

اثرات کوآنزیم Q₁₀ بر میزان لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی

حسن احمدوند^۱، مجید طوافی^۳، غلامرضا شهسوار^۲، علی خسرو بیگی^۲، فواد عبدالله پور^۴، شاهرخ باقری^۴، لیلا نعمتی^۴
۱- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۲- استادیار بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۳- استادیار بافت‌شناسی، گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۴- کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

یافته / دوره سیزدهم / شماره ۱ / بهار ۹۰ / مسلسل ۴۷

چکیده

دریافت مقاله: ۸۹/۸/۲۲، پذیرش مقاله: ۸۹/۱۰/۱

*** مقدمه:** شیوع دیابت در جهان در حال افزایش است. در حال حاضر بیش از ۱۸۰ میلیون نفر مبتلا به دیابت در جهان وجود دارد و تا سال ۲۰۳۰ این تعداد دوبرابر خواهد شد. در دیابت مارکرهای استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد. کوآنزیم Q₁₀ به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی باعث مهار پراکسیداسیون لیپیدها و حذف رادیکال‌های آزاد می‌شود. در این مطالعه اثرات کوآنزیم Q₁₀ بر میزان لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی بررسی شده است.

*** مواد و روش‌ها:** بیست و یک عدد موش صحرایی نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) بطور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند (در هر گروه هفت عدد)، گروه اول کنترل، گروه دوم دیابتی و گروه سوم دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q₁₀ با دوز (۱۵ mg/kg)؛ گروه‌های دوم و سوم از طریق تزریق تتراهیدرات آلوکسان (۱۲۰ mg/kg) دیابتی شدند. بعد از شش هفته درمان از آنها خون تهیه شد و میزان لیپیدهای سرم اندازه‌گیری شد. داده‌های بدست آمده با نرم افزار SPSS و آزمون Mann Whitney ارزیابی شد.

*** یافته‌ها:** نتایج بدست آمده نشان داد که کوآنزیم Q₁₀ تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و VLDL نسبت به گروه دیابتی درمان نشده ($p < 0.05$) کاهش می‌دهد ولی افزایش HDL سرم معنی‌دار نبود.

*** بحث و نتیجه‌گیری:** باتوجه به اینکه کوآنزیم Q₁₀ باعث کاهش فاکتورهای لیپیدی سرم می‌شود می‌توان با بررسی بیشتر از آن به عنوان مکمل درمانی دیابت استفاده کرد.

*** واژه‌های کلیدی:** دیابت، کوآنزیم Q₁₀ و لیپید سرم

آدرس مکاتبه: خرم آباد، کیلومتر ۳ جاده خرم‌آباد-بروجرد، پردیس دانشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

پست الکترونیک: hassan_a46@yahoo.com

مقدمه

دیابت، مهمترین بیماری متابولیکی انسان است که فقط در آمریکا ۲۰/۸ میلیون نفر (معادل ۷ درصد جمعیت این کشور) به آن مبتلا هستند. بیماری دیابت با مشکلات عدیده‌ای که بسیاری از آنها تهدیدکننده زندگی هستند، همراه است (۱). هیپرگلیسمی باعث گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی آنزیم‌ها و پروتئین‌ها از جمله پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی که در حذف رادیکال‌های آزاد نقش دارند می‌شود، در نتیجه رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابند. افزایش رادیکال‌های آزاد باعث افزایش و تشدید علائم بالینی دیابت مانند نفروتوکسیسیته و غیره می‌شود (۲).

تحقیقات اخیر نشان داده است که در دیابت مارکرهای استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد (۳). از طرفی از برآیند اکثر این مطالعات برمی‌آید که استرس اکسیداتیو و بویژه رادیکال‌های آزاد گونه‌های اکسیژن افزایش یافته در دیابت رل محوری در ایجاد نفروپاتی دیابتی و مقاومت به انسولین دارند. به‌طوری‌که رادیکال‌های آزاد می‌توانند تا حد زیادی سایر مکانیسم‌های آسیب‌زایی فوق را القا و تحریک نموده و از طرفی عوامل فوق خود در مسیری با تحریک و القا تولید رادیکال‌های آزاد نفروپاتی و مقاومت به انسولین را تسریع نمایند (۴-۷). افزایش مقاومت به انسولین باعث اختلال متابولیسم قندها و لیپیدها می‌شود. همچنین با افزایش مقاومت به انسولین در دیابت توان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نیز کاهش می‌یابد. با توجه به افزایش مارکرهای استرس اکسیداتیو در دیابت استفاده از آنتی‌اکسیدانها در درمان و کاهش علائم بالینی و کنترل دیابت مفید است (۸-۱۱).

کوآنزیم Q₁₀ از نظر ساختمانی یک بنزوکینون محلول در چربی است با قدرت نفوذ زیاد از غشاهای بیولوژی و نقش مهمی در تولید انرژی (ATP) از طریق زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری دارد (۱۲). کوآنزیم Q₁₀ به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی باعث مهار پراکسیداسیون لیپیدها و حذف رادیکال‌های آزاد

می‌شود. اثرات آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q₁₀ در جلوگیری از ایجاد آترواسکلروز بیشتر از ویتامین E است (۱۶-۱۳). با توجه به اینکه متابولیسم خیلی از مواد از جمله لیپیدها در افراد دیابتی دچار اختلال می‌شود استفاده از موادی که در تعدیل این اختلالات نقش داشته باشند در درمان دیابت موثر است.

با توجه به خواص مفید کوآنزیم Q₁₀، در این مطالعه اثرات کوآنزیم Q₁₀ بر لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی دیابتی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

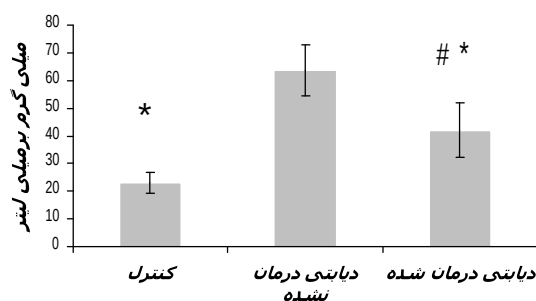
بیست و یک عدد موش صحرایی نژاد ویستار از دانشگاه علوم پزشکی اهواز خریداری شد. بطور تصادفی به سه گروه هفت تایی تقسیم شدند، گروه اول کنترل، گروه دوم دیابتی و گروه سوم دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q₁₀ با دوز ۱۵ mg/kg؛ گروه‌های دوم و سوم از طریق تزریق داخل صفاقی تتراهیدرات آلوکسان (۱۲۰ mg/kg) دیابتی شدند (۱۷). بعد از شش هفته درمان موش‌ها بیهوش شدند و از آنها خون تهیه شد. کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL سرم با کیت‌های خریداری شده از شرکت زیست شیمی اندازه‌گیری شد. VLDL و LDL سرم با استفاده از فرمول‌های زیر بدست آمد (۱۸).

$$VLDL - C = \frac{plasma triglycerids}{5}$$

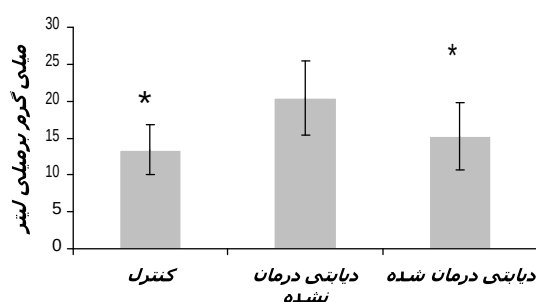
$$LDL - C = (total\ cholesterol) - (HDL - C) - \left(\frac{TG}{5}\right)$$

بیان شده اند. معنی‌دار بودن نتایج از نظر آماری و اختلاف بین گروه‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون Mann Whitney ارزیابی شد.

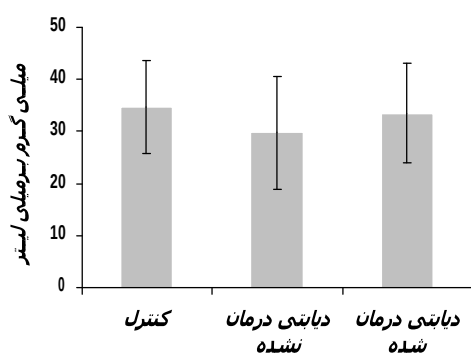
یافته‌ها



نمودار شماره ۳- اثر کوآنزیم Q₁₀ بر میزان LDL سرم در گروه دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q₁₀ نسبت به گروه دیابتی درمان نشده. * معنی دار نسبت به دیابتی درمان نشده و # معنی دار نسبت به کنترل ($p < 0.05$)

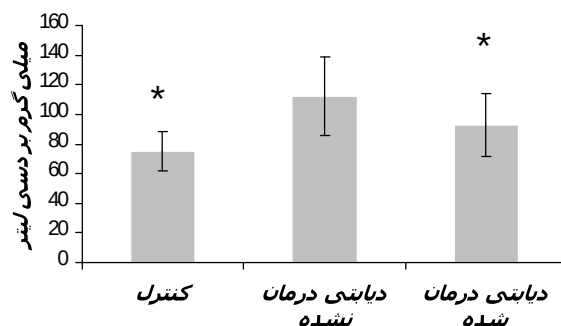


نمودار شماره ۴- اثر کوآنزیم Q₁₀ بر میزان VLDL سرم در گروه دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q₁₀ نسبت به گروه دیابتی درمان نشده. * معنی دار نسبت به دیابتی درمان نشده ($p < 0.05$)

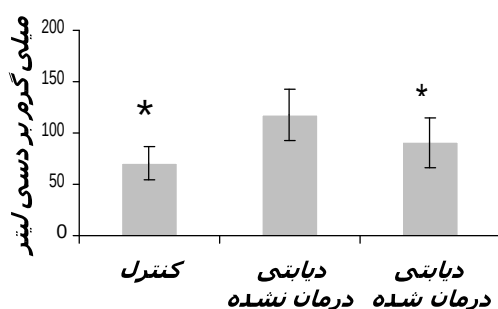


نمودار شماره ۵- اثر کوآنزیم Q₁₀ بر میزان HDL سرم در گروه دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q₁₀ نسبت به گروه دیابتی درمان نشده. اختلاف بین گروه ها معنی دار نیست

نتایج بدست آمده نشان داد که کوآنزیم Q₁₀ باعث کاهش کلسترول، تری گلیسرید، LDL و VLDL سرم در گروه های درمان شده نسبت به گروه درمان نشده می شود که از نظر آماری معنی دار است ($p < 0.05$) که به ترتیب در نمودارهای ۱، ۲، ۳ و ۴ نشان داده شده است. همچنین نتایج بدست آمده نشان داد که کوآنزیم Q₁₀ باعث افزایش HDL در سرم گروه های درمان شده نسبت به گروه درمان نشده می شود که از نظر آماری معنی دار نیست (نمودار شماره ۵).



نمودار شماره ۱- اثر کوآنزیم Q₁₀ بر میزان کلسترول سرم در گروه دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q₁₀ نسبت به گروه دیابتی درمان نشده. * معنی دار نسبت به دیابتی درمان نشده ($p < 0.05$)



نمودار شماره ۲- اثر کوآنزیم Q₁₀ بر میزان تری گلیسرید سرم در گروه دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q₁₀ نسبت به گروه دیابتی درمان نشده. * معنی دار نسبت به دیابتی درمان نشده ($p < 0.05$)

بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان داد که کوآنزیم Q10 باعث کاهش تری گلیسرید، کلسترول، LDL و VLDL نسبت به گروه دیابتی درمان نشده شد ($p < 0.05$) ولی افزایش HDL سرم معنی دار نبود.

در حال حاضر تا حدود نسبتاً زیادی مکانیسم های آسیب زایی هیپرگلیسمی در دیابت مشخص شده است هر چند این مکانیسم ها هر کدام در مسیری خاص موجب آسیب زایی می شوند ولی نقطه شروع همه آنها هیپرگلیسمی است. بر اساس عوامل آسیب زای در دیابت گروه های تحقیقاتی بر اساس مکانیسم های آسیب زایی دارو یا مجموعه های دارویی به نام Super pills رادر مهار عوارض دیابتی به خصوص نفروپاتی دیابتی بکار می گیرند (۲). شاید با تلفیق بعدی آنتی اکسیدانی برتر به همراه مهار کننده AG2 بتوان اثرات بهتر و حتی دز داروهای مهار کننده AG2 را در این افراد کاهش داد. با اطلاعات کنونی مکانیسم هایی را در آسیب زایی نفروپاتی دیابتی می دانیم ولی این مکانیسم ها هر چند به ظاهر مجزا به نظر می رسند ولی یک شبکه مولکولی پیچیده و وابسته به یکدیگر را در آسیب زایی بوجود آورده اند، به طوری که در اکثر این مکانیسم ها رد پای استرس اکسیداتیو دیده می شود (۵). هم اکنون مراکز تحقیقات زیادی در حال تولید، جداسازی و کاربرد انواع آنتی اکسیدان ها در مهار عوارض عروقی، سرمی و بافتی دیابت می باشند و امروزه توجه عجیبی در اینگونه تحقیقات به آنتی اکسیدان های با منشأ طبیعی شده است. شاید و بلکه بتوان با این بینش جدید پی به زوایای دیگری از مکانیسم های آسیب زایی نفروپاتی دیابتی و درمان بهتر آن رسید. آنچه در قابلیت آنتی اکسیدان ها مهم است توانایی نفوذ آنها در غشاهای بیولوژیک و سرعت عمل آنها در مهار و خنثی کردن رادیکال های آزاد در کوتاهترین زمان ممکن بعد از تولید رادیکال های آزاد است (۷). البته چنانچه یک آنتی اکسیدان بتواند خواص دیگری چون خواص ضد التهاب و کاهش لیپیدها را داشته باشد و سیستم آنزیم های

آنتی اکسیدانی بدن را فعالتر نماید از نظر تئوری مناسب تر خواهد بود. در حال حاضر مطالعات زیادی با استفاده از آنتی اکسیدان هایی چون اسید آلفا لیپوئیک عصاره چای سبز (کاتکینها) ویتامین C و E و دیگر مواد چون عصاره های روغنی گیاهی در ارتباط با دیابت صورت گرفته است و اثرات مفید آنها در درمان و یا کاهش عوارض دیابت مشاهده شده است (۱۲).

تاکنون نقش های زیر در مورد کوآنزیم Q10 به عنوان یک ماده مفید شناخته شده است: (۱) به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی و جدید است (۲) باعث کاهش وزن بدن می شود (۳) باعث کاهش فشار خون می شود (۴) باعث تقویت سیستم ایمنی می شود (۵) در درمان بیماری های قلبی و عروقی موثر است (۲۱-۱۹). همچنین نتایج مطالعه ی فردی به نام پاکانوسکی نشان داد که کوآنزیم Q10 در بیماران قلبی باعث کاهش LDL سرم می شود (۲۲).

در مطالعه ای دیگر در دانشگاه علوم پزشکی تهران آقای دکتر شجاعی و همکاران در بیماران همودیالیزی تحت درمان با داروی استاتین نشان داد استفاده از کوآنزیم Q10 همزمان با استاتین اثر کاهنده بیشتری بر لیپیدهای سرم بیماران در مقایسه با گروهی که فقط از استاتین استفاده کرده اند دارد (۲۳). در مطالعه ای دیگر نشان داده شد که رابطه معکوس بین میزان کوآنزیم Q10 پلاسما و میزان لیپوپروتئین اکسید شده انباشته شده در پلاک های جدار عروق وجود دارد (۲۴). بر اساس نتایج بدست آمده در این مطالعه کوآنزیم Q10 کاهش معنی داری در تری گلیسرید، کلسترول، VLDL و LDL سرم گروه های درمان شده نسبت به گروه درمان نشان نداده است.

با توجه به نقش آنتی اکسیدانی کوآنزیم Q10 و با نتایجی که از این تحقیق بدست آمده است می توان مطالعاتی را در جهت بررسی اثر آن در انسان پی ریزی نمود، به نحوی که بتوان با استفاده از آن به درمان راحت تر و یا بهبود الگوی زندگی بیماران دیابتی دست یافت.

References

1. Hideaki K, Taka M and yoshihisha N. Oxidative stress and JNK pathway in diabetes. *Current Diabetes Review*. 2005; 1: 65-72.
2. Chun Y, Min C and Csaba S. Poly polymerase contribute to the development of diabetic nephropathy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004; 310: 498-504.
3. Levente K and Csaba S. The pathogenesis of diabetic complications : role of DNA injury and PARP activation in peroxynitrite-mediated cytotoxicity. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2005; 100(s1): 29-37.
4. Pal P and Csaba S. Role of PARO-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications. *Antioxidant & Redox signaling*. 2005; 7(11) : 1568-80.
5. Alexander G, Minchenko M and Martin J. Diabetes induced overexpression of endothelin -1 and endothelin receptor in the rat renal cortex is mediated via PARP activation. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2003; 17: 1514-1521.
6. Leszek T, Boleslaw R and Walter H. Antioxidant: A possible role in kidney protection. *Kidney & Blood Pressure Research*. 2003; 26(5-6): 12.
7. Brian S, Jharna S, William E and Kelli A. Reduction in podocyte density as a pathologic feature in early diabetic nephropathy in rodents: prevention by lipoic acid treatment. *BioMed Central Nephrology*. 2006; 7: 6-9.
- and infants. *Analytical Biochemistry*. 2000; 282: 209-217.
8. Nige E. Cellular oxidative process in realation to renal disease. *Nephrology*. 2005; 25: 13-22.
9. Enyjom O and Abdu A. Update in diabetic nephropathy. *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2005; 13: 1-9.
10. Msheilla D. Role of free radicals in pathogenesis of diabetes nephropathy. *Annals of African Medicine*. 2004; 3(2): 55-62.
11. Jeanette S, Alex K and Adviy E. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2005; 4: 5-8.
12. Petra N, Thomas M, Werner A and Jurgen GO. Simultaneous analysis of coenzyme Q₁₀ in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 342(I1-2): 219-226.
13. Abd El-Gawad HM and Khalifa AE. Quercetin, coenzyme Q₁₀ ,and l-canavanine as protective against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced shock in rat brain. *Pharmacological Research*. 2001; 43(3): 257-263.
14. Thomas M, Petra N, Stefan A, Michael W, Bernhard S and Werner A. Simultaneous detection of ubiquinol-10, ubiquinone-10, and tocopherols in human plasma microsamples and macrosamples as a marker of oxidative damage in neonates
15. Pawan KS, Neelam K, Vince P and Dinender K. The role of oxidative stress in the genesis

- of heart disease. Cardiovascular Research. 1998; 40: 426–432.
16. Pawan KS, Neelam K, Vince P and Dinender K. On the role of coenzyme Q in cardiovascular diseases. Cardiovascular Research. 1999; 43: 250–251.
17. Modi K, Santani DD, Goyal RK and Bhatt PA. Effect of coenzyme Q₁₀ on catalase activity and other antioxidant parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. Biological Trace Element Research. 2006; 109(1): 25-33.
18. Friedewald WT, Levy RI and Fredrickson DS. Estimation of the concentration of LDL-C in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clinical Chemistry. 1972; 18: 499-502.
19. Beyer RE, Segura-Aguilar J, Bernardo SD, Cavazzoni M, Fato R, Fiorentini D, et al. The role of DT-diaphorase in the maintenance of the reduced antioxidant form of coenzyme Q in membrane system. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996; 93: 2528-2532.
20. Gustav D and Pavel JS. Regulation of ubiquinone metabolism. Free radical Biology & Medicine. 2000; 29(3-4): 285-294.
21. Choy KJ, Deng YIM, Hou JIU, Wu B, Lau A, Wiltting PK, et al. Coenzyme Q₁₀ supplementation inhibits aortic lipid oxidation but fails to attenuate intimal thickening in ballooninjured new Zealand white rabbits. Free Radical Biology & Medicine. 2003; 35(3): 300-309.
22. Pacanowski MA, Frye RF, Enogieru O, Schofield RS, Zineh I. Plasma Coenzyme Q₁₀ predicts lipid-lowering response to high-dose Atorvastatin. J Clin Lipidol. 2008; 2(4): 289-297.
23. Shojaei M, Djalali M, Khatami M, Siassi F, Eshraghian M. Effects of carnitine and coenzyme Q₁₀ on Lipid Profile and Serum levels of lipoprotein(a) in maintenance hemodialysis patients on statin therapy. Iran J Kidney Dis. 2011; 5(2): 114-8.
24. Shiomi M, Yamada S, Amano Y T Nishimoto T, Ito T. Lapaquistat acetate, a squalene synthase inhibitor, changes macrophage/lipid-rich coronary plaques of hypercholesterolaemic rabbits into fibrous lesions. Br J Pharmacol. 2008; 154, 949–957.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.