

## Research Paper

# Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Total Oxidant/Antioxidant Status in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats



Fatemeh Samimi<sup>1</sup>, Maryam Baazm<sup>2</sup>, Ebrahim Eftekhari<sup>3</sup>, \*Farideh Jalali Mashayekhi<sup>1,4</sup>

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. Endocrinology and Metabolism Research Center, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
4. Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



**Citation:** Samimi F, Baazm M, Eftekhari E, Jalali Mashayekhi F. [Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Total Oxidant/ Antioxidant Status in Streptozotocin-induced Diabetic Rats (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences(JAMS). 2019; 22(4):28-39. <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.4.30>

<https://doi.org/10.32598/JAMS.22.4.30>



### Article Info:

**Received:** 25 Mar 2019

**Accepted:** 18 Jun 2019

**Available Online:** 01 Oct 2019

### Key words:

Coenzyme Q10, Diabetes mellitus, Total oxidant status, Total antioxidant capacity, Oxidative stress index

## ABSTRACT

**Background and Aim** Oxidative stress is the main factor in the development and progression of diabetes and its related complications. There is growing evidence that antioxidants supplementation can improve oxidative stress induced in diabetes. The present investigation was conducted to study the effects of Coenzyme Q10 (CoQ10) on the Oxidative Stress Index (OSI) in diabetic rats.

**Methods and Materials** A total of 30 male rats were divided into five groups: saline, sesame oil (as a vehicle), CoQ10-treated (10 mg/kg/day), diabetic (induced with streptozotocin: 55 mg/kg), and CoQ10-treated diabetic (10 mg/kg/d). Then, we measured the Malondialdehyde (MDA), Total Oxidant Status (TOS), and Total Antioxidant Capacity (TAC) levels in the rats' liver homogenate. Additionally, the OSI was calculated.

**Ethical Considerations** The Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences approved this study (Code: IR.ARAKMU.REC.1397.119).

**Results** results showed a significant decrease in the level of liver MDA ( $P=0.022$ ), TOS ( $P=0.03$ ), and OSI ( $P=0.028$ ) in the CoQ10-treated diabetic group compared to the diabetic rats. No significant change was observed in the total thiol group ( $P=0.25$ ) and TAC ( $P=0.77$ ) level in diabetic rats' livers treated with CoQ10 compared to diabetic rats.

**Conclusion** CoQ10 supplementation can reduce oxidative stress induced in the liver of diabetic rats through the suppression of TOS, OSI, and lipid peroxidation.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

**D**iabetes mellitus is a metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels and impaired metabolism of carbohydrates, proteins, and lipids [1]. In diabetes, elevated

blood sugar increases the production of reactive oxygen species that results in oxidative stress. Research findings suggest that complications and problems of diabetes may be partly related to oxidative stress [2]. Cells contain a variety of enzymatic and non-enzymatic antioxidants. The activity of these antioxidant compounds reduces the harmful effects of free radicals and prevents their oxidative stress [3]. Coenzyme Q10 (CoQ10) is one of the essential endogenous cellular

### \* Corresponding Author:

Farideh Jalali Mashayekhi, PhD.

**Address:** Department of Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

**Tel:** +98 (918) 8614706

**E-mail:** mashayekhi@arakmu.ac.ir

antioxidants that can neutralize all kinds of free radicals [4, 8]. Studies indicate a close relationship between decreased CoQ10 level and the incidence of diabetes. Therefore, one of the suggested strategies to reduce the complications of oxidative stress in diabetes is to use CoQ10 [6]. The purpose of the present study was to compare the effect of CoQ10 on Total Oxidative Capacity (TOC), Total Antioxidant Status (TAS), and Oxidative Stress Index (OSI).

## 2. Materials and Methods

In this experimental study, 30 male Wistar rats were used. The rats were randomly divided into 5 groups, including three healthy control groups (saline, sesame oil [as vehicle] and CoQ10-treated [10 mg/kg/d in sesame oil]) [7], diabetic group, and CoQ10-treated diabetic group (10 mg/kg/d in sesame oil for 42 days). Induction of diabetes in rats was done by intraperitoneal injection of Streptozotocin (STZ) at a dose of 55 mg/kg, and its confirmation was done by measuring blood glucose level 72 h and one wk after induction. The rats with fasting blood glucose levels above 250 mg/dL were considered as diabetic. At the end of the experiment, the rats were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (60 mg/kg) and xylazine (20 mg/kg). Then, their blood was taken from their hearts, and their liver tissue was also removed. Serum glucose and Malondialdehyde (MDA) levels, thiol groups, TOS, and TAC, were measured in homogenized liver tissue [14-18].

## 3. Results

Comparison of MDA levels in the study groups showed that the level of this marker significantly increased in the diabetic control group compared to the healthy control group ( $P=0.001$ ). Treatment with CoQ10 in diabetic rats resulted in a significant decrease in MDA concentration compared to the diabetic control group ( $P=0.022$ ). Moreover, the mean concentration of thiol groups in the diabetic group significantly decreased compared to control groups ( $P=0.001$ ). Treatment with CoQ10 in diabetic rats had increased the concentration of thiol groups compared to the diabetic group, but this increase was not statistically significant ( $P=0.25$ ).

The diabetic group showed a significant decrease in TAC compared to healthy control groups ( $P=0.01$ ). Treatment with CoQ10 in diabetic rats increased TAC, but this increase was not statistically significant ( $P=0.77$ ). Comparison of TOS in the study groups showed that the level of this factor in the diabetic group was significantly higher compared to that in the healthy control groups ( $P=0.001$ ). Treatment with CoQ10 in diabetic rats resulted in a significant decrease in TOS compared to the diabetic group ( $P=0.03$ ). Regarding the mean OSI in study groups, the diabetic group showed

a significant increase compared to healthy control groups ( $P=0.001$ ). Treatment of diabetic rats with CoQ10 resulted in a significant decrease in OSI compared to the diabetic group ( $P=0.028$ ).

## 4. Discussion

In diabetes, the metabolism of carbohydrates, proteins, and lipids is disrupted, and this condition eventually leads to increased oxidative stress [19]. Oxidative stress acts as a detrimental factor in exacerbating the pathological status of diabetes and liver tissue damage. CoQ10 is a fat-soluble vitamin-like compound and is found within membrane phospholipid bilayers and intracellular membranes [24]. It also prevents the oxidation of lipoproteins by reducing and regenerating vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) [23]. Also, it can regenerate known antioxidants such as ascorbate, tocopherol, and glutathione by converting their oxidized form to reduced form. CoQ10 increases the ratio of reduced to oxidized glutathione in the liver and decreases the levels of reactive oxygen species increases the activity of mitochondrial electron transport chain complexes, and finally lowers the effects of oxidative stress [26, 27].

The results of the present study showed that the induction of diabetes in rats increased TOS level, decreased TAC level, and increased OSI value in their liver. Daily intake of 10 mg/kg CoQ10 in diabetic rats decreased TOS and MDA levels but increased TAC and decreased OSI. Therefore, CoQ10 supplementation can reduce diabetes complications by reducing lipid peroxidation and oxidative stress-induced diabetes.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

The Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences approved all ethical considerations of working on laboratory animals (Code: IR.ARAKMU.REC.1397.119).

### Funding

This study was extracted from a research proposal (No: 3134) and was funded by the Vice Chancellor for Research of Arak University of Medical Sciences.

### Authors' contributions

All authors have met standard writing based on the recommendations of the [International Committee of Medical Journal Publishers \(ICMJE\)](#).

### **Conflicts of interest**

The authors declare no conflict of interest.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the Deputy of Research and Technology and Biochemistry Laboratory experts.

## مطالعه اثر مکمل کوآنزیم Q10 بر وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی تام و شاخص استرس اکسیداتیو در بافت کبد موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت

فاطمه صمیمی<sup>۱</sup>، مریم باعزم<sup>۲</sup>، ابراهیم افتخار<sup>۳</sup>،\* فریده جلالی مشایخی<sup>۴</sup>

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- مرکز تحقیقات بیماری‌های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

۴- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل مهم در توسعه و پیشرفت دیابت و عوارض ناشی از آن در نظر گرفته شده است. شواهد نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو ایجاد شده در دیابت می‌تواند توسط مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی بهبود یابد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات کوآنزیم Q10 بر شاخص استرس اکسیداتیو در موش‌های صحرایی دیابتی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** ۳۰ موش صحرایی نر به طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: نرمال سالین، تیمار روغن کنجد (به عنوان حلال)، سالم تیمار با کوآنزیم Q10 (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دیابتی (میلی‌گرم بر کیلوگرم STZ: 55) و دیابتی تیمار با کوآنزیم Q10 (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم). سطح مالون دی‌آلدئید، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، گروه‌های تیول و وضعیت اکسیدانی تام در بافت هموزنیزه کبد اندازه‌گیری و شاخص استرس اکسیداتیو محاسبه شد.

**ملاحظات اخلاقی:** این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1397 به تصویب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسیده است.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد سطح مالون دی‌آلدئید ( $P=0/022$ )، وضعیت اکسیدانی تام ( $P=0/03$ ) و شاخص استرس اکسیداتیو ( $P=0/028$ ) کبد در گروه دیابتی تحت درمان با کوآنزیم Q10 در مقایسه با رت‌های دیابتی به صورت معنی‌داری کاهش یافته است. تغییرات معناداری در سطح گروه‌های تیول ( $P=0/025$ ) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام ( $P=0/077$ ) گروه دیابتی تحت درمان با کوآنزیم Q10 در مقایسه با رت‌های دیابتی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان می‌دهد مکمل کوآنزیم Q10 می‌تواند با کاهش وضعیت اکسیدانی تام، شاخص استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپید، باعث کاهش استرس اکسیداتیو در کبد رت‌های دیابتی شود.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۰۸ فروردین ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۲۹ تیر ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۳۹۸

### کلیدواژه‌ها:

کوآنزیم Q10، دیابت ملیتوس، وضعیت اکسیدان تام، وضعیت آنتی‌اکسیدانی تام، شاخص استرس اکسیداتیو

### مقدمه

دیابت ملیتوس بیماری متابولیکی است که ویژگی آن افزایش سطح گلوکز خون و اختلال در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدهاست. اولین مشخصه این اختلال، هیپرگلیسمی مزمن است که به دلیل نقص در ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس یا مقاومت سلول‌های بدن به انسولین است [۱].

در طول دیابت افزایش مداوم قند خون باعث افزایش تولید

رادیکال‌های آزاد اکسیژن<sup>۱</sup> و بروز استرس اکسیداتیو می‌شود. نتایج بسیاری از تحقیقات روی بیماری دیابت نشان می‌دهد عوارض و مشکلات ایجاد شده در بیماری دیابت ممکن است تا حدودی با استرس اکسیداتیو مرتبط باشد [۲]. سلول‌ها شامل انواع آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز و آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی شامل گلووتاتیون، کارتنوئیدها، اسیدآسکوربیک و ویتامین E هستند. فعالیت این ترکیبات آنتی‌اکسیدان باعث کاهش اثرات مضر رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از استرس اکسیداتیو می‌شود [۳].

1. Reactive Oxygen Species (ROS)

\* نویسنده مسئول:

دکتر فریده جلالی مشایخی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی و ژنتیک.

تلفن: +۹۸ (۹۱۸) ۸۶۱۴۷۰۶

پست الکترونیکی: mashayekhi@arakmu.ac.ir



جمله کوآنزیم Q10 بر شاخص استرس اکسیداتیو در دیابت گزارش نشده است. هدف از مطالعه حاضر، تأثیر مصرف مکمل کوآنزیم Q10 بر وضعیت استرس اکسیداتیو بافت کبد موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه شاهد است. برای این منظور فاکتورهای مختلفی مانند وضعیت اکسیداتیو تام<sup>۳</sup> و آنتی اکسیداتیو تام<sup>۴</sup>، تعیین نسبت این دو فاکتور تحت عنوان شاخص استرس اکسیداتیو، به عنوان شاخص جامعی از وضعیت استرس اکسیداتیو، سنجیده شد. علاوه بر این، جهت تخمین میزان پراکسیداسیون لیپیدی، سطح مالون دی‌آلدئید<sup>۵</sup> و همچنین گروه‌های تیول در بافت کبد رت‌های مورد مطالعه ارزیابی شدند.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط حیوان‌خانه با دسترسی آزاد به آب و غذا و برخورداری از ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی در این مطالعه، مورد تأیید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک بود.

موش‌ها به طور تصادفی در پنج گروه شش‌تایی تقسیم شدند: ۱- کنترل سالم (تیمار سرم فیزیولوژی) ۲- کنترل سالم (تیمار روغن کنجد) ۳- کنترل سالم (تیمار روزانه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل کوآنزیم Q10 در روغن کنجد [۷] ۴- دیابتی (تزریق داخل صفاقی STZ) ۵- دیابتی دریافت‌کننده کوآنزیم Q10 (تیمار روزانه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل کوآنزیم Q10 در روغن کنجد).

برای دیابتی کردن موش‌ها، از محلول تازه استرپتوزوتوسین (Sigma-USA) حل‌شده در سرم فیزیولوژی با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بعد از یک شب پرهیز غذایی، به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده شد. جهت تأیید دیابتی شدن رت‌ها، پس از گذشت ۷۲ ساعت و همچنین یک هفته، نمونه خون از دم حیوانات تهیه و سطح گلوکز خون با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد. مقادیر گلوکز خون ناشتای بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان دیابت در نظر گرفته شد.

مکمل کوآنزیم Q10 (شرکت Cyman) با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، حل‌شده در ۰/۵ سی‌سی روغن کنجد به صورت روزانه و به مدت ۴۲ روز تجویز شد. کلیه تیمارها به صورت گاوژ و در ساعات بین ۹ تا ۱۰ صبح انجام شد. در پایان دوره آزمایش، موش‌ها با استفاده از تزریق درون‌صفاقی

در شرایط استرس اکسیداتیو، دفاع آنتی‌اکسیداتیو سلول‌ها، قدرت مقابله با گونه‌های فعال اکسیژن را ندارند. تحقیقات گسترده‌ای نشان می‌دهد مصرف انواع آنتی‌اکسیدان‌ها همراه با رژیم غذایی می‌تواند باعث محافظت سلول‌ها در برابر انواع رادیکال‌های آزاد شود. کوآنزیم Q10 یکی از مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد سلولی است که امروزه مصرف این مکمل در کاهش عوارض بیماری‌های قلبی، عصبی، نقص ایمنی، فشار خون بالا، دیابت، بیماری‌های ارثی یا اکتسابی مرتبط با کاهش تولید انرژی همچون اختلالات میتوکندریایی، ایدز و ناباروری در مردان توصیه می‌شود [۴]. مطالعات متعددی نشان داده‌اند کوآنزیم Q10 با محافظت از سلول‌های بتای پانکراس، سلول‌های کبدی، کاهش غلظت هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)، باعث بهبود استرس اکسیداتیو و تظاهرات بالینی دیابت می‌شود [۵-۷]. نتایج تحقیقات، نقش آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 و قدرت مقابله با انواع رادیکال‌های آزاد را تأیید می‌کند [۸].

ماهیت آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 به علت مشارکت آن در نقل و انتقال الکترون‌هاست. کوآنزیم Q10 مولکولی است که با ورود پیوسته به چرخه اکسیداسیون و احیاشدن و با گرفتن الکترون احیا و با ازدست‌دادن آن اکسید می‌شود. کوآنزیم Q10 در حالت احیا، الکترون‌ها را به سستی در اختیار دارد. به همین دلیل یک یا دو الکترون را از دست می‌دهد و به راحتی اکسید می‌شود. ماهیت کوآنزیم Q10 در گرفتن و ازدست‌دادن سریع الکترون‌ها، سبب خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی این ترکیب می‌شود [۹]. کوآنزیم Q10 با ممانعت از تولید رادیکال‌های پراکسیل مانع پراکسیداسیون لیپیدها و اکسیداسیون پروتئین‌ها می‌شود. فرم احیای کوآنزیم Q10 به شکل مؤثری سبب احیای ویتامین E از رادیکال α-توکوفرول می‌شود و از تخریب ویتامین E جلوگیری می‌کند [۱۰، ۶].

مطالعات نشان می‌دهد بین کاهش سطح کوآنزیم Q10 و بروز دیابت ارتباط نزدیکی وجود دارد. بر این اساس، یکی از راهکارهای پیشنهادی جهت کاهش عوارض استرس اکسیداتیو در دیابت، مصرف مکمل کوآنزیم Q10 است [۶]. تاکنون در زمینه مکانیسم آنتی‌اکسیدانی مکمل کوآنزیم Q10 از جمله تأثیر آن روی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و همچنین سطح گلوکاتایون مطالعاتی انجام شده است [۱۱، ۱۲].

یکی از مارکرهایی که اخیراً مورد توجه محققان قرار گرفته است، شاخص استرس اکسیداتیو<sup>۲</sup> یا به عبارت دیگر نسبت سطح اکسیدانی تام به سطح آنتی‌اکسیدانی تام است. این شاخص نشانگر سطح جامعی از وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی تام است [۱۳]. تاکنون مطالعه‌ای درباره تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها از

3. Total Oxidant Status (TOS)

4. Total Antioxidant Status (TAS)

5. Malondialdehyde (MDA)

2. Oxidative Stress Index (OSI)

ارزیابی وضعیت اکسیدانی تام به روش اسپکتروفوتومتری بر پایه اکسیداسیون یون فروس به یون فریک در حضور مواد اکسیدان از قبیل آب اکسیژنه در محیط اسیدی و اندازه‌گیری یون فریک با رنگ نارنجی گزیلول انجام گرفت [۱۷]. شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) توسط تقسیم سطح اکسیدان تام (TAS) بر سطح آنتی‌اکسیدان تام (TAS) محاسبه شد [۱۸].

### آنالیز آماری

پس از جمع‌آوری اطلاعات و نتایج، داده‌ها با استفاده از نسخه ۱۸ نرم‌افزار SPSS و از طریق آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه تحلیل شد. جهت بررسی گروه‌ها به صورت دوجه‌دو نیز از آزمون Tukey HSD استفاده شد. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است و  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

#### تأثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر سطح مالون دی‌آلدئید کبد در گروه‌های مورد مطالعه

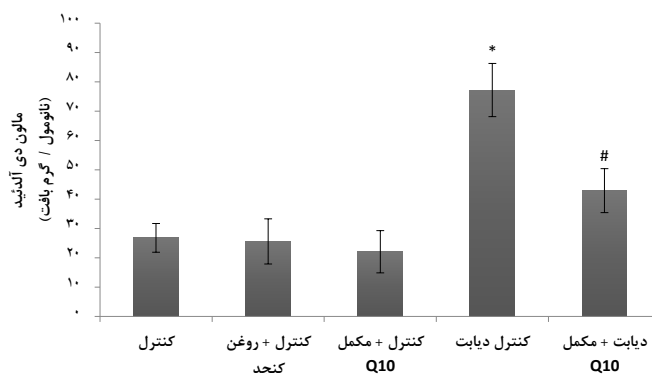
در تصویر شماره ۱ میانگین سطح متغیر مالون دی‌آلدئید (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی، در پنج گروه تحت مطالعه نشان داده شده است. مقایسه سطح مالون دی‌آلدئید در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد سطح این مارکر در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری افزایش یافته است ( $P = 0.001$ ). درمان با کوآنزیم Q10 در رت‌های دیابتی، به کاهش معنی‌دار غلظت MDA نسبت به گروه کنترل دیابتی منجر شده است ( $P = 0.022$ ).

کتامین (۶۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) و زایلازین (۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) بیهوش و پرفیوژن کبد انجام و سپس کشته شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل، بلافاصله خون‌گیری از قلب حیوان و جداسازی سرم انجام گرفت. بافت کبد نیز خارج و در تانک ازت قرار گرفت و برای انجام آزمایشات در فریزر منفی  $70^{\circ}C$  نگهداری شد. برای تهیه هموژنات بافت کبد، حدود ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت کبد به دقت توزین و یک میلی‌لیتر بافر فسفات سالیین (PBS: ۰/۱ M, PH=۷/۴) به آن اضافه شد. بافت توسط هموژنایزر (شرکت برج صنعت‌آزما، ایران) هموژنیزه و سپس ۱۵ دقیقه با دور 15000 دور در دقیقه در دمای چهار درجه سانتی‌گراد (شرکت سیگما، آلمان) سانتریفیوژ شد. سطح گلوکز سرم با روش گلوکز اکسیداز (شرکت پارس‌آزمون) اندازه‌گیری شد. سطح مالون دی‌آلدئید، گروه‌های تیول و ظرفیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی تام بافت کبد در محلول رویی و با استفاده از روش‌های رنگ‌سنجی با میکروپلیت اسپکتروفوتومتر (Biotek Microplate Spectrophotometer, USA) سنجیده شد.

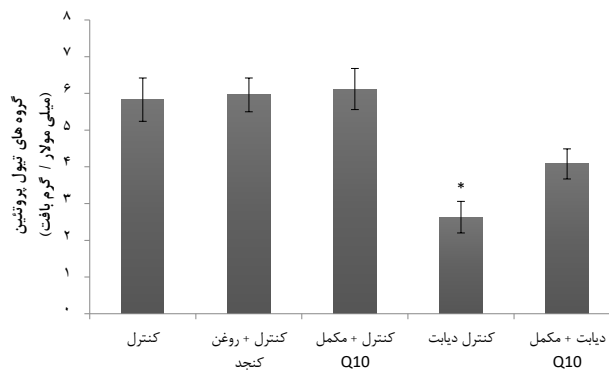
اندازه‌گیری پراکسیداسیون لیپید با استفاده از معرف تیو باربیتوریک اسید انجام شد. مقدار مالون دی‌آلدئید و برخی از مولکول‌های دیگر در شرایط اسیدی و در دمای بالا قادر به انجام واکنش با تیوباربیتوریک اسید هستند و یک کمپلکس ارغوانی‌رنگ ایجاد می‌کنند که این کمپلکس در طول موج ۵۳۲ نانومتر دارای حداکثر جذب نوری است [۱۴].

برای ارزیابی میزان گروه‌های تیول پلاسما، از روش کالریمتری Miao-Lin Hu و از معرف ۲ و ۲ دی‌تیو نیتروبنزوتیک اسید (معرف Ellman) استفاده شد [۱۵]. اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم با روش دستی FRAP<sup>۲</sup> صورت گرفت. در این روش ترکیبات آنتی‌اکسیدان با احیای یون فریک به فرو، باعث ایجاد کمپلکس رنگی می‌شوند [۱۶].

#### 6. Ferric reducing ability of plasma



تصویر ۱. نتایج اندازه‌گیری میزان مالون دی‌آلدئید در بافت کبد گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار است. علامت \* نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است و علامت # نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابت درمان‌شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است.



تصویر ۲. نتایج اندازه‌گیری غلظت گروه‌های تیول در بافت کبد گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها براساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار است. علامت \* نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است و علامت # نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابت درمان‌شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است.

تفکیک پنج گروه تحت مطالعه نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد، گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در مقایسه با گروه کنترل سالم دارد ( $P=0/01$ ). درمان با کوآنزیم Q10 در رت‌های دیابتی سبب افزایش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی شد، اما این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود ( $P=0/77$ ).

#### تأثیر مکمل Q10 بر وضعیت اکسیدانی تام بافت کبد در گروه‌های مورد مطالعه

در تصویر شماره ۴ میانگین وضعیت اکسیدانی تام (TOS) به تفکیک پنج گروه تحت مطالعه نمایش داده شده است. با مقایسه TOS در گروه‌های مورد مطالعه مشخص شد سطح این فاکتور در گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان می‌دهد ( $P=0/001$ ). درمان با کوآنزیم Q10 در رت‌های دیابتی، به کاهش معنی‌دار TOS نسبت به گروه کنترل دیابتی منجر شد ( $P=0/03$ ).

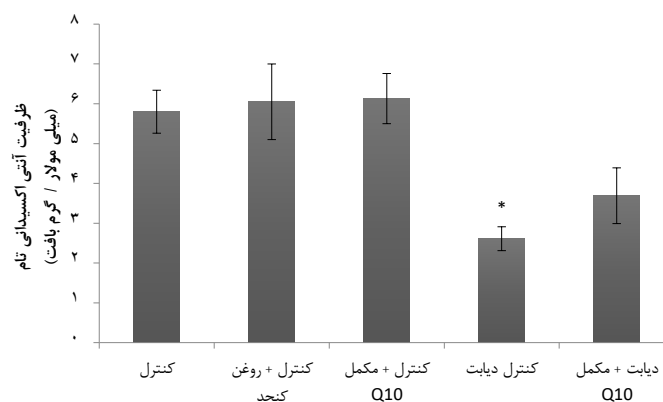
#### تأثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر سطح گروه‌های تیول پروتئین بافت کبد در گروه‌های مورد مطالعه

در تصویر شماره ۲، میانگین سطح گروه‌های تیول را در پنج گروه تحت مطالعه نشان می‌دهد. تحلیل نتایج نشان داد میانگین غلظت گروه‌های تیول در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه‌های کنترل به صورت معناداری کاهش یافته است ( $P=0/001$ ). درمان با کوآنزیم Q10 در رت‌های دیابتی، به افزایش غلظت گروه‌های تیول در مقایسه با گروه کنترل دیابتی منجر شد، اما این افزایش از نظر آماری معنادار نبود ( $P=0/25$ ).

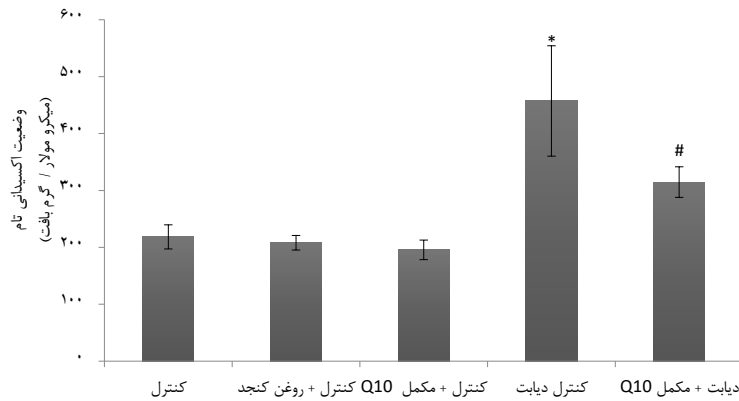
#### تأثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام بافت کبد در گروه‌های مورد مطالعه

در تصویر شماره ۳ میانگین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام<sup>۷</sup> به

7. Total Antioxidant Capacity (TAC)



تصویر ۳. نتایج اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بافت کبد گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها براساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار است. علامت \* نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است و علامت # نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابت درمان‌شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است.



تصویر ۴. نتایج اندازه‌گیری ظرفیت اکسیداتیو تام در بافت کبد گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار است. علامت \* نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است و علامت # نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابت درمان‌شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است.

### تأثیر مکمل Q10 بر سطح شاخص استرس اکسیداتیو بافت کبد در گروه‌های مورد مطالعه

در تصویر شماره ۵ میانگین شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) به تفکیک پنج گروه تحت مطالعه نمایش داده شده است. با مقایسه میانگین OSI در گروه‌های مدنظر مشخص شد گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان می‌دهد ( $P=0/001$ ). درمان رت‌های دیابتی با کوآنزیم Q10، به کاهش معنی‌داری در میزان OSI نسبت به گروه کنترل دیابتی منجر شد ( $P=0/028$ ).

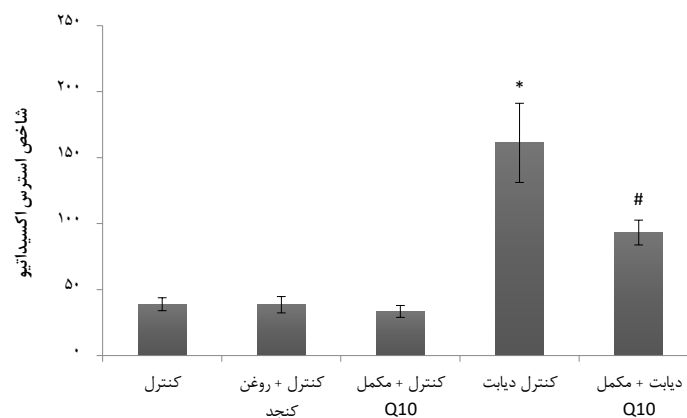
### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، مکمل کوآنزیم Q10 به مدت شش هفته در رت‌های مبتلا به دیابت سبب کاهش معنی‌دار غلظت مالون دی‌آلدئید بافت کبد

در گروه تحت درمان نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود. بنابراین درمان با کوآنزیم Q10 می‌تواند سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی شود. در بیماری دیابت، متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و لیپید مختل شده و نهایتاً به افزایش استرس اکسیداتیو منجر می‌شود [۱۹]. استرس اکسیداتیو به عنوان عاملی مضر در تشدید وضعیت پاتولوژیک دیابت و آسیب بافت کبدی عمل می‌کند. با افزایش استرس اکسیداتیو، توانایی مقابله آنتی‌اکسیدان‌ها کاهش یافته و باعث اختلال در متابولیسم قند و چربی می‌شود [۲۰]. کوآنزیم Q10 یک آنتی‌اکسیدان قوی است و گزارش شده که سبب محافظت بدن در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن و باعث بهبود عوارض استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۱].

در مطالعات قبلی، به برخی مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 اشاره شده است. در مطالعه جیهان<sup>۸</sup> و همکاران که روی

8. Jihan



تصویر ۵. نتایج اندازه‌گیری شاخص استرس اکسیداتیو در بافت کبد گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار است. علامت \* نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل است و علامت # نشان‌دهنده معنی‌دار بودن گروه دیابت درمان‌شده با کوآنزیم Q10 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی است.



تأثیر کوآنزیم Q10 بر میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و مالون دی‌آلدئید بافت مغز رت‌های دیابتی انجام شده است، مشخص شد دز ۱۰ میلی‌گرم روزانه کوآنزیم Q10 به مدت هشت هفته در گروه دریافت‌کننده دارو سبب کاهش معنی‌دار سطوح مالون دی‌آلدئید و افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز بافت مغز شده است [۲۲]. در مطالعه‌ی مودی<sup>۱</sup> و همکاران مصرف مکمل کوآنزیم Q10 با دز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت چهار هفته سبب کاهش معنی‌دار مالون دی‌آلدئید در بافت کبد رت‌های دیابتی شده است [۷]. کوآنزیم Q10 یک شبه‌ویتامین محلول در چربی است و در غشاهای دو لایه فسفولیپیدی و غشاهای درون‌سلولی قرار دارد. کوآنزیم Q10 به عنوان یک حامل زنجیره انتقال الکترون در غشای داخلی میتوکندری عمل می‌کند و موجب افزایش تولید ATP در میتوکندری می‌شود [۲۳]. کوآنزیم Q10 از طریق جمع‌آوری مستقیم گونه‌های فعال اکسیژن به عنوان آنتی‌اکسیدان در غشاهای لیپیدی عمل می‌کند و مانع از پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود [۲۴]. همچنین کوآنزیم Q10 با احیا و بازسازی ویتامین E (آلفا توکوفرول) از اکسیدشدن لیپوپروتئین‌ها جلوگیری می‌کند [۲۳].

نتایج این تحقیق نشان داد مصرف مکمل کوآنزیم Q10 در رت‌های مبتلا به دیابت با دز ۱۰ میلی‌گرم در روز و به مدت شش هفته، سبب افزایش غلظت گروه‌های تیول بافت کبد در گروه تحت درمان نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود، با این حال این افزایش معنی‌دار نبود. بنابراین درمان با کوآنزیم Q10 در این دز، نتوانست سطح گروه‌های تیول را در رت‌های دیابتی افزایش دهد. بررسی تغییرات سطح گروه‌های تیول پروتئین در مطالعات محدودی انجام شده است. در تأیید نتایج ما، در مطالعه میرهاشمی و همکاران نیز استفاده از کوآنزیم Q10 با دز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت هشت هفته نتوانست غلظت گروه‌های تیول را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تغییر بدهد [۲۵].

کوآنزیم Q10 یک احیاکننده قوی است و بلافاصله با پروتئین‌های پلازما واکنش نشان می‌دهد و به طور مستقیم گروه‌های دی‌سولفید را کاهش می‌دهد. همچنین کوآنزیم Q10 می‌تواند از طریق تبدیل فرم اکسید به احیا، سبب بازسازی آنتی‌اکسیدان‌های شناخته‌شده‌ای مانند آسکوربات، توکوفرول و گلوتاتیون شود. کوآنزیم Q10 باعث افزایش نسبت گلوتاتیون احیا به اکسید در کبد شده و با کاهش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن، سبب افزایش فعالیت کمپلکس‌های زنجیره‌ای انتقال الکترون میتوکندری و کاهش عوارض استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۶، ۲۷].

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، القای دیابت سبب افزایش میزان اکسیدان‌های تام، کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و افزایش

شاخص استرس اکسیداتیو در بافت کبد رت‌های دیابتی شد. در تأیید این نتایج، آنالیزها نشان داد بین سطوح مالون دی‌آلدئید بافت کبد و توتال اکسیدان همبستگی مثبت وجود دارد. این تغییرات بیانگر آسیب بافت کبد به واسطه افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی کبد با القای دیابت است. مصرف مکمل کوآنزیم Q10 در رت‌های مبتلا به دیابت، سبب کاهش میزان اکسیدان‌های تام و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بافت کبد گروه تحت درمان نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود. با این حال تغییر در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام معنی‌دار نبود. بنابراین درمان با کوآنزیم Q10 در این دز، سبب بهبود وضعیت اکسیدانی تام در رت‌های دیابتی شد.

ورما<sup>۱۰</sup> و همکاران کاهش غیرمعنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و افزایش معنی‌دار سطوح اکسیدانی تام را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با گروه کنترل سالم مشاهده کردند [۲۸]. سلیک<sup>۱۱</sup> و همکاران افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام و کاهش میزان اکسیدان تام را در بافت کلیه موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت مشاهده کردند؛ هرچند تغییرات فوق از نظر آماری معنادار نبود [۲۹]. در مطالعات قبلی پیشنهاد شده است کوآنزیم Q10 با افزایش آنتی‌اکسیدان‌های درون‌سلولی مانند بیلی روبین، اسیدآسکوربیک و آلبومین می‌تواند قدرت دفاع آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهد [۳۰].

در سال‌های اخیر علاوه بر مطالعه درباره میزان آنتی‌اکسیدان تام، سطح اکسیدان تام نیز به عنوان یک مارکر استفاده شده است. در بسیاری از مطالعات، ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام سنجیده می‌شود. به دلیل اینکه پارامترهای اکسیدان و آنتی‌اکسیدان یک اثر هم‌افزایی را نشان می‌دهند، سنجش جداگانه آن‌ها احتمالاً نمی‌تواند معیار دقیقی از وضعیت توتال اکسیدان یا توتال آنتی‌اکسیدان باشد. بنابراین اندازه‌گیری همزمان میزان توتال اکسیدان و توتال آنتی‌اکسیدان و تعیین نسبت آن‌ها می‌تواند یک مارکر مناسبی برای ارزیابی استرس اکسیداتیو باشد. در این مطالعه برای اولین بار و به منظور ارزیابی دقیق‌تر وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماری دیابت و نقش درمانی مکمل کوآنزیم Q10، سنجش همزمان توتال اکسیدان و توتال آنتی‌اکسیدان و تعیین نسبت آن انجام شد.

### نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل کوآنزیم Q10 در رت‌های دیابتی باعث کاهش سطح اکسیدان‌های تام، سطح مالون دی‌آلدئید و از طرف دیگر باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام و کاهش شاخص استرس اکسیداتیو می‌شود. بنابراین مصرف مکمل کوآنزیم Q10

10. Verma

11. Celik

9. Modi

می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو القا شده در دیابت باعث کاهش عوارض ناشی از آن و بهبود شرایط در دیابت شود. نتایج این مطالعه نشان داد درمان رت‌های دیابتی با این مکمل باعث کاهش شاخص استرس اکسیداتیو می‌شود. این امر می‌تواند باعث کاهش عوارض ناشی از استرس اکسیداتیو در دیابت شود. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی تغییرات همزمان سطح اکسیدان تام، آنتی‌اکسیدان تام و ارزیابی نسبت آن‌ها در بیماران دیابتی تحت درمان با مکمل کوآنزیم Q10 بررسی شود.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کلید ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی در این مطالعه مورد تأیید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک بود و با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1397.119 تصویب شد.

### حامی مالی

این مقاله برگرفته از پروژه تحقیقاتی با کد ۳۱۳۴ است و هزینه انجام این تحقیق را معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک تأمین کرده است.

### مشارکت‌نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهاد کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی (ICMJE) را داشتند.

### تعارض منافع

طبق نظر نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی درباره پژوهش حاضر وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

از همکاری کارشناسان آزمایشگاه بیوشیمی، سرکار خانم فرنگیس ملک‌محمدی و نرگس ملامحمدی تقدیر و تشکر می‌شود.

## References

- [1] Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122(07):384-6. [DOI:10.1055/s-0034-1366278] [PMID]
- [2] Pickering RJ, Rosado CJ, Sharma A, Buksh S, Tate M, de Haan JB. Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications. *Clin Exp Immunol*. 2018; 7(4):e1016. [DOI:10.1002/cti2.1016] [PMID] [PMCID]
- [3] Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *Rsc Advances*. 2015; 5(35):27986-8006. [DOI:10.1039/C4RA13315C]
- [4] Kapoor P, Kapoor A. Coenzyme Q10-a novel molecule. *J Indian Acad Clin Med*. 2013; 14(1):37-45.
- [5] Noh Y, Kim K, Shim M, Choi S, Choi S, Ellisman M, et al. Inhibition of oxidative stress by coenzyme Q10 increases mitochondrial mass and improves bioenergetic function in optic nerve head astrocytes. *Cell Death Dis*. 2013; 4(10):e820. [DOI:10.1038/cddis.2013.341] [PMID] [PMCID]
- [6] Maedeh Moradi M, 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.
- [7] Modi KP, Vishwakarma SL, Goyal RK, Bhatt PA. Beneficial effects of coenzyme Q10 in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Iranian J Pharmacol Ther*. 2006; 5(1):61-5.
- [8] Sanoobar M, Eghtesadi S, Azimi A, Khalili M, Jazayeri S, Reza Gohari M. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2013; 123(11):776-82. [DOI:10.3109/00207454.2013.801844] [PMID]
- [9] Alam MA, Rahman MM. Mitochondrial dysfunction in obesity: potential benefit and mechanism of Co-enzyme Q10 supplementation in metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13(1):60. [DOI:10.1186/2251-6581-13-60] [PMID] [PMCID]
- [10] Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015; 5(1):194-222. [DOI:10.3390/biom5010194] [PMID] [PMCID]
- [11] Modi K, Santani D, Goyal R, Bhatt P. Effect of coenzyme Q10 on catalase activity and other antioxidant parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res*. 2006; 109(1):25-33. [DOI:10.1385/BTER:109:1:025]
- [12] Coldiron Jr AD, Sanders RA, Watkins III JB. Effects of combined quercetin and coenzyme Q10 treatment on oxidative stress in normal and diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2002; 16(4):197-202. [DOI:10.1002/jbt.10035] [PMID]
- [13] Aslan M, Sabuncu T, Kocygigit A, Celik H, Selek S. Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17(10):734-40. [DOI:10.1016/j.numecd.2006.08.005] [PMID]
- [14] Jamhiri M, Hafizibarjin Z, Ghobadi M, Moradi A, Safari F. [Effect of Thyamol on Serum Antioxidant Capacity of Rats Following Myocardial Hypertrophy (Persian)]. *Arak Med Univ J*. 2017; 20(4):10-9.
- [15] Hu M, Dillard C. Plasma SH and GSH measurement. *Methods Enzymol*. 1994; 233:385-87.
- [16] Benzie IF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Anal Biochem*. 1996; 239(1):70-6. [DOI:10.1006/abio.1996.0292] [PMID]
- [17] Heidarisan S, Ziamajidi N, Karimi J, Abbasalipourkabar R. Effects of insulin-loaded chitosan-alginate nanoparticles on RAGE expression and oxidative stress status in the kidney tissue of rats with type 1 diabetes. *UBMS*. 2018; 21(10):1035-42.
- [18] Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E. The correlation of the Total antioxidant Status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clin Biochem*. 2014; 47(6):393-97. [DOI:10.1016/j.clinbiochem.2013.10.002] [PMID]
- [19] 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. [DOI:10.1016/S1262-3636(07)70133-7]
- [20] Maritim A, Sanders a, Watkins Iii J. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003; 17(1):24-38. [DOI:10.1002/jbt.10058] [PMID]
- [21] 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*. 2010; 7(1):1-8. [DOI:10.1186/1743-7075-7-55] [PMID] [PMCID]
- [22] Hussein J, El-matty DA, El-Khayat Z, Abdel-Latif Y. Therapeutic Role of Coenzyme Q10 in Brain Injury during Experimental Diabetes. *J Appl Pharm Sci*. 2013; 3(6):213-7.
- [23] Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20(6):591-8. [DOI:10.1080/07315724.2001.10719063] [PMID]
- [24] Malm C, Svensson M, Sjöberg B, Ekblom B, Sjödin B. Supplementation with ubiquinone<sub>10</sub> causes cellular damage during intense exercise. *Acta Physiol Scand*. 1996; 157(4):511-2. [DOI:10.1046/j.1365-201X.1996.534286000.x] [PMID]
- [25] Mirhashemi SM, Najafi V, Raygan F, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 supplementation on cardiometabolic markers in overweight type 2 diabetic patients with stable myocardial infarction: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ARYA Atheroscler*. 2016; 12(4):158-65.
- [26] Tian G, Sawashita J, Kubo H, Nishio SY, Hashimoto S, Suzuki N, et al. Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20(16):2606-20. [DOI:10.1089/ars.2013.5406] [PMID] [PMCID]
- [27] Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J*. 2004; 45:776-88. [DOI:10.3349/ymj.2004.45.5.776] [PMID]
- [28] 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; 2014:1-7. [DOI:10.1155/2014/291458] [PMID] [PMCID]
- [29] Çelik VK, Sahin ZD, Sari I, 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; 2012:1-5. [DOI:10.1155/2012/386831] [PMID] [PMCID]
- [30] Sardari F, Khanevari T, Rezaei B. The Effect of Q10 Supplementation and One Bout Exhaustive Exercise on Some Oxidative (MDA) and Anti-Oxidative (TAC) Stress Markers in Sedentary Men. *J Neyshabur Univ Med Sci*. 2016; 3(4):45-55.

---

This Page Intentionally Left Blank

---