مقاله پژوهشی

اثر کوآنزیم Q10 بر مقدار بیو مارکرهای اکسیداتیو / آنتی‌اکسیدانی در بیضه موش‌های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین

نویسندگان:

مهری رضایی[۱]، مریم باعزم[۲]، علی خسروبیگی[۱]، فاطمه صمیمی[۱]، فریده جلالی مشایخی[۱و۳*]

۱- گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.19, No.4, Winter 2022

چکیده:

مقدمه: استرس اکسیداتیو از طریق تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر به عنوان عامل اصلی توسعه دیابت و عوارض آن از جمله آسیب بافت بیضه شناخته شده است. مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به بهبود عملکرد بیضه و استرس اکسیداتیو القا شده در دیابت کمک می کنند. این مطالعه با هدف تعیین اثرات کوآنزیم Q10 بر وضعیت اکسیداتیو در بافت بیضه موش‌های صحرایی دیابتی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار مورد مطالعه قرار گرفتند. موش ها به طور تصادفی به پنج گروه شامل: گروه نرمال سالین، گروه روغن کنجد (به عنوان حلال)، گروه سالم درمان شده با کوآنزیم Q10 (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه دیابتی (۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم STZ) و گروه دیابتی درمان شده با کوآنزیم Q10 (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. سپس میزان مالون دی آلدئید (MDA)، وضعیت اکسیدان تام (TOS) ، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) و شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) در هموژنیزه بافت بیضه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد کاهش قابل توجهی در میزان MDA بیضه (P <۰/۰۰۱)، TAC (P = ۰/۰۳) و OSI (P= ۰/۰۳) درگروه دیابتی تحت درمان با CoQ10 در مقایسه با موش‌های دیابتی وجود دارد. از سوی دیگر، هیچ تغییر معناداری در مقدار TOS (P> ۰/۰۵) در بیضه موش‌های دیابتی تحت درمان با CoQ10 در مقایسه با موش‌های دیابتی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر اثرات احتمالی مکمل CoQ10 در کاهش آسیب اکسیداتیو القا شده در دیابت را در بافت بیضه نشان داد.

واژگان کلیدی: کوآنزیم Q10، دیابت ملیتوس، مالون دی آلدئید، شاخص استرس اکسیداتیو

Pars J Med Sci 2022;19(4):53-62

مقدمه:

استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از عامل‌های مهم محیطی در ایجاد بیماری‌ها شناخته شده است. استرس اکسیداتیو به عنوان تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species ,ROS) تعریف شده است[۱]. رادیکال‌های آزاد مولکول‌های بسیار واکنش‌پذیر و ناپایداری هستند که حاوی یک یا چند الکترون جفت نشده می‌باشند[۲]. دو گونه‌های فعال نیتروژن (Reactive nitrogen species ،RNS) و اکسیژن به عنوان گونه‌هایی که نقش دوگانه دارند شناخته شده‌اند و ممکن است برای سیستم‌های زنده مضر یا مفید باشند[۳]. اثرات مفید ROS و RNS در غلظت‌های کم تا متوسط رخ می‌دهد و شامل مشارکت آن‌ها در نقش‌های فیزیولوژیکی و مسیرهای سیگنالینگ سلولی متعدد است [۴]. اثرات مضر رادیکال های آزاد در سیستم‌های بیولوژیکی هنگامی رخ می‌دهد که تولید بیش از حد ROS و یا RNS از یک سو و کمبود آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان یا آنتی‌اکسیدان‌های مولکولی از طرف دیگر وجود داشته باشد [۳]. نشان داده شده است که هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین باعث

* نویسنده مسئول، نشانی: گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تلفن تماس:۰۹۱۸۸۶۱۴۷۰۶- فکس: ۰۸۶۳۴۱۷۳۵۲۶ پست الکترونیک: mashayekhif@yahoo.com, mashayekhi@arakmu.ac.ir

دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۰۹ اصلاح: ۱۴۰۰/۰۹/۱۴ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۰

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو در دیابت می‌شود [۵]. دیابت نوعی اختلال متابولیکی است که به دلیل عدم ترشح کافی انسولین یا مقاومت به انسولین با افزایش قند خون مشخص می‌شود. افزایش قند خون سبب تولید ROS می‌شود و نقش مهمی در ایجاد عوارض دیابت دارد [۶]. استرس اکسیداتیو ایجاد شده در دیابت باعث اختلال در جذب گلوکز در سلول‌های ماهیچه‌ای و چربی شده، ترشح انسولین را از سلول‌های بتاپانکراس کاهش می‌دهد و به این ترتیب سبب تشدید عوارض دیابت می‌شود. در این شرایط، عملکرد بسیاری از بافت‌ها از جمله کبد، کلیه و گنادها دچار اختلال می‌شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که عملکردهای جنسی و تولید مثل مردان دیابتی مختل می‌شود[۷]. دیابت به طور مستقیم و غیرمستقیم بر باروری مردان تأثیر زیادی دارد[۸]. دیابت باعث ایجاد تغییرات ساختاری در بیضه و اسپرم، آپوپتوز سلول‌های زاینده، اختلال در پارامترهای اسپرم و تغییرات هورمونی شده که منجر به ناباروری می‌شود[۹]. در مردان، دیابت اثرات نامطلوبی بر اسپرم می‌گذارد. استرس اکسیداتیو القا شده به شدت به DNA اسپرم آسیب می‌رساند که روی نتیجه باروری تأثیر می‌گذارد [۱۰]. مشاهده شده است که اثرات غیرمستقیم زیادی از جمله مقدار پایین تستوسترون، اختلال عملکرد بیضه و اختلال اسپرماتوژنیک در بیضه مردان دیابتی و حیوانات آزمایشگاهی دیابتی شده وجود دارد که منجر به اختلال در مورفولوژی اسپرم می‌شود[۱۱]. به هرحال، افزایش استرس اکسیداتیو و تغییر در ظرفیت آنتی اکسیدانی نقش مهمی در پاتوژنز آسیب بیضه دیابتی دارد[۱۲]. بافت‌ها برای مقابله با استرس اکسیداتیو، از انواع آنتی اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی کمک می‌گیرند. آنتی اکسیدان‌ها شامل انواع آنزیمی شامل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و انواع غیرآنزیمی شامل کارتنوئیدها، گلوتاتیون، ویتامین E و اسیدآسکوربیک می‌باشند. فعالیت این ترکیبات آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش اثرات مضر رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از استرس اکسیداتیو می‌شود [۱۳]. هم چنین پیشنهاد شده است استفاده از آنتی اکسیدان ها برای تقویت سیستم آنتی اکسیدانی در بیماری دیابت مفید است. کوآنزیم Q10 (CoQ10) ماده‌ای شبیه ویتامین در زنجیره تنفسی غشای میتوکندری است که نقش مهمی در سنتز آدنوزین تری‌فسفات (ATP) دارد. این کوآنزیم به دلیل وجود در طبیعت و داشتن ساختار کینون به ubiquinone نیز معروف است. سلول‌های انسانی می‌توانند این ترکیب را از اسید آمینه تیروزین سنتز کنند. علاوه بر این، CoQ10 به عنوان بخشی از سیستم آنتی اکسیدانی داخل سلولی از فسفولیپیدها و پروتئین‌های غشایی در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند[۱۴]. در برخی مطالعات نشان داده شده است که مکمل CoQ10 اثرات مفیدی بر استرس اکسیداتیو دارد [۱۵، ۱۶]. به نظر می‌رسد CoQ10 چندین نقش حیاتی در پیدایش سلول و تعادل اکسیداتیو دارد. CoQ10 بیان و میزان گلوتاتیون و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز را افزایش می‌دهد [۱۷]. این کوآنزیم به طور طبیعی در مایع منی یافت می‌شود و نقش اصلی در تقویت چندین ویژگی کلیدی منی ایفا می‌کند. کمبود آن با اختلال در پارامترهای اسپرم مرتبط است [۱۸]. بنابراین، در مطالعات متعددی CoQ10 به عنوان درمانی برای مردان نابارور استفاده شده است و تراکم، تحرک، مورفولوژی و تعداد اسپرم را بهبود می‌بخشد [۱۹]. نقش اصلی این کوآنزیم انتقال الکترون‌ها در زنجیره انتقال الکترونی از کمپلکس‌های I و IIبه کمپلکس III در میتوکندری و تولید شیب الکتروشیمیایی است[۲۰]. CoQ10 به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی در لایه داخلی میتوکندری عمل می‌کند. کوآنزیم مذکور با استفاده از مهار مستقیم ROS یا بازسازی α توکوفرول از رادیکال های α توکوفروکسیل، پراکسیداسیون لیپید را مهار می‌کند[۲۱]. مطالعات نشان داده است که مقادیر کوانزیم Q10 در دیابت کم می‌شود. این مورد مربوط به رژیم‌های غذایی دیابتی، مصرف استاتین و جذب نامناسب روده و همچنین تولید درون‌زاد کمتر است. بنابراین، منطقی است که فرض شود آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند CoQ10ممکن است اثرات مفیدی بر بیومارکرهای دیابت همچون HbA1c ، انسولین ناشتا و گلوکز خون ناشتا داشته باشند[۲۲]. همچنین پیشنهاد شده که برای درمان ناباروری مردان با مکمل‌هایی که توانایی خنثی کردن ROS را دارند، از جمله آنتی‌اکسیدان‌ها حمایت شوند [۲۳]. یوینگ و همکاران پیشنهاد کردند که یک مکمل هشت هفته‌ای CoQ10 عملکرد میتوکندری را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از آسیب میتوکندری در بیماران همودیالیزی بهبود می‌بخشد [۲۴]. در مطالعه شعبان و همکاران، هسپریدین فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضدآپوپتوز و همچنین نقش محافظتی در برابر OS، آسیب و آپوپتوز ناشی از تابش γ در بیضه ها را نشان داد[۲۵]. در مطالعه پراتیما و همکاران α لیپوئیک اسید از طریق خواص آنتی اکسیدانی و استروئیدی خود، سمیت بیضه را کاهش داد که در نهایت سلامت باروری موش‌های نر صحرایی در معرض کاربیمازول را بازسازی کرد [۲۶]. تاکنون مطالعات اندکی در خصوص سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10، از جمله تأثیر آن بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون و به ویژه شاخص استرس اکسیداتیو یا نسبت مقدار اکسیدانی تام به مقدار آنتی‌اکسیدانی تام در بافت بیضه انجام شده است [۲۷]. براین اساس، هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر مصرف مکمل کوآنزیم Q10 بر وضعیت استرس اکسیداتیو بافت

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

بیضه موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه کنترل است. برای این منظور موارد مختلفی از جمله وضعیت اکسیدانی تام، وضعیت آنتی‌اکسیدانی تام و نسبت این دو با نام شاخص استرس اکسیداتیو به عنوان معیار جامعی از وضعیت استرس اکسیداتیو سنجش شد. همچنین به منظور تخمین مقدار پراکسیداسیون لیپیدی، مقدار مالون دی‌آلدئید در بافت بیضه موش‌های مورد مطالعه ارزیابی شدند.

روش کار:

این مطالعه به صورت یک مطالعه تجربی در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک روی تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم انجام شد. حیوانات برای سازش با محیط به مدت دو هفته در شرایط حیوان خانه نگهداری شدند. در تمام مراحل آزمایش حیوانات در شرایط مناسب با دوره‌های متوالی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته، دمای ۲۵±۲ درجه سانتی گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1399.196 به تصویب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسیده و تمامی ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های لازم برای انجام مطالعه روی حیوانات آزمایشگاهی در آن رعایت شده است.

به منظور انجام آزمایش ها، موش‌ها به طور تصادفی به پنج گروه با تعداد شش سر رت شامل: ۱- گروه کنترل سالم (دریافت سرم فیزیولوژی)، ۲- گروه کنترل سالم (دریافت روغن کنجد)، ۳- گروه کنترل سالم (دریافت روزانه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل کوآنزیم Q10 حل شده در روغن کنجد)، ۴- گروه دیابتی (تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین)، ۵- گروه دیابتی درمان شده (دریافت روزانه ۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل کوآنزیم Q10 حل شده در روغن کنجد) تقسیم شدند.

برای ایجاد دیابت داروی استرپتوزوتوسین (Sigma-USA) با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول در سرم فیزیولوژی به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده شد. مقدار قند خون دم موش‌ها بعد از ۷۲ ساعت اندازه گیری شد. حیواناتی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود، به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند.

مکمل کوآنزیم Q10 (شرکت Cyman) با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در روغن کنجد حل شد و به هر حیوان ۰/۵ میلی‌لیتر به صورت گاواژ تجویز شد. این روند به مدت شش هفته ادامه داشت. در پایان این زمان، موش‌ها به دنبال ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی با تزریق داخل صفاقی زایلازین و کتامین بی‌هوش شده و پس از خون گیری از قلب و سپس پرفیوژن قلب با سرم فیزیولوژی، بافت بیضه آن‌ها خارج شد. بافت بافت بیضه بی‌درنگ در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری و برای سنجش مارکرهای استرس اکسیداتیو هموژنیزه شدند. برای این منظور نزدیک به ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت بیضه با دقت توزین و یک میلی لیتر بافر فسفات سالین به آن اضافه شد. بافت‌ها توسط دستگاه هموژنایزر (شرکت برج صنعت آزما، ایران) هموژنیزه و سپس در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۱۵۰۰۰ سانتریفیوژ (شرکت سیگما، آلمان) شدند. محلول روئی برای سنجش فاکتورهای مورد نظر استفاده شد.

اندازه‌گیری پراکسیداسیون لیپید بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید (TBA) به روش رنگ سنجی با میکروپلیت اسپکتروفتومتر (Biotek Microplate spectrophotometer, USA) انجام شد. مولکول‌های مالون دی آلدئید (MDA) در شرایط اسیدی و دمای بالا با TBA واکنش داده و کمپلکس (MDA-TBA) ارغوانی رنگ تشکیل می‌دهد که شدت رنگ این کمپلکس در طول موج ۵۳۲ نانومتر قابل اندازه‌گیری است.

اندازه‌گیری وضعیت اکسیدانی تام (TOS) بر پایه اکسیداسیون یون فروس به یون فریک در حضور انواع مختلف مواد اکسیدان در محیط اسیدی و اندازه گیری یون فریک با رنگ نارنجی گزیلول به روش اسپکتروفتومتری انجام گرفت.

اندازه‌گیری ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) بر پایه سفید شدن نمونه رنگی رادیکال کاتیونی ۳- اتیل بنزوتیازولین-۶- اسید سولفوریک توسط مواد اکسیدان انجام شد. شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) از طریق تقسیم مقدار اکسیدان تام (TOS) بر مقدار آنتی اکسیدانی تام (TAC) محاسبه شد.

تحلیل آماری

تحلیل داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه انجام شد. در مواردی که گروه‌ها اختلاف معناداری داشتند، برای مقایسه بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج ± انحراف معیار گزارش شد. $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

تاثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر میزان مالون دی آلدئید بافت بیضه در گروه‌های مورد مطالعه

نمودار ۱: تغییرات میزان مالون دی آلدئید (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. مقدار MDA در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری دارد ($P < ۰/۰۰۱$). درمان با کوآنزیم Q10 در موش های دیابتی منجر به کاهش معنادار مقدار MDAدر مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد ($P < ۰/۰۰۱$).

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

تاثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر وضعیت اکسیدانی تام بافت بیضه در گروه‌های مورد مطالعه

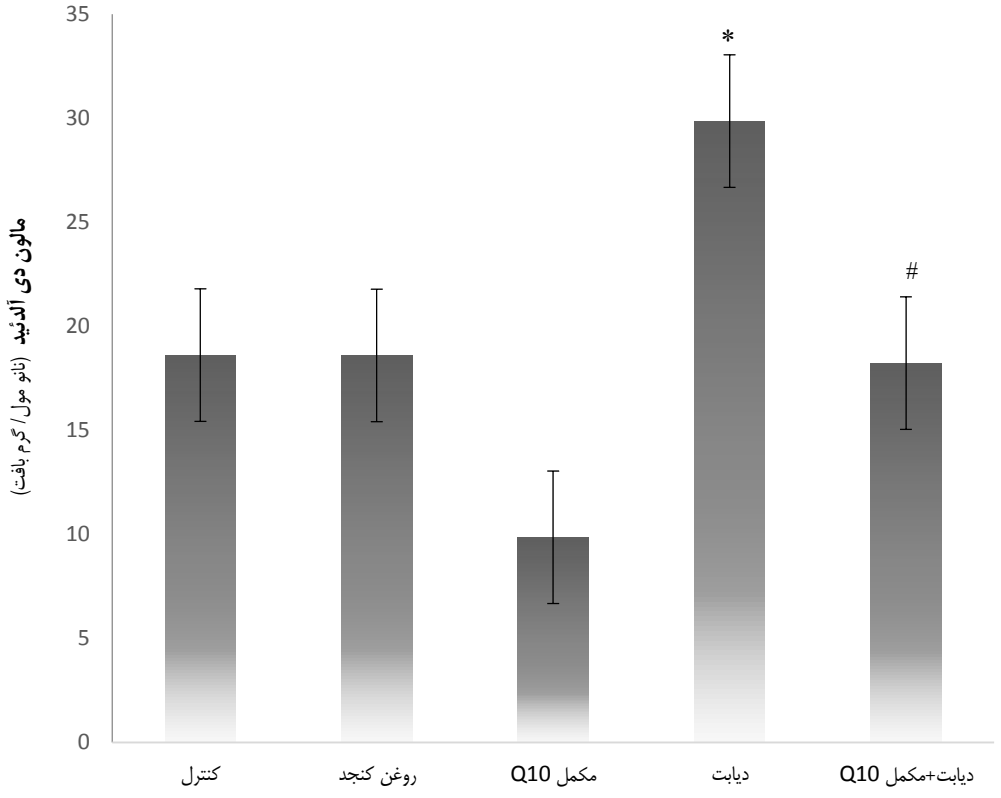
نمودار ۲ میانگین وضعیت اکسیدانی تام (TOS) را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. TOS در گروه کنترل دیابتی افزایش معناداری در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان داد (P = ۰/۰۴). درمان با کوآنزیم Q10 در موش‌های دیابتی منجر به کاهش TOS در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد، اما این کاهش از نظر آماری معنادار نبود (P > ۰/۰۵).

تاثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام بافت بیضه در گروه‌های مورد مطالعه

نمودار ۳ میانگین ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. TAC در گروه کنترل دیابتی کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان داد (P < ۰/۰۰۱). درمان با کوآنزیم Q10 در موش‌های دیابتی منجر به افزایش معنادار TAC در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد (P =۰/۰۳).

تاثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر مقدار شاخص استرس اکسیداتیو بافت بیضه در گروه‌های مورد مطالعه

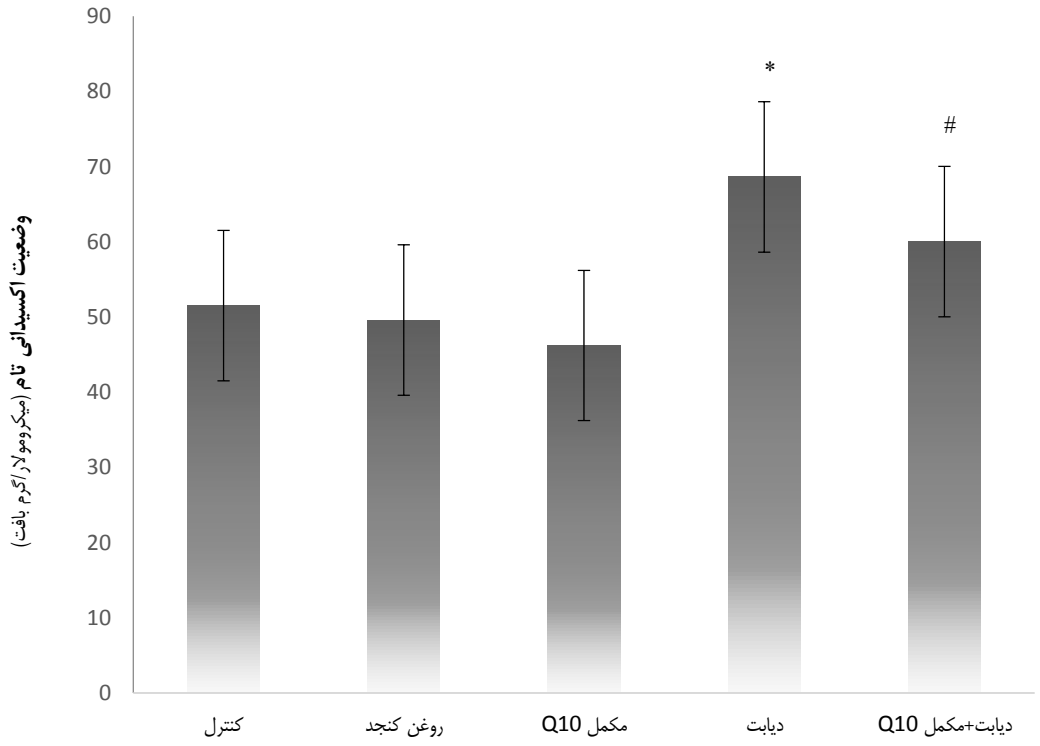
نمودار ۴ مقدار شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. OSI در گروه کنترل دیابتی افزایش معناداری در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان داد (P = ۰/۰۳). درمان با کوآنزیم Q10 در موش‌های دیابتی منجر به کاهش معنادار OSI در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد (P = ۰/۰۳).



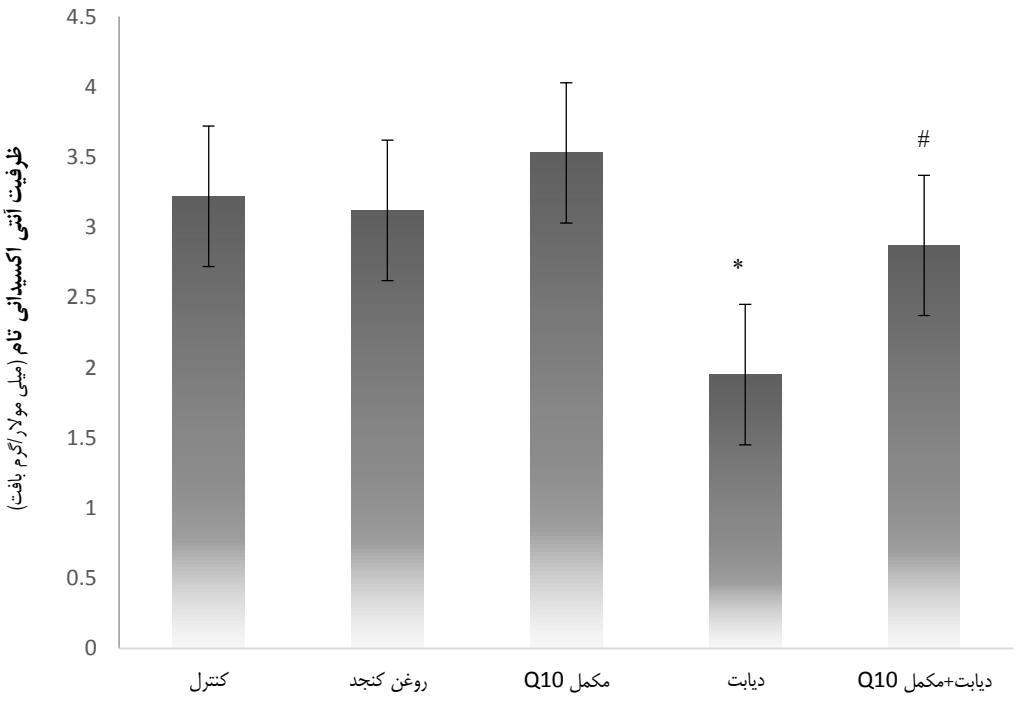
نمودار۱ : بررسی میزان مالون دی آلدئید دربافت بیضه گروه‌های مورد مطالعه

داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار است. علامت * نشان دهنده معنادار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است (P < ۰/۰۰۱). علامت # نشان‌دهنده معنادار بودن گروه دیابت درمان شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است (P < ۰/۰۰۱).

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

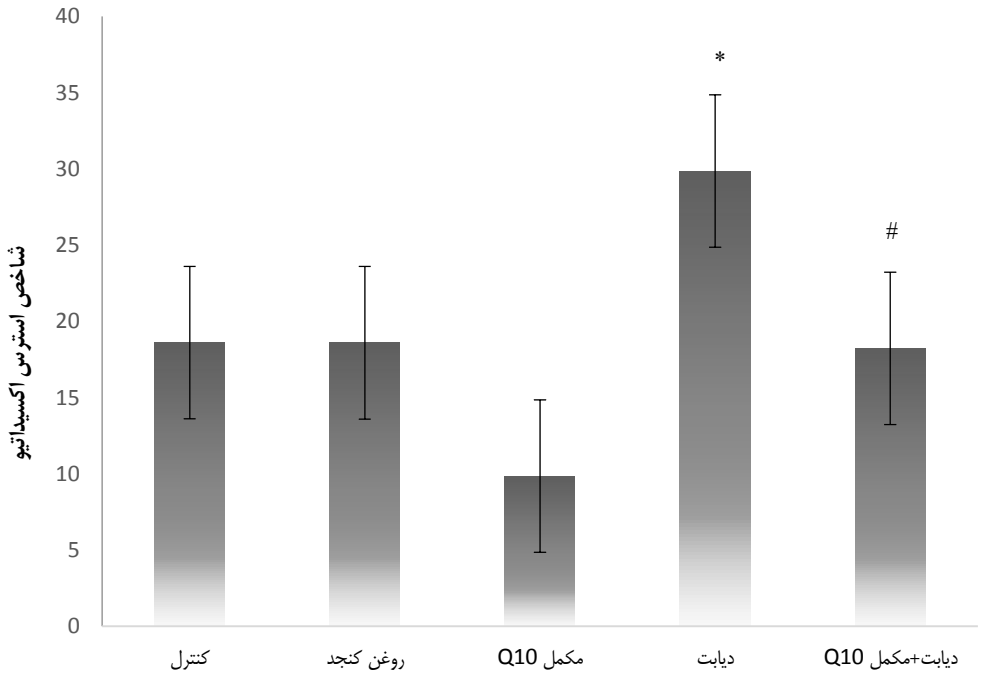


نمودار ۲: بررسی اندازه‌گیری ظرفیت اکسیدانی تام دربافت بیضه گروه‌های مورد مطالعه
داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار است. علامت * نشان دهنده معنادار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است (P = ۰/۰۴).



نمودار۳: بررسی اندازه‌گیری ظرفیت آنتی اکسیدانی تام دربافت بیضه گروه‌های مورد مطالعه
داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار است. علامت * نشان دهنده معنادار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است (P < ۰/۰۰۱) و علامت # نشان دهنده معنادار بودن گروه دیابت درمان شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است (P = ۰/۰۳).

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]



نمودار۴: بررسی اندازه‌گیری شاخص استرس اکسیداتیو دریافت بیضه گروه‌های مورد مطالعه

داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار است. علامت * نشان دهنده معنادار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است (P =۰/۰۳) و علامت # نشان‌دهنده معنادار بودن گروه دیابت درمان شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است (P = ۰/۰۳).

بحث:

دیابت نوع ۲ یک بیماری مزمن پیش رونده است که با مقاومت به انسولین و کاهش ترشح انسولین همراه است. در دیابت تغییراتی در وضعیت اکسید و احیا بافت‌ها ایجاد می‌شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل کوآنزیم Q10 به عنوان یک آنتی اکسیدان باعث کاهش معنادار غلظت مالون دی‌آلدئید بافت بیضه در گروه تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل دیابتی در موش‌های مبتلا به دیابت می‌شود. در بیماری دیابت متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و لیپید اختلال پیدا می‌کند که در نهایت منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود[۲۸]. استرس اکسیداتیو حتی قبل از شروع علایم دیابت افزایش می‌یابد. در دیابت قندی به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو هم با افزایش ROS و هم کاهش دفاع آنتی اکسیدانی و تغییر در وضعیت احیایی سلولی حاصل می‌شود[۲۹]. کوآنزیم Q10 یک آنتی اکسیدان قوی است که در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن از بدن محافظت می کند و عوارض استرس اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد[۳۰]. در مطالعات قبلی به برخی سازوکارهای آنتی اکسیدانی کوآنزیم Q10 اشاره شده است. در مطالعه لافونته و همکاران که تاثیر تاثیر کوآنزیم Q10 بر ناباروری مردان را مورد بررسی قرار دادند، مشخص شد که در مردان نابارور این کوآنزیم باعث افزایش میزان بارداری می شود. این مطالعه نشان داد در بین بیمارانی که تحت درمان این کوآنزیم قرار گرفتند، افزایش آماری معناداری در غلظت CoQ10 ، غلظت و تحرک اسپرم ایجاد شده است[۳۱]. در مطالعه گوزیاکووا و همکاران تاثیر CoQ10، α-توکوفرول و استرس اکسیداتیو بر ناباروری مردان مورد بررسی قرارگرفت. آن‌ها نشان دادند که پس از شش ماه درمان توسط مکمل Q10 و α-توکوفرول بهبود تراکم اسپرم و پس از سه ماه درمان آسیب شناسی اسپرم کاهش یافت. همچنین غلظت CoQ10 و α-توکوفرول به طور قابل توجهی افزایش و استرس اکسیداتیو کاهش داشت. نتیجه این مطالعه اثر مثبت روی باروری مردان بود که منجر به ۴۵٪ حاملگی زنان آن‌ها شد[۳۲]. در یک مطالعه تاثیر کوآنزیم Q10 بر میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و مالون دی‌آلدئید بافت مغز رت‌های دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که مصرف این کوآنزیم به مدت هشت هفته سبب کاهش معنادار مقدار مالون دی‌آلدئید و افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز بافت مغز می‌شود[۳۳]. کوآنزیم Q10 یک شبه ویتامین محلول در چربی است و در غشاهای دولایه فسفولیپیدی و غشاهای درون سلولی قرار گرفته است. قسمت عمده تولید ATP در غشای داخلی میتوکندری، جایی که کوآنزیم Qیافت می‌شود، اتفاق می‌افتد[۳۴]. کوآنزیم Q10 از ایجاد رادیکال‌های آزاد و تغییرات پروتئین‌ها، DNA و پراکسیداسیون

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

لیپید جلوگیری می‌کند. در بسیاری از بیماری‌ها با افزایش تولید و فعالیت گونه‌های واکنش اکسیژن (ROS) ، غلظت کوآنزیم Q10 در بدن انسان کاهش می‌یابد[۳۵]. نتایج حاصل از این مطالعه هم چنین نشان داد که القای دیابت سبب افزایش میزان ظرفیت اکسیدان تام، کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و افزایش شاخص استرس اکسیداتیو در بافت بیضه رت‌های دیابتی می‌شود. مطالعه حاضر نشان داد که افزایش میزان مالون دی آلدئید بافت بیضه و اکسیدان تام هم جهت می‌باشند. این تغییرات بیانگر آسیب بافت بیضه به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی بیضه با القای دیابت است. مصرف مکمل کوآنزیم Q10 در موش‌های مبتلا به دیابت منجر به کاهش میزان اکسیدان‌های تام و افزایش معنادار ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در بافت بیضه گروه تحت درمان نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود. بنابراین، درمان با کوآنزیم Q10 در این دوز، سبب بهبود وضعیت اکسیدانی تام در رت‌های دیابتی شد. مصرف کوآنزیم Q10 در رت‌های مبتلا به دیابت با دوز۱۰ میلی‌گرم در روز و به مدت شش هفته، سبب کاهش وضعیت اکسیدانی تام بافت بیضه در گروه تحت درمان نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود، با این حال، کاهش مذکور از نظر آماری معنادار نیست. بنابراین، درمان با کوآنزیم Q10 در این دوز نتوانست وضعیت اکسیدانی تام را در موش‌های دیابتی کاهش دهد. دریک مطالعه نشان داده شد که دیابت سبب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام و کاهش میزان اکسیدان تام در بافت کلیه موش‌های صحرایی می‌شود، اگرچه این تغییرات از لحاظ آماری معنادار نبود[۳۶]. در مطالعه ورما و همکاران ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام کاهش غیرمعنادار و مقدار اکسیدانی تام در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری نشان داد[۳۷]. در این مطالعه برای ارزیابی دقیق‌تر وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماری دیابت و نقش آنتی‌اکسیدانی مکمل کوآنزیم Q10، اندازه‌گیری هم زمان اکسیدان تام و آنتی‌اکسیدان تام و محاسبه نسبت آن‌ها انجام شد. این نسبت در مطالعات اندکی مورد استفاده قرار گرفته است. اندازه‌گیری هم زمان میزان اکسیدان تام و آنتی‌اکسیدان تام و نسبت آن‌ها یک مارکر مناسب برای ارزیابی استرس اکسیداتیو بوده و می‌تواند وضعیت این دو عامل را به خوبی نشان دهد. این مطالعه نشان داد شاخص استرس اکسیداتیو در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری دارد و درمان با مکمل کوآنزیم Q10 باعث کاهش این عامل نسبت به گروه دیابتی می‌شود. در برخی مطالعات نیز نشان داده شده که این مارکر در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم افزایش می‌یابد که نشان دهنده افزایش ظرفیت اکسیدانی تام و کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام است.

نتیجه‌گیری:

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه استفاده از کوآنزیم Q10 به صورت یک آنتی‌اکسیدان از یک سو سبب کاهش مقدار مالون دی‌آلدئید، کاهش مقدار اکسیدان تام و از سوی دیگر سبب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام و کاهش شاخص استرس اکسیداتیو می‌شود. بنابراین، مصرف مکمل کوآنزیم Q10 در کاهش استرس اکسیداتیو بافت بیضه ناشی از دیابت موثر بوده و می‌تواند سبب بهبود عوارض دیابت از جمله ناباروری شود. این مشاهدات ممکن است نتیجه فعال شدن آنزیم‌های آنتی اکسیدانی باشد. از این رو، می‌توان این مکمل را به عنوان داروی کمکی در درمان عوارض دیابت ازجمله آسیب بافت بیضه توصیه کرد، اما نیاز به مطالعات بیشتر برای تایید دارد.

تشکر و قدردانی:

این مقاله برگرفته ازپایان نامه خانم مهری رضایی کارشناسی ارشد رشته بیوشیمی بالینی است و هزینه آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک تامین شده است (شماره گرنت ۶۲۱۶).

تعارض منافع:

نویسندگان هیچگونه تضاد منافعی درباره پژوهش حاضر بیان نکرده‌اند.

ملاحظات اخلاقی:

این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1399.196 به تصویب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسیده است.

References:

1. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. Saudi Pharm J 2016;24(5):547-53.
2. Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects. Curr Med Chem 2011;18(25):3871-88.
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007;39(1):44-84.
4. Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. Cell Press 2015;36(7):422-39.

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

5.Paolisso G, Esposito R, D'Alessio MA, Barbieri M. Primary and secondary prevention of atherosclerosis: is there a role for antioxidants?. *Diabetes Metab J* 1999;25(4):298-306.
6.Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. Biochem J 1988;256(1):205-12.
7.Meyer K, Deutscher J, Anil M, Berthold A, Bartsch M, Kiess W. Serum androgen levels in adolescents with type 1 diabetes: relationship to pubertal stage and metabolic control. J Endocrinol Invest 2000;23(6):362-68.
8.Amaral S, Mota PC, Lacerda B, Alves M, Pereira Mde L, Oliveira PJ, et al. Testicular mitochondrial alterations in untreated streptozotocin-induced diabetic rats. J Mito 2009;9(1):41-50.
9.Zhao Y, Zhao H, Zhai X, Dai J, Jiang X, Wang G, et al. Effects of Zn deficiency, antioxidants, and low-dose radiation on diabetic oxidative damage and cell death in the testis. Toxicol Mech Methods 2013;23(1):42-7.
10.Rama Raju GA, Jaya Prakash G, Murali Krishna K, Madan K, Siva Narayana T, Ravi Krishna CH. Noninsulin-dependent diabetes mellitus: effects on sperm morphological and functional characteristics, nuclear DNA integrity and outcome of assisted reproductive technique. Andrologia 2012;44:490-8.
11.Gu Y, Lian X, Sun W, Gao B, Fu Y. Diabetes Mellitus induces alterations in metallothionein protein expression and metal levels in the testis and liver. J Int Med Res 2018;46(1):185-94.
12.Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes 1999;48(1):1-9.
13.Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. RSC Adv 2015;5(35):27986-8006.
14.Liu HT, Huang YC, Cheng SB, Huang YT, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial. Nutr J 2016;15(1):85.
15.Farhangi MA ,Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. Arch Med Res 2014;45(7):589-95.
16.Gholnari T, Aghadavod E, Soleimani A, Hamidi GA, Sharifi N, Asemi Z. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Glucose Metabolism, Lipid Profiles, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Am Coll Nutr 2018;37(3):188-93.
17.Fouad AA, Al-Sultan AI, Yacoubi MT. Coenzyme Q10 counteracts testicular injury induced by sodium arsenite in rats. Eur J Pharmacol 2011;655(1-3):91-8.
18.Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Ricciardo-Lamonica G, et al. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. Fertil Steril. 2004;81(1):93-8.
19.Mancini A, Balercia G. Coenzyme Q(10) in male infertility: physiopathology and therapy. Bio Factors 2011;37(5):374-80.
20.Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. Biochim Biophys Acta (BBA) 1995;1271(1):195-204.
21.Akbari A, Mobini GR, Agah S, Morvaridzadeh M, Omidi A, Potter E, et al. Coenzyme Q10 supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Eur J Clin Pharmacol 2020;76(11):1483-99.
22.Moradi M, Haghighatdoost 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.
23.Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. Hum Fertil (Camb) 2010;13(4):217-25.
24.Yeung CK ,Billings FTt, Claessens AJ, Roshanravan B, Linke L, Sundell MB, et al. Coenzyme Q10 dose-escalation study in hemodialysis patients: safety, tolerability, and effect on oxidative stress. BMC Nephrol 2015;16:183.
25.Shaban NZ, Ahmed Zahran AM, El-Rashidy FH, Abdo Kodous AS. Protective role of hesperidin against ^{3}-radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis. J of Biol Res 2017;24:5.
26.Prathima P, Venkaiah K, Pavani R, Daveedu T, Munikumar M, Gobinath M, et al. α-lipoic acid inhibits oxidative stress in testis and attenuates testicular toxicity in rats exposed to carbimazole during embryonic period. Toxicol Rep 2017;4:373-81.
27.Modi K, Santani DD, Goyal RK, Bhatt PA. Effect of coenzyme Q10 on catalase activity and other antioxidant parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. Biol Trace Elem Res 2006;109(1):25-34.
28.Postic C, Dentin R, Girard J. Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. Diabetes Metab 2004;30(5):398-408.
29.West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet Med 2000;17(3):171-80.
30.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.
31.Lafuente R, González-Comadrán M ,Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet 2013;30(9):1147-56
32.Gvozdjáková A, Kucharská J, Dubravicky J, Mojto V, Singh RB. Coenzyme Q_{10}, α-tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. Dis Markers 2015;2015:827941.
33.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 Sci 2019;22(4):28-39. (Persian)
34.Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr 2001;20(6):591-8.

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

35.Saini R. Coenzyme Q10: The essential nutrient. J Pharm Bioallied Sci 2011;3(3):466-7.
36.Çelık VK, Şahın ZD, Sari İ, Bakir S. Comparison of oxidant/antioxidant, detoxification systems in various tissue homogenates and mitochondria of rats with diabetes induced by streptozocin. Exp Diabetes Res 2012;2012:386831.
37.Verma AK, Chandra S, Singh RG, Singh TB, Srivastava S, Srivastava R. Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy and End Stage Renal Disease: A Correlative Study with Glucose and Creatinine. Biochem Res Int 2014;2014:291458.

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

Original Article

Effect of Coenzyme Q10 on oxidative/antioxidative biomarkers level in the testis of streptozotocin-induced diabetic rats

Mehri Rezaei[1], Maryam Baazm[2], Ali Khosrobeghi[1], Fatemeh Samimi[1], Farideh Jalali Mashayekhi[1,3*]

Received:2021.06.03 Revised:2021.12.05 Accepted:2022.01.30

1. Department of Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
2. Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
3. Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.19, No.4, Winter 2022

Pars J Med Sci 2022;19(4):53-62

Abstract:

Introduction:
Oxidative stress, through the production of reactive oxygen species (ROS), has been proposed as the root cause underlying the development of diabetes and its related complications such as testicular tissue damage. Antioxidants supplementation have been reported to improve testicular function and oxidative stress-induced in diabetes. The study aimed to determine the Coenzyme Q10 (CoQ10) effects on the oxidative status in the testicular tissue of streptozotocin-induced diabetic rats.

Materials & Methods:
In the experimental study, 30 male Wistar rats were studied. The rats were randomly divided into four 5-rat groups including: saline, sesame oil (as a vehicle), healthy group treated with CoQ10 (10 mg/kg/day), diabetic (induced with streptozotocin: 55 mg/kg), and CoQ10-treated diabetic (10 mg/kg/d). Then, levels of Malondialdehyde (MDA), Total Oxidant Status (TOS), and Total Antioxidant Capacity (TAC) and Oxidative stress index) OSI were measured in the homogenized of testicular tissue.

Results:
Analysis of data showed a significant decrease in the level of testis MDA ($P < 0.001$), TAC ($P = 0.03$) and OSI ($P = 0.03$) in the CoQ10-treated diabetic group compared to the diabetic rats. No significant change was observed in the TOS ($P > 0.05$) level in diabetic rats' testis treated with CoQ10 compared to diabetic rats.

Conclusion:
Collectively, our results demonstrated the possible effects of CoQ10 in attenuating diabetes-induced oxidative damage, in testicular tissue.

Keywords: Coenzyme Q10, Diabetes Mellitus, Malondialdehyde, Oxidative Stress Index

[Downloaded from jmj.jums.ac.ir on 2022-07-07]

* Corresponding author Email: mashayekhif@yahoo.com, mashayekhi@arakmu.ac.ir