

The effect of coenzyme Q10 supplementation on oxidative stress status and insulin resistance in diabetic rats

Reyhane Javanshir¹ , Mina Hemmati² 

¹ Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² **Corresponding author;** Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical sciences, Zanjan, Iran

Tel: +982433440301, +989171001411 Fax: +982433449553

E-mail address: mina1hemmati@yahoo.com, mhemmati@zums.ac.ir



Citation Javanshir R, Hemmati M. [The effect of coenzyme Q10 supplementation on oxidative stress status and insulin resistance in diabetic rats]. J Birjand Univ Med Sci. 2020; 27(2): 139-49. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.32592/JBirjandUniMedSci.2020.27.2.102>

Received: November 7, 2019

Accepted: February 15, 2020

ABSTRACT

Background and Aim: Coenzyme Q10 is an antioxidant it is now used in diseases associated with oxidative stress. Given the importance of oxidative stress in the complications of diabetes, this study aimed to investigate the effect of CoQ10 supplementation on the status of oxidative stress and insulin resistance was performed in diabetic rats.

Materials and Methods: 18 Sprague-Dawley male rats were randomly divided into 3 groups (n=6). The control group received the physiological serum, the diabetic group (STZ: 55 mg/kg) received sesame oil, and the supplement group, which was diabetic, received Q10 intraperitoneal (i.p) at a dose of 2 mg/kg per day for 10 days. At the end of the tenth day, a venous blood sample was collected. Plasma levels of glucose, insulin, vitamin D, total antioxidant capacity, malondialdehyde (MDA), and protein thiol groups were measured using the corresponding colorimetric methods.

Results: The results showed that treatment of diabetic rats with CoQ10 supplementation significantly reduced fasting blood sugar (FBS) and MDA levels and significantly increased serum insulin and vitamin D levels compared to diabetic rats ($P < 0.05$). The average weight, thiol groups, insulin resistance, and total antioxidant capacity in the treated diabetic rats with CoQ10 supplementation varied compared with the diabetic control group but were not significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Consumption of CoQ10 supplementation can reduce the oxidative stress caused by diabetes through its antioxidant effects.

Key Words: Antioxidant; Coenzyme Q10; Diabetes Mellitus; Vitamin D

تأثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر وضعیت استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی

ریحانه جوانشیر^۱، مینا هممتی^۲

چکیده

زمینه و هدف: کوآنزیم Q10 از جمله آنتی‌اکسیدان‌هایی است که امروزه در بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به اهمیت استرس اکسیداتیو در عوارض ناشی از دیابت، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر وضعیت استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین در رت‌های صحرایی دیابتی انجام شد.

روش تحقیق: تعداد ۱۸ رت صحرایی نر نژاد اسپراگ به‌طور تصادفی به ۳ گروه ۶‌تایی تقسیم شدند. گروه شاهد که سرم فیزیولوژی دریافت کردند، گروه دیابتی (STZ: ۵۵mg/kg) دریافت‌کننده روغن کنجد؛ و گروه مکمل که دیابتی شده و Q10 با دوز ۲ mg/kg را به‌صورت صفاقی به مدت ۱۰ روز دریافت کردند. در پایان روز دهم، نمونه خون وریدی جمع‌آوری شد. سطح پلاسمایی گلوکز، انسولین، ویتامین D، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، مالون‌دی‌آلدهید و گروه‌های تیول پروتئینی با استفاده از روش کالریمتری مربوطه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد درمان رت‌های دیابتی با مکمل کوآنزیم Q10 سبب کاهش معنی‌دار میزان قند خون ناشتا و مالون‌دی‌آلدهید و افزایش معنی‌دار سطح سرمی انسولین و ویتامین D در مقایسه با رت‌های دیابتی شد ($P < 0/05$). میانگین وزن، گروه‌های تیول، مقاومت به انسولین و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در رت‌های دیابتی درمان‌شده با مکمل کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه دیابتی تغییراتی داشت اما معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: مصرف مکمل کوآنزیم Q10 می‌تواند از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی خود، استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌اکسیدان، کوآنزیم Q10؛ دیابت ملیتوس؛ ویتامین D؛

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۹؛ ۲۷ (۲): ۱۳۹-۱۴۹.

دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۲۶

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۲ نویسنده مسؤول؛ گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

آدرس پستی: زنجان - انتهای بلوار مهدوی - دانشگاه علوم پزشکی زنجان - دانشکده پزشکی - گروه بیوشیمی

تلفن: ۰۳۰۱-۹۸۲۴۳۳۴۴، ۰۱۴۱۱-۹۸۹۱۷۱۰۰؛ شماره: ۰۲۱-۹۸۲۴۳۳۴۴۹۵۵۳؛ پست الکترونیکی: minahemmati@yahoo.com, mhemmati@zums.ac.ir

مقدمه

میتوکندریایی است و در تنفس هوازی سلولی و تولید انرژی به شکل تولید ATP مشارکت دارد (۶). ماهیت آنتی‌اکسیدانی CoQ10 به علت مشارکت آن، گرفتن و از دست دادن سریع الکترون‌ها می‌باشد که سبب خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی این ترکیب می‌شود. مطالعات متعدد نشان می‌دهند که مکمل CoQ10 استرس اکسیداتیو و تظاهرات بالینی دیابت را بهبود می‌بخشد (۷). امروزه از مکمل CoQ10 در درمان بیماری‌هایی از قبیل: نارسایی قلبی، دیابت، بیماری‌های اعصاب مثل آلزایمر و پارکینسون، اختلالات متابولیک شامل چربی خون، فشار خون و بیماری‌های مربوط به میتوکندری استفاده می‌شود.

نتایج پژوهش‌های مختلف نشان می‌دهد که در بیماری دیابت به علت تولید بیش از اندازه رادیکال‌های آزاد که به طور عمده به علت هایپرگلاسمی می‌باشد، سطح CoQ10 کاهش می‌یابد (۸). بر این اساس، یکی از راهکارهای پیشنهادی برای کاهش عوارض استرس اکسیداتیو در دیابت، مصرف مکمل CoQ10 می‌باشد. با توجه به نتایج ضد و نقیض مطالعات و استفاده از دوزهای مختلف مکمل CoQ10 و کمبود مطالعات درباره تأثیر آنتی‌اکسیدانی آن بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در دیابت نوع یک در ایران، ضرورت انجام بررسی‌های بیشتر در این زمینه وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مکمل CoQ10 بر وضعیت استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین انجام گردید.

روش تحقیق

حیوانات:

در این مطالعه ۱۸ رت نر نژاد اسپراگ (۲۰۰-۱۸۰ گرم) از مرکز طب تجربی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند خریداری گردید و در اتاق دارای تهویه و در دمای 25 ± 1 درجه سانتی‌گراد با چرخه ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. غذای تجارتي طبیعی مخصوص حیوانات

دیابت نشان‌دهنده یک سندرم متابولیک با اختلال در سوخت و ساز بدن است که تأثیر قابل توجهی بر سلامت و کیفیت زندگی بیماران می‌گذارد. معمولاً استرس اکسیداتیو به عنوان مکانیسم مداخله‌گر در بروز دیابت و عوارض آن مطرح می‌باشد و با پیشرفت اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و مقاومت به انسولین همراه است (۱). اگر مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی در یک سلول به وسیله رادیکال‌های آزاد اکسیژنی موجود در سلول درگیر شود، مسیرهای سیگنالینگ سلولی تخریب شده و سلول در مرحله استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرد (۲). در طول دیابت، هایپرگلاسمی مداوم باعث افزایش تولید رادیکال‌ها به خصوص ROS (Reactive Oxygen Species) در همه بافت‌ها می‌شود که ناشی از اتواکسیداسیون گلوکز و گلیکوزیله شدن (قندی شدن) پروتئین‌ها می‌باشد. برای مقابله با شرایط استرس اکسیداتیو، سلول‌ها حاوی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی هستند. در شرایط استرس اکسیداتیو، دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی سلولی برای کنترل سطح ROS کارآمد نیست (۳).

نتایج بسیاری از تحقیقات نشان داده است که مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی همراه با رژیم غذایی می‌تواند ظرفیت دفاع سلول‌ها را افزایش دهد و از عهده استرس اکسیداتیو برآید (۴). کوآنزیم Q10 (CoQ10) یک آنتی‌اکسیدان درون‌زاد سلولی است که بدن را از آسیب توسط ROSها محافظت می‌کند. CoQ10 یا یوبی کوئینون، یک ترکیب مشابه ویتامین محلول در چربی همچون ویتامین K است که در سرتاسر بدن انسان به ویژه در اندام‌هایی همچون قلب، کبد، کلیه، مغز و سلول‌های خونی به طور طبیعی به میزان کم سنتز می‌شود؛ بنابراین در شرایط طبیعی نیاز به منبع افزودنی این مکمل وجود ندارد (۵)، اما تحت شرایط خاص از جمله استرس اکسیداتیو سنتز آن در بدن کاهش می‌یابد. این ترکیب یکی از اجزای زنجیره انتقال الکترون

میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. تیوپنتال «بیهوش کننده» و زایلازین «شل کننده» عضلات است. پس از اطمینان از بیهوشی کامل حیوانی، بلافاصله خونگیری از قلب حیوان انجام گردید. پس از بیهوشی، با استفاده از سرنگ از بطن چپ هر موش خونگیری انجام شد. خون گرفته شده برای لخته شدن به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه در دمای اتاق گذاشته شد. برای جداسازی سرم، از سانتریفوژ با دور ۲۵۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه استفاده گردید.

اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی:

غلظت سرمی گلوکز با روش گلوکز اکسیداز (شرکت پارس آزمون) اندازه‌گیری شد؛ همچنین اندازه‌گیری سطح انسولین سرم با استفاده از کیت ELISA (Glory Science, Thailand) انجام گردید. سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین دی-۳ به روش الایزا (شرکت پادتن گستر) آنالیز شد. به منظور ارزیابی میزان پراکسیداسیون لیپیدها، از معرف تیوباربتوریک اسید استفاده شد. مولکول‌های مالون‌دی‌آلدئید در شرایط اسیدی قادر به انجام واکنش با تیوباربتوریک اسید و تولید یک کمپلکس ارغوانی رنگ می‌باشند که این کمپلکس در طول موج ۵۳۲ نانومتر حداکثر جذب را دارد (۱۰). اندازه‌گیری گروه‌های تیول پلاسما، به روش کالریتری Miao – Lin Hu و با استفاده از معرف ۲۰۲ دی‌تیو نیتروبنزوئیک اسید انجام شد. گروه‌های تیول با احیای این معرف، تولید کمپلکس رنگی کرده که در طول موج ۴۱۲ نانومتر جذب دارد (۱۱). اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم با روش FRAP سنجیده شد. در این روش، ترکیبات آنتی‌اکسیدان با احیای یون فریک به فرو، باعث ایجاد کمپلکس آبی رنگی می‌شوند که در طول موج ۵۹۳ نانومتر حداکثر جذب را دارد (۱۲). برای بررسی مقاومت به انسولین، از شاخص مقاومت به انسولین (The Homeostasis Model Assessment of IR) استفاده شد. شاخص HOMA-IR بر اساس حاصل ضرب

آزمایشگاهی و آب، به‌طور آزادانه در دسترس حیوانات قرار گرفت.

القای دیابت و روش کار:

رت‌ها به‌صورت تصادفی به ۳ گروه ۶تایی تقسیم شدند؛ سپس یک گروه به‌صورت تصادفی جدا و به‌عنوان گروه سالم انتخاب شدند و دو گروه دیگر، برای القای دیابت با استرپتوزوتوسین (Sigma-USA) در نظر گرفته شدند. Streptozotocin (STZ) به‌صورت تازه در سرم فیزیولوژی تهیه شد و بلافاصله به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد (۹). قبل از تزریق STZ، حیوانات یک شب ناشتا ماندند و دو ساعت پس از تزریق، غذا در دسترس آنها قرار گرفت. پس از ۷۲ ساعت از تزریق استرپتوزوتوسین، برای اطمینان از دیابتی شدن رت‌های صحرائی، خونگیری از طریق سیاهرگ دمی، انجام شد و گلوکز خون توسط گلوکومتر اندازه‌گیری گردید. حیواناتی که مقادیر گلوکز خون ناشتای بالاتر از ۲۵۰ mg/dl را نشان دادند، به‌عنوان دیابتی شده در نظر گرفته شدند. در مرحله بعد، ۶ رت دیابتیک به‌صورت تصادفی به‌عنوان گروه دیابتی جدا شدند و گروه دیگر مورد درمان و مداخله دارویی با مکمل (Sigma-USA) CoQ10 (به‌میزان ۲ mg/kg) به‌صورت حل شده در روغن کنجد به‌عنوان حلال CoQ10 قرار گرفتند. در این مطالعه دوره درمان، ۷۲ ساعت بعد از تزریق استرپتوزوتوسین و اطمینان کامل از دیابتی شدن رت‌های صحرائی شروع شد و در تمام گروه‌ها به‌مدت ۱۰ روز و به‌صورت تزریق داخل صفاقی (IP) انجام گردید. گروه‌بندی و مداخله در ۳ گروه به‌صورت ذیل انجام شد:

- گروه کنترل (n=۶) با دریافت سرم فیزیولوژی؛
- گروه دیابتی (n=۶) با دریافت روغن کنجد؛
- و گروه دیابتیک (n=۶) تحت درمان با مکمل CoQ10 حل شده در روغن کنجد با دوز روزانه ۲ mg/kg.

بیهوشی:

رت‌ها از طریق تزریق داخل صفاقی تیوپنتال (۴۰

تأثیر مکمل CoQ10 بر میزان وزن بدن، سطح قند خون ناشتا، انسولین، مقاومت به انسولین و ویتامین D در رت‌های صحرایی مبتلا به دیابت:

نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در جدول یک نشان داده شده است. یافته‌های این جدول، اثر مکمل CoQ10 را در گروه‌های تحت درمان بر میزان دو فاکتور وزن بدن و گلوکز خون ناشتا در ابتدا و انتهای مطالعه نشان می‌دهد. وزن بدن در گروه‌های دیابتی و دیابتی درمان شده نسبت به گروه سالم در پایان دوره درمان به‌طور معنی‌داری کاهش نشان دادند ($P=0/001$). درمان رت‌های دیابتی با مکمل CoQ10 دوز ۲ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۰ روز، نتوانست تغییر چشمگیری در وزن ایجاد کند ($P=0/080$). نتایج آزمون t زوجی برای مقایسه تفاوت قبل و بعد از مداخله نشان داد که میانگین وزن در همه گروه‌های مورد مطالعه در دو زمان قبل و بعد از مداخله با هم تفاوت چشمگیر داشت (کنترل) ($P=0/0001$)، (دیابتی) ($P=0/002$)، (تحت درمان با مکمل CoQ10) ($P=0/013$).

غلظت قند خون ناشتا (mmol/L) در غلظت انسولین ناشتا (mU/mL) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ محاسبه می‌گردد (۱۳).

ملاحظات اخلاقی:

تمامی آزمایش‌های این مطالعه با رعایت موازین اخلاقی و طبق تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با شناسه مصوبه IR.BUMS. REC.1397.277 انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری:

اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌های چندگانه به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد. برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها و کنترل، از آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی استفاده گردید. برای مقایسه پارامتر قند خون و وزن در گروه‌های مورد مطالعه قبل و بعد از تیمار از آزمون آماری t زوجی استفاده شد. فاصله سطح معنی‌داری در همه آزمون‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول ۱- مقایسه قند خون ناشتا و وزن در گروه‌های مورد مطالعه طی ۱۰ روز

| گروه‌های مورد مطالعه | وزن بدن (گرم) | | گلوکز خون ناشتا (میلی‌مول بر لیتر) | |
|-------------------------------------|--|---|--|---|
| | آغاز مطالعه (انحراف معیار \pm میانگین) | پس از ۱۰ روز (انحراف معیار \pm میانگین) | آغاز مطالعه (انحراف معیار \pm میانگین) | پس از ۱۰ روز (انحراف معیار \pm میانگین) |
| کنترل (n=۶) | ۱۹۲ \pm ۱۱/۲۰ | ۲۶۸/۵ \pm ۱۰/۴۹ | ۴/۴۹ \pm ۰/۲۹ | ۴/۳۷ \pm ۰/۳۰ |
| دیابتی (n=۶) | ۲۰۰/۱۶ \pm ۶/۱۱ | ۱۸۱/۱۶ \pm ۳/۸۴ ^a | ۲۶/۵۳ \pm ۰/۶۹ ^a | ۳۰/۳۴ \pm ۲/۶ ^a |
| دیابتی + CoQ10 دوز ۲ mg/kg (n=۶) | ۲۰۳ \pm ۵/۱۶ | ۲۱۰/۱۶ \pm ۲/۸۶ ^a | ۲۷/۱۹ \pm ۱/۴ ^a | ۲۴/۲۴ \pm ۲/۶۷ ^{ab} |

a: $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل

b: $P < 0/05$ در مقایسه با گروه دیابتی

سطح انسولین در گروه‌های مورد مطالعه نشان داده شده است. در این مطالعه، تجویز مکمل CoQ10 به مدت ۱۰ روز منجر به افزایش قابل توجه سطح انسولین سرم در مقایسه با گروه دیابتی شد ($P=0/046$). میانگین HOMA-IR در گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. با مقایسه سطح HOMA-IR در گروه‌های مورد نظر مشخص شد که گروه دیابتی، افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند ($P=0/001$). میانگین HOMA-IR در گروه دیابتی تحت درمان با مکمل CoQ10 نسبت به گروه دیابتی کاهش یافت اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/057$). جدول ۲ میانگین سطح سرمی ویتامین D را در ابتدا و انتهای مطالعه در گروه‌های تحت درمان نشان می‌دهد. آنالیز نتایج نشان داد گروه دیابتی کاهش معنی‌داری در سطح سرمی ویتامین D در مقایسه با گروه کنترل داشت ($P=0/0001$). درمان گروه دیابتی با مکمل CoQ10 باعث افزایش چشمگیر سطح سرمی ویتامین D نسبت به گروه دیابتی شد ($P=0/0001$)؛ اما نتوانست به گروه کنترل نزدیک کند ($P=0/003$).

میزان قند خون در رت‌های سالم و دیابتی در شروع مطالعه (۷۲ ساعت پس از تزریق STZ) و پس از گذشت ۱۰ روز درمانی اندازه‌گیری شد. پس از ۷۲ ساعت از القای دیابت (این روز به‌عنوان روز شروع مطالعه در نظر گرفته شد)، میزان قند خون ناشتا در رت‌های دیابتی در مقایسه با رت‌های کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P=0/008$). جدول یک، مقایسه سطح گلوکز سرم را در گروه‌های مختلف در ابتدای مطالعه و بعد از درمان نشان می‌دهد. سطح قند خون در گروه دیابتی تحت درمان با مکمل CoQ10 نسبت به گروه دیابتی به‌طور چشمگیری کاهش پیدا کرد ($P=0/004$). نتایج آزمون t زوجی نشان داد که میزان قند خون گروه کنترل در دو زمان قبل و بعد از مداخله با هم متفاوت نبود (کنترل $P=0/12$)؛ اما میزان قند خون در گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با مکمل CoQ10 در دو زمان قبل و بعد از مداخله با هم تفاوت چشمگیری داشت (دیابتی $P=0/0001$)، (تحت درمان با مکمل CoQ10 $P=0/001$). نتایج ارائه‌شده در جدول ۲، حاصل از آزمون واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی است. در این جدول

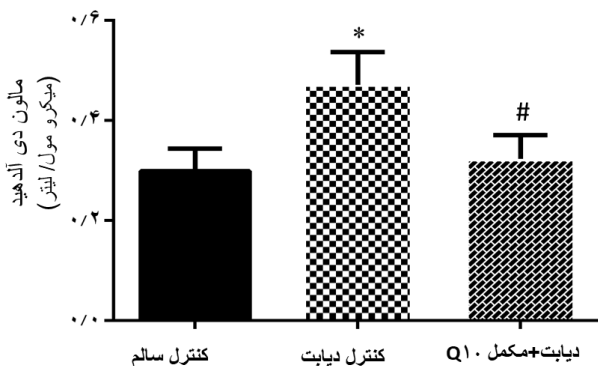
جدول ۲- مقایسه سطح انسولین، ویتامین D و HOMA-IR در گروه‌های مورد مطالعه

| Vit D (ng/dl) | HOMR IR | | Insulin (ng/dl) | | گروه‌های مورد مطالعه |
|----------------------------|--|---|--|---|-------------------------------------|
| | پس از ۱۰ روز (انحراف معیار ± میانگین) | آغاز مطالعه (انحراف معیار ± میانگین) | پس از ۱۰ روز (انحراف معیار ± میانگین) | آغاز مطالعه (انحراف معیار ± میانگین) | |
| ۲۰/۰۷ ± ۲/۴۴ | ۱۹/۴۱ ± ۲/۷۶ | ۱۹/۳۹ ± ۱/۰۹ | ۱۹/۰۲ ± ۲/۰۵ | ۳ ± ۰/۳۳ | کنترل (n=۶) |
| ۸/۶۸ ± ۱/۲۹ ^a | ۱۹/۰۶ ± ۱/۳۴ | ۶۲/۰۵ ± ۳/۷۰ ^a | ۵۸/۱۸ ± ۴/۲۲ ^a | ۱/۶۸ ± ۰/۴۴ ^a | دیابتی (n=۶) |
| ۱۴/۷۲ ± ۱/۱۲ ^{ab} | ۱۹/۱۲ ± ۱/۸۵ | ۵۱/۶۳ ± ۳/۴۸ ^a | ۵۷/۷۴ ± ۲/۴۶ ^a | ۲/۱ ± ۰/۶ ^b | دیابتی + CoQ10 دوز ۲ mg/kg (n=۶) |

a: $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل

b: $P < 0/05$ در مقایسه با گروه دیابتی

در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P=0/001$). درمان با مکمل CoQ10 در رت‌های دیابتی منجر به کاهش معنی‌داری در غلظت MDA نسبت به گروه دیابتی شد ($P=0/003$).

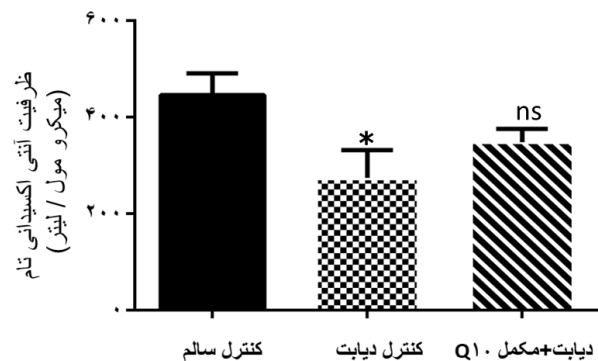


نمودار ۲- نتایج اندازه‌گیری میزان مالون‌دی‌آلدئید در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد رت در هر گروه ۶ سر بود). داده‌ها براساس میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است و سطح معنی‌داری در همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. #: نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل است. # نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی تحت درمان با مکمل COQ10 در مقایسه با گروه دیابتی است.

در نمودار ۳، میانگین و خطای استاندارد گروه‌های تیول، به تفکیک ۳ گروه تحت مطالعه نمایش داده شده است. در این مطالعه میانگین غلظت گروه‌های تیول، بین گروه دیابتی در مقابل گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P=0/001$). درمان با مکمل COQ10 در رت‌های دیابتی منجر به افزایش غلظت گروه‌های تیول در مقایسه با گروه دیابتی شد، اما این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/058$).

تأثیر مکمل CoQ10 بر سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، مالون‌دی‌آلدئید و گروه‌های تیول پروتئین در سرم موش‌های صحرائی مبتلا به دیابت:

در نمودار یک، میانگین و انحراف معیار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (FRAP) به تفکیک ۳ گروه تحت مطالعه نمایش داده شده است. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد گروه دیابتی کاهش معنی‌داری در سطح سرمی FRAP با گروه کنترل داشت ($P=0/01$). درمان با مکمل CoQ10 در رت‌های دیابتی سبب افزایش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی نسبت به گروه دیابتی شد، اما این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/054$).



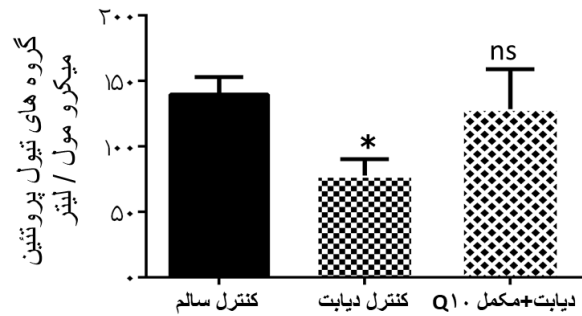
نمودار ۱- میانگین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (FRAP) در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد رت در هر گروه ۶ سر بود). داده‌ها براساس میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است و سطح معنی‌داری در همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. #: نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل است. ns: نشان‌دهنده معنی‌دار نبودن در مقایسه با گروه دیابتی است.

در نمودار ۲، میانگین مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde) به تفکیک ۳ گروه تحت مطالعه نمایش داده شده است. با مقایسه سطح MDA در گروه‌های مورد نظر مشخص شد که گروه دیابتی افزایش معنی‌داری را

بدن لازم باشد.

در شرایط انجام‌شده در این مطالعه، مصرف مکمل COQ10 توانست سطح قند خون ناشتا را کاهش دهد و همچنین سبب افزایش چشمگیر سطح انسولین سرم گردد. مطالعات گسترده‌ای از دیگر محققان در سایر آزمایشگاه‌ها نیز نتایج مشابهی گزارش داده‌اند؛ به‌عنوان مثال، احمدوند و همکاران، نشان دادند که مصرف مکمل CoQ10 باعث کاهش سطح گلوکز خون و افزایش انسولین می‌گردد (۱۶). نتایج برخی مطالعات مغایر با نتایج این مطالعه بود؛ برای مثال، در مطالعه‌ای گزارش شد مصرف مکمل CoQ10 تأثیری بر سطح گلوکز خون نداشته است (۱۷). با توجه به این نتایج، مطالعات بیشتری برای تأیید نقش مکمل CoQ10 در کاهش قند خون باید انجام شود.

CoQ10 ترکیبی است که در سلول‌های بتای پانکراس و همچنین کبد وجود دارد. عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، متابولیسم گلوکز و اسیدهای چرب در کبد، در حالت کمبود CoQ10، تحت تأثیر قرار می‌گیرد و یکی از نتایج حاصل از این اختلال، نقص در عملکرد انسولین، متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین است (۱۸). بنابراین درمان با مکمل CoQ10 می‌تواند از سلول‌های بتای پانکراس، کبدی و آندوتلیالی در مقابل رادیکال‌های آزاد اکسیژنی و سمیت حاصل از گلوکز محافظت کند. به‌طور کلی، نتیجه عملکرد این کوآنزیم باعث بهبود عملکرد انسولین، متابولیسم سلولی و کاهش سطح گلوکز می‌شود. روش‌های ارزیابی حساسیت و ترشح انسولین در مطالعات اپیدمیولوژیک، بسیار دشوار و گران است. مدل (HOMA-IR) مهمترین شاخص برای ارزیابی مقاومت به انسولین است (۱۳). در این مطالعه، مقایسه بین گروه‌های مختلف نشان داد که میانگین سطح HOMA-IR در گروه دیابتی بالاترین است که نشان‌دهنده مقاومت به انسولین بالاتر در گروه دیابتی است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف مکمل CoQ10 در رت‌های مبتلا به دیابت با دوز ۲ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۱۰ روز، سبب کاهش میانگین



نمودار ۳- میانگین غلظت گروه‌های تیول (SH) در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد رت در هر گروه ۶ سر بود). داده‌ها براساس میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است و سطح معنی‌داری در همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. * نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل است. ns: نشان‌دهنده معنی‌دار نبودن در مقایسه با گروه دیابتی است.

بحث

در مطالعه حاضر، درمان رت‌های دیابتی با مکمل CoQ10 به‌مدت ۱۰ روز با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نتوانست تغییر قابل توجهی در وزن رت‌های دیابتی نسبت به گروه دیابتی ایجاد کند. این موضوع نشان می‌دهد که اثرات مفید مشاهده‌شده از درمان مکمل CoQ10 در مطالعه حاضر می‌تواند مستقل از اثرات آن بر وزن بدن باشد. مشابه نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه Modi و همکاران درمان رت‌های دیابتی با مکمل CoQ10 با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۴ هفته، هیچ تأثیری بر وزن بدن رت‌های دیابتی نداشته است (۱۴)؛ این در حالی است که مطالعات دیگر اثرات مثبت این کوآنزیم را بر روی تغییرات وزن نشان داده‌اند. به‌عنوان مثال، در مطالعه‌ای که توسط شهریار و همکاران انجام شد مشخص گردید که مصرف مکمل CoQ10 با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۳۰ روز، سبب افزایش وزن بدن رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه دیابتی شده است (۱۵). با توجه به مغایرت نتایج، به‌نظر می‌رسد مطالعات بیشتری برای بررسی نقش مکمل COQ10 بر بهبود وزن

الکترون در همه غشاهای سلولی است. این کوآنزیم می‌تواند سبب کاهش رادیکال‌های آزاد شود. این اثر مکمل CoQ10 از طریق واکنش با رادیکال‌های اکسیژن یا لیپید و همچنین احیای مستقیم توکوفرول و آسکوربات است که در حقیقت سبب کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش سطح FRAP می‌شود. نتایج متفاوت به‌دست آمده از تأثیر مکمل CoQ10 بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم در دیابت می‌تواند ناشی از ویژگی‌های مختلف مطالعات شامل تفاوت در طراحی مطالعاتی، حجم کل نمونه، دوز و طول مدت مصرف مکمل CoQ10 باشد. در شرایط این مطالعه، درمان با این مکمل توانست تا حدود قابل توجهی وضعیت آنتی‌اکسیدانی تام را در رت‌های دیابتی متعادل کند.

مالون‌دی‌آلدهید:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف روزانه ۲ میلی‌گرم مکمل CoQ10 به‌مدت ۱۰ روز در رت‌های مبتلا به دیابت سبب کاهش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدهید سرم در گروه تحت درمان نسبت به گروه دیابتی می‌شود؛ بنابراین درمان با مکمل CoQ10 می‌تواند سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی شود. مشابه نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه Hussein و همکاران مشخص شد که دوز ۱۰ میلی‌گرم روزانه مکمل CoQ10 به‌مدت ۸ هفته در رت‌های دیابتی دریافت‌کننده دارو سبب کاهش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدهید در بافت مغز شده است (۲۲). بیشتر مطالعات انجام‌شده دلیل ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی مکمل CoQ10 را به‌خاطر ساختار حلقه فنول در این ترکیب می‌دانند. گفته شده است که CoQ10 به‌طور مستقیم به‌عنوان آنتی‌اکسیدان زنجیرشکن و پراکسیداسیون لیپید عمل می‌کند و با رادیکال‌های آزاد اکسیژن برای پیشگیری از پراکسیداسیون لیپید غشاهای ساختارهای لیپیدی دیگر واکنش می‌دهند. به‌طور کلی CoQ10 از طریق جمع‌آوری مستقیم گونه‌های فعال اکسیژن به‌عنوان آنتی‌اکسیدان در غشاهای لیپیدی عمل می‌کند (۲۳).

سطح HOMA-IR در گروه تحت درمان نسبت به گروه دیابتی می‌شود، با این حال این کاهش معنادار نبود.

در این مطالعه سطح ویتامین D در رت‌های دیابتی از گروه سالم کمتر بود. مشابه نتایج ما، نتایج مطالعه دیگری نشان داد که سطح ویتامین D در رت‌های دیابتی به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۱۹). بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، درمان رت‌های مبتلا به دیابت با مکمل CoQ10 با دوز ۲ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۱۰ روز، سبب افزایش چشمگیر سطح ویتامین D می‌گردد. مکانیسم توجیه‌کننده‌ای در مورد نحوه افزایش سطح ویتامین D به‌وسیله مکمل COQ10 شناخته نشده است.

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف روزانه مکمل CoQ10 با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۱۰ روز، در رت‌های مبتلا به دیابت باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم در گروه دیابتی تحت درمان با مکمل CoQ10 نسبت به گروه دیابتی می‌شود، با این حال این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. مشابه بسیاری از مطالعات، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در رت‌های دیابتی به‌صورت چشمگیری پایین‌تر از گروه کنترل بود. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های مختلف در مطالعات، افزایش سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام را سبب شده که در این مطالعه تا حدودی این افزایش مشاهده شده است. در خصوص نحوه تأثیر مکمل CoQ10 بر روی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم اطلاعات کمی وجود دارد. نتایج مطالعه‌ای نشان داد که مصرف مکمل CoQ10 در دوزهای مختلف در موش‌های دیابتی و همچنین بیماران دیابتی تأثیری بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم نداشته است (۲۰). در مقابل در مطالعه Motawi و همکاران مصرف مکمل CoQ10 در موش‌های دیابتی با دوز ۱۰ میلی‌گرم روزانه به‌مدت دو هفته، سبب افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام شده است (۲۱). مکمل CoQ10 یک آنتی‌اکسیدان قوی و یکی از اجزای مهم زنجیره انتقال

گروه‌های تیول پلاسما:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل CoQ10 در رت‌های مبتلا به دیابت با دوز ۲ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۰ روز، سبب افزایش غلظت گروه‌های تیول در سرم گروه تحت درمان نسبت به گروه دیابتی می‌شود، با این حال این افزایش معنی‌دار نبود. بنابراین درمان با مکمل CoQ10 در این دوز نتوانست سطح گروه‌های تیول را به‌طور معنی‌داری در رت‌های دیابتی افزایش دهد. مشابه مطالعه ما، در مطالعه Abd el-gawad و همکاران مشخص شد که مصرف مکمل CoQ10 با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در موش‌های اندوتوکسمی (تحت تزریق LPS)، تأثیری بر افزایش غلظت گروه‌های تیول نداشت (۲۴).

گروه‌های تیول یکی از نشانگرهای آسیب رادیکال‌های آزاد می‌باشند. این عوامل به آسیب اکسیداتیو حساس بوده و در نتیجه این آسیب‌ها، اکسید شده و تشکیل پیوندهای دی‌سولفید می‌دهد و بنابراین میزان آن کاهش می‌یابد. مکمل CoQ10 از طریق خاصیت احیاکنندگی که دارد به‌طور مستقیم با پروتئین‌های پلاسما وارد واکنش شده و باعث احیای گروه‌های دی‌سولفید می‌شود و در نتیجه میزان گروه‌های آزاد تیول را افزایش می‌دهد (۲۵).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد مصرف روزانه ۲ میلی‌گرم مکمل CoQ10 به مدت ۱۰ روز میزان قند خون را به‌طور قابل توجهی در موش‌های دیابتی کاهش می‌دهد. همچنین این مکمل از طریق کاهش سطح مالون‌دی‌آلدئید و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، باعث کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود مقاومت به انسولین در دیابت می‌شود. بر اساس نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌رسد پتانسیل درمانی CoQ10 برای کاهش عوارض دیابت به‌طور عمده از طریق بهبود شرایط استرس اکسیداتیو ناشی از غلظت بالای گلوکز باشد که برای مطالعات دیگر می‌تواند مد نظر قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب با کد ۴۸۷۸ می‌باشد که هزینه آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تأمین شده است.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع:

- 1- Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2018; 262: 66-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.099.
- 2- Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016; 24(5): 547-53. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013
- 3- Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015; 5(1): 194-222. doi: 10.3390/biom5010194.
- 4- Arumugam G, Manjula P, Paari N. A review: Anti diabetic medicinal plants used for diabetes mellitus. *Journal of Acute Disease.* 2013;2(3):196-200. doi: 10.1016/S2221-6189(13)60126-2
- 5- Moradi M, Haghghatdoost F, Feizi A, Larijani B, Azadbakht L. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Diabetes Biomarkers: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Arch Iran Med.* 2016; 19(8): 588-96.
- 6- Moazen M, Mazloom Z, Ahmadi A, Dabbaghmanesh MH, Roosta S. Effect of coenzyme Q10 on glycaemic control, oxidative stress and adiponectin in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65(4): 404-8.

- 7- Shargorodsky M, Debby O, Matas Z, Zimlichman R. Effect of long-term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factors and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutr Metab (Lond)*. 2010; 7: 55. doi: 10.1186/1743-7075-7-55.
- 8- Modi KP, Vishwakarma SL, Goyal RK, Bhatt PA. Beneficial Effects of Coenzyme Q10 in Streptozotocin-Induced Iran J Pharmacol Ther. 2006; 5(1):61-5.
- 9- Salehi H, Shirevi A. Effect of Alcohol Extract of Curcumin on Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat. *J Neyshabur Univ Med Sci*. 2016; 4(3): 1-9. [Persian]
- 10- Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta*. 1978; 90(1): 37-43. doi: 10.1016/0009-8981(78)90081-5
- 11- Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol*. 1994; 233: 380-5.
- 12- Samimi F, Baazm M, Eftekhar E, Jalali Mashayekh F. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Total Oxidant/Antioxidant Status in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *J Arak Uni Med Sc*. 2019; 22(4): 28-39. doi: 10.32598/JAMS.22.4.30
- 13- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2001; 24(2): 362-5. doi: 10.2337/diacare.24.2.362
- 14- Modi KP, Vishwakarma SL, Goyal RK, Bhatt PA. Beneficial effects of coenzyme Q10 in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*. 2006;5(1):61.
- 15- Shahriary A, Khakzadihe M, Panahi Y. Appraisalment function of Coenzyme Q10 on body weight changes blood serum biochemical parameters in resembling type 2 diabetic male rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017; 7(01): 114-9. DOI: 10.7324/JAPS.2017.70115
- 16- Ahmadvand H. Effects of coenzyme Q10 on hemoglobin A1C, serum urea and creatinine in alloxan-induced type 1 diabetic rats. *IJPT*. 2012; 11(2): 64-7.
- 17- Sena CM, Nunes E, Gomes A, Santos MS, Proença T, Martins MI, Seiça RM. Supplementation of coenzyme Q10 and α -tocopherol lowers glycosylated hemoglobin level and lipid peroxidation in pancreas of diabetic rats. *Nutr Res*. 2008; 28(2): 113-21. doi: 10.1016/j.nutres.2007.12.005
- 18- Semple RK. EJE PRIZE 2015: how does insulin resistance arise, and how does it cause disease? human genetic lessons. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(5): R209-23. doi: 10.1530/EJE-15-1131.
- 19- Anyakudo MMC, Adebukola A. Effects of Calcium and Vitamin D-Fortified Diet on Glycemic Profile, Biochemical Parameters and Selected Haemostatic and Haematological Indices in Diabetic Rats. *Curr Res Nutr Food Sci*. 2015; 3(1): 12-9. doi: 10.12944/CRNFSJ.3.1.02
- 20- Rostami AR, Jafari A. Effect of Short-term Coenzyme Q10 Supplementation on Oxidative Stress Index and Total Antioxidant Capacity of Serum in Inactive Men. *Med J Tabriz Univ Med Sci*. 2012; 34(3): 46-51. [Persian]
- 21- Motawi TK, Darwish HA, Hamed MA, El-Rigal NS, Naser AF. Coenzyme Q10 and niacin mitigate streptozotocin-induced diabetic encephalopathy in a rat model. *Metabolic brain disease*. 2017; 32(5): 1519-27.
- 22- Hussein JI, El-Matty D, El-Khayat ZA, ABDEL-LATIF YA. Brain neurotransmitters in diabetic rats treated with CO enzyme Q10. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4:554-6.
- 23- Malm C, Svensson M, Sjöberg B, Ekblom B, Sjödin B. Supplementation with ubiquinone-10 causes cellular damage during intense exercise. *Acta Physiol Scand*. 1996 ;157(4): 511-2. doi: 10.1046/j.1365-201X.1996.534286000.x
- 24- Abd el-gawad HM, Khalifa AE. Quercetin, coenzyme Q10, and L-canavanine as protective agents against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced shock in rat brain. *Pharmacological research*. 2001 Mar 1;43(3):257-63.
- 25- Tian G, Sawashita J, Kubo H, Nishio SY, Hashimoto S, Suzuki N, et al. Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20(16): 2606-20. doi: 10.1089/ars.2013.5406.