مجله دیابت و متابولیسم ایران. بهمن- اسفند ۱۳۹۲؛ دوره ۱۳ (شماره ۳) ۲۷۸-۲۷۲

مکمل یاری با کوانزیم Q10 و نقش غلظت سرمی متابولیت های اکسید نیتریک (NOx)بر فشارخون افراد دیابتی نوع ۲

رویا کلاهدوز محمدی[۱]، محمد جواد حسین زاده[۱]، مینا کلاهدوز محمدی[۲]، محمد رضا اشراقیان[۳]، الناز خرمی[۱]، علیرضا استقامتی[٤*]

چکیده

مقدمه: کوانزیم Q10 یک آنتی اکسیدان محلول در چربی و یک آنتی اکسیدان قدرتمند می باشد که کاهش سطح آن در بیماری‌های عروقی بسیاری همچون دیابت، پُرفشاری خون و نیز قلبی گزارش شده است. با توجه به افزایش استرس اکسیداتیو در دیابت و نقش آن در پیشرفت پُرفشاری خون، این مطالعه بر آن شد که اثر مکمل یاری با این کوانزیم را بر سطح فشارخون در بیماران دیابتی نوع دو و رابطه آن با میزان متابولیت‌های اکسید نیتریک (NOx) را بسنجد.

روش‌ها: ٦٤ بیمار دیابتی نوع دو در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور شرکت کردند اندازه‌گیری‌های تن سنجی، فشارخون و بیوشیمیایی در ابتدا و انتهای مطالعه از تمام بیماران به‌منظور تعیین سطح NOx، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و پروفایل لیپیدی انجام گرفت. سپس بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل کوانزیم Q10 (۲۰۰mg) و دارونما به مدت ۱۲ هفته تقسیم شدند.

یافته‌ها: کوانزیمQ10 در این مطالعه توانست میزان فشار خون سیستولی (۱۱۵/۳±۲۷/٦۱در مقابل ۱۱۸/۲±۱۲/٦mmHg)، دیاستولی (۷۷/۱±۸/۲۲در مقابل ۸۰/۳±۱۲/۱۱ mmHg)، NOx (Pvalue= ۰/۰۱٤)و HbA1c را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش دهد. کوانزیم Q10 همچنین میزان کلسترول را پس از مداخله در مقایسه با گروه دارونما کاهش داد.

نتیجه‌گیری: مکمل یاری با کوانزیم Q10 به میزان ۲۰۰mg در روز و به‌مدت ۱۲ هفته توانست سطح فشارخون سیستولی و نیز دیاستولی، HbA1c،NOx ، کلسترول تام و نیز LDL-C را به‌طور معنی‌داری در بیماران دیابتی نوع دو کاهش دهد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، Q10، فشارخون، NOx

۱- گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- دانشکده زیست شناسی پردیس بین‌المللی کیش، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، **ایران**

٤- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی***: انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستان امام خمینی(ره)، بیمارستان ولیعصر، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۹۱۲۱۱٥٤٥۷۷، پست الکترونیک: esteghamati@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۰۳ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۱۱/۱٦** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۲٤**

مقدمه

کوانزیم Q10 یک آنتی اکسیدان محلول در چربی و جزئی از زنجیره انتقال الکترون در پستانداران می‌باشد [۱] این کوانزیم در همه بافت‌های بدن وجود دارد و میزان خونی و بافتی این کوانزیم با افزایش سن کم می‌شود [۲] به‌طوریکه کاهش میزان آن در پُرفشاری خون، دیابت و نارسایی قلبی گزارش شده است [۳]. مطالعات تجربی و نیز بالینی متعددی اهمیت کوانزیم Q10 را در کاهش فشارخون نشان داده‌اند[٥،٤] اما با توجه به جستجوهای انجام شده تاکنون تنها یک مطالعه در جهان تاثیر مکمل یاری دراز مدت با این کوانزیم را بر روی سطح فشارخون بیماران دیابتی نوع دو سنجیده است [٦].

هیپرگلیسمی از طریق سازوکارهایی همچون افزایش گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها، اتواکسیداسیون گلوکز، فعال‌سازی مسیر پولیول و غیر مزدوج کردن نیتریک اکسید اندوتلیالی(eNOS)[1]، منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود [۷، ۸]. استرس اکسیداتیو نیز به نوبه خود نقش مهمی را در مقاومت به انسولین، افزایش متابولیت‌های اکسید نیتریک (NOx)[2]وگسترش پُرفشاری خون در افراد دارد [۹] که لزوم مکمل یاری با آنتی اکسیدان‌ها را نشان می‌دهد. به‌طوریکه Digiesi و همکاران نقش مثبت مکمل یاری با این کوانزیم را در کاهش مقاومت عروقی نشان داده‌اند [٥]. با توجه به این موضوع که بر اساس جستجوهای انجام شده تا کنون مطالعه‌ای در خصوص مکمل یاری با این کوانزیم در بیماران دیابتی نوع دو و تاثیر آن بر فشار خون در ایران انجام نشده است، این مطالعه بر آن شد که به بررسی اثر مکمل کوانزیم Q10 بر سطح فشارخون، NOx، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)[3] و پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی نوع دو بپردازد.

روش‌ها

شرکت کنندگان در مطالعه

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی می‌باشد و در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران ثبت شده است. افراد مورد مطالعه، ۷۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در محدوده سنی ٦٠-٢٠ سال، مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر تهران بودند که از داروهای متفورمین و گلی بنکلامید برای کنترل بیماری خود استفاده می‌کردند. از این تعداد شش نفر مطالعه را ترک کردند و در نتیجه مطالعه حاضر بر روی ٦٤ بیمار انجام شد. معیار های ورود به مطالعه عبارت بودند از: تشخیص دیابت نوع دو بیش از دو سال، افراد اضافه وزن و چاق و عدم تغییر در دوز داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون در طی سه ماه گذشته. معیارهای عدم ورود به مطالعه نیز شامل سابقه هر گونه بیماری مزمن، مصرف داروهای کاهنده فشار خون، قلبی، دیورتیک‌ها، هورمون درمانی، دریافت مکمل‌های ویتامینی، انسولین، مصرف الکل و مواد مخدر، بارداری و شیردهی، بود.

طراحی مطالعه

بیماران پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه، به روش Permutad Random Block Allocation در دو گروه دریافت کننده مکمل کوانزیم Q10 (دو عدد کپسول ۱۰۰ mg) و دارونما (دو عدد کپسول حاوی نشاسته) به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. مکمل کوانزیم Q10 مصرفی در این مطالعه از شرکت Nutri Century کانادا و دارونمای آن که به‌صورت هم شکل و هم‌اندازه بود، توسط کارخانه دارو پخش تهیه شد و در دو نوبت (ابتدا و پس از ٦ هفته از ابتدای مداخله) در اختیار بیماران قرار گرفت و در نهایت از تمام افراد خواسته شد که در طول مدت مطالعه رژیم غذایی و نیز فعالیت فیزیکی قبلی خود را داشته و آن را تغییر ندهند. مشخصات آنتروپومتری مورد نظر شامل وزن ، قد، دور کمر و دور باسن گرفته شد. برای تمام بیماران نمایه توده بدنی از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) به‌دست آمد و نسبت دور کمر به باسن (WHR) محاسبه گردید. در پژوهش حاضر اصول اعلامیه هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی رعایت شد.

اندازه گیری فشارخون

برای اندازه‌گیری فشار خون از افراد خواسته شد که به مدت ۱۵ دقیقه استراحت کنند، سپس فشارخون سیستولیک و دیاستولیک با فشارسنج جیوه‌ای (مدل

---

1 Edothelial Nitric Oxide Synthase
2 Nitric Oxide metabolite
3 Glycated hemoglobin

Riester,Germany) از بازوی دست راست، در وضعیت نشسته و با دقت ۰/۱ mmHg در دو نوبت اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری بیوشیمیایی

نمونه خون ورید انته کوبیتال در ابتدای مطالعه و پس از ۱۲ هفته از تمام بیماران و با ناشتایی ۱۲ ساعته به میزان ۵ سی‌سی گرفته شد. جهت اندازه‌گیری HbA1c ۱/۵ سی‌سی از خون تام در ظرف مخصوص حاوی EDTA[1] جهت اندازه‌گیری ریخته شد. برای جدا سازی سرم نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای محیط سانتریفیوژ شدند و در نهایت سرم جداسازی گردید و در میکروتیوب‌های ۰/۵ سی‌سی ریخته و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد تا پس از اتمام مداخله اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی مربوطه بر روی آنها انجام گیرد. سطح NOx با استفاده از روش گریس اندازه‌گیری شد [۱۰]. سطح گلوکز با استفاده از روش آنزیماتیک کالریمتریک و بر اساس روش گلوکز اکسیداز (کیت گلوکز، شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر Hitachi۹۱۱ اندازه‌گیری شد. HbA1c در نمونه خون کامل با استفاده از کروماتوگرافی تعویض یون (کیت BiocodeHycel کشور انگلستان) اندازه‌گیری شد و مقادیر به صورت درصد بیان شد. سطح تری‌گلیسرید و کلسترول سرم با استفاده از روش آنزیماتیک کالریمتریک (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و Hitachi 911 اندازه‌گیری شدند. میزان لیپوپروتئین کلسترول با دانسیته کم(LDL-C)[2]و لیپوپروتئین کلسترول با دانسیته بالای (HDL-C)[3]سرم نیز به روش مستقیم و با استفاده از روش آنزیماتیک (شرکت پیشتاز طب، تهران، ایران) و Hitachi 911 اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. برای توصیف داده ها از میانگین و خطای معیار استفاده گردید.

با استفاده از آزمون Kolmongorov-Smirnove نرمال بودن متغیرها بررسی شدند. از آزمون Paired t-test برای مقایسه متغیرهای کمی قبل و بعد از مداخله در داخل گروه‌ها استفاده شد برای یافتن میزان تغییرات در بین دو گروه از آنالیز t مستقل استفاده شد. در مقایسه میانگین تغییرات متغیرهای مطالعه دیده شد که برخی از آنان در بین دو دوره با هم تفاوت آماری معنی‌دار داشتند و یا با توجه به مطالعات قبلی به‌عنوان مخدوشگر شناخته شده بودند لذا علاوه بر روش آماری فوق الذکر از آنالیز کوواریانس (ANCOVA) نیز استفاده شد. برای بررسی داده‌های اسمی از آزمون کای مربع و آزمون دقیق فیشر استفاده گردید. در این پژوهش در صورتی که P_{value}<۰/۰۵ بود، اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شد.

یافته‌ها

گروه دریافت کننده مکمل کوانزیم Q10 در مطالعه شامل ۱۹ مرد و ۱۲ زن بودند و گروه دریافت کننده دارونما نیز شامل ۱۸ مرد و ۱۵ زن بودند که اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها از نظر جنس وجود نداشت (P_{value}= ۰/۵۸۵). میانگین سن بیماران دریافت کننده کوانزیم Q10 ۴۵/۲۳±۷/۶۴ و گروه دریافت کننده دارونما ۴۷/۱۸±۸/۳۱ سال می‌باشد که بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P_{value}=۰/۳۳۲). اختلاف میانگین و انحراف معیار وزن، نمایه توده بدنی و نیز WHR در بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. در این مطالعه مکمل یاری با کوانزیم Q10 به میزان ۲۰۰mg و به مدت ۱۲ هفته، میزان فشارخون سیستولی، دیاستولی وNOx را بعد از مداخله کاهش داد همچنین اختلاف مقادیر آن بین دو گروه نیز کاهش معنی‌داری را نشان داد. مقادیر قند خون ناشتا بین دو گروه نیز معنی‌دار نبود. در حالیکه میزان HbA1c در گروه مداخله بعد از مکمل یاری با کوانزیم Q10، کاهش یافت (P_{value}<۰/۰۰۱). میزان کلسترول در گروه مداخله با کوانزیم Q10 پس از مداخله کاهش معنی‌داری داشت (P_{value}=۰/۰۳۶) در حالی‌که کاهش در میزان تری گلیسرید در گروه مداخله معنی‌دار نبود. مقادیر قبل و بعد کلسترول، تری گلیسرید، LDL-C وHDL-C در بین دو گروه معنی‌دار

1 Ethylenediaminetetraacetic acid
2 Low Density Lipoprotein Cholesterol
3 High Density Lipoprotein Cholesterol

نبود. در صورتی‌که میزان اختلاف میانگین و انحراف معیار مقادیر ابتدایی و بعد از مداخله کلسترول و LDL-C در بین دو گروه، کاهش معنی‌داری را نشان داد. میانگین و انحراف معیار داده‌های دموگرافی، تن سنجی و بیوشیمیایی دو گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار داده‌های دموگرافی، تن سنجی، فشارخون و بیوشیمیایی در دو گروه مداخله و کنترل

گروه	گروه مداخله(n=۳۱)		گروه دارونما(n=۳۳)	
مشخصات	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
زن/مرد(تعداد)[Ψ]	۱۹/۱۲		۱۸/۱۵	
سن(سال)[Ψ]	٤٥/٢٣±٧/٦٤		٤٧/١٨±٨/٣١	
وزن (Kg)[Ψ]	٨٠/١١±١٢/٣٥	٧٩/٠١±١٢/٤٦	٧٧/٥±١٣/٢٧	٧٧/١٩±١٣/٤٦
BMI (Kg/m^2)[Ψ]	٢٩/٥٢±٢/٨	٢٩/١١±٣/٠٧	٢٩/٤٧±٣/٢٤	٢٩/٥٢±٣/٩
دور کمر/ دور باسن (درصد)[Ψ]	٠/٩٤±٠/٠٨	٠/٩١±٠/٠٥	٠/٩٣±٠/٠٥	٠/٩٣±٠/٠٤
فشارخون سیستولی(mmHg)[*]	١٢٢/٩±١١/٠١	١١٥/٢±١١/٢٨	١٢٠/٣±١٠/٧٧	١١٨/٢±١٢/٦
فشارخون دیاستولی(mmHg)	٨٤/٢±١١/٤٧	٧٧/١±٨/٢٢	٨٢/٤±٧/٩١	٨٠/٣±١٢/١١
قند خون ناشتا(mg/dl)[Ψ]	١٥٦/٣٥±٣٢/٢١	١٥٦/١٢±٣٦/٣٤	١٦١/٤٢±٣٠/٥	١٦٣/٦±٣١/٧٥
HbA_1c (درصد)[*]	٨/٦١±٢/٤٧	٨±٢/٢٨	٨/٣٢±٢/١٢	٨/١٥±٢/٠٤
TG (mg/dl)[Ψ]	١٦٢/٢٩±٧١/١٥	١٥٨/٣٨±٦٨/٢٨	١٥٩/٩±٨٥/٤٩	١٦٦/١٥±٨٠/٧٢
کلسترول تام (mg/dl)[*]	١٨٧/٦٧±٤٢/٤٥	١٧٧/٣٥±٣٧/٩٦	١٨٢/٩±٣٧/٩	١٨٥/٨٧±٣٦/٣٥
LDL-C (mg/dl)[*]	١١٢/٢٩±٣٣/٦٤	١٠٥/٥١±٢٨/٣١	١١١/٧٢±٢٨/٥٢	١١٥/٣±٢٧/٦١
HDL-C (mg/dl)[Ψ]	٤٢/٣±١٢/٩	٤٠/٩٧±١٣/٤٧	٤٠/٧٢±١٢/٧٩	٣٦/٦٨±١١/٣٢
NOx (µmol/l)[*]	٣٠/٨±٢٢/٦٦	٢١/٦±١١/٥٨	٢٩/٤±١٦/٠٧	٣٢/٢±٢٠/٤١

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشند.

* بر اساس آزمون t مستقل اختلاف میانگین و انحراف معیار بین دو گروه معنی‌دار می باشد (P_{value}<۰/۰۵).

[Ψ] بر اساس آزمون t مستقل اختلاف میانگین و انحراف معیار بین دو گروه معنی‌دار نمی باشد (P_{value}>۰/۰۵).

بحث

در این مطالعه اثر دریافت خوراکی مکمل کوانزیم Q10 بر میزان فشارخون، NOx وسطوح قند و لیپید در بیماران دیابتی نوع دو بررسی شد. بیماران دیابتی شرکت کننده در این مطالعه فشارخون نرمال بالا داشتند. مکمل یاری با این کوانزیم، فشارخون سیستولی، دیاستولی و NOx را به صورت معنی‌داری کاهش داد. همچنین میزان HbA1c در گروه دریافت کننده کوانزیم Q10 به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. کاهش کلسترول تام و نیز LDL-C، در گروه مداخله نیز معنی‌دار بود. مطالعات مختلفی تا کنون انجام شده است که نشان دهنده افزایش استرس اکسیداتیو در دیابت نوع دو می‌باشد. استرس اکسیداتیو از طریق افزایش تونسیته عروقی و نیز غیرفعال شدن eNOS منجر به افزایش فشارخون می‌شود [۱۱] تا کنون مطالعات زیادی مبنی بر اثر مثبت کوانزیم Q10 در کاهش فشارخون در گروه‌های متفاوتی از بیماران انجام شده است. در این مطالعات کوانزیمQ10 توانست فشارخون سیستولی و نیز دیاستولی را به‌طور معنی کاهش دهد [۱۲، ٤] در مطالعه انجام شده توسط Digiesi و همکاران در افراد مبتلا به فشارخون اولیه، مکمل یاری با ۱۰۰mg، کوانزیمQ10 به مدت ۱۰ هفته، توانست فشارخون سیستولی

و دیاستولی را به ترتیب ۱۷/۸mmHg و ۱۲mmHg کاهش دهد [۱۲] در مطالعه دیگر که بر روی بیماران مبتلا به فشار خون اولیه و نیز بیماری عروقی انجام شد، کوانزیمQ10 به میزان ۱۲۰ mg در روز به مدت هشت هفته توانست فشارخون را به میزان ۱۵/۹ mmHg کاهش دهد[٤]. Bruke و همکاران نیز کاهش معنی‌داری را در فشارخون در نتیجه مکمل یاری با کوانزیمQ10در افراد مبتلا به پُرفشاری خون سیستولی یافتند [۱۳]. در مطالعه حاضر نیز میزان فشارخون سیستولی و نیز دیاستولی کاهش معنی‌داری را بعداز مداخله نشان دادند (P_{value}=۰/۰۰۱). بااین حال با توجه به اینکه بیماران در ابتدای مطالعه فشارخون بالایی نداشتند، میزان کاهش در فشارخون آنها اندک ولی معنی‌دار بود که اهمیت کوانزیم Q10 در کاهش فشارخون را نشان می‌دهد. استرس اکسیداتیو و نیز هیپرگلیسمی در دیابت نوع دو می‌توانند منجر به مقاومت انسولین و تغییر در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس شوند [١٤]. مقاومت انسولین در دیابت نوع دو بیان eNOS را کاهش و بیان نیتریک اکسید سنتتاز القایی (iNOS)[1]را افزایش می‌دهد که همین امر منجر به افزایش سطح NOx می‌شود که خود از طریق اثر فیدبک منفی cGMP[2] منجر به کاهش گشادی عروق می‌شود [۱۵]. از طرف دیگر نشان داده شده است که افزایش گونه‌های اکسیژن واکنشگرو به‌خصوص سوپر اکسید می‌تواند با نیتریک اکسید واکنش داده و پراکسی نیتریت را تولید کند که خود از طریق تغییر در متابولیسم آراشیدونیک اسید و نیز پراکسیداسیون لیپید می‌تواند منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال و پُرفشاری خون شود که لزوم کاهش NOx را نشان می‌دهد [١٦]. همچنین نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین از طریق افزایش سطح کاتکولامین می‌توانند منجر به افزایش مقاومت عروقی و نیز بالارفتن فشار خون شوند [۱۷] که بار دیگر لزوم مکمل یاری با آنتی اکسیدان‌ها را یادآور می‌شوند.

کوانزیم Q10 یک آنتی اکسیدان قدرتمند می‌باشد و کاهش سطح آن در بیماری‌هایی همچون دیابت، قلبی– عروقی و نیز فشارخون، گزارش شده است [۳] کوانزیم Q10 دارای اثرات مثبتی بر سلول‌های بتای پانکراس، سلول‌های اندوتلیال و نیز عضله صاف عروق می‌باشد [۱۷]. این کوانزیم همچنین می‌تواند منجر به تنظیم کاهشی گیرنده‌های انسولین شود که این امر از طریق کاهش تولید NOx و نیز کاهش پرولیفراسیون سلول‌های عضله صاف و احتمالاً سلول‌های اندوتلیال نقش مثبتی در بهبود عملکرد اندوتلیال دارد [۱۸]. در مطالعه حاضر مکمل یاری با کوانزیم Q10 توانست میزان NOx را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد که کاهش فشارخون در این مطالعه را توجیه می‌کند.

تا کنون مطالعات کمی در زمینه مکمل یاری کوانزیم Q10 و کنترل گلیسمی در بیماران دیابتی انجام شده است. در یک مطالعه مقطعی نشان داده شد که سطح کوانزیم Q10 در بیماران دیابتی پایین می‌باشد و میزان آن با سطح HbA1c در افراد دیابتی رابطه عکس دارد [۱۹]. اما در مورد مطالعات مداخله‌ای با کوانزیم Q10 در بیماران دیابتی، نتایج ضد و نقیضی وجود داشته است. Sena و همکاران در سال ۲۰۰۸ مطالعه‌ای را بر روی رت‌های دیابتی انجام دادند در این مطالعه که بر روی رت‌های مکمل یاری شده با کوانزیم Q10 به میزان روزانه ۲۰mg/kg وزن بدن (۳روز در هفته، به مدت هشت هفته) در مقابل گروه کنترل مکمل یاری شده با روغن سویا انجام گرفت، کوانزیم Q10 تاثیری بر روی HbA1c و نیز قند خون ناشتا در رت‌ها نداشت [۲۰]. در مطالعه Watts و همکاران نیز مکمل یاری با این کوانزیم به میزان ۲۰۰ mg و به مدت ۱۲ هفته تاثیری بر قند خون و نیز HbA1c، نداشت[۲۱] در حالیکه در مطالعه انجام شده توسط Hodgson و همکاران سطح HbA1c در بیماران دیابتی کاهش معنی‌داری را نشان داد (P_{value}=۰/۰۳۲) [٦]. در دیابت و در نتیجه استرس اکسیداتیو مسیر JNK[3] فعال شده که به نوبه خود می‌تواند منجر به گسترش دیابت نوع دو، تخریب سلول‌های بتای پانکراس و

1 induced Nitric Oxide Synthase
2 cyclic guanosine monophosphate
3 c-Jun N-terminal kinases

مقاومت به انسولین می‌شود [۲۲]. بنابراین کاهش در میزان HbA1c در مطالعه حاضر را می‌توان با توجه به نقش آنتی اکسیدانی کوانزیم Q10 و اثر آن بر سرکوب بیان JNK و در نتیجه آن بهبود در عملکرد β-cell ها توجیه کرد در خصوص سطح پروفایل لیپیـدی نیز نتایج ضد و نقیض می‌باشد به‌طوریکه Watts و Sena اثر مثبتی را مشاهده نکردند [۲۱، ۲۰].

در حالی‌که در مطالعه احمدوند و Ozdogan که بر روی رت‌های دیابتی انجام شده بود، مکمل یاری با این کوانزیم میزان کلسترول تام و نیز LDL-C را به‌طور معنی‌داری کاهش داد [۲۳، ۲٤] که همسو با مطالعه حاضر می‌باشند. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) به طور گسترده‌ای در بافت‌های غیر آدیپوز بیان می‌شود. PPARα باعث افزایش بیان آنزیم‌های مسئول اکسیداسیون چربی در کبد و نیز عضلات اسکلتی می‌شود. افزایش بیان PPARα همچنین می‌تواند سبب فعال شدن ژن‌های مسئول بتا اکسیداسیون و لیپولیز و نیز مهار آنزیم‌های مسئول سنتز لیپید و نیز تری‌گلیسرید شود [۲۵]. در مطالعات نقش مثبت مکمل یاری با کوانزیم Q10 در افزایش بیان PPARα گزارش شده است که کاهش کلسترول تام و نیزLDL-C را در مطالعه ما توجیه می‌کند. در نهایت در مطالعه حاضر مکمل یاری با کوانزیم Q10 توانست به‌طور معنی‌داری فشارخون سیستولی و نیز دیاستولی را در بیماران دیابتی نوع دو کاهش دهد که در نتیجه آن شاید بتوان با توجه به مطالعات گسترده‌تر آن را به‌عنوان یک داروی مکمل در بیماران مبتلا به پُرفشاری خون تجویز کرد. همچنین در این مطالعه مکمل یاری با این کوانزیم سطح NOx، HbA1c، کلسترول تام و نیز LDL-C را به‌طور معنی‌داری کاهش داد.

سپاسگزاری

هزینه این مطالعه توسط گرانت دانشگاه علوم پزشکی تهران (شماره ۱۷۱۰۰) تامین شده است.

ماخذ

1. Finckh B, Kontush A, Commentz J, Hubner C, Burdelski M, Kohlschutter A. High-performance liquid chromatography-coulometric electrochemical detection of ubiquinol 10, ubiquinone 10, carotenoids, and tocopherols in neonatal plasma. *Methods Enzymol* 1999; 8: 299-341.
2. Kalen A, Appelkvist EL, Dallner G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids* 1989; 24(7):579-84.
3. Shults CW, Haas R. Clinical trials of coenzyme Q10 in neurological disorders. *Biofactors* 2005;25: 117-126.
4. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Shukla PK, Thakur AS. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens* 1999;13(3):203-208.
5. Digiesi V, Cantini F, B B. Effect of coenzymeQ10 on essential arterial hypertension. *Curr Ther Res* 1990;47:841-845.
6. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(11):1137-1142.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;13;414(6865):813-20
8. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complicationsmay lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1589-96.
9. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Lefebvre PJ. Anti-oxidants show an anti-hypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin Sci* (Lond)1991;81: 739-742.
10. A Ghasemi, M Hedayati, Biabani H. Protein precipitation methods evaluated for determination of serum nitric oxide end products by the Griess assay. *JMSR* 2007;2:43-46.
11. Saul Grunfeld, Carlene A. Hamilton, Stephan Mesaros, Steven W. McClain, Anna F. Dominiczak, David F. Bohr, et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *hypertention* 1995;26:854-857.
12. Digiesi V, Cantini F, Oradei A, Bisi G, Guarino GC, Brocchi A, et al .Coenzyme Q10 in essential hypertension. Mol Aspects Med 1994;15 Suppl:s257-263.

13. Bruke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Coenzyme Q10 in Isolated Systolic Hypertension. *SMJ* 2002;94:1112-1117.
14. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 2000;49(2 Suppl 1):27-29.
15. Behr-Roussel D, Rupin A, Simonet S, Bonhomme E, Coumailleau S, Cordi A, et al. Effect of chronic treatment with the inducible nitric oxide synthase inhibitor N-iminoethyl-L-lysine or with L-arginine on progression of coronary and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000; 29;102(9):1033-1038.
16. Zou MH, Leist M, Ullrich V. Selective nitration of prostacyclin synthase and defective vasorelaxation in atherosclerotic bovine coronary arteries. *Am J Pathol* 1999;154(5):1359-1365.
17. AJ K. Insulin resistance. *BMJ* 1996;313:1385-1389.
18. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 7;351(9104):737-742.
19. Johansen K, Theorell H, Karlsson J, Diamant B, K. F. Coenzyme Q10, alpha-tocopherol and free cholesterol in HDL and LDL fractions. *Ann Med* 1991;23:649-656.
20. Sena CM, Nunes E, Gomes A, Santos MS, Proenca T, Martins MI, et al. Supplementation of coenzyme Q10 and alpha-tocopherol lowers glycated hemoglobin level and lipid peroxidation in pancreas of diabetic rats. *Nutr Res* 2008;28(2):113-121.
21. Watts GF, Playford DA, Croft KD, Ward NC, Mori TA, Burke V. Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45(3):420-426.
22. Modi KP, Vishwakarma SL, Goyal RK, Bhatt PA. Effects Of Coenzyme Q10 On Lipid Levels And Antioxidant Defenses In Rats With Fructose Induced Hyperlipidemia And Hyperinsulinaemia. *The InternetJournal of Pharmacology* 2007;5.
۲۳. احمدوند، حسن؛ طوافی، مجید؛ شهسواری، غلامرضا؛ خسروبیگی، علی؛ عبدلله پور، فواد؛ باقری، لیلا. اثرات کوآنزیمQ10 برمیزان لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی. *یافته* ۱۳۹۰؛ دوره۱۲:۵-۱۰.
24. Ozdogan S, Kaman D, Simsek BC. Effects of coenzyme Q10 and alpha-lipoic acidsupplementation in fructose fed rats. *J Clin Biochem Nutr* 2012;50(2):145-151.
25. Peters NK. Nodulation: finding the lost common denominator. *Curr Biol* 1997 1;7(4):R223-226.

SUPPLEMENTED WITH COQ10: THE ROLE OF NITRIC OXIDE METABOLITES (NOX) ON BLOOD PRESSURE LEVELS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Roya Kolahdouz Mohammadi[1], Mohammad Javad Hosseinzadeh-Attar [1], Mina Kolahdouz Mohammadi[2], Mohammad Reza Eshraghian[3], Elnaz Khorrami[1], Alireza Esteghamati[4*]*

1. *Department of clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
2. *Cellular & Molecular Biology Department, International Kish Campus, University of Tehran, Tehran, Iran.*
3. *Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
4. *Endocrinology and Metabolism Research Center (EMRC), Vali-Asr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

ABSTRACT

Background: CoQ10 is a lipid-soluble and a powerful antioxidant. Decreased level of this antioxidant was reported in many conditions like vascular, diabetes, high blood pressure and coronary artery diseases. With regards to increased oxidative stress in diabetes and its role in the development of high blood pressure, this study aimed to examine the effect of Q10 supplementation on blood pressure level and its relation to nitric oxide metabolites (NOx) level in type 2 diabetic patients.
Methods: In this 12-week randomized controlled trial, T2D subjects received either placebo or coenzyme Q10 (100 mg twice a day). Anthropometric measures, blood pressure, biochemical analysis including NOx level, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA_1c) and lipid profile were evaluated at the beginning and after the intervention.
Results: The intervention resulted in a significant improvement in systolic blood pressure (115.3±27.61 versus 118.2±12.6 mmHg), diastolic blood pressure (77.1±8.22 versus 80.3±12.11mmHg), NOx (Pvalue=0.014) and HbA_1c. Moreover; Q10 supplementation resulted a significant decrease in elevated levels of cholesterol.
Conclusions: In conclusion, CoQ10 supplementation (200 mg/day) for 12 weeks, significantly decreased systolic and diastolic blood pressure, NOx, HbA_1c, total cholesterol and LDL-C in type 2 diabetic patients.

Keywords: Type 2 diabetes, Q10, Blood pressure, NOx

* Endocrinology and Metabolism Research Center ,Vali-Asr Hospital, School of Medicine,Tehran University of Medical Sciences, PO Box 13145-784, Tehran, Iran, Fax: +9821 64432466, Email: esteghamati@tums.ac.ir