

## Original Article

# The Octopine Effects on Serum Blood Glucose Level and Oxidative Stress Indices in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Rasoul Sharifi<sup>1\*</sup>, Samira Sharifi<sup>2</sup>, Nazila Amini<sup>3</sup>, Mohammadreza Asgharzadeh<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ph.D in Biochemistry, Department of Biology, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

<sup>2</sup>Master of Science (MSc) in Nursing, Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Ph.D. in Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Ph.D in Molecular Genetic, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

\*Corresponding author; E-mail: rasoulsharifi.sci@gmail.com

Received: 27 May 2018 Accepted: 24 June 2018 First Published online: 26 Feb 2020  
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 April- May; 42(1):65-72

## Abstract

**Background:** Diabetes mellitus, a metabolic disorder caused by a defect in the secretion or function of insulin. Arginine is an amino acid that is lower in these patients. Octopine is an arginine derivative. Therefore, the present study evaluated the effect of opine on glucose and stress oxidative indices in streptozotocin-induced diabetic rats.

**Methods:** In this study, 16 male mice were divided into two groups including diabetic and non-diabetic controls and 16 male mice in two experimental groups. The first experimental group received opine treatment at 50 mg and second experimental group received opine treatment at 100 mg of opine for 3 weeks. Diabetes was induced in diabetic rats through intraperitoneal injection of 60 mg/kg of Streptozotocin. Blood samples were enrolled from mice in fasting status and the level of malondialdehyde (MDA) was measured by thiobarbituric acid method, glucose levels using Pars-Azmoon Company Kit, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) activity using Randox (England) kits.

**Results:** The opine consumption had no significant effect on serum glucose and MDA, while 50 mg opine treatment significantly increased the activity of SOD and GPX enzymes in comparison with diabetic rats.

**Conclusion:** The consumption of octopine had no improving effect on blood glucose levels but it improved antioxidant status in diabetic rats.

**Keyword:** Diabetes, Opine, Glucose, Oxidative Stress Indices, Streptozotocin, Rat

**How to cite this article:** Sharifi R, Sharifi S, Amini N, Asgharzadeh M R. [The Octopine Effects on Serum Blood Glucose Level and Oxidative Stress Indices in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 April- May; 42(1):65-72. Persian.

## مقاله پژوهشی

## تأثیر اکتوپاین بر سطح گلوکز و شاخص های استرس اکسیداتیو سرم در رت های نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

رسول شریفی\*<sup>۱</sup>، سمیرا شریفی<sup>۲</sup>، نازیلا امینی<sup>۳</sup>، محمدرضا اصغرزاده<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> گروه زیست شناسی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران  
<sup>۲</sup> کارشناسی ارشد پرستاری، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> دکتری تخصصی بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران  
 \* نویسنده مسوول: ایمیل: rasoulsharifi.sci@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۷/۳/۶ پذیرش: ۱۳۹۷/۴/۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۱۲/۷  
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۹؛ ۴۲(۱): ۶۵-۷۲

## چکیده

**زمینه:** دیابت، ناهنجاری متابولیکی ناشی از نقص در ترشح یا عملکرد انسولین می باشد. آرژنین یک اسید آمینه است که در این بیماران با کاهش میزان مواجه است و اکتوپاین یکی از مشتقات آرژنین می باشد. مطالعه حاضر به تأثیر اوپاین ها بر گلوکز و شاخص های استرس اکسیداتیو سرم در رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می پردازد.

**روش کار:** در این مطالعه ۱۶ سر موش نر به دو گروه شاهد دیابتی و غیر دیابتی و ۱۶ سر موش نر به دو گروه تیمار تقسیم شدند. گروه اول، تیمار اوپاین به میزان ۵۰ میلی گرم و گروه دوم، تیمار اوپاین به میزان ۱۰۰ میلی گرم اوپاین به مدت ۳ هفته دریافت کردند. برای ایجاد دیابت از داروی استرپتوزوتوسین ۶۰ mg/kg بصورت IP استفاده شد. در حالت ناشتا از موش ها خونگیری انجام شد و میزان مالون دی آلدئید (MDA) به روش تیوباریتوریک اسید، میزان گلوکز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون، میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) با استفاده از کیت های شرکت راندوکس (انگلستان) اندازه گیری شدند. داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و روش tukey آنالیز شدند ( $p < 0.05$ ).

**یافته:** نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف اوپاین تأثیر معناداری بر کاهش گلوکز و مالون دی آلدئید سرم نداشت در حالی که دوز ۵۰ میلی گرم اوپاین باعث افزایش معنادار فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز در مقایسه با موش های دیابتی بدن درمان، گردید. نتیجه گیری: مصرف اکتوپاین تأثیر بهتری بر کنترل میزان قند خون نداشت اما ولی منجر به بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی سرم در موش های دیابتی شده گردید.

کلید واژه ها: اکتوپاین، دیابت، گلوکز، شاخص های استرس اکسیداتیو، استرپتوزوتوسین، رت

نحوه استناد به این مقاله: شریفی ر، شریفی س، امینی ن، اصغرزاده م ر. تأثیر اکتوپاین بر سطح گلوکز و شاخص های استرس اکسیداتیو سرم در رت های نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۱): ۶۵-۷۲

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

ایترلوکین IL-6 (۱۳)، افزایش تولید و حساسیت به انسولین، کاهش فشار خون و هموسیستئین سرم (۱۲)، افزایش توده بدون چربی و آدیپونکتین، اندوتلین و کاهش نسبت لپتین به آدیپونکتین (۱۴)، از جمله سازو کارهای عمل پیشنهاد شده برای آرژنین است. نشان داده شده است که مکمل یاری با ال-آرژنین در افراد مبتلا به دیابت می تواند مفید باشد (۱۴). یکی از مشتقات آرژنین اکتوپاین است، این دی پپتید از دو اسید آمینه آلانین و آرژنین ساخته شده است (۱۵) و متعلق به خانواده اوپاین ها می باشد که در محل گال با آلودگی گیاه به باکتری آگروباکتریوم تومی فاسینس (*Agrobacterium tumefaciens*) و با انتقال DNA این باکتری (T-DNA) به گیاه تولید می شود. تمامی اوپاین ها مشتق آرژنین نبوده و علاوه بر دو لپه ای ها در موجودات آبی مثل هشت پا نیز یافت می شوند (۱۶). با توجه به جستجویی که در این زمینه انجام شده، در مورد اثرات بالینی و ضد دیابتی اوپاین ها تاکنون گزارشی ارائه نشده است. بنابراین مطالعه حاضر به بررسی اثر مکمل یاری یکی از مشتقات آرژنین یعنی اکتوپاین بر سطح گلوکز و نیز وضعیت آنتی اکسیدانی سرم در رت های نر می پردازد.

## روش کار

پژوهش حاضر به صورت یک مطالعه تجربی در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز انجام شد. در این مطالعه تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۲۷۰-۲۵۰ میلی گرم به صورت تصادفی انتخاب و به چهار گروه تقسیم شدند. با توجه احتمال تلفات در گروه دیابت، تعداد آنها بیشتر انتخاب شد. حیوانات در ۴ گروه به شرح زیر قرار گرفتند: ۱- گروه کنترل: حیوانات سالم دست نخورده که هیچ گونه تیماری دریافت نکردند (۸ سر) ۲- گروه دیابتی: حیواناتی که با تزریق داروی استرپتوزوتوسین دیابتی شدند و هیچ گونه تیماری دریافت نکردند (۱۰ سر) ۳- گروه تیمار: حیواناتی که پس از ایجاد دیابت به مدت ۲۱ روز محلول اکتوپاین (تهیه شده در آب دیونیزه) یک بار در روز (خریداری شده از شرکت سیگما) به میزان ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۸ سر). ۴- گروه تیمار: حیوانات دیابتی دریافت کننده اکتوپاین، یک بار در روز به میزان ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۱ روز (۸ سر) (۱۷). جهت ایجاد دیابت از داروی استرپتوزوتوسین به میزان ۶۰ mg/kg که در بافر سیترات سدیم (pH ۴/۶ و M= ۰/۰۱) و بصورت تک دوز و داخل صفاقی بعد از ۱۲ ساعت پرهیز غذایی استفاده شد. حیواناتی که قند خون آنها بالاتر از ۲۰۰ mg/dl بود به عنوان مدل دیابت در نظر گرفته شدند. در ابتدا وزن تمامی حیوانات اندازه گیری شده و دو گروه تیمار محلول اکتوپاین بصورت گاوآژ معدی دریافت کرده و حیوانات گروه های کنترل و دیابتی، سرم

دیابت شیرین یک اختلال درون ریز است که به دلیل نقص در ترشح انسولین از سلول های بتای جزایر پانکراس (دیابت شیرین نوع ۱) یا ایجاد مقاومت به انسولین در بافت ها (دیابت شیرین نوع ۲) رخ می دهد (۱). در این بیماری نقص هموستاز گلوکز، تغییر متابولیسم لیپید و خطر بالای آترواسکلروز، بیماری کرونری قلب، بیماری کلیوی و آسیب اعصاب و نایبایی شناخته شده است (۲). هر ساله تعداد بیماران دیابتی در سراسر جهان رو به افزایش بوده و یک بیماری مزمن است که هیپرگلیسمی در آن منجر به استرس اکسیداتیو می گردد (۳). با توجه به وجود استرس اکسیداتیو و اثر آن بر تسریع عوارض دیابت، مطالعات گسترده ای جهت بررسی نحوه کاهش اکسیدان های بدن، افزایش و استفاده بهینه از آنتی اکسیدان های سنتتیک و غیر سنتتیک صورت گرفته است (۴). عوامل مختلفی در بدن به عنوان آنتی اکسیدان شناخته شده اند که از جمله می توان به آنزیم های آنتی اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز اشاره کرد (۵). در بیماران دیابتی فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز تغییر پیدا می کند، همچنین پراکسیداسیون لیپیدی و شاخص آن یعنی مالون دی آلدئید (MDA) در این بیماران بیشتر است (۶). آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز متعلق به خانواده سلنوپروتئین ها بوده و با کاتالیز تبدیل مجموعه هیدروپراکسیدها، با بکارگیری گلوکاتایون بعنوان سوبسترای احیاء کننده، عمل تدافعی خود را انجام می دهد (۷). آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) که دارای ایزوآنزیم های مختلفی است، توانایی از بین بردن رادیکال های سوپراکسید را دارند (۵). مشخص شده است که سطوح اسیدهای آمینه خون در بیماران دیابتی دچار نوسان است یکی از این اسیدهای آمینه ال-آرژنین است (۸). ال-آرژنین مدتی است که به عنوان یکی از پیش سازهای مهم اکسید نیتریک (NO) در بیماران دیابتی اهمیت پیدا کرده است (۹). اسیدهای آمینه متعدد به ویژه آرژنین، گلوتامین، لوسین و فنیل آلانین مستقیماً ترشح انسولین را از سلول های بتای پانکراس تحریک می کنند، در حالی که نقش سایر اسیدهای آمینه در این رابطه کمتر است (۱۰). به علاوه آرژنین با بهبود حساسیت به انسولین نیز مرتبط است و خلاصه مطالعات انسانی و کشت سلول ها خواص مفید مکمل ال-آرژنین شامل بهبود عملکرد ایمنی، تولید مثل، قلب و عروق، ریوی، کبدی، کلیوی، گوارشی، افزایش توده بدون چربی بدن، کاهش فشار خون، بهبودی زخم ها، افزایش حساسیت به انسولین، خواص ضد التهاب، ضد آترواسکلروز و ضد سرطان را نشان می دهند (۱۰). همچنین آرژنین می تواند به عنوان یکی از درمان های جدید و موثر بر چاقی، دیابت و سندرم متابولیک مطرح شود (۱۱). افزایش تولید نیتریک اکسید به عنوان گشاد کننده عروق و آنتی اکسیدان، کاهش التهاب از طریق کاهش تولید عوامل چسبندگی درون سلولی (۱۲) و

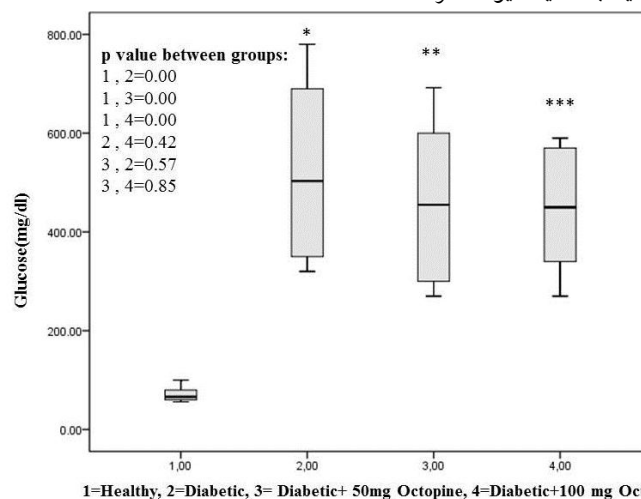
فیزیولوژی از طریق گاوژ دریافت کردند. در پایان زمان تیمار دهی نیز مجدداً وزن و گلوکز خون، MDA و فعالیت آنزیم‌های SOD و GPX در حیوانات اندازه‌گیری شد. در تمامی گروه‌ها موش‌ها پس از آخرین تزریق وزن و پس از بیهوشی نمونه خون از قلب حیوانات گرفته شده و سپس سرم نمونه‌ها پس از انعقاد و سانتریفوژ تهیه شده و در فریز -۸۰ قرار گرفت. از سرم حاصل برای اندازه‌گیری سطح گلوکز، توسط کیت شرکت پارس آزمون استفاده شد که یک روش کلریمتریک است. اندازه‌گیری فعالیت SOD با استفاده از کیت دستی SOD (MANUAL/ RX SOD MONZA -RANSOD - SD 125, RANDOX Laboratories Ltd. Co. Antrim, UK) انجام شد. در این روش از گزانتین و گزانتین اکسیداز برای تولید رادیکال‌های سوپراکسید استفاده می‌شود که با فنیل تیازولیوم کلراید واکنش داده و کمپلکس قرمز رنگ فورمازون را تشکیل می‌دهند که با خوانش جذب در طول موج ۵۰۵ غلظت آن قابل اندازه‌گیری است و آنزیم سوپراکسید دیسموتاز با تبدیل رادیکال‌های سوپراکسید به  $H_2O_2$  و اکسیژن مولکولی مانع ایجاد فورمازون می‌شود. فعالیت این آنزیم از طریق مهار واکنش فوق و اندازه‌گیری جذب نوری کمپلکس فورمازون در طول موج ۵۰۵ نانومتر اندازه‌گیری شد (۱۸). برای تعیین فعالیت آنزیم از کیت RANDOX GPX, Ransel kit (Laboratories Ltd. Co. Antrim UK) بود که اساس آن یک روش اسپکتروفتومتری با اشعه UV می‌باشد. میزان فعالیت GPX به صورت واحدهای قراردادی در میلی‌گرم پروتئین عنوان می‌شود. آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز واکنش اکسیداسیون گلوتاتیون (GSH) را توسط کومن هیدروپراکسید (Cumene Hydroperoxide) کاتالیز می‌نماید. در حضور آنزیم گلوتاتیون ردوکاز و NADPH، گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) مجدداً به گلوتاتیون احیاء تبدیل می‌شود که این احیاء با اکسیداسیون همزمان

به NADPH<sup>+</sup> NADP<sup>+</sup> همراه است. در این واکنش کاهش جذب نوری در طول موج ۳۴۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود (۱۹). روش اندازه‌گیری MDA سرم بر پایه واکنش با تیوباربتوریک اسید (TBA) توسط اسپکتروفتومتر JENWAY 6505 صورت گرفت، مولکول‌های MDA در شرایط اسیدی و دمای بالا با TBA واکنش داده و مجموعه (MDA-TBA) با رنگ ارغوانی تشکیل می‌دهد که شدت رنگ در طول موج ۵۳۲ نانومتر قابل اندازه‌گیری است (۲۰). آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت. برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه tukey و تست تی زوج استفاده شد. لازم به ذکر است که تمامی داده‌ها بصورت M±SD بوده و p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

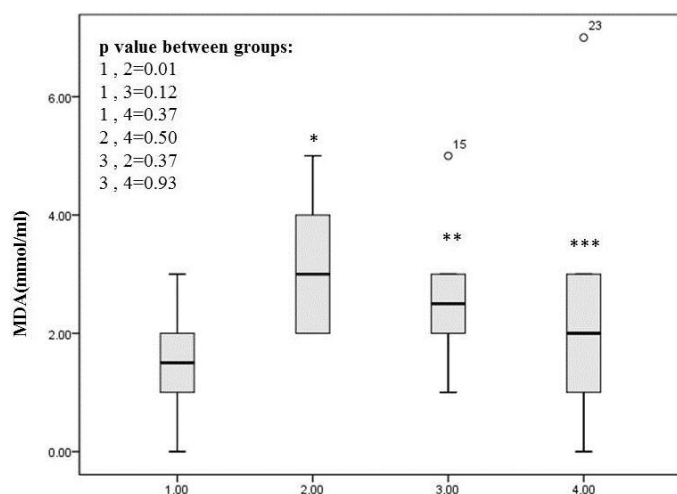
### یافته‌ها

همانگونه که نمودار ۱ نشان می‌دهد با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مشخص گردید که مصرف اوپاین در مقایسه با موش‌های دیابتی شده بدون درمان، باعث کاهش غیرمعنادار گلوکز خون می‌شود. با استفاده از آزمون T-Test و مقایسه میانگین بین گروه‌ها مشخص گردید که هر دو غلظت اکتوپاین تاثیر معناداری بر کاهش سطح گلوکز سرم نداشت.

همانگونه که نمودار ۲ نشان می‌دهد با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مشخص گردید که مصرف اکتوپاین در مقایسه با موش‌های دیابتی شده بدون درمان، باعث کاهش غیر معنادار مالون دی آلدئید خون می‌شود. با استفاده از آزمون T-Test و مقایسه میانگین بین گروه‌ها نیز مشخص گردید که با افزایش میزان اکتوپاین تغییر معناداری بر سطح MDA مشاهده نگردید.

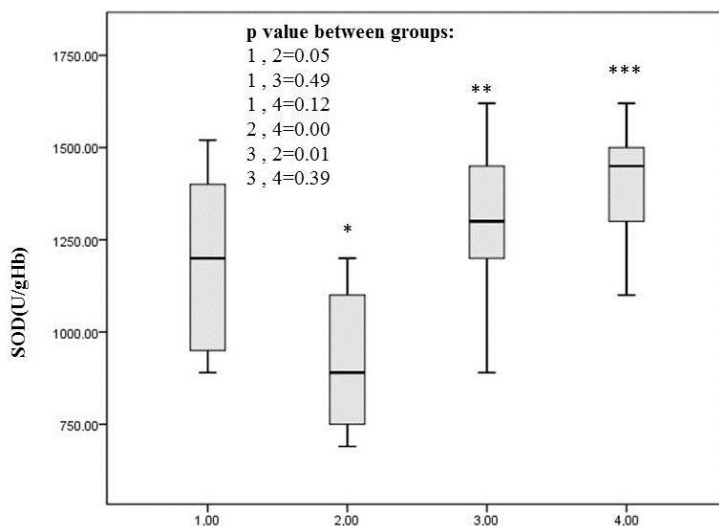


نمودار ۱. مقایسه میانگین گلوکز در گروه‌های مربوطه (p=۰/۰۰۱). \* تفاوت معناداری با گروه سالم (p=۰۰۰) \*\* تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده (p=۰/۰۵۷) \*\*\* تفاوت معناداری با گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی‌گرم اکتوپاین (p=۰/۸۵).



1=Healthy, 2=Diabetic, 3= Diabetic+ 50mg Octopine, 4=Diabetic+100 mg Octopine

نمودار ۲. نمودار مقایسه میانگین MDA در گروه های مورد مطالعه ( $p=0/33$ ). \* تفاوت معناداری با گروه سالم ( $p=0/01$ ) \*\* تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده ( $p=0/37$ ) \*\*\* تفاوت معناداری با گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم اکتوپاین ( $p=0/93$ ).

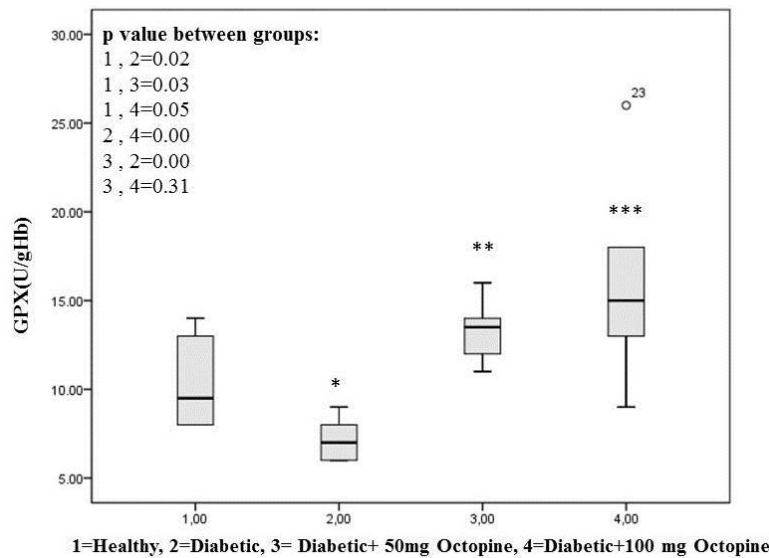


1=Healthy, 2=Diabetic, 3= Diabetic+ 50mg Octopine, 4=Diabetic+100 mg Octopine

نمودار ۳. نمودار مقایسه میانگین فعالیت آنزیم SOD در گروه های مربوطه ( $p=0/007$ ). \* تفاوت معناداری با گروه سالم ( $p=0/05$ ) \*\* تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده ( $p=0/01$ ) \*\*\* تفاوت معناداری با گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم اکتوپاین ( $p=0/39$ ).

همانگونه که نمودار ۴ نشان می دهد با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مشخص گردید که مصرف اکتوپاین در مقایسه با موش های دیابتی شده بدون درمان، باعث افزایش معنادار فعالیت GPX خون می شود. با استفاده از آزمون T-Test و مقایسه میانگین بین گروه ها نیز مشخص گردید که با افزایش میزان اکتوپاین تغییر معناداری بر سطح GPX مشاهده نگردید.

همانگونه که نمودار ۳ نشان می دهد با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مشخص گردید که مصرف اکتوپاین در مقایسه با موش های دیابتی شده بدون درمان، باعث افزایش معنادار فعالیت SOD خون می شود. با استفاده از آزمون T-Test و مقایسه میانگین بین گروه ها نیز مشخص گردید که با افزایش میزان اکتوپاین تغییر معناداری بر سطح SOD مشاهده نگردید.



نمودار ۳-۴. نمودار مقایسه میانگین فعالیت GPX در گروه‌های مربوطه ( $p=0/001$ ). \* تفاوت معناداری با گروه سالم ( $p=0/02$ )\*\*\* تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده نمودار ۳-۴. نمودار مقایسه میانگین فعالیت GPX در گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم اکتوپاین ( $p=0/31$ ).

## بحث

نشان داده‌اند که مکمل یاری با ال-آرژنین به میزان قابل توجهی استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۲۷). ال-آرژنین موجب کنترل استرس اکسیداتیو در کبد، کاهش سطوح گلوکز و کلسترول سرم در دیابت می‌شود که به احتمال زیاد به طور مستقیم یا غیر مستقیم، به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی وابسته به نیتریک اکساید اشاره دارد، به گونه‌ای که با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، موجب بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در افراد دیابتی می‌گردد (۶). Fazelian و همکاران نیز نشان دادند که در بیماران مبتلا به پیش دیابت، مکمل یاری با ۳ گرم ال-آرژنین در روز به مدت ۸ هفته، سبب افزایش سطح TAC سرم می‌شود (۲۷). Jabecka و همکاران نشان دادند که مکمل یاری با ۲ گرم ال-آرژنین در روز به مدت ۴ هفته سبب افزایش قابل توجهی در سطح TAC در بیماران مبتلا به آترواسکروز می‌شود (۲۸). در این مطالعه افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در دو گروه تیمار نسبت به گروه‌های شاهد سالم و کنترل دیابتی مشاهده شد و این تغییر فعالیت SOD در گروه تیمار ۱ (آرژنین ۵۰) نسبت به گروه دیابتی بدون تیمار معنی‌دار بود (نمودار ۳-۳). فاضلیان و همکاران، نشان دادند که مکمل یاری با ۳ گرم ال-آرژنین در روز به مدت ۸ هفته، سبب افزایش غیر معنی‌دار فعالیت SOD در بیماران مبتلا به پیش دیابت شد (۲۱). در مطالعه دیگری، مکمل یاری با ال-آرژنین (روزانه ۳ گرم) به مدت ۱۵ روز در بیماران ایسکمیک قلبی، سبب افزایش فعالیت SOD شد که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (۲۹). در مطالعه Liu و همکاران نیز مکمل یاری با ال-آرژنین (۲ درصد از رژیم غذایی) بر استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش در رت‌ها سبب تغییر معنی‌داری در سطح SOD نشد (۳۰). از سویی دیگر Lucotti

در دیابت نوع ۲، استرس اکسیداتیو موجب کاهش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش میزان اکسیداسیون پروتئین‌ها، پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش سطوح نیتریک اکساید (NO) پلاسما می‌گردد (۲۱). هیپرگلیسمی سبب اتواکسیداسیون گلوکز، گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی و اختلال عملکرد منوسیتی می‌گردد که منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در افراد دیابتی می‌شود، این حالت با کاهش سطوح آنتی‌اکسیدانی، تشدید یافته و باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو می‌شود (۲۲). اکتوپاین از مشتقات آرژنین است و یک دی‌پپتید می‌باشند که یکی از اسیدهای آمینه سازنده آن آرژنین می‌باشد (۲۳). بنابراین گمان می‌رود اثرات مفید آنها در بهبود استرس اکسیداتیو و علائم دیابت به آرژنین مربوط باشد. آرژنین پیش ساز نیتریک اکساید، عامل محافظت کننده در برابر آسیب گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) عمل می‌کند و این امر ممکن است به علت تداخل شیمیایی ال-آرژنین با آنیون سوپر اکسید ( $O_2^-$ ) باشد (۲۴). Siani و همکاران، کاهش قند خون ناشتا پس از مصرف آرژنین گزارش کردند (۲۵) که با نتایج حاصل از این مطالعه همخوانی نداشت (نمودار ۱). همچنین به طور مشابه Lucotti و همکاران کاهش معنی‌دار قند خون را پس از مصرف طولانی مدت آرژنین در افراد مبتلا به دیابت را نشان داده اند (۱۱). به نظر می‌رسد که مصرف طولانی مدت آرژنین، حساسیت سلول-ها نسبت به انسولین افزایش می‌یابد که همین امر موجب بهبود وضعیت گلاسمیک بیماران می‌شود (۲۶). علت کاهش خون در این مطالعات شاید به علت استفاده از دوزهای بالای آرژنین و بنابراین افزایش ترشح انسولین باشد، هرچند برای اثبات این موضوع نیاز به اندازه‌گیری سطح انسولین خون است. مطالعات

دیابتی نیاز به مطالعات بیشتر با استفاده از دوزهای بالاتر این ترکیب می باشد.

### قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر به خاطر تامین هزینه اجرای این تحقیق قدردانی می نمایند.

### منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تحت شماره گرنت ۲۲۰۹۶۱۰۱۱۰۰۱ از طرف دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر صورت پذیرفته است.

### منافع متقابل

نویسندگان اعلام می دارند که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارند.

### مشارکت مولفان

ر شریفی، س شریفی و ... طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را برعهده داشته، همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید می نمایند.

و همکاران نشان دادند مصرف روزانه ۸ گرم ال-آرژنین به مدت ۲۱ روز به همراه رژیم غذایی کاهش وزن، سبب افزایش معنی-داری در فعالیت SOD گردید (۱۱). تفاوت در میزان دوز مصرفی، شکل تجویز، استفاده از رژیم غذایی خاص و نوع ماده دیابتوزن ممکن است دلیلی بر نتایج متفاوت باشد. در پژوهش حاضر، میانگین فعالیت GPX بین دو گروه تیمار در مقایسه با گروه شاهد دیابتی، تغییر معنی داری را نشان داد (نمودار ۳-۴) که مطالعه حاضر از این نظر نا همسو با مطالعه Liu و همکاران است (۳۰). در این مطالعه سطح MDA در هر دو گروه تیمار، در مقایسه با گروه دیابتی بدن تیمار پس از مصرف آرژنین، کاهش یافت ولی این کاهش معنادار نبود. افزایش مقدار MDA در موش های دیابتی احتمالاً به علت ایجاد استرس اکسیداتیو و ایجاد تغییرات در ترکیب LDL می باشد که سبب تشدید سرعت پراکسیداسیون لیپیدی می شود.

### نتیجه گیری

تجویز یکی از مشتقات ال-آرژنین یعنی اکتوپاین تاثیر مفیدی بر کاهش قند خون در موش های صحرایی دیابتی نداشت ولی سبب افزایش ظرفیت آنتی اکسیداتیو خون شد. با این وجود، جهت دستیابی به نتایج قطعی تر جهت استفاده در رژیم درمانی موش های

## References

1. Parvarizi M. Study of combinational therapy of Cinna-mon on hypoglycemia induced by insulin in diabetic mice induced by streptococci. *Medical Journal of tbzmed* 2014; **45**: 115-119.
2. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1588-1593. doi: 10.2337/diacare.28.7.1588
3. Farvid M, Siasi F, Jalai M. The Impact of vitamin C and E, magnesium and Zinc on glycemic control and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *TUMG* 2007; **64**(10): 67-75.
4. Aslantürk O S, Çelik T A. Antioxidant, cytotoxic and apoptotic activities of extracts from medicinal plant *Euphorbia platyphyllos* L. *J Med Plants Res* 2013; **7**(19): 1293-1304.
5. Belge Kurutas E. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J* 2016; **15**: 1-22. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5
6. Ganjifrockwala F A, Joseph J T, George G. Decreased total antioxidant levels and increased oxidative stress in South African type 2 diabetes mellitus patients. *JEMDSA* 2017; **22**(2): 21-25. doi: 10.1080/16089677.2017.1324590
7. Ezeiruaku F C, Udenwoke I O. Evaluation of plasma glutathione peroxidase (GPX) enzyme in type 1 and type 2 chronic diabetes mellitus patients in Yenegoa, Bayelsa State of Nigeria. *IJRMS* 2016; **4**(3): 550-554.
8. Menge B A, Schrader H, Ritter P R, Ellrichmann M, Uhl W, Schmidt W E, et al. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul Pept* 2010; **160**(1-3): 75-80. doi: 10.1016/j.regpep.2009.08.001
9. Grimble G. Adverse Gastrointestinal Effects of Arginine and Related Amino Acids. *J Nut* 2007; **137**: 1693S-1701S. doi: 10.1093/jn/137.6.1693s
10. Natarajan Sulochana K, Lakshmi S, Punitham R, Arokiasamy T, Sukumar B, Ramakrishnan S. Effect of oral supplementation of free amino acids in type 2 diabetic patients- a pilot clinical trial. *Med Sci Monit* 2002; **8**(3): CR131-1317.
11. Lucotti P, Setola E, Monti L D, Galluccio E, Costa S, Sandoli E P, et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic

- patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; **291**(5): E906-912. doi: 10.1152/ajpendo.00002.2006
12. Huynh N T, Tayek J. Oral arginine reduces systemic blood pressure in type 2 diabetes: its potential role in nitric oxide generation. *J Am Coll Nutr* 2002; **21**(5): 422-427. doi: 10.1080/07315724.2002.10719245
13. Barkhidarian B, Seyedhamzeh S, Hashemy S I, Nematy M, Rahbari A, Ranjbar R, et al. Effects of Arginine and Citrulline supplementation on inflammatory markers in critically ill patients. *JNSD* 2016; **2**(2): 76-85.
14. Cheragh Birjandi S, Saghebjo M, Hedayati M. The Effect of High-Intensity Interval Training and L-Arginine Supplementation on Serum Level of Irisin and Body Fat Percentage in Overweight and Obese Men: A Randomized Clinical Trial. *Qom Univ Med Sci J* 2017; **11**(9): 1-9.
15. Hockachka P, Hartline P, Fields J. Octopine as an end product of anaerobic glycolysis in the chambered nautilus. *Science* 1997; **195**(4273): 72-74. doi: 10.1126/science.831256
16. Lee L-Y, Gelvin S. T-DNA Binary Vectors and Systems. *Plant Physio* 2008; **146**(2): 325-332. doi: 10.1104/pp.107.113001
17. Krause S, Mc Clenaghan M, Flatt N. L-Arginine is essential for pancreatic  $\beta$ -cell functional integrity, metabolism and defense from inflammatory challenge. *Eur J Endocrinol* 2011; **211**: 87-97. doi: 10.1530/joe-11-0236
18. L'Abbé M R, Fischer P W. Automated assay of superoxide dismutase in blood. *Methods Enzyme* 1990; **186**: 232-237.
19. Paglia D E, Valentine W N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; **70**(1): 158-169.
20. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; **95**(2): 351-358. doi: 10.1016/0003-2697(79)90738-3
21. Szulinska M, Musialik K, Suliburska J, Lis I, Bogdanski P. The effect of L-arginine supplementation on serum resistin concentration in insulin resistance in animal models. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; **18**(4): 575-580.
22. Z Hasnain S, Prins J, A McGuckin M. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in  $\beta$ -cell dysfunction in diabetes. *J Mol Endocrinol* 2016; **56**: R33-R54. doi: 10.1530/jme-15-0232
23. Vladimirov I A, Matveeva T V, Lutova L A. Opine biosynthesis and catabolism genes of *Agrobacterium tumefaciens* and *Agrobacterium rhizogenes*. *Genetika* 2015; **51**(2): 137-146. doi: 10.1134/s1022795415 020167
24. Heran M, Yudan M, Zhixian Zh, Ziyuan Zh, Ran L, Jinming Zh, et al. L-Arginine Enhances Resistance against Oxidative Stress and Heat Stress in *Caenorhabditis elegans*. *Int J Environ Res Public Health* 2016; **13**(10): 969. doi: 10.3390/ijerph13100969
25. Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *J Clin Hypertens* 2000; **13**(5): 547-551. doi:10.1016/s0895-7061(99)00233-2
26. Wascher T C, Graier W F, Dittrich P, Hussain M A, Bahadori B, Wallner S. Effects of low dose L-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997; **27**(8): 690-695. doi: 10.1046/j.1365-2362.1997.1730718.x
27. Fazelian S, Some Olia A-S, Mirfatahi M, Hoseini M, Sadrzdeh Yganah H, Heshmati J, et al . Effect of L - Arginine supplementation on antioxidant enzyme activity, total antioxidant capacity and body composition in patients with pre-diabetes. *AMUJ* 2013; **16**(78): 25-35.
28. Jabecka A, Ast J, Bogdaski P, Drozdowski M, Pawlak-Lemaska K, Cielewicz A R, et al. Oral L-arginine supplementation in patients with mild arterial hypertension and its effect on plasma level of asymmetric dimethylarginine, L-citrulline, L-arginine and antioxidant status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; **16**(12): 1665-1674.
29. Tripathi P, Misra M K. Therapeutic role of L-arginine on free radical scavenging system in ischemic heart diseases. *IJBB* 2009; **46**(6): 498-502.
30. Liu H, Wang J-Y, Huang Y, Li Z, Gong W, Lehmann R, et al. Structural basis for methyl arginine-dependent recognition of Aubergine by Tudor. *Genes Dev* 2010; **24**(17): 1876-1881. doi: 10.1101/gad.1956010