰/۵۸ ± ۰/۰۳	۰/۵۸ ± ۰/۰۱	۰/۵۶ ± ۰/۰۵

حروف نامشابه بیانگر تفاوت معنی دار در سطح (P<۰/۰۵) است.

بحث

اخیرا برای کاهش عوارض جانبی داروها تلاش برای تولید نسل جدید داروهای دیابتی رو به افزایش است. با توجه به نقش آنتی اکسیدانی کیوتن و نقش آنتی اکسیدان در بهبود دیابت و اهمیت سیستم نیتریک اکساید به دلیل اثرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی در بدن مانند اثر بر سیستم قلبی عروقی و همچنین متفورمین به دلیل اثر بر کاهش قند خون در این مطالعه اثر کیوتن و پیش ساز نیتریک اکساید (ال – آرژینین) بر میزان گلوکز خون ، انسولین ، هموگلوبین گلیکوزیله ، آنزیم های کبدی ، BUN و کراتینین بررسی شد. اثرات محسوسی در موش های دیابتی تحت تیمار با کیوتن در این مطالعه دیده شد و از افزایش هموگلوبین گلیکوزیله ، گلوکز و انسولین در مقایسه با گروه دیابتی بدون درمان جلوگیری کرده بود. در مطالعه ای روی ۶۰ موش نر میزان گلوکز پلاسما در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافته بود در حالی که کیوتن میزان

گلوکز را نسبت به گروه دیابتی کاهش داده بود اگرچه هنوز به طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت(Hussein و همکاران، ۲۰۱۳). در مطالعات دیگر مکمل یاری با کوآنزیم کیوتن قندخون ناشتا به طور قابل توجه کاهش یافته است(Amin و همکاران، ۲۰۱۴). با این حال در برخی بررسی ها اثر کاهنده ای از کوآنزیم کیوتن بر قند خون ناشتا مشاهده نشد(Chew و همکاران، ۲۰۰۸). میزان هموگلوبین گلیکوزیله در خون برای بررسی کنترل متابولیسم گلوکز به کار می رود و میانگین غلظت خون را در مدت زمان بیشتری نشان می دهد(Saudek و Brick، ۲۰۰۹). طبق مطالعه Mohamed و همکاران هموگلوبین گلیکوزیله به طور قابل توجه ای کاهش یافته بود (Amin و همکاران، ۲۰۱۴) . مطالعه حاضر همسو با این مطالعه بود .طبق مطالعه ای درمان با کیوتن به طور معناداری از افزایش کراتینین سرم و گسترش آسیب های کلیوی ناشی از دیابت جلوگیری کرده بود(Ahmadvand و همکاران، ۲۰۱۲). در مطالعه حاضر میزان BUN تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشت اما کراتینین در گروه های تحت درمان تفاوت معناداری با گروه دیابتی بدون درمان داشت .انسولین یکی از هورمون هایی است که اثرات مختلفی بر متابولیسم و محرک های محیطی و سایر هورمون ها دارد(Wilcox، ۲۰۰۵). مطالعه Mori و همکاران نشان داده بود که کوآنزیم کیوتن اثر کاهنده ای بر انسولین ناشتا ندارد(Mori و همکاران، ۲۰۰۹). در این مطالعه نیز اثری بر روی سطح انسولین مشاهده نشد . در بررسی که انجام شده با تجویز ال- آرژینین به میزان ۳ گرم تا ۸ هفته اثری روی انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله مشاهده نشده بود . در بررسی های انسانی تاثیر مکمل ال-آرژینین بصورت خوراکی با دوز gr/day ۲×۳ به مدت ۲ ماه در بیماران دیابتی با آترواسکلروز مطالعه شد و هیچ اثری روی گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله نداشت(Jabłecka و همکاران، ۲۰۱۲). در مطالعه ای ال آرژینین به میزان ۱,۵٪ در آب آشامیدنی رتهای دیابتی قرار گرفت و نتیجه به این صورت شد که هیچ افزایشی روی انسولین پلاسما در مقایسه با رتهای دیابتیک بدون درمان نداشت(Fu و همکاران، ۲۰۰۵). برخی مطالعات از افزایش انسولین به دنبال مصرف آرژینین حمایت می کنند(Gannon و همکاران، ۲۰۰۲). که به نظر میرسد این افزایش بیشتر به دنبال دوزهای حاد تجویز آرژینین و با اثر مستقیم NO روی می دهد. در طولانی مدت به نظر می رسد عمده فعالیت آرژینین به افزایش حساسیت به انسولین تمرکز داشته باشد و نه در افزایش سنتز آن(Wascher و همکاران، ۱۹۹۷). در این مطالعه ال- آرژینین تغییر معنی داری در سطح انسولین نداد. حساس ترین آنزیم های تشخیصی کبد ALT[4] و AST[5] است و در موارد آسیب های کبدی میزان این آنزیم ها در خون افزایش می یابد(van Beekو همکاران، ۲۰۱۳). در مطالعه حاضر میزان AST و ALT نسبت به گروه دیابتی بدون درمان کاهش یافته بود و تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشت (P<۰/۰۵). متفورمین دارویی برای حساس کردن انسولین و همچنین باعث جذب گلوکز از خون در عضلات می شود(Evansو همکاران، ۲۰۰۵). در این مطالعه متفورمین به طور قابل توجه باعث کاهش گلوکز خون شد و همچنین روی هموگلوبین گلیکوزیله اثر گذاشت که با گروه کنترل تفاوت معنی داری داشت (P<۰/۰۵). طی مطالعه ای تجویز متفورمین با ۲/۵ گرم در روز تا سه ماه هیچ اثری روی ترشح انسولین نگذاشت(DeFronzo و همکاران، ۱۹۹۱). در مطالعه حاضر نیز اثری روی ترشح انسولین مشاهده نشد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش کوآنزیم کیوتن و ال-آرژینین دارای اثرات دیابتی بودند. هرچند در برخی پارامترها اثرات محسوسی مشاهده گردید اما با توجه به نقش آنتی اکسیدانی و بهبود شرایط سوخت و ساز بدن توسط کوآنزیم کیوتن و ال-آرژینین، در کنار سایر داروهای مورد استفاده در بیماران دیابتی می توانند در کاهش عوارض ناشی از دیابت کمک کننده باشند . همچنین یافته های این پژوهش نشان داد آنزیم کیوتن نسبت به ال – آرژینین دارای اثرات محافظتی بیشتری است. تجویز کوآنزیم کیوتن و ال-آژینین در طولانی مدت می تواند اثرات قوی تری در این زمینه داشته باشند لذا پیشنهاد می شود در بررسی های آینده اثرات کاهنده قند خون این دو ماده در مدت زمان طولانی تری حداقل به مدت سه ماه سنجیده شود.

سپاسگزاری

[4] . Aspartate aminotransferase
[5] . Alanine aminotransferase

دست آمده ماحصل تلاش نویسندگان این مقاله در دانشگاه زابل انجام شده است . از تمامی افرادی که در انجام و جمع آوری این پژوهش ما را یاری کردند ، کمال تشکر را داریم

منابع

Ahmadvand, H., Tavafi, M., Khosrowbeygi, A., 2012. Amelioration of altered antioxidant enzymes activity and glomerulosclerosis by coenzyme Q10 in alloxan-induced diabetic rats. Journal of Diabetes and its Complications **26**, 476-482.

Amin, M.M., Asaad, G.F. ,Abdel Salam, R.M., El-Abhar, H.S., Arbid, M.S., 2014. Novel CoQ10 antidiabetic mechanisms underlie its positive effect: modulation of insulin and adiponectine receptors, Tyrosine kinase, PI3K, glucose transporters, sRAGE and visfatin in insulin resistant/diabetic rats. PloS one **9**, e89169.

Chew, G.T., Watts, G.F., Davis, T.M., Stuckey, B.G., Beilin, L.J., Thompson, P.L., Burke, V., Currie, P.J., 2008. Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. Diabetes care **31**, 1502-1509.

DeFronzo, R.A., Barzilai, N., Simonson, D.C., 1991. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **73**, 1294-1301.

Elmalí, E., Altan, N., Bukan, N., 2004. Effect of the sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozocin-induced diabetic rats. Drugs R D **5**, 203-208.

Evans, J.M., Donnelly, L.A., Emslie-Smith, A.M., Alessi, D.R., Morris, A.D., 2005. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. Bmj **330**, 1304-1305.

Fiordaliso, F., Bianchi, R., Staszewsky, L., Cuccovillo, I., Doni, M., Laragione, T., Salio, M., Savino, C., Melucci, S., Santangelo, F., Scanziani, E., Masson, S., Ghezzi, P., Latini, R., 2004. Antioxidant treatment attenuates hyperglycemia-induced cardiomyocyte death in rats. J Mol Cell Cardiol **37**, 959-968.

Fu, W.J., Haynes, T.E., Kohli, R., Hu, J., Shi, W., Spencer, T.E., Carroll, R.J., Meininger, C.J., Wu, G., 2005. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. The Journal of nutrition **135**, 714-721.

Gannon, M.C., Nuttall, J.A., Nuttall, F.Q., 2002. Oral arginine does not stimulate an increase in insulin concentration but delays glucose disposal. The American journal of clinical nutrition **76**, 1016-1022.

Greenberg, S., Frishman, W.H., 1990. Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease. The journal of clinical pharmacology **30**, 596-608.

Hussein, J., El-matty, D.A., El-Khayat, Z., Abdel-Latif, Y., 2013. Therapeutic role of coenzyme Q10 in brain injury during experimental diabetes. Journal of Applied Pharmaceutical Science **3**, 213-217.

Jabłecka, A., Bogdański, P., Balcer, N., Cieślewicz, A., Skołuda, A., Musialik, K., 2012. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. European Review for Medical & Pharmacological Sciences **16**.

Klip, A., Leiter, L.A., 1990. Cellular mechanism of action of metformin. Diabetes care **13**, 696-704.

Latha, M., Pari, L., 2003. Antihyperglycaemic effect of Cassia auriculata in experimental diabetes and its effects on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. Clinical and experimental pharmacology and physiology **30**, 38-43.
Lenaz, G., Fato, R., Formiggini, G., Genova, M.L., 2007. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. Mitochondrion **7**, S8-S33.
Maheshwari, R.A ,Balaraman, R., Sen, A.K., Seth, A., 2014. Effect of coenzyme Q10 alone and its combination with metformin on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy in rats. Indian journal of pharmacology **46**, 627-632.
Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B., 3rd, 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. J Biochem Mol Toxicol **17**, 24-38.
Matthews, R.T., Yang, L., Browne, S., Baik, M., Beal, M.F., 1998. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. Proceedings of the National Academy of Sciences **95**, 8892-8897.
McKnight, J.R., Satterfield, M.C., Jobgen, W.S., Smith, S.B., Spencer, T.E., Meininger, C.J., McNeal, C.J., Wu, G., 2010. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health. Amino acids 39, 349-357.
Mohan, I.K., Das, U., 1998. Effect of l-arginine–nitric oxide system on chemical-induced diabetes mellitus. Free radical biology and medicine **25**, 75.765-7
Mori, T.A., Burke, V., Puddey, I.B., Irish, A.B., Cowpland, C.A., Beilin, L.J., Dogra, G.K., Watts, G.F., 2009. The effects of ω3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial Journal of hypertension **27**, 1863-1872.
Mullen, M.J., Wright, D., Donald, A.E., Thorne, S., Thomson, H., Deanfield, J.E., 2000. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. Journal of the American College of Cardiology **36**, 410-416.
Naziroğlu, M., Butterworth, P.J., 2005. Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. Canadian journal of applied physiology **30**, 172-185.
Ouslimani, N., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Legrand, A., Beaudeux, J.-L., 2005. Metformin decreases intracellular production of reactive oxygen species in aortic endothelial cells. Metabolism **54**, 834-829.
Powers, A.C., Niswender, K.D., Evans-Molina, C., 2018. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw-Hill Education, New York, NY.
Rahimi, R., Nikfar, S., Larijani, B., Abdollahi, M., 2005. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomedicine & Pharmacotherapy **59**, 365-373.
Rauscher, F.M., Sanders, R.A., Watkins, J.B., 3rd, 2001. Effects of isoeugenol on oxidative stress pathways in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. J Biochem Mol Toxicol **15**, 159-164.
Rota, R., Chiavaroli, C., Garay, R.P., Hannaert, P., 2004. Reduction of retinal albumin leakage by the antioxidant calcium dobesilate in streptozotocin-diabetic rats. Eur J Pharmacol **495**, 217-224.
Rozen, T., Oshinsky, M., Gebeline, C., Bradley, K., Young, W., Shechter, A., Silberstein, S., 2002. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. Cephalalgia **22**, 137-141.

Saudek, C.D., Brick, J.C., 2009 .The clinical use of hemoglobin A1c. Journal of diabetes science and technology **3**, 629-634.
Schmelzer, C., Lindner, I., Rimbach, G., Niklowitz, P., Menke, T., Döring, F., 2008. Functions of coenzyme Q10 in inflammation and gene expression. Biofactors **32**, 183-179.
Singh, R.B., Niaz, M.A., 1999. Serum concentration of lipoprotein (a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease: discovery of a new role. International journal of cardiology **68**, 23-29.
Sourris, K.C., Harcourt, B.E., Tang, P.H., Morley, A.L., Huynh, K., Penfold, S.A., Coughlan, M.T., Cooper, M.E., Nguyen, T.-V., Ritchie, R.H., 2012. Ubiquinone (coenzyme Q10) prevents renal mitochondrial dysfunction in an experimental model of type 2 diabetes. Free Radical Biology and Medicine **52**, 716-723.
van Beek, J.H., de Moor, M.H., de Geus, E.J., Lubke, G.H., Vink, J.M., Willemsen, G., Boomsma, D.I., 2013. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. Behavior genetics **43**, 329-339.
Wascher, T., Graier, W., Dittrich, P., Hussain, M., Bahadori, B., Wallner, S., Toplak, H., 1997. Effects of low-dose l-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. European journal of clinical investigation **27**, 690-695.
Wilcox, G., 2005 .Insulin and insulin resistance. Clinical biochemist reviews 26, 19.
Wu, G., Morris Jr, S.M., 1998. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochemical Journal **336**, 1-17.