اثر کوآنزیم کیوتن بر کاهش آسیب بافتی کلیه ناشی از القاء دیابت و بهبود سطح سرمی فاکتورهای عملکردی آن در موش صحرایی

سید سجاد حجازی*

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

*مسئول مکاتبات: sajjad.hejazi@iaut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۳/۶

چکیده

مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثرات حفاظتی کیوتن برآسیب وارده ناشی از القا دیابت بر بافت کلیه و سطح سرمی فاکتورهای عملکردآن در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان انجام پذیرفت. مدل تجربی دیابت قندی نوع۱ با یک بار تزریق داخل صفاقی آلوکسان منوهیدرات به میزان ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. موش‌های گروه کنترل، توسط بافر ستیرات ۰/۰۵ مولار با pH ٤/٥ به طور داخل صفاقی تحت تزریق قرار گرفتند. گروه تیمار کیوتن، این کوآنزیم را با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت یک ماه بطور خوراکی دریافت نمودند. و درگروه تیمار ترکیبی آلوکسان و کیوتن، ابتدا موش‌ها دیابتی شده و سپس کوآنزیم کیوتن را با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت یکماه بطور خوراکی دریافت نمودند. بر اساس نمونه‌های بافتی تهیه شده در گروه موش‌های دیابتی شده آسیب شدید بافتی مشاهده شد. آسیب‌های بافتی به شکل نکروز حاد توبولی، نفروز توبولی بینابینی، تغییرات واکوئلی و آرتریواسکلروزیس عروقی بود. اعداد بدست آمده از اثر بر سطح سرمی اوره، اسید اوریک وکراتینین در موش‌ای صحرائی مورد مطالعه، نشانگر اختلاف معنی‌داری بین گروه تیمار دیابتی شده با گروه دیابتی شده به همراه کیوتن داشت ($p < ۰/۰۵$). می‌توان نتیجه‌گیری کرد که دیابت نوع I سبب افزایش معنی‌داری در سطح سرمی آنزیم‌های عملکرد کلیوی اوره، کراتینین و اسیداوریک می‌گردد و تجویز کیوتن بعنوان آنتی‌اکسیدان در مبتلایان دیابتی تا حدودی سبب کاهش سرمی فاکتورهای عملکردی کلیوی را به هم خواهد داشت و می‌تواند اثرات جانبی بر عملکرد این اندام حیاتی را کاهش دهد.

کلمات کلیدی: آلوکسان، دیابت، کیوتن، موش صحرائی، نفروپاتی

مقدمه

دیابت نوع ۱ به عنوان یک مسأله بهداشت جهانی همچنان رو به افزایش بوده و شایعترین نوع دیابت در جهان به شمار می‌رود [۱]. اگرچه پاتوژنز دیابت نوع یک دقیقاً مشخص نشده است، لکن اختلال در متابولیسم گلوکز و چربی را در این امر دخیل می‌دانند [۱۷]. شواهد زیادی در دست است که حکایت از نقش استرس اکسیداتیو و به دنبال آن تولید رادیکال‌های آزاد در بیماران دیابتی و دخالت این عوامل در پاتوژنز دیابت دارند [۲۱]. مشخص شده است که هیپرگلیسمی با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن منجر به تنش‌های شدید اکسیداتیو در سلول‌ها می‌گردد [۲٦]. تحقیقات نشان داده است که سیستم‌های تدافعی آنزیماتیک و غیرآنزیماتیک زداینده رادیکال‌های آزاد در سلول‌های بیماران دیابتی، تضعیف و میزان پراکسیداسیون لیپیدی سلول‌ها افزایش می‌یابد [۳۰]. بر همین اساس، آسیب‌های متعدد و شدیدی در اندام‌های مختلف بدن افراد دیابتی به وقوع می‌پیوندد بطوریکه، نارسایی کلیوی دیابت از عوامل عمده مرگ و میر در بیماران دیابتی شناخته شده است [۲۳]. گیاهان در طب سنتی به وفور جهت درمان دیابت مورد استفاده قرار

Archive of SID

www.SID.ir

گرفته‌اند و نشان داده شده است که برخی از گیاهان میتوانند عوارض ناشی از دیابت را همراه یا بدون کاهش قند خون بهبود بخشند [۲۰]. بیش از چند صد گونه گیاهی وجود دارد که دارای اثرات ضد دیابتی هستند، لکن فقط تعداد اندکی از آنها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۲۱].

اوبی کینیون یا کوآنزیم CoQ10 در سال ۱۹۵۷ توسط فرد کرین کشف شد. کوآنزیم کیوتن یک ویتامین و یا ماده ویتامین مانند محسوب شده و مانند سایر ویتامین‌ها بطور طبیعی در منابع غذایی یافت می شود ولی مقدار آن در این منابع غذایی بسیار کمتر است [٦]. کوآنزیم کیوتن در همه بافت‌ها سنتز می‌گردد. بیوسنتز آن یک فرایند چند مرحله‌ای است که حداقل به هشت ویتامین و چندین عنصر معدنی کمیاب نیاز دارد. کوآنزیم کیوتن در چربی حل شده و در همه سلول‌های بدن وجود دارد و بعنوان کوآنزیم در بسیاری از مراحل آنزیماتیک مهم در تولید انرژی در درون سلول عمل می‌کند [٦]. مطالعات دانشمندان نشان می‌دهد که مقادیر کوآنزیم کیوتن با گذشت سن و در بیماران قلبی، دیس تروفی‌های عضلانی، بیماری پارکینسون، سرطان، دیابت و نیز ایدز کاهش می‌یابد. همچنین پروتئین‌های غشایی را از آسیب‌های اکسیداتیو حفظ می‌کند. در بیماران دیابتی، سرطانی و قلبی کاهش میزان کوآنزیم کیوتن مشاهده می‌گردد [٦]. با توجه به اثرات متنوع کوآنزیم کیوتن به خصوص خواص هیپوگلیسمیک و آنتی‌اکسیدانی آن، فرض بر این است که کیوتن میتواند عوارض نفروپاتی دیابت را کاهش دهد.با توجه به اثرات آنتی اکسیدانی کیوتن، فرض بر این است که کیوتن میتواند عوارض نفروپاتی دیابت را کاهش دهد. در هر صورت با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای در خصوص اثرات آن بر آسیب بافتی کلیه به عنوان پیامد و عارضه‌ای از بیماری دیابت انجام نشده است، مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثرات حفاظتی کیوتن برآسیب وارده ناشی از القا دیابت بر بافت کلیه و سطح سرمی فاکتورهای عملکردآن در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان انجام پذیرفت.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر از نوع تجربی آزمایشگاهی بوده و در سال ۱۳۹۳ در مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تبریز انجام شد. تعداد ٤٠ سر موش صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم از بخش تکثیر و نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور خریداری شد. پس از انتقال موش‌ها به محل نگه‌داری حیوانات در مرکز تحقیقات دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن حیوانات با محیط جدید، هیچ‌گونه آزمایشی به مدت یک هفته روی موش‌ها انجام نشد. حیوانات در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سلسیوس، رطوبت ۳۸ درصد، شدت نور ۳۰۰ لوکس در مرکز اتاق و دوره‌های متوالی ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی نگه‌داری شدند. آب و غذای مناسب (کنسانتره) به اندازه کافی در دسترس حیوانات قرار گرفت. در این مطالعه کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی، مورد تایید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز بود. موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه مساوی شامل: گروه اول: شاهد، گروه دوم: گروه کنترل کیوتن، گروه سوم: گروه دیابتی شده با آلوکسان و گروه چهارم: دیابتی-شده با آلوکسان و تیمار با کیوتن تقسیم شدند. مدل تجربی دیابت قندی نوع۱ با یک بار تزریق داخل صفاقی آلوکسان منوهیدرات(ساخت شرکت سیگما) به میزان ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد شد و از سرم فیزیولوژی به عنوان حلال آلوکسان استفاده شد [۱۲، ۱۳]. ۷۲ ساعت بعد از تزریق آلوکسان، با اندازه‌گیری قند خون ناشتای حیوان با استفاده از دستگاه گلوکومتر بایونیم مدل GM110 (ساخت کشور آلمان) دیابتی بودن مشخص شد [۲۱]. قند خون در

Archive of SID

www.SID.ir

محدوده۱۲۰-۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر، بعنوان دیابتی برای این مطالعه در نظر گرفته شد [۹]. از کیت سنجش گلوکز، نیز برای سنجش قند (ساخت شرکت زیست شیمی ایران) استفاده گردید.موش های گروه کنترل، توسط بافر ستیرات ۰/۰۵M با ٤/٥ pH به طور داخل صفاقی تحت تزریق قرار گرفتند. گروه تیمار کیوتن، این کوآنزیم را (شرکت هلس براست، ساخت کشورآمریکا) با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت یکماه بطور خوراکی (گاواژ) دریافت نمودند [٦]. و درگروه تیمار ترکیبی آلوکسان و کیوتن، ابتدا موش‌ها دیابتی شده و سپس کوآنزیم کیوتن را با دوز ۷۵mg/kg به مدت یک ماه بطور خوراکی (گاواژ) دریافت نمودند. در پایان دوره آزمایش، پس از ۱۲ ساعت پرهیز غذایی، جهت اندازه‌گیری قند خون و برخی فاکتورهای بیوشیمیایی شامل اوره، اسید اوریک و کراتینین، ٤۰ نمونه خون از سینوس پشت کره چشم اخذ گردید. سرم نمونه‌های خون توسط سانتریفیوژ با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد جدا شدند. فاکتورهای بیوشیمیایی بر اساس روش‌های ژافه (JAFFE) و توس (TOOS) صورت پذیرفت. پس از انجام آزمایش‌ها، موش‌های صحرایی با کلروفرم بیهوش شده و تشریح گردیدند. پس از تشریح، کلیه‌های آنها خارج شده، در محلول بافر فرمالین فیکس گردید. نمونه‌ها سپس تحت فرایند فرآوری بافتی قرار گرفتند با استفاده از روش H&E رنگ-آمیزی شدند و زیر میکروسکپ نوری نیکون (مدل Eclipse E200، ساخت کشور ژاپن) مورد بررسی قرار گفتند. داده‌ها به صورت میانگین± خطای استاندارد بیان شده و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و به دنبال آن تست‌های مقایسه‌ای چندگانه توکی توسط نرم‌افزار SPSS16 جهت مقایسه وجود اختلاف بین گروه‌های استفاده شد. مقدار $p< ۰/۰۵$ برای تعیین سطح معنی‌دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

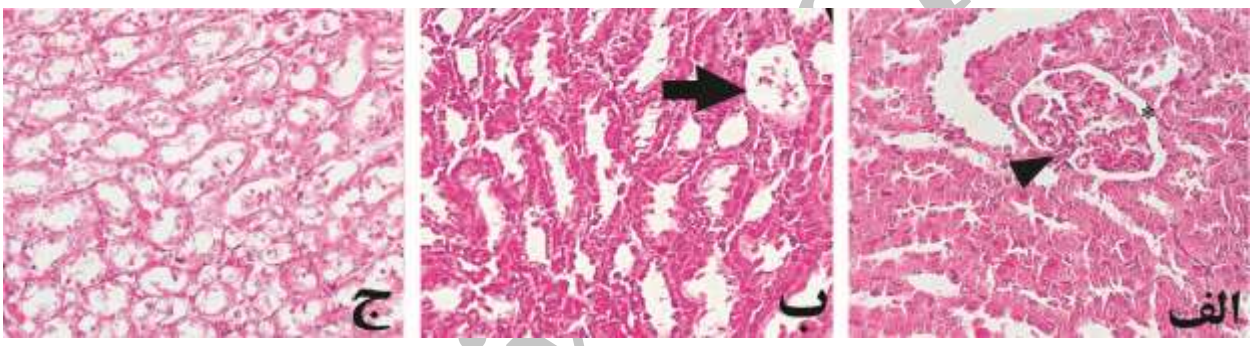
نتایج

بر اساس نمونه‌های بافتی تهیه شده در گروه موش‌های دیابتی شده آسیب شدید بافتی مشاهده شد. آسیب‌های بافتی به شکل نکروز حاد توبولی، نفروز توبولی بینابینی،تغییرات واکوئلر، و آرتریواسکلروزیس عروقی بود. نکروز از نوع انعقادی عمدتاً در توبول‌های پروکسیمال در محدوده بافتی وسیعی مشاهده شد. تورم سیتوپلاسم توبول‌ها و کاهش قدرت رنگ‌پذیری سلول‌ها به همراه ریزش سلول‌های توبولی از دیگر نتایج بدست آمده در این مطالعه بود. همچنین افزایش قابل توجه در ماتریکس مزانشیمی، اتساع فضای ادراری و چسبندگی پرده‌های احشائی و جداری کپسول بومن به همدیگر دیده شد. کیست‌های هیالن در بخش مدولاری کلیه در مجاری جمع کننده کلیه موش‌های تحت تأثیر با آلوکسان مشاهده شد. از عوارض دیگر می‌توان به آرتریواسکلروزیس عروق کلیوی اشاره کرده که به صورت هیالینه شدن در دیواره عروق به همراه تنگی در آن مشاهده شد. ارتشاح تک هسته‌ای‌ها در بافت بینابینی کلیه، پرخونی در گلومرول‌ها و خونریزی در فضاهای بینابینی توبول‌ها در موش‌های گروه دیابتی قابل رویت بود. هیپرتروفی در سلول‌های اپیتلیومی توبول‌های کلیه پروکسیمال و دیستال و بدنبال آن تغییر چربی در سیتوپلاسم این سلول‌ها که به صورت واکوئل‌های ریز و متعدد شفاف در اطراف هسته قابل مشاهده بود.دربافت کلیه موش‌های گروه دیابتی درمان شده با کیوتن تمامی علائم به حالت ملایم دیده شد. وقوع نکروز انعقادی در گروه درمانی در مقایسه با گروه تیمار دیابتی در وسعت کمتری در قشر و مدولای کلیه دیده شد. پرخونی در گلومرول‌ها در گروه تیمار دیابتی شده به همراه کیوتن همانند گروه دیابتی دیده شد ولی پرخونی در فضاهای بینابینی توبول‌ها کاسته شده بود. پراکندگی کیست‌های هیالن در هر دو گروه دیابتی شده دیده شد. وقوع آرتریواسکلروزیس در گروه تیمار دیابتی به

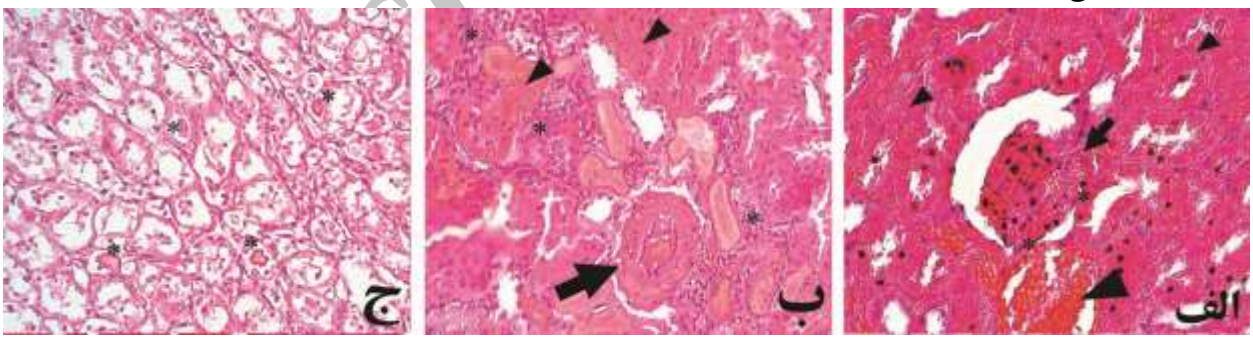
Archive of SID

www.SID.ir

همراه درمانی با کیوتن با شدتی کمتر نسبت به گروه دیابتی دیده شد بطوریکه انسداد عروقی دیده نشد. چسبندگی پرده‌های احشائی با جداری کپسول بومن، ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای، ادم در فضای بینابینی همانند در هر دو گروه دیابتی شده دیده شد. اعداد بدست آمده از اثر بر قند خون در موش‌های مورد مطالعه، نشانگر اختلاف معنی‌داری بین گروه تیمار دیابتی شده با گروه تیمار دیابتی شده به همراه کیوتن نداشت (p> ۰/۰۵) (نمودار ۱). اعداد بدست آمده از اثر بر سطح سرمی اوره در موش‌های صحرائی مورد مطالعه، نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه تیمار دیابتی شده با گروه تیمار دیابتی شده به همراه کیوتن داشت (p< ۰/۰۵) (نمودار ۲). اعداد بدست آمده از اثر بر سطح سرمی اسیداوریک در موش‌های صحرائی مورد مطالعه، نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه تیمار دیابتی شده با گروه تیمار دیابتی شده به همراه کیوتن داشت (p< ۰/۰۵) (نمودار ۳). اعداد بدست آمده از اثر بر سطح سرمی کراتینین در موش های صحرائی مورد مطالعه، نشانگر اختلاف معنی‌داری بین گروه تیمار دیابتی شده با گروه دیابتی شده به همراه کیوتن داشت (p< ۰/۰۵) (نمودار ٤).

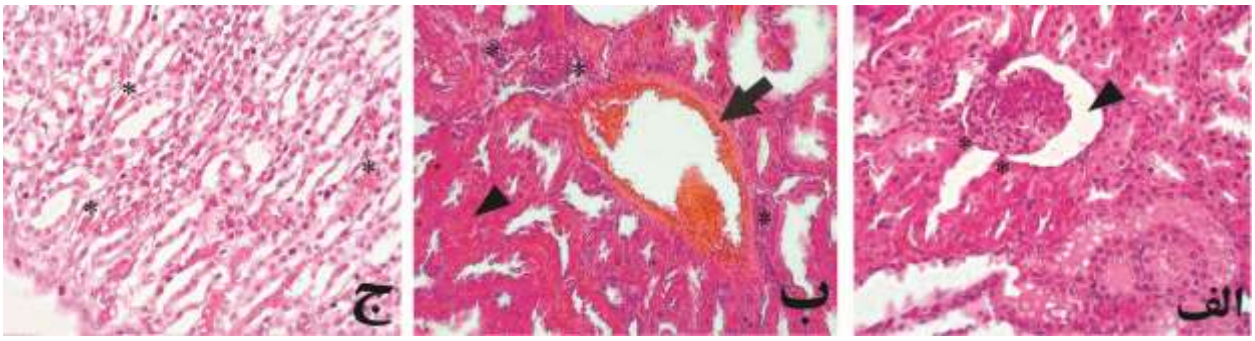


تصویر۱- نمای میکروسکپی از بافت کلیه موش صحرائی گروه کنترل، الف: ساختار طبیعی گلومرولی جسمک کلیوی ،فضای ادراری(ستاره) و دستگاه جنب گلومرولی(نوک فلش). ب:ساختار طبیعی لوله های پیچیده نزدیک و دور و ساختار طبیعی دیواره رگ قشرکلیه(فلش). ج:ساختار طبیعی لوله های جمع کننده ادراری در بخش مرکزی کلیه، (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمائی × ٤۰۰).

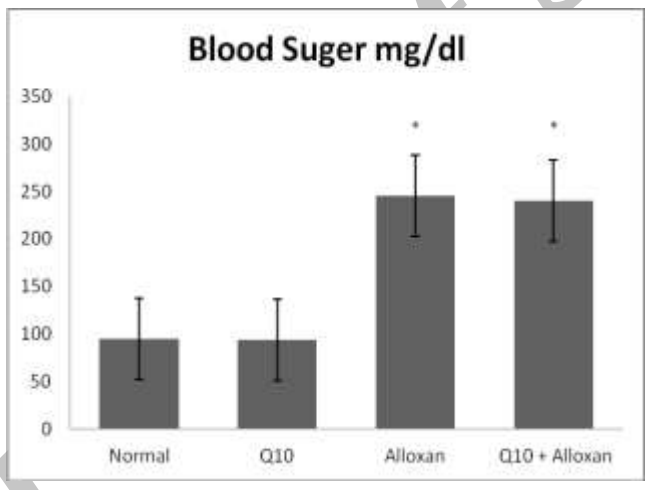


تصویر۲- نمای میکروسکپی از بافت کلیه موش صحرائی گروه تیمار دیابتی شده با آلوکسان، الف: افزایش ماتریکس مزانجیال در مزانژیوم گلومرولی و بهم ریختگی سلولی در دستگاه جنب گلومرولی(فلش کوچک)، چسبندگی پرده های جداری و احشائی کپسول بومن(ستاره)، اتساع فضای ادراری، نکروزتوبولی حاد (راس فلش کوچک) ومشاهده مناطق پرخونی درفضاهای بینا بینی(راس فلش بزرگ)، ب: وقوع عارضه آرتریواسکلورزیس و انسداد و رسوب فیبرین در دیواره رگ قشر کلیه(فلش) و نکروز توبولی حاد ATN(راس فلش کوچک) و ارتشاح تک هسته‌ای‌ها در فضای بینابینی(ستاره)،ج: کست‌های هیالینی در لومن مجاری جمع کننده ادراری(ستاره)، (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمائی × ٤۰۰).

www.SID.ir

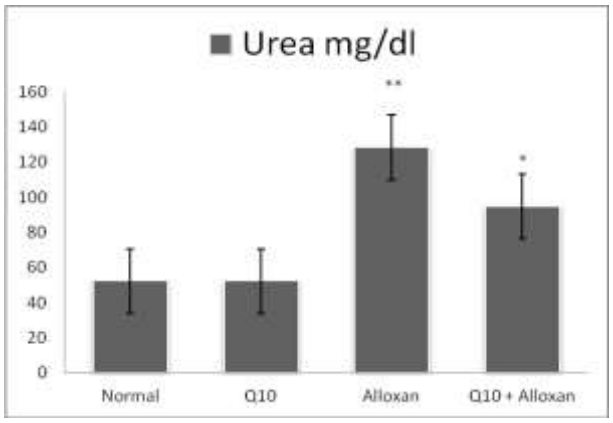


تصویر۳- نمای میکروسکپی از بافت کلیه موش صحرائی گروه تیمار ترکیبی آلوکسان و کیوتن، الف: افزایش ماتریکس مزانجیال در مزانژیوم گلومرولی، چسبندگی پرده‌های جداری و احشائی کپسول بومن (ستاره)، اتساع فضای ادراری(راس فلش)، کاهش در نکروز توبولی و کاهش مناطق پرخونی در فضای بینابینی در مقایسه با گروه تیمار دیابتی شده، ب: ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای در فضای بینابینی (ستاره)، وقوع نکروز توبولی(راس فلش کوچک)، عدم انسداد و آرتریواسکلروزیس درعروق قشر کلیه در مقایسه با گروه تیمار دیابتی شده (فلش)، ج: کست‌های هیالینی در لومن مجاری جمع کننده ادراری(ستاره)، (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمائی × ٤٠٠).

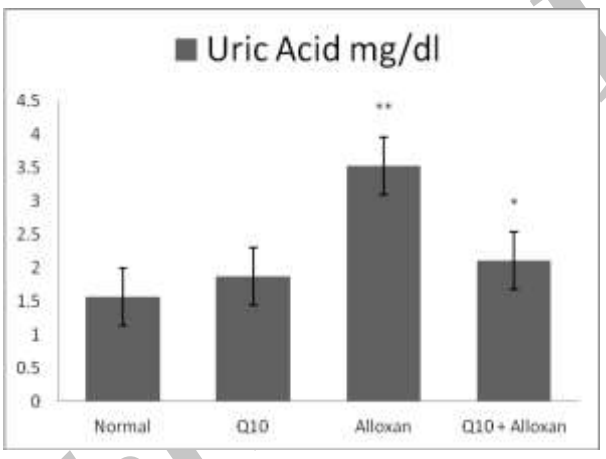


نمودار۱- مقایسه مقادیر میانگین ± خطای استاندارد سطح قند خون بین گروه‌های مختلف پس از تجویز Q10 ، آلوکسان و توامان در موش صحرائی در دوره یک ماهه(n=10) -* P< ۰/۰۵ بین گروه‌های تیمار دیابتی و تیمارترکیبی با گروه‌های کنترل.

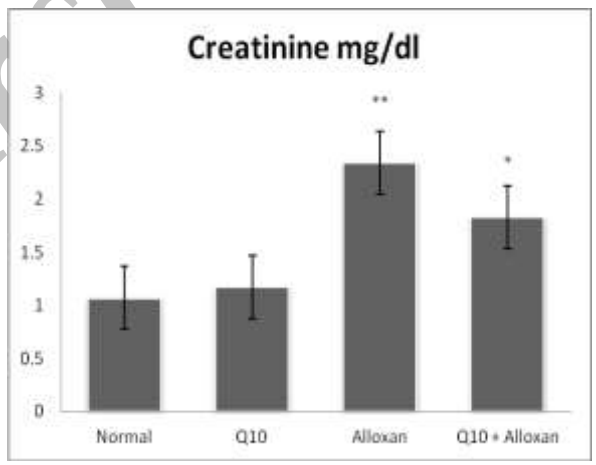
www.SID.ir



نمودار۲- مقایسه مقادیر میانگین ± خطای استاندارد سطح سرمی اوره بین گروه‌های مختلف پس از تجویز Q10، آلوکسان و توامان در موش صحرائی در دوره یک ماهه.* p< ۰/۰۵ بین گروه تیمار ترکیبی و گروه‌های کنترل ،** P< ۰/۰۰۱ بین گروه تیمار دیابتی و گروه‌های کنترل.



نمودار۳- مقایسه مقادیر میانگین ± خطای استاندارد سطح قند خون بین گروه‌های مختلف پس از تجویز Q10، آلوکسان و توامان در موش صحرائی در دوره یک ماهه. * P< ۰/۰۵ بین گروه تیمار ترکیبی و گروه‌های کنترل ،** P< ۰/۰۰۱ بین گروه تیمار دیابتی و گروه‌های کنترل.



نمودار٤- مقایسه مقادیر میانگین ± خطای استاندارد سطح سرمی کراتینین بین گروه‌های مختلف پس از تجویز Q10 ، آلوکسان و توامان در موش صحرائی در دوره یک ماهه (n =۱۰)، * p< ۰/۰۵ بین گروه تیمار ترکیبی و گروه‌های کنترل ،** p< ۰/۰۰۱ بین گروه تیمار دیابتی و گروه‌های کنترل.

www.SID.ir

بحث

نفروپاتی دیابتی به عنوان یک ضایعه بسیار مهم توسط دانشمندان متعددی مورد بررسی قرار گرفته است و سعی در کاهش ضایعات بافت کلیه بیماران مبتلا به دیابت از دیر باز آرزوی تمامی محققین سراسر دنیا بوده است. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، کاهش عملکرد آنتی‌اکسیدان‌ها، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و تخریب غشاها به عنوان عامل اصلی آپوپتوزیز یا نکروز سلول می‌باشند که در بیماری دیابت رایج‌اند [۲۲،۵].

افزایش اوره در سرم خون افرادی که مبتلا به دیابت غیروابسته به انسولین هستند مشاهده شده است [۱٤]. افزایش اوره با افزایش وزن [۱۵]، فشار خون [۲۵] کاهش هایپرتری‌گلیسریدمیا [۲۹] و کاهش حساسیت انسولین رابطه دارد [۱۷]. افزایش اوره توسط متابولیسم پورین، تشکیل ترومبوزها را افزایش می‌دهد [۲۸]. شواهدی وجود دارد که می‌توان گفت افزایش اوره، افزایش فشار خون، دیابت [۱۹] سکته‌های قلبی [۳]، و بیماری‌های قلبی و عروقی را بیشتر می‌کند [۱۱]. اسیداوریک به عنوان یکی از آنتی‌اکسیدان‌های محلول در آب و غیرآنزیمی است [۲] ولی مقادیر بالای اسیداوریک تولید رادیکال‌های آزاد را با فعال کردن سیستم آنزیمی زانتین اکسیداز، افزایش می‌دهد. در آزمایشات مشخص شده که مقادیر اسیداوریک در موش‌های دیابت نوع I افزایش می‌یابد [۲].

اسید اوریک محلول نهایی متابولیسم پوریش می‌باشد. افزایش اسیداوریک در نتیجه افزایش تولید آن یا در نتیجه کاهش ترشح آن ایجاد می‌شود و افزایش آن به عنوان یک فاکتور خطر برای سکته قلب در بیماران دیابت غیروابسته به انسولین محسوب می‌شود و خطر سکته قلبی در بین با اسیداوریک بالا در مقایسه با افراد با اسیداوریک پائین ۳ برابر افزایش می‌یابد [۱۳]. در تحقیق حاضر سعی شد سمیت کلیوی را با مشاهدات هیستوپاتولوژیک و مطالعات مورفومتریک و ارزیابی سطح سرمی فاکتورهای عملکردی مورد بررسی قرار گرفت.

تبریزی و همکاران در سال ۱۳۹۰، در مطالعه افزایش میزان مالوندی آلدید در بافت کلیه موش‌های صحرائی دیابتی شده با آلوکسان چنین بیان نمودند که استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های ازاد، یکی از مکانیسم‌های احتمال در نفروپاتی دیابتی می‌باشد [۲۷]. استرس‌های اکسیداتیو توأم با افزایش تولید نقش اساسی در آسیب های پاتولوژیک کلیوی دارند . در یک بررسی، کلیه موش های دیابتی شده توسط آلوکسان، دچار آسیب های سلولی متعددی شده بودند که این آسیب با آسیب غشاهای سلولی همراه بوده است که ممکن است در اثر استرس‌های اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی ایجاد شده باشند. آسیب پیشرس کلیوی ایجاد شده در این مطالعه با نتایج Liu و همکاران در سال ۲۰۰۸ در زمینه نفروپاتی دیابتی همخوانی دارد [۱٦]. علل تغییرات لوله‌های در هم پیچیده نزدیک به دنبال دیابت ، به طور کامل مشخص نشده است. اما چندین عامل مانند فاکتورهای رشد از جمله فاکتور رشد شبه انسولینی ، در آن نقش دارند [۸]. آسیب مهمی که در کلیه موش‌های دیابتی شده توسط آلوکسان در مطالعه حاضر مشاهده شد،افزایش ماتریکس مزانژیال بود.

مشخص شده است که افزایش ماتریکس مزانژیال در نفروپاتی دیابتی، در ارتباط با تغییرات ماتریکس خارج سلولی می باشد [۳۱].

از نتایج مورفولوژی بدست آمده در مطالعه حاضر همچنین می‌توان بیان کرد که تجویز کیوتن در گروه‌های دیابتی نمی‌تواند بعنوان کاهنده قند خون اثرپذیری داشته باشد اما از سوی دیگر از نتایج مورفومتری ضخامت کپسول کلیه می‌توان بیان کرد که سلول‌های فیبروپلاستی در تولید و ترشح کلاژن بدنبال اثرات ناشی از رادیکال‌های آزاد دیابت از خود نشان می‌دهند همچنین از نتایج بدست آمده از

www.SID.ir

مورفومتری قطر جسمک کلیوی دیده شد که کوآنزیم کیوتن می‌تواند به طور معنی‌داری از کاهش قطر جسمک کلیوی ناشی از اثرات رادیکال‌های آزاد ایجاد شده بدنبال دیابت، جلوگیری نماید. اثراتی که کوآنزیم کیوتن در نتایج مورفومتری کلیه آسیب‌دیده داشت، نشان از اثرگذاری فاکتورهای آنتی اکسیدان‌های بالایی است که در آن بکار گرفته شده و می‌تواند در قبال رادیکال‌های آزاد ایجاد شده از بیماری دیابت مقابله نماید.

اثرات تخریبی که بیماری دیابت در بافت کلیه در این مطالعه دیده شده شامل نکروز حاد توبولی، نفروز توبولی بینابینی، نفروز واکوئلر، تغییرات چربی و آرتریولواسکلروزیس عروقی بود در حالیکه تجویز کوآنزیم کیوتن این آسیب‌ها را به حالت ملایم رساند. وقوع نکروزهای توبولی در گروه تیمار دیابتی شده به همراه کیوتن، در وسعت کمتری مشاهده شد. همچنین در این گروه شاهد کاهش پرخونی‌های فضاهای بینابینی بودیم که خود نشان از تأثیرگذاری آنتی‌اکسیدان‌های موجود کیوتن در مقابل رادیکال‌های آزاد ایجاد شده ناشی از القاء دیابت بود. کیوتن بر روی پرخونی در گلومرول‌ها، میکروتروموبوز در مویرگ‌های گلومرولی و ادم در فضاهای بینابینی نقش محافظتی نداشت. نتایج مطالعه حاضرنیز نشان می‌دهد که القاء دیابت نوع I توسط آلوکسان افزایش معنی‌داری در سطح قند خون موجب می‌گردد و تجویز کیوتن در گروه دیابتی موجب کاهش قند خون نمی‌گردد. در نتیجه مصرف کیوتن در بیماران دیابتی نوع I جهت کاهش قند خون بی‌اثر خواهد بود.

نتیجه حاصل در این مطالعه با نتیجه مطالعه‌ای که توسط تبریزی با القاء دیابت توسط آلوکسان انجام گرفته بود همخوانی دارد. در مطالعه حاضر آلوکسان باعث افزایش معنی‌داری در سطح سرمی اوره، اسیداوریک و کراتینین نسبت به گروه کنترل داشت. تحقیقات مختلف در مورد القاء دیابت نوع I با تزریق آلوکسان در موشهای صحرائی نشان دهنده افزایش معنی‌داری در سطح سرمی فاکتورهای عملکرد کلیوی همچون اوره، اسیداوریک و کراتین می‌باشد [۲۷،۱۳]. از سوی دیگر در سایر مطالعات القاء دیابت نوع I با تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) در موش‌های صحرائی سبب افزایش معنی‌داری در سطح سرمی فاکتورهای عملکرد کلیوی نظیر اوره، اسیداوریک و کراتینین داشت [۷، ۱۰، ۲٤]. گزارشات فوق با نتایج این مطالعه همخوانی دارد. بر اساس گزارشات انجام شده در بیماری دیابت، میزان اوره و کراتینین پلاسما به ترتیب ٤۰٪ و ٦۸٪ بیشتر از گروه نرمال بود [۲٤] که با نتایج بدست آمده این تحقیق مطابقت زیادی دارد. از نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر، تجویز کیوتن در گروه تیمار دیابتی شده با آلوکسان نشان دهنده اختلاف معنی‌داری در کاهش سطح سرمی اوره، اسیداوریک و کراتینین دارد. این بدان معنی است که خواص آنتی‌اکسیدان کیوتن می‌تواند در مقابل آسیب‌های نفروپاتی ناشی از اختلال در عملکرد فاکتورهای کلیوی جلوگیری نماید. در مطالعه‌ای دیگرچنین بیان شده است که تغییرات معنی‌دار ایجاد شده در سطح سرمی فاکتورهای عملکرد کلیوی را حاکی از آسیب کلیوی دیابتی دانسته‌اند [٤، ۱۳].

پرواضح است که نفروپاتی دیابتی توسط فاکتورهای متعددی ایجاد می‌گردد و لذا آنها از طریق کنترل هیپرگلسیمی و فشار خون قابل پیشگیری نمی‌باشند. اگرچه در مراحل اولیه بیماری تغییرات نفروپاتی دیابتی توسط هیپرگلسیمی القاء می‌شود اما آسیب‌های بعدی به ابقاء هیپرگلسیمی ارتباط ندارد [۱٦]. از این رو کنترل گلوکز خون به تنهایی برای به تعویق انداختن روند نفروپاتی دیابتی کافی نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

از این مطالعه چنین می‌توان جمع بندی نمود که دیابت نوع I سبب افزایش معنی‌داری در سطح سرمی آنزیم‌های عملکرد کلیوی اوره، کراتینین و اسیداوریک می‌گردد و

Archive of SID

www.SID.ir

تجویز کیوتن بعنوان آنتی‌اکسیدان در مبتلایان دیابتی تا حدودی سبب کاهش سرمی فاکتورهای عملکردی کلیوی را به هم خواهد داشت و می‌تواند اثرات جانبی بر عملکرد این اندام حیاتی را کاهش دهد.

منابع

1- Alberti K.G., Zimmet P.Z. (1998), Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 15(7): 539-553.

2- Anwar M.M., Meki A.R. (2003), Oxidative stress in streptozotocin –induced diabetic rats: Effects of Garlic oil and melatonin. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 135(4): 539-547.

3- Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Witteman J.C., Breteler M.M. (2006), Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke:The Rrotterdam study. Stroke, 37(6): 1503-1507.

4- Burtis C.A., Ashwood E.R. (1996), Teitz fundamentals of clinical chemistry. 4th ed. Philadelphia: NB Saunders Company; 1996: 312-335.

5- Desco M.C., Asensi M., Marquenz R., Martinez-valls J., Vento M., Pallardo F.V., Sastre J., Vina J. (2002), Xanthine oxidase is involved in free radical production in type-1 diabetes: protection by allopurinol. Diabetes, 51(4): 1118-1124.

6- Dhanasekaran M, Ren J. (2005), The emerging role of coenzyme Q10 in aging neurodegeneration, cardiovascular disease, cancer and diabetic mellitus. current neurovascular research., 2(5): 447-459.

7- Eidi A., Eidi M., Esmaeili E. (2006), Antidiabetic effect of garlic (Allium sativum L.) in normal and streptozotocininduced diabetic rats. Phytomedicine, 13(9-10): 624-629.

8- Flyvbjerg A., Frystyk J., Marshall S.M. (1990), Additive increase in kidney insulin-like growth factor I and initial renal enlargement in uninephrectomized-diabetic rats. Hormone and Metabolic Research Journal, 22: 516-520.

9- Gupta R.K., Kesari A.N. (2005), Murthy PS, et al. Hypoglycemic and antidiabetic effect of ethanolic extract of leaves of Annona squamosa L. in experimental animals. J Ethnopharmacol, 99(1): 75-81.

10- Hedayati M., Pouraboli I., Mirtajaddini M. (2011), The effect of methanolic extract of Otostegia persica on serum levels of glucose and liver function enzymes in streptozotocin-induced diabetic male rats. J Rafsanjan Univ Med Sci., 10: 84-93.

11- Iseki K., Oshiro S., Tozawa M., Iseki C., Ikemiya Y., Takishita S. (2001), Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. Hypertens Res. 24(6): 691-7.

12- Jorge A.P., Horst H., de Sousa E. (2004), Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14Cglucose uptake in rat soleus muscle. Chem Biol Interact. 149(2-3): 89-96.

13- Kaneto H., Katakami N., Kawamori D., (2007), Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. Antioxide Redox Signal., 9(3): 355-366.

14- Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T., Laakso M. (1998), Serum uric Acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependant diabetes mellitus. Stroke, 29(3): 635-639.

15- Lee J., Sparrow D., Vokonas P., Landsberg L., Weiss S.T. (1995), Uric acid and coronary heart disease risk; evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome: the normative aging study. Am J Epidemiol., 142(3): 288-294.

16- Liu H.R., Tang X.Y., Dai D.Z., Dai Y. (2008), Ethanol extracts of Rehmannia complex (Di Huang) containing no Corni fructus improve

Archive of SID

www.SID.ir

early diabetic nephropathy by combining suppression on the ET-ROS axis with modulate hypoglycemic effect in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(3): 466-472.

17- McGarry J.D. (1992), What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*, 258(5083): 766-770.

18- Modan M., Halkin H., Karasik A., Lusky A. (1987), Elevated serum uric acid: a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia*, 30(9): 713-718.

19- Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H., Matsuo Y., Suzuki K., Tatara K. (2003), Serum uric acid and risk for development of hypertention and impaired fasting glucose or type 2 diabetes in Japanese male office workers. *European Journal of Epidemiology*, 18(6): 523-530.

20- Neef H., Declercq P., Laekeman G. (1995), Hypoglycaemic activity of selected European plants. *Phytotherapy Research*, 9(1): 45-48.

21- Noel P.H., Pugh J.A., Larne A.C., Marsh G. (1997), The use of traditional plant medicines for non-insulin dependent diabetes mellitus in South Texas. *Phytotherapy Research*, 11(7): 512-517.

22- Nwanjo H.U., Okafor M.C., Oze G.O. (2006), Anti-lipid peroxidative activity of Gongronema latifolium in streptozotocin – induced diabetic rats. *Nigerian Journal of Physiological Science*, 21(1-2): 61-65.

23- Pickup J.C., William G. (1997), Epidemiology of diabetes mellitus. Textbook of diabetes. 2nd ed. UK: Blackwell, Oxford. 1997: 313-328.

24- Pouraboli I., Ranjbar B. (2014), The Effect of Daucuscarota ssp. sativum seeds extract on serum levels of Renal Function Indicators and liver function enzymes in type I diabetes Model. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 21(3): 370-378.

25- Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Jr. (1990), Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol and the serum chemisteries. *American Journal of Epidemiology*, 131(6): 1017-1027.

26- Signorini A.M., Fondelli C., Renzoni E. (2002), Antioxidant effect of gliclazide, glibenclamide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Therapy Research*, 63(7): 411-420.

27- Tabrizi B., Mohajeri D. (2011), Protective effect of turnip root ethanolic extract on early diabetic nephropathy in the rats. *Zahedan Journal of Research of Medical Science*, 13(6): 13-19

28- Visy J.M., Le-coz P., Chadefaux B., Fressinaud C., Woimant F., Marquet J., Zittoun J., Visy J., Vallat J.M., Haguenau M. (1991), Homocystinuria due to 5, 10-methylenetetra hydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings. *Neurology*, 41(8): 1313-1315.

29- Wilson P.W., Garrison R.J., Abbott R.D., Castelli W.P. (1983), Factors associated with lipoprotein cholesterol levels: The framingham study. *Arteriosclerosis*, 3(3): 273-281.

30- Wohaieb S.A., Godin D.V. (1987), Alterations in free radical tissue defense mechanism in STZ induced diabetes in rat, effects of insulin treatment. *Diabetes*, 36(9): 1014-1018.

31- Yamanea T., Yamaguchib N., Yoshidaa Y., Mitsumatac M. (2004), Regulation of extracellular matrix production and degradation of endothelial cells by shear stress. *International Congress Series*, 1262: 407- 410.

Archive of SID

www.SID.ir