مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هشتم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۶۹ ـ ۶۳ (بهار ۱۳۸۵)

مقاله‌ی پژوهشی

تأثیر ویتامین E بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما، پراکسیداسیون لیپیدی و نفروپاتی ناشی از دیابت در رت

علیرضا شیرپور، دکتر علی تقی‌زاده افشاری، دکتر امیر عباس فرشید، دکتر عبدالامیر علامه، یوسف رسمی، دکتر حسین مغانچی‌زاده، دکتر مجتبی کریمی‌پور، رامین سعادتیان، ابوالفضل دادخواه تهرانی

چکیده

مقدمه: در این مطالعه تأثیر ویتامین E بر نفروپاتی ناشی از دیابت، ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما و پراکسیداسیون لیپیدها مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: ۲۴ رأس رت نر نژاد وستار با میانگین وزنی ۲۰±۲۵۰ گرم انتخاب شدند. ۱۶ قطعه از رت‌ها با تزریق استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دیابتی شدند. رت‌ها به سه گروه ۸ تایی شامل گروه غیردیابتی، دیابتی درمان نشده و دیابتی درمان شده با روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم ویتامین E تقسیم شدند. بعد از ۸ هفته تمام رت‌ها با هیدرات کلرال بیهوش شدند. پس از خونگیری کلیه‌ها برداشته شدند و در فرمالین بافری ۱۰٪ قرار گرفتند. پلاسما و گلبول‌های قرمز نمونه‌های خونی از هم جدا شدند. ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما به روش FRAP و میزان مالون دی آلدئید (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون چربی‌ها مورد سنجش قرار گرفتند. نمونه‌های کلیوی از نظر تغییرات ساختمان گلومرولی و توبولی و پرولیفراسیون سلول‌های فوکال مورد مطالعه قرار گرفتند. یافته‌ها: در موش‌های سالم، دیابتی و دیابتی درمان شده با ویتامین E میزان MDA به ترتیب ۶/۶±۱۲۶/۱۴، ۱۷±۲۴۵/۲ و ۹±۱۷۰/۸ نانومول بر گرم هموگلوبین بود. در گروه دیابتی درمان شده با ویتامینE کاهش معنی‌دار میزان MDA نسبت به گروه دیابتی درمان نشده نشان‌گر کاهش پراکسیداسیون لیپیدها در این گروه است (p<۰/۰۱). ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی نیز در سه گروه ذکر شده به ترتیب ۲۳/۳۳±۵۸۲/۷، ۲۳/۷۹±۵۸۶/۲ و ۳۰/۸۲±۸۰۸/۷ میلی‌مولار در لیتر بود. ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما در گروه درمان شده با ویتامین E نسبت به دو گروه اول افزایش معنی‌دار نشان داد (p<۰/۰۵). در موش‌های دیابتی درمان نشده پرولیفراسیون منتشر گلومرولی و تورم سلولی منتشر و تغییرات هیالینه مشاهده شد. هم‌چنین دیواره عروق ضخیم می‌باشند. این تغییرات در رت‌های تحت درمان با ویتامین E تخفیف محسوس نشان دادند. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدانت سبب کاهش اثرات استرس اکسیداتیو و بهبود نفروپاتی ناشی از دیابت می شود.

واژگان کلیدی: دیابت، نفروپاتی، استرس اکسیداتیو، ویتامین E، آنتی‌اکسیدانت
دریافت مقاله: ۸۴/۶/۱۲ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۴/۸/۲۵ ـ پذیرش مقاله: ۸۴/۸/۲۸

مقدمه

امروزه رادیکال‌های آزاد به عنوان یک عامل مهم ایجاد کننده‌ی ناهنجاری‌ها در حالت عام ـ و در دیابت به طور خاص ـ به شمار می‌روند. در سال‌های اخیر معلوم شده است که در سندروم دیابت پراکسیداسیون لیپیدی بالا رفته و

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ارومیه، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسؤول:** ارومیه، جاده‌ی نازلو، پردیس نازلو، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، علیرضا شیرپور e-mail: ashirpoor@yahoo.com

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]

این افزایش در آسیب بافتی تحت شرایط دیابتی شرکت می‌کند.[۳-۱] هم‌چنین نشان داده شده است که در حالت دیابتی، استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد به طور معنی‌داری، سبب کاهش مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانتی می‌شود و طبق تئوری سریل[i] هیپرگلیسمی یک فاکتور اساسی برای استرس اکسیداتیو است.[۴] در سمیت گلوگز به عنوان یک مونوساکارید، اتو اکسیداسیون ممکن است یکی از منابع تولید شکل‌های فعال اکسیژن (ROS) باشد،[۵] هم‌چنین مطالعه‌ها نشان دادند که انواع فعال نیتروژن (RNS) نیز در دیابت افزایش و دفاع آنتی‌اکسیدانتی کاهش یافته، در نهایت در حالت دیابت کنترل نشده سبب سوء عملکرد آندوتلیال عروقی و اعصاب عروقی می‌شود.[۷،۶] رادیکال‌های آزاد در شرایط معمولی نیز در بدن به طور اجتناب‌ناپذیر در اثر واکنش‌های خود به خود مانند اکسیداسیون آدرنالین، دوپامین و غیره تولید می‌شود.[۸] در مقابل این مواد تخریب‌گر، ارگانیسم‌های زنده یک شبکه مرکب آنتی‌اکسیدانتی بر علیه رادیکال‌های آزاد تولید می‌کنند.

آنتی اکسیدانت‌هایی مانند آلبومین، گلوتاتیون احیا شده (GSH)، آسکوربیک اسید، آلفا توکوفرول، β کاروتن، اوریک اسید، بیلی‌روبین و فلاونوئیدها[ii] از اشکال (aspect) اساسی این شبکه هستند.[۹] این مواد رادیکال‌های آزاد را حذف و از اثر تخریبی آنها جلوگیری می‌کنند. در شرایط تندرستی تعادلی میان رادیکال‌های آزاد و دفاع آنتی‌اکسیدانتی وجود دارد. استرس اکسیداتیو وقتی روی می‌دهد که این تعادل به نفع رادیکال‌های آزاد به هم بخورد.[۱۰] در اصل استرس اکسیداتیو در اثر افزایش ROS/RNS و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانتی روی می‌دهد که هر دو در اثر هیپرگلیسمی به وجود می‌آیند.[۱۱] هم‌چنین روند گلیکاسیون غیر آنزیماتیک پروتئین‌ها و مسیر پلی‌یول[iii] نیز منشای رادیکال‌های آزاد در مرحله‌ی هیپرگلیسمی است.[۵] روند متابولیسم گلوگز در مسیر پلی‌یول یک محرک اساسی است که نسبت NADH/NAD+ را افزایش می‌دهد و هم‌چنین سبب افزایش درون سلولی پروتئین کیناز C (PK_C) مؤثر بر دی‌آسیل گلیسرول می‌گردد. معلوم شده است که گلومرول‌های کلیوی حساسیت ویژه‌ای به استرس اکسیداتیو ناشی از PK_C دارند. با توجه به افزایش فعالیت PK_C گلومرولی در هیپرگلیسمی، پیشنهاد شده است که فعالیت PK_C گلومرولی ممکن است سبب تشدید پراکسیداسیون لیپیدی نیز شود.[۳] در این مطالعه ما درصدد آن هستیم تا تأثیر ویتامین E را به عنوان یک آنتی اکسیدانت بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما، پراکسیداسیون لیپیدی و نفروپاتی کلیوی در رت‌های دیابتی مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد مطالعه ۲۴ رأس رت نر نژاد وستار با میانگین وزنی ۲۰±۲۵۰ گرم تهیه شده از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده‌ی پزشکی ارومیه بودند.۱۶ رأس از رت‌ها با تزریق زیر صفاقی استرپتوزوتوسین (sigma) ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دیابتی شدند.[۱۲] به این ترتیب که ۴۸ ساعت بعد از تزریق STZ رت‌هایی که میزان گلوگز خون آنها از mg/dL ۳۰۰ بالاتر بود، به عنوان رت‌های دیابتی در نظر گرفته شدند. به ۸ رت نیز به همان مقدار محلول نرمال سالین تزریق شد. رت‌ها به ۳ گروه ۸ تایی شامل گروه شاهد غیر دیابتی (ND)، گروه دیابتی درمان نشده (DNT) و گروه دیابتی درمان شده با ویتامین E به مقدار روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن همراه با آب آشامیدنی (D+VE) تقسیم شدند. تمام حیوانات در شرایط دمایی ۲±۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و دوره‌های روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. بعد از ۸ هفته، رت‌ها با تزریق زیر صفاقی داروی بیهوشی هیدرات‌کلرال ۱۰٪، ۵ سی‌سی به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن بیهوش شدند. از قلب هر رت ۳ سی‌سی خون به وسیله‌ی سرنگ گرفته شد. نمونه‌های خونی با ماده‌ی ضد انعقاد EDTA مخلوط و با دور g ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند. گلبول قرمز و هم‌چنین ۲ نمونه ۰/۵ سی‌سی پلاسما جهت اندازه‌گیری مالون دی آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما جدا شده، در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس محفظه شکم باز و کلیه‌ها برداشته شدند و پس از وزن کردن، کلیه‌ها به قطعات کوچک تقسیم و در محلول نرمال‌سالین شستشو و هم‌چنین در محلول بافری فرمالین ۱۰٪ جهت آزمایش‌های پاتولوژی قرار گرفتند.

نمونه‌های کلیوی حداقل بعد از ۴۸ ساعت قرار گرفتن در محلول فرمالین، پس از طی مراحل پردازش بافتی با روش

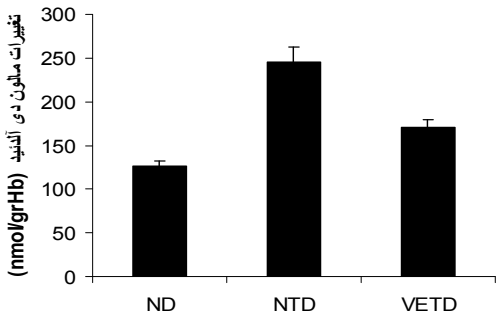
i- Ceriell
ii- Flavonoids
iii- Polyol Pathway

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]

هماتوکسیلین ـ ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند. لام‌های تهیه شده با میکروسکوپ نوری از نظر تغییرات ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفتند.

میزان مالون دی‌آلدئید به روش اسپکتروفتومتری و بر اساس اندازه‌گیری غلظت ترکیب صورتی رنگ کروموژن صورت گرفت. وقتی که مالون دی آلدئید با اسید تیوباربیتوریک ترکیب شود، این ماده تشکیل می‌گردد. واحد اندازه‌گیری مالون دی‌آلدئید نانومول بر گرم هموگلوبین (nmol/grHb) است.[۱۳]

ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما به روش FRAP (قدرت آنتی اکسیدانتی احیایی آهن) به شرح زیر اندازه‌گیری شد: مقدار ۳۰۰۰ میلی‌مولار از بافر استات با pH=4، مقدار ۱۰ میلی‌مولار از محلول ۲،۴،۶ تری پیریدیل S تری آزین (TPTA) در اسید کلریدریک ۴۰ میلی‌مولار و ۲۰ میلی‌مولار $FeCl_3$ به نسبت ۱۰ به ۱ به عنوان FRAP استفاده شد. هفتصد و پنجاه میکرولیتر از معرف FRAP با ۲۵ میکرولیتر پلاسما در یک لوله آزمایش مخلوط شد. پس از ۱۰ دقیقه انکوباسیون در دمای اطاق، جذب محلول‌ها در ۵۹۳ نانومتر اندازه‌گیری شدند.[۱۴] تغییرات جذب مستقیماً به شدت احیا کنندگی کل الکترون‌دهی آنتی‌اکسیدانت‌های موجود در مخلوط بستگی دارد. برای آنالیز آماری داده‌ها از برنامه آماری SPSS تحت ویندوز و آزمون آماری t استفاده شد و $p< ۰/۰۵$ به عنوان تغییرات معنی‌دار تلقی شد.

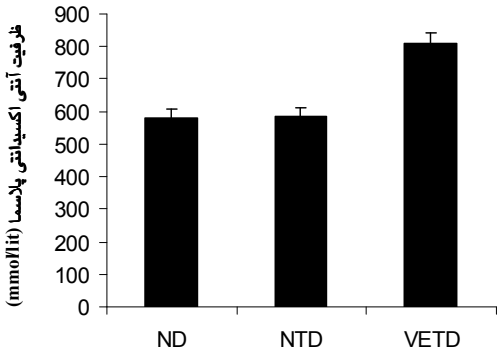


نمودار ۱- تغییرات میزان مالون دی‌آلدئید (MDA) در گروه‌های مورد مطالعه (ND): رت‌های سالم (کنترل)، NTD: رت‌های دیابتی درمان نشده، VETD: رت‌های دیابتی درمان شده با ویتامین E)

یافته‌ها

نمودار یک تغییرات میزان مالون‌دی‌آلدئید را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. میزان مالون‌دی‌آلدئید در رت‌های سالم ۶/۶±۱۲۶/۱۴ نانومول بر گرم هموگلوبین بود، در موش‌های دیابتی درمان نشده میزان MDA به ۱۷±۲۴۵/۲ نانومول بر گرم هموگلوبین رسید که در مقایسه با گروه اول افزایش معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$). در رت‌های درمان شده با ویتامین E میزان MDA کاهش نشان داد و به ۹±۱۷۰/۸ نانومول بر گرم هموگلوبین رسید. این مقدار در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده کاهش معنی‌دار دارد ($p<۰/۰۵$).

ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما: ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما در رت‌های غیردیابتی، دیابتی درمان نشده، و دیابتی درمان شده با ویتامین E به ترتیب ۲۳/۳۳±۵۸۲/۷، ۲۳/۷۹±۵۸۶/۲ و ۳۰/۸۲±۸۰۸/۷ میلی‌مولار در لیتر بود. ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما در رت‌های درمان شده با ویتامین E نسبت به دو گروه دیابتی درمان نشده و سالم افزایش معنی‌دار $p< ۰/۰۵$ نشان داد (نمودار ۲).



نمودار ۲- تغییرات ظرفیت آنتی اکسیدانتی پلاسما در گروه‌های مورد مطالعه (ND): رت‌های سالم (کنترل)، NTD: رت‌های دیابتی درمان نشده، VETD: رت‌های دیابتی درمان شده با ویتامین E)

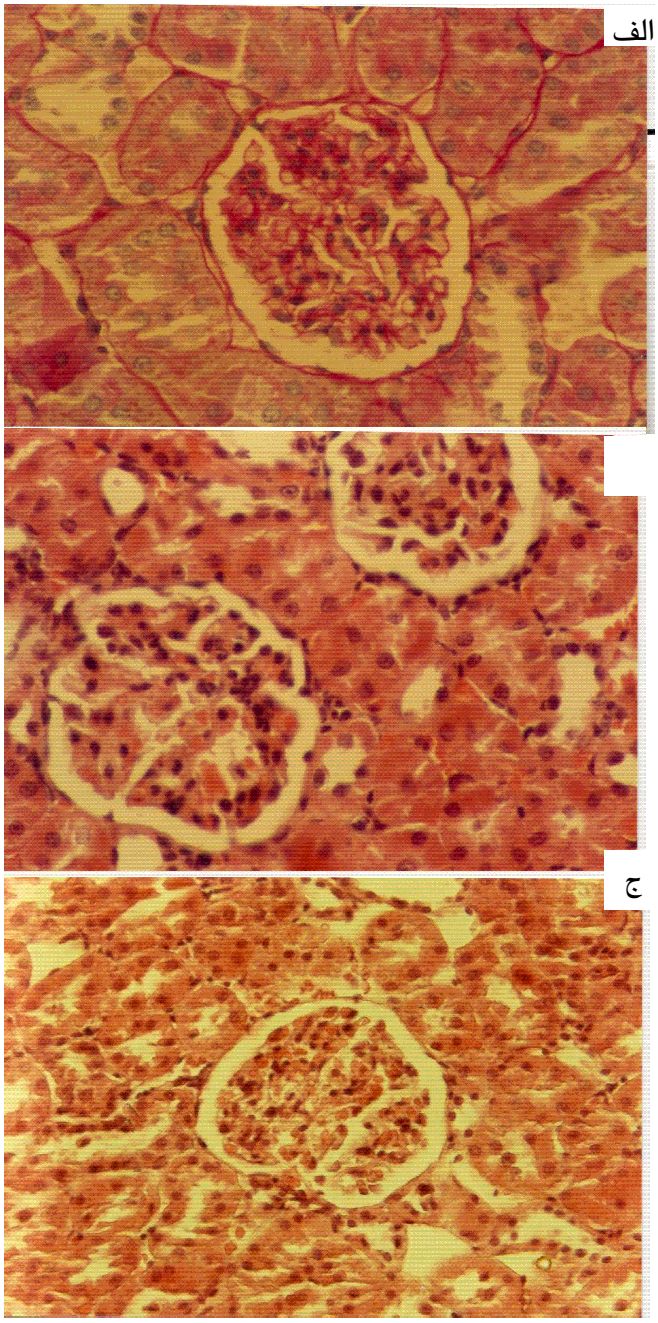
وزن بدن و وزن کلیه‌ها: جدول ۱ تغییرات وزن بدن و وزن کلیه‌ها را در گروه‌های مختلف مورد آزمایش نشان می‌دهد. همان‌طور که از جدول مشاهده می‌شود، وزن بدن در رت‌های دیابتی درمان نشده در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد. کاهش وزن در رت‌های دیابتی درمان شده با ویتامین E نیز با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار داشت ($p< ۰/۰۳$). در رت‌های دیابتی درمان نشده وزن کلیه‌ها در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار نشان داد ($p< ۰/۰۳$). در رت‌های دیابتی درمان شده با ویتامین E وزن کلیه‌ها در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار نشان

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]

جدول ۱- تغییرات وزن بدن و وزن کلیه در گروه‌های مورد مطالعه

	گروه کنترل	گروه دیابتی درمان نشده	گروه دیابتی درمان شده با ویتامین E
وزن بدن (گرم)	۲۵۰±۲۰	۲۱۵±۷/۷*	۱۸۷±۱۲/۹*
وزن کلیه (میلی‌گرم)	۷۵۰±۳۲	۹۱۰±۲۹†	۷۷۰±۲۰‡

اعداد نشان‌دهنده‌ی میانگین (±خطای معیار) است. * p<۰/۰۰۳؛ † p<۰/۰۳؛ ‡ p<۰/۰۱



تصویر ۱- تغییرات توبولی و گلومرولی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه. الف- رت سالم (کنترل)؛ ب- رت دیابتی درمان نشده؛ و ج- رت دیابتی درمان شده با ویتامین E

نداد (p<۰/۳) اما وزن کلیه‌ها در این گروه رت‌ها نسبت به دیابتی درمان نشده کاهش معنی‌دار نشان داد (p< ۰/۰۱).

تصویر ۱ تغییرات توبولی و گلومرولی ایجاد شده در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. همان‌طور که قسمت «ب» تصویر نشان می‌دهد، در رت‌های دیابتی درمان نشده افزایش ماتریکس مزانژیال و پرولیفراسیون گلومرولی منتشر که موجب پر شدن فضای کپسول بومن و چسبندگی شبکه مویرگی به دیواره شده است، دیده می‌شود. تصویر بعضی از گلومرول‌ها نشان‌دهنده‌ی تغییرات دژنرانس واکولار بیشتر در ناحیه دیستال بود. هم‌چنین ضخیم شدن دیواره عروق نیز دیده شد که همراه با هیالینه شدن است. قسمت «ج» تصویر ۱ هیستولوژی کلیه رت دیابتی درمان شده با ویتامین E را نشان می‌دهد. تمام تغییرات ذکر شده در بالا در رت‌های دیابتی درمان شده کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌داد.

بحث

مرور مجدد نتایج مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد که ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدانت سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما و تخفیف نفروپاتی ناشی از دیابت می‌شود.

مطالعه‌ها چندی نشان‌دهنده‌ی حضور پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو در دیابت است.[۱۵،۱۶] استرس اکسیداتیو حتی قبل از شروع علایم دیابت افزایش می‌یابد. در دیابت قندی به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو هم به وسیله‌ی افزایش ROS و هم کاهش دفاع آنتی اکسیدانتی و تغییر در وضعیت احیایی[i] سلولی حاصل می‌شود.[۱۷]

هیپرگلیسمی در دیابت قندی نه تنها سبب افزایش ROS می‌شود، بلکه موجب تضعیف مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانتی از

i- Redox status

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]

طریق گلیکاسیون آنزیم‌های رفتگر[i] می‌گردد. ارتباط بین نفروپاتی دیابتی و استرس اکسیداتیو بر پایه‌ی مشاهدات زیر بنا گذاشته شده است:

۱- افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و ۸ـ هیدروکسی داکسی گوانوزین[ii] در تمامی رت‌های دیابتی دیده می‌شود.

۲- افزایش گلوگز به طور مستقیم سبب افزایش استرس اکسیداتیو در سلول‌های مزانژیال گلومرولی ـ که سلول‌های هدف در نفروپاتی کلیوی هستند ـ می‌شود.

۳- افزایش بیان ژن مربوط به TGF- β۱ و فیبرونکتین در اثر استرس اکسیداتیو در دیابت (ژن‌های دخیل در آسیب گلومرولی در دیابت) دیده می‌شوند.

۴- مهار استرس اکسیداتیو سبب بهبود تمامی ناهنجاری‌های مرتبط با نفروپاتی دیابتی می‌شوند.[۱۸]

نتایج مطالعه‌ی ما تأییدی بر نتایج مطالعه‌ی ها و کیم می‌باشد،[۲] آنها مشاهده کردند که در دیابت قندی پراکسیداسیون لیپیدی در پلاسما افزایش می‌یابد. نویسندگان مشابه نیز نشان دادند که هیپرگلیسمی سبب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود.[۱۹] افزایش گلوگز سبب فعال شدن سیستم PK_C می‌شود احتمال داده شده است که افزایش PK_C سبب شروع استرس اکسیداتیو در گلومرول‌های کلیوی در مرحله‌ی آغازین دیابت می‌شود. در حالی که عوامل دیگر مانند اتواکسیداسیون گلوگز، مسیر پلی‌یول و گلیکاسیون نقش اصلی را در مراحل بعدی آسیب‌های پراکسیداسیون دارند.[۲] افزایش پروتئین کنیاز C سبب بالا رفتن فعالیت آنزیم فسفولیپاز A_2 (PLA_2) می‌شود.[۲۰،۲۱] فعالیت PLA_2 سبب تشکیل اسید آراشیدونیک شده، این منجر به افزایش پروستاگلاندین‌ها می‌شود. پروستاگلاندین‌ها منبع شناخته شده‌ای برای رادیکال‌های آزاد هستند. رادیکال‌های آزاد و PK_C از طرق مختلف می‌توانند سبب آسیب کلیوی در دیابت شوند. اولاً رادیکال‌های آزاد با تخریب اسیدهای چرب غیر اشباع چند زنجیرهٔ PUFA[iii] در بیوسنتز لیپیدها اختلال ایجاد می‌کنند که از مشخصه‌های ناهنجاری‌های دیابتی است.[۲۲] ثانیاً پیامد لیپید پراکسیداسیون، افزایش رادیکال‌های آزاد سبب افزایش PK_C می‌شود. افزایش PK_C سبب افزایش TGF- β_1 شده و TGF-β_1 نیز سبب افزایش سنتز پروتئین در ماتریکس خارج سلولی و مکانیسم پرولیفراسیون سلولی می‌شود.[۲۳-۲۶] و این نیز منجر به افزایش اندازه‌ی کلیه و وزن آن در رت‌های دیابتی می‌شود. مطالعه‌ها متعددی نشان داده‌اند که مصرف یک آنتی‌اکسیدانت مانند ویتامین C، تورین و N استیل ـ سیستئین[iv] می‌تواند فعالیت TGF-β_1 و افزایش سنتز پروتئین‌های ماتریکس و هیپرتروفی کلیه را متوقف کند.[۲۷-۲۹] در مطالعه‌ی ما نیز وزن کلیه‌ها در رت‌های درمان شده با ویتامین E در مقایسه با رت‌های دیابتی درمان نشده کاهش معنی‌داری نشان داد. ویتامین E به علت حلالیت بسیار بالا در چربی، آنتی‌اکسیدانت اصلی غشای سلول و لیپوپروتئین‌ها عمل می‌کند. مطالعه‌ها متعدد نشان داده‌اند که مصرف ویتامین E با جلوگیری از اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده‌ی غشای سلول، از آسیب غشا جلوگیری و با تثبیت غشا، آن را مستعد برای تداخل عمل با انسولین می‌کند.[۳۰،۳۱] به عبارت دیگر ویتامین E در شرایط فیزیولوژیک به عنوان یک آنتی اکسیدانت مهم چربی دوست در غشای سلول و لیپوپروتئین‌های پلاسما عمل می‌کند و از پراکسیداسیون لیپیدی و تشکیل AGE[v] جلوگیری می‌کند. علاوه بر این ویتامین E اثرات آنتی‌پرولیفراسیونی در سلول‌های مزانژیال کشت داده شده نیز نشان داده است.[۳۲] معلوم شده است که ویتامین E توانایی مهار تشکیل TGF-β_1 در گلومرول‌های کلیوی از طرق کاهش فعالیت PK_C می‌شود. با در نظر گرفتن این که در دیابت سیستم آنتی‌اکسیدانتی و ویتامین‌های Eو C کاهش می‌یابد.[۳۳] به نظر می‌رسد که این کاهش ویتامین و غلظت آنتی‌اکسیدانتی در پلاسمای موش‌های رت یک نقش اساسی را در پیشرفت استرس اکسیداتیو سیستمیک در دیابت و نفروپاتی دیابتی ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شود.[۳۳] در مطالعه‌ی ما مصرف ویتامین E سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی شد. مطالعه‌ها دیگر نیز گزارش کردند که مصرف یک آنتی‌اکسیدانت در بیماران دیابتی و دیابت‌های تجربی اثرات مفید در متابولیسم گلوگز داشته، سبب کاهش گلیگاسیون پروتئینی و کاهش شدت استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد سلول‌های آندوتلیال می‌شود.[۳۴،۳۵] مطالعه‌ها انجام شده به وسیلهٔ مولینیوکس، و کراون و همکاران نیز

i- Scavenger

ii- 8-hydroxy deoxy guanosine

iii- Poly unsaturated Fatty acids

iv- n-acetyl Cysteine

v- Advanced Glycation Endoproduct

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]

نشان داد که مصرف ویتامین E و ترولوکس (آنالوگ هیدروفیلیک آلفا توکوفرول) سبب کاهش ضخامت غشای پایه و آسیب بافتی ناشی از دیابت و هم‌چنین سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود.[۲۶،۲۹]

گروهی نیز کاهش جریان خون کلیوی را در دیابت علت نفروپاتی کلیوی می‌دانند. مکانیسم این اثر احتمالاً از طریق افزایش فعالیت آنزیم PLA_2 می‌باشد. این آنزیم که در اثر بالا رفتن فعالیت PK_C تولید می‌شود[۲۰،۲۱] باعث تشکیل پروستاسیکلین I2 (PGI2) و ترومبوکسان A2 (TXA2) می‌گردد. PGI2 گشاد کننده‌ی عروقی و TXA2 منقبض کننده عروقی است و تعادل بین آنها در شرایط طبیعی موجب حفظ حالت طبیعی در تون عروقی می‌شود. مشخص شده است که در دیابت میزان TXA2 افزایش و میزان PGI2 کاهش می‌یابد،[۳۷] به هم خوردن تعادل بین TXA2 و PGI2 منجر به کاهش جریان خون می‌شود و در بعضی از اندام‌ها از جمله کلیه متعاقب کاهش جریان خون بروز نفروپاتی افزایش می‌یابد.[۳۷] با توجه به اینکه در اثر مصرف ویتامین E ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی بالا رفته و لیپید پراکسیداسیون کاهش می‌یابد و هم‌چنین سبب کاهش PK_C می‌شود.[۳۳] به نظر می‌رسد، کاهش نفروپاتی در اثر مصرف ویتامین E ناشی از همودینامیک مناسب کلیه در رت‌های درمان شده با ویتامین E باشد. با توجه به مطالب بالا به نظر می‌رسد که تولید رادیکال‌های آزاد به صورت یک مکانیسم مثبت به تدریج شیوع علایم مختلف دیابت از جمله نفروپاتی را سبب می‌شود. گر چه رفع علت اصلی بروز چنین ناهنجاری‌های یعنی علت بروز دیابت راه چاره اصلی است ولی تا حال هیچ روش مطمئن و صد در صد برای جایگزینی نقش اصلی انسولین توسط عوامل سنتتیک و یا درمان قطعی عوارض و ناهنجاریهای دیابتی ارایه نشده است. استفاده از ترکیبات غذایی و تغییر رژیم غذایی برای جلوگیری از بروز برخی علایم مورد توجه کانونی مطالعه‌ها است. اگر چه پاتولوژی ایجاد تغییرات کلیوی در دیابت مختلف و متفاوت است ولی برای کاهش اثرات آنها استفاده از رژیم‌های غذایی غنی شده از ویتامین E و دیگر آنتی‌اکسیدانت‌ها می‌تواند یکی از روش‌های محدود کننده‌ی اثرات دیابت باشد.

References

1. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. Diabetologia 1997; 40: 647-53.
2. Hunt JV, Wolff SP. Oxidative glycation and free radical production: a causal mechanism of diabetic complications. Free Radic Res Commun 1991; 12-13 Pt 1:115-23.
3. Ha H, Kim KH. Role of oxidative stress in the development of diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 1995; 51: S18-21.
4. Ceriello A, Quatraro A, Giugliano D. Diabetes mellitus and hypertension: The possible role of hyperglycemia through oxidative stress. Diabetologia 1993; 36: 265-266.
5. Wolf G, Thaiss F. Hyperglycaemia--pathophysiological aspects at the cellular level. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1109-12.
6. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. Bratisl Lek Listy 2000; 101: 541-51.
7. van Dam PS, Bravenboer B, van Asbeck BS, van Oirschot JF, Marx JJ, Gispen WH. Effects of insulin treatment on endoneurial and systemic oxidative stress in relation to nerve conduction in streptozotocin-diabetic rats. Eur J Clin Invest 1996; 26: 1143-9.
8. Halliwell B.Vitamin E and thetreatment and prevention of diabetes: a case for a controlled clinical trial. Singapore Med J 2002; 43: 479-84.
9. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. Free Radic Biol Med 1999; 27: 1173-81.
10. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev 1994; 74: 139-62.
11. Uchimura K, Nagasaka A, Hayashi R, Makino M, Nagata M, Kakizawa H, et al.Changes in superoxide dismutase activities and concentrations and myeloperoxidase activities in leukocytes from patients with diabetes mellitus. J Diabetes Complications 1999; 13: 264-70.
12. Melhem MF, Craven PA, Liachenko J, DeRubertis FR. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 108-16.
13. Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. Br J Haematol 1972; 23: 713-24.
14. Benzie IF, Strain JJ.The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem 1996; 239: 70-6.
15. Keaney JF Jr, Loscalzo J. Diabetes, oxidative stress, and platelet activation. Circulation 1999; 99: 189-91..
16. Haffner SM. Clinical relevance of the oxidative stress concept. Metabolism 2000; 49(2 Suppl 1): 30-4. 17.
17. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet Med 2000; 17: 171-80.
18. Ha H, Kim KH. Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C. Diabetes Res Clin Pract 1999; 45:147-51.
19. Ha H, Yoon SJ, Kim KH. High glucose can induce lipid peroxidation in the isolated rat glomeruli. Kidney Int 1994; 46: 1620-6.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]

20. Derubertis FR, Craven PA..Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Diabetes 1994;43:1-8.
21. DeRubertis FR, Craven PA. Eicosanoids in the pathogenesis of the functional and structural alterations of the kidney in diabetes. Am J Kidney Dis 1993; 22: 727-35.
22. Torres MD, Canal JR, Perez C. Oxidative stress in normal and diabetic rats. Physiol Res 1999; 48: 203-8.
23. Border WA, Yamamoto T, Noble NA. Transforming growth factor beta in diabetic nephropathy. Diabetes Metab Rev 1996; 12: 309-39.
24. Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor-beta as a key mediator. Diabetes 1995; 44: 1139-46.
25. Border WA, Noble NA. Evidence that TGF-beta should be a therapeutic target in diabetic nephropathy. Kidney Int 1998; 54: 1390-1.
26. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. Kidney Int 1999; 56: 393-405.
27. Trachtman H.Vitamin E prevents glucose-induced lipid peroxidation and increased collagen production in cultured rat mesangial cells. Microvasc Res 1994; 47: 232-9.
28. Studer RK, Craven PA, DeRubertis FR. Antioxidant inhibition of protein kinase C-signaled increases in transforming growth factor-beta in mesangial cells. Metabolism 1997; 46: 918-25.
29. Craven PA, DeRubertis FR, Kagan VE, Melhem M, Studer RK. Effects of supplementation with vitamin C or E on albuminuria, glomerular TGF-beta, and glomerular size in diabetes. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1405-14.
30. Caballero B. Vitamin E improves the action of insulin. Nutr Rev 1993; 51: 339-40.
31. Skrha J, Sindelka G, Hilgertova J. The effect of fasting and vitamin E on insulin action in obese type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci 1997; 827: 556-60.
32. Kedziora-Kornatowska K, Szram S, Kornatowski T, Szadujkis-Szadurski L, Kedziora J, Bartosz G. Effect of vitamin E and vitamin C supplementation on antioxidative state and renal glomerular basement membrane thickness in diabetic kidney. Nephron Exp Nephrol 2003; 95: e134-43.
33. Paolisso G, Balbi V, Volpe C, Varricchio G, Gambardella A, Saccomanno F, Ammendola S, Varricchio M, D'Onofrio F. Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. J Am Coll Nutr 1995; 14: 387-92.
34. Jain SK, Palmer M.The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. Free Radic Biol Med 1997; 22: 593-6.
35. Molyneux CA, Glyn MC, Ward BJ. Oxidative stress and cardiac microvascular structure in ischemia and reperfusion: the protective effect of antioxidant vitamins. Microvasc Res 2002; 64: 265-77.
36. Shohat J, Boner G. Role of lipids in the progression of renal disease in chronic renal failure: evidence from animal studies and pathogenesis. Isr J Med Sci 1993; 29: 228-39.
37. Nievelstein PF, Sixma JJ, Ottenhof-Rovers M, Wynne HJ, De Groot PG, Banga JD. Platelet adhesion and aggregate formation in type I diabetes under flow conditions. Diabetes 1991; 40: 1410-7.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]

Original Article

The effect of vitamin E on diabetes induced antioxidant capacity, lipid peroxidation and nephropathy in rats

Shirpour AR, Tagizadeh Afshari A, Farslihid A, Alameh A, Rasmi F, Mogandizadeh H, Saadatiyan R, Dadkhah Tehrani A.

Urmieh University of Medical Sciences, Urmieh, I.R.Iran

Introduction: In present study the effect of vitamin E on diabetes induced nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation was investigated. Materials and Methods: 24 male wistar rats with average body weight of 250 ± 20 gr were chosen. 16 rats, diabetized by STZ (60 mg/kg B.W, i.p) were divided into 3 groups (n=8) of non-diabetic, diabetic non-treated and diabetic treated with Vit.E (300 mg daily). After 8 weeks all rats were anaesthetized by hydrate chloral. After blood sampling, kidneys were removed and kept in 10% formalin buffer. Plasma and red blood cells of blood samples were separated. Plasma antioxidant capacity by FRAP method, and malondialdehyde (MDA) as lipid peroxidation indicator were measured. Also renal samples were studied for focal cell proliferation and glomerule and tubule structural changes. Results: MDA in non-diabetic, diabetic and diabetic treated with Vit.E rats was 126.14±6.6, 245.2±17 and 170.8±9 nmol/grHb respectively. Significant attenuation of MDA in diabetic treated with Vit. E rats showed decrease of lipid peroxidation in comparison to the diabetic non treated group ($P<0.01$). Antioxidant capacity in the three groups mentioned was 582.7±23.33, 586.2±23.79 and 808.7±30.82 mmol/lit respectively. Plasma antioxidant capacity in Vit.E treated rats showed significant augmentation comparing to the first two groups ($P<0.05$). In the non-treated rats, glomerule diffused proliferation, cell diffused inflammation and hyaline changes were seen; arteries walls also showes thickening. These changes were significantly reduction in rats treated with Vit. E. Conclusion: This study showed that Vit. E causes decrease the oxidative effects stress and improve diabetes induced nephropathy.

Key words: Diabetes, Nephropathy, Oxidative Stress, Vit.E

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-15]