Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

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

Rasoul Sharifi[1*], Samira Sharifi[2], Nazila Amini[3], Mohammadreza Asgharzadeh[4]

[1]Ph.D in Biochemistry, Department of Biology, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran
[2]Master of Science (MSc) in Nursing, Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3]Ph.D. in Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[4]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.

© 2020 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

تاثیر اکتوپاین بر سطح گلوکز و شاخص های استرس اکسیداتیو سرم در رت‌های نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

رسول شریفی*[۱]، سمیرا شریفی[۲]، نازیلا امینی[۳]، محمدرضا اصغرزاده[۴]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
[۲] کارشناسی ارشد پرستاری، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] دکتری تخصصی بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۴] 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 می‌باشد. آرژنین یک اسید آمینه است که در این بیماران با کاهش میزان مواجه است و اکتوپاین یکی از مشتقات آرژنین می‌باشند. مطالعه حاضر به تاثیر اوپاین‌ها بر گلوکز و شاخص های استرس اکسیداتیو سرم در رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌پردازد.

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 موش‌ها خونگیری انجام شد و میزان مالون دی آلدهید(MDA) به روش تیوباربیتوریک اسید، میزان گلوکز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون، میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز(GPX) با استفاده از کیت های شرکت راندوکس (انگلستان) اندازه گیری شدند. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و روش tukey آنالیز شدند($p<۰/۰۵$).

یافته: نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف اوپاین تاثیر معناداری بر کاهش گلوکز و مالون دی آلدهید سرم نداشت در حالی که دوز ۵۰ میلی گرم اوپاین باعث افزایش معنادار فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در مقایسه با موش‌های دیابتی بدن درمان، گردید.

نتیجه گیری: مصرف اکتوپاین تأثیر بهتری بر کنترل میزان قند خون نداشت اما ولی منجر به بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی سرم در موش‌های 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. تاثیر 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 ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو 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

دیابت شیرین یک اختلال درون ریز است که به دلیل نقص در ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر پانکراس (دیابت شیرین نوع ۱) یا ایجاد مقاومت به انسولین در بافت‌ها (دیابت شیرین نوع ۲) رخ می‌دهد (۱). در این بیماری نقص هموستاز گلوکز، تغییر متابولیسم لیپید و خطر بالای آترواسکلروز، بیماری کرونری قلب، بیماری کلیوی و آسیب اعصاب و نابینایی 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 می‌گردد (۳). با توجه به وجود استرس اکسیداتیو و اثر آن بر تسریع عوارض دیابت، مطالعات گسترده ای جهت بررسی نحوه کاهش اکسیدان‌های 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 شده‌اند که از جمله می‌توان به آنزیم‌های آنتی اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز اشاره کرد (۵). در بیماران دیابتی فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز تغییر پیدا می-کند، همچنین پراکسیداسیون لیپیدی و شاخص آن یعنی مالون دی آلدهید(MDA) در این بیماران بیشتر است (۶). آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز متعلق به خانواده سلنوپروتئین‌ها بوده و با کاتالیز تبدیل مجموعه هیدروپراکسیدها، با بکارگیری گلوتاتیون بعنوان سوبسترای احیاء کننده، عمل تدافعی خود را انجام می‌دهد (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 مستقیما ترشح انسولین را از سلول‌های بتای پانکراس تحریک می‌کنند، 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 سلول‌ها 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 زخم‌ها، افزایش حساسیت به انسولین، خواص ضد التهاب، ضد آترواسکلروز و ضد سرطان را نشان می‌دهند (۱۰). همچنین آرژنین می‌تواند به عنوان یکی از درمان‌های 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 اینترلوکین 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 اوپاین‌ها می باشد که در محل گال با آلودگی گیاه به باکتری آگروباکتریوم تومی فاسینس(*Agrobacteriu tumefaciens*) و با انتقال DNA این باکتری (T-DNA) به گیاه تولید می‌شود. تمامی اوپاین ها مشتق آرژنین نبوده و علاوه بر دو لپه ای ها در موجودات آبزی 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 اوپاین‌ها تاکنون گزارشی ارایه 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 می‌پردازد.

روش کار

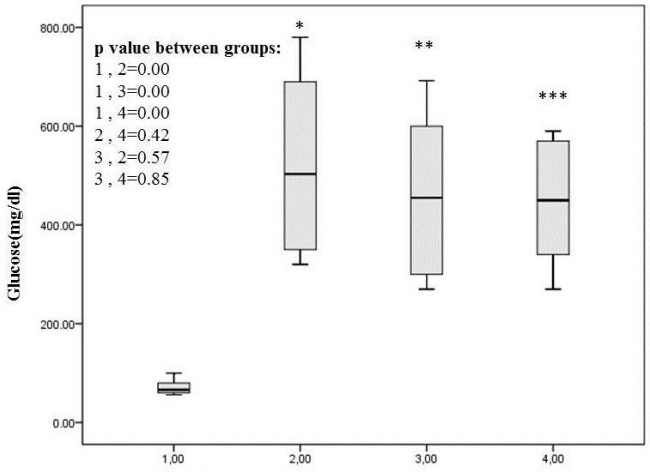
پژوهش حاضر به صورت یک مطالعه تجربی در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز انجام شد. در این مطالعه تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۲۷۰-۲۵۰ میلی گرم به صورت تصادفی انتخاب و به چهار گروه تقسیم شدند. با توجه احتمال تلفات در گروه دیابت، تعداد آنها بیشتر انتخاب شد. حیوانات در ۴ گروه 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 ۶۰mg/kg که در بافر سیترات سدیم (۴/۶ pH و ۰/۰۱ =M) 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 گاواژ معدی دریافت کرده و حیوانات گروه‌های کنترل و دیابتی، سرم

فیزیولوژی از طریق گاواژ دریافت کردند. در پایان زمان تیمار دهی نیز مجددا وزن و گلوکز خون، MDA و فعالیت آنزیم‌های SOD و GPX در حیوانات اندازه گیری شد. در تمامی گروه‌ها موش ها 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 اندازه گیری سطح گلوکز، توسط کیت شرکت پارس آزمون استفاده شد که یک روش کلریمتریک است. اندازه گیری فعالیت SOD با استفاده از کیت دستی SOD (MANUAL/ RX 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 می شود 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 اندازه گیری است و آنزیم سوپراکسید دیسموتاز با تبدیل رادیکال های سوپراکسید به H_2O_2 و اکسیژن مولکولی مانع ایجاد فورمازون می‌شود. فعالیت این آنزیم از طریق مهار واکنش فوق و اندازه گیری جذب نوری کمپلکس فورمازون در طول موج ۵۰۵ نانومتر اندازه گیری شد (۱۸). برای تعیین فعالیت آنزیم از کیت GPX (MANUAL /Ransel kit ,RANDOX Laboratories Ltd. Co. Antrim UK) بود که اساس آن یک روش اسپکتروفتومتری با اشعه UV می باشد. میزان فعالیت GPX به صورت واحدهای قراردادی در میلی گرم پروتئین عنوان می‌شود. آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز واکنش اکسیداسیون گلوتاتیون (GSH) را توسط کومن هیدروپراکسید (Cumene Hyroperoxide) کاتالیز می‌نماید. در حضور آنزیم گلوتاتیون ردوکتازو NADPH، گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) مجدداً به گلوتاتیون احیاء تبدیل می‌شود که این احیاء با اکسیداسیون همزمان NADPH به $NADP^+$ همراه است. در این واکنش کاهش جذب نوری در طول موج ۳۴۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود (۱۹). روش اندازه‌گیری MDA سرم بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید (TBA) توسط اسپکتروفتومتر JENWAY 6505 صورت گرفت، مولکول های MDA در شرایط اسیدی و دمای بالا با TBA واکنش داده و مجموعه (MDA-TBA) با رنگ ارغوانی تشکیل می دهد که شدت رنگ در طول موج ۵۳۲ نانومتر قابل اندازه گیری است (۲۰). آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت. برای مقایسه میانگین بین گروه ها 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.

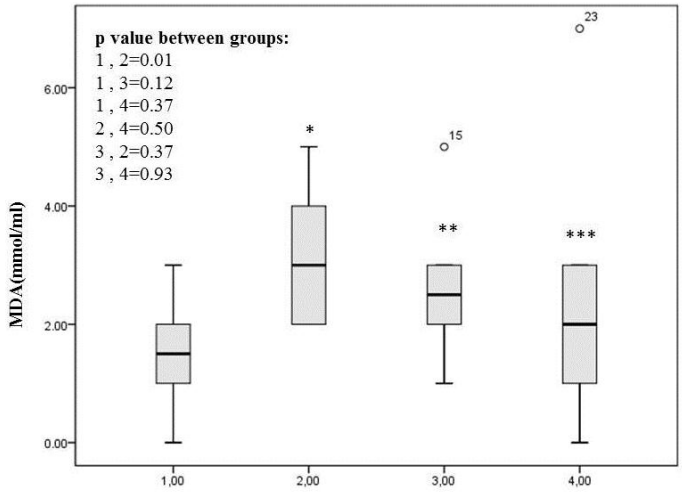
یافته ها

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 گروه ها 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 آلدهید 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.

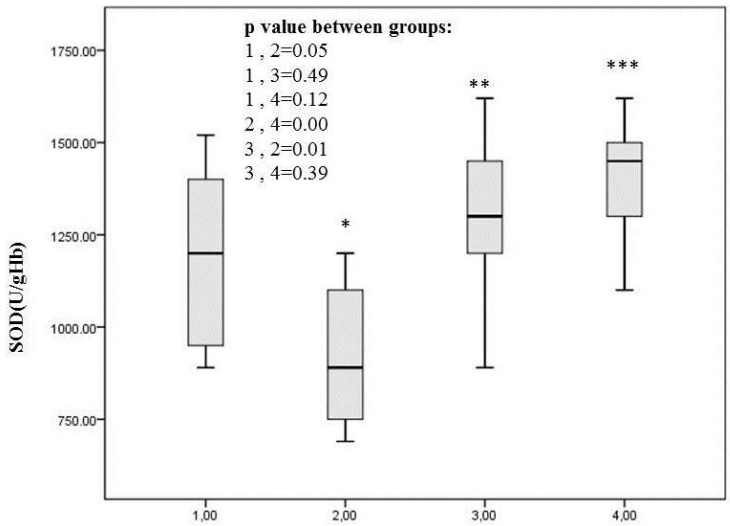


نمودار ۱. مقایسه میانگین گلوکز در گروه‌های مربوطه (p=۰/۰۰۱). * تفاوت معناداری با گروه سالم (p=۰۰۰)، ** تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده (p=۰/۵۷)، *** تفاوت معناداری با گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم اکتوپاین (p=۰/۸۵).



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

نمودار۲. نمودار مقایسه میانگین MDA در گروه‌های مورد مطالعه (p=۰/۳۳). * تفاوت معناداری با گروه سالم (p=۰/۰۱)،** تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده (p=۰/۳۷)،*** تفاوت معناداری با گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم اکتوپاین (p=۰/۹۳).

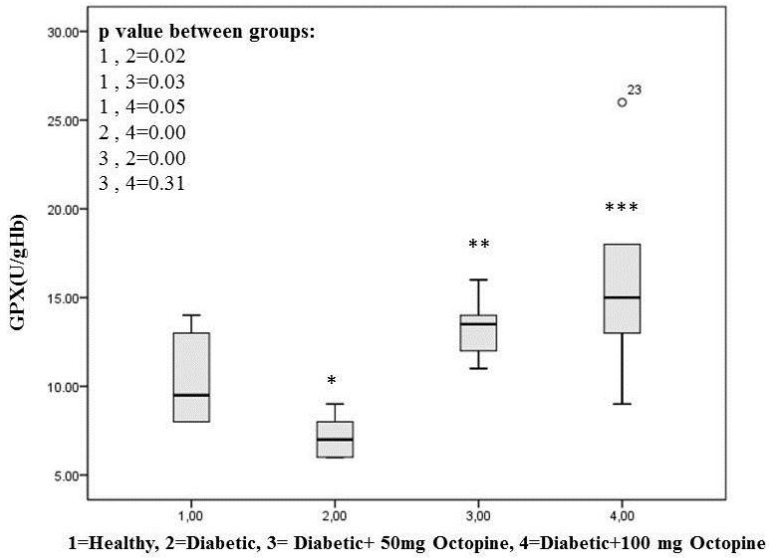


1=Healthy, 2=Diabetic, 3= Diabetic+ 50mg Octopine, 4=Diabetic+100 mg Octopine

نمودار ۳ . نمودار مقایسه میانگین فعالیت آنزیم SOD در گروه‌های مربوطه(p=۰/۰۰۷). * تفاوت معناداری با گروه سالم (p=۰/۰۵)،** تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده (p=۰/۰۱)،*** تفاوت معناداری با گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم اکتوپاین (p=۰/۳۹).

همانگونه که نمودار ۳ نشان می دهد با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مشخص گردید که مصرف اکتوپاین در مقایسه با موش‌های دیابتی شده بدون درمان، باعث افزایش معنادار فعالیت SOD 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 SOD مشاهده نگردید.

همانگونه که نمودار ۴ نشان می‌دهد با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مشخص گردید که مصرف اکتوپاین در مقایسه با موش‌های دیابتی شده بدون درمان، باعث افزایش معنادار فعالیت GPX 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 GPX مشاهده نگردید.



نمودار ۳-۴ . نمودار مقایسه میانگین فعالیت GPX در گروه‌های مربوطه (p=۰/۰۰۱). * تفاوت معناداری با گروه سالم (p=۰/۰۲)،** تفاوت معناداری با گروه دیابتی شده (p=۰/۰۰)،*** تفاوت معناداری با گروه دیابتی دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم اکتوپاین (p=۰/۳۱).

بحث

در دیابت نوع ۲، استرس اکسیداتیو موجب کاهش سطوح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، 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 دی پپتید می‌باشند که یکی از اسیدهای آمینه سازنده آن آرژنین می‌باشد (۲۳). بنابراین گمان می‌رود اثرات مفید آنها در بهبود استرس اکسیداتیو و علایم دیابت به آرژنین مربوط باشد. آرژنین پیش ساز نیتریک اکساید، عامل محافظت کننده در برابر آسیب گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) عمل می کند 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 (نمودار۱). 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 گلایسمیک بیماران می شود (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 نشان داده‌اند که مکمل‌یاری 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 آنزیم های آنتی اکسیدان، موجب بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی در افرد 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 می شود (۲۷). Jabecka و همکاران نشان دادند که مکمل یاری با۲ 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 (آرژینین 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 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

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 دیابتوژن ممکن است دلیلی بر نتایج متفاوت باشد. در پژوهش حاضر، میانگین فعالیت GPX بین دو گروه تیمار در مقایسه با گروه شاهد دیابتی، تغییر معنی‌داری را نشان داد (نمودار ۳-۴) که مطالعه حاضر از این نظر نا همسو با مطالعهLiu 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 موش‌های دیابتی احتمالا به علت ایجاد استرس اکسیداتیو و ایجاد تغییرات در ترکیب LDL می‌باشد که سبب تشدید سرعت پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود.

نتیجه گیری

تجویز یکی از مشتقات ال-آرژنین یعنی اکتوپاین تاثیر مفیدی بر کاهش قند خون در موش‌های صحرایی دیابتی نداشت ولی سبب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون شد. با این وجود، جهت دستیابی به نتایج قطعی‌تر جهت استفاده در رژیم درمانی موش‌های دیابتی نیاز به مطالعات بیشتر با استفاده از دوزهای بالاتر این ترکیب می‌باشد.

قدردانی

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

منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تحت شماره گرنت ۲۲۰۹۶۱۰۱۱۰۰۰۱ 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.

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, Saghebjoo 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 Clinicai 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.83 1256
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 β-cell functional integrity, metabolism and defense from inflammatory challenge. *Eur J Endocrinal* 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 β-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, Sadrzsdeh Yganeh H, Heshmati J, et al . Effect of L - Arginine supplementation on antioxidant enzyme activity,total antio xidant 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-citruline, 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