BRIEF REPORT

Effect of Cysteine on Transforming Growth Factor β1 as the Main Cause of Renal Disorder in a Rat Model of Diabetic Nephropathy

Sina Mahdavifard[1],
Manoochehr Nakhjavani[2]

[1] Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[2] Professor, Department of Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 18, 2018 ; Accepted November 17, 2019)

Abstract

Background and purpose: Glycation products, oxidative stress, and inflammation contribute to the development of diabetic nephropathy (DN) due to the elevation of transforming growth factor-β1 (TGF-β1). This study aimed at investigating the effect of Cysteine (Cys) on TGF-β in DN rat model.

Materials and methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats were randomly divided into four groups (n=10 per group): control, Cys, DN, and DN + Cys. DN was induced in rats by nephrectomy of the left kidney and injection of streptozotocin. The Cys and DN groups were treated with Cys (0.05% in dirking water) for three months. Glucose, insulin, diverse glycation products, lipid profile, oxidative stress markers, TNF-α, proteinuria, and serum creatinine levels were determined in all rats. Data analysis was done in SPSS V16.

Results: Cys decreased the sera level of TGF-β1, renal dysfunction parameters, diverse Glycation, oxidative stress, and inflammatory markers in DN rats. Furthermore, the treatment improved glycemia and dyslipidemia (P> 0.001).

Conclusion: Cysteine with antioxidant, anti-glycating, and anti-inflammatory properties ameliorated DN owing to advantageous effects on glucose and lipid metabolism in rats with diabetic nephropathy. Furthermore, this treatment showed multiple protective effects on kidney by reducing the TGF- β1 levels.

Keywords: Cysteine, diabetic nephropathy, transforming growth factor-β1, oxidative stress

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (180): 95-101 (Persian).

* **Corresponding Author: Sina Mahdavifard -** Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
(E-mail: s.mahdavifard@arums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 180 دی سال 1398 (101-95)

اثر سیستئین بر فاکتور رشد تغییر دهنده بتا-1 به عنوان اصلی ترین عامل اختلال کلیوی در نفروپاتی دیابتی مدل حیوانی

سینا مهدوی فرد[1]
منوچهر نخجوانی[2]

چکیده

سابقه و هدف: محصولات گلیکه، استرس اکسیداتیو و التهابی با افزایش فاکتور رشد تغییردهنده بتا -1 (TGF-β1) در بروز نفروپاتی دیابتی نقش دارند. بنابراین هدف ما در این مطالعه بررسی اثر سیستئین بر TGF-β1 و شاخص‌های گلیکه، استرس اکسیداتیو و التهابی در موش صحرایی مدل نفروپاتی دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، 40 موش صحرایی نژاد ویستار به چهار گروه مساوی تقسیم شدند که شامل گروه کنترل، سیستئین، نفروپاتی دیابتی و نفروپاتی دیابتی به علاوه سیستئین بود. نفروپاتی دیابتی با تزریق استرپتوزوسین و خارج کردن کلیه چپ در موش‌ها القا شد. گروه‌های سیستئین و نفروپاتی دیابتی به مدت سه ماه تحت تیمار با سیستئین (0/05 درصد در آب خوری) قرار گرفتند. گلوکز، انسولین، محصولات مختلف گلیکه، پروفایل لیپیدی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو، فاکتور نکروز تومور-آلفا و همچنین کراتینین سرم و دفع ادراری پروتئین در همه گروه‌ها اندازه‌گیری شد. از نرم افزار SPSS برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها: سیستئین میزان سرمی TGF-β1، پارامترهای اختلال کلیوی، شاخص‌های مختلف گلیکه، استرس اکسیدایتو و التهابی را در موش‌های نفروپاتی دیابتی کاهش داد. علاوه بر این، افزایش قندخون و اختلالات لیپیدی را اصلاح نمود ($P< 0/001$).

استنتاج: سیستئین با ویژگی‌های ضد گلیکه، آنتی‌اکسیدانتی و ضد التهابی و با اثرات مفید بر متابولیسم گلوکز و لیپید، نفروپاتی دیابتی را در موش‌ها بهبود بخشید. همچنین این تیمار با اثر کاهنده بر TGF-β1، اثر حفاظتی چندگانه بر کلیه دارد.

واژه های کلیدی: سیستئین، نفروپاتی دیابتی، فاکتور رشد تغییر دهنده بتا -1، استرس اکسیداتیو

مقدمه

نفروپاتی دیابتی یکی از مهم‌ترین علت‌های نارسایی کلیوی درجهان است. افزایش قندخون، استرس اکسیدایتو و محصولات نهایی گلیکه پیشرفته (AGEs) با افزایش فاکتور رشد تغییردهنده بتا -1 (TGF-β1) در بروز نفروپاتی دیابتی نقش دارند. TGF-β1 با هیپرتروفی کلیوی و توسعه و انباشت ماتریکس خارج سلولی منجر به اختلالات کلیوی در بیماران دیابتی می‌شود(1).

مولف مسئول: سینا مهدوی فرد - اردبیل: انتهای خیابان دانشگاه - دانشکده پزشکی و پیراپزشکی - گروه بیوشیمی بالینی E-mail: s.mahdavifard@arums.ac.ir
1. استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
2. استاد، گروه غدد درون ریز و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1398/5/27 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/7/1 تاریخ تصویب : 1398/8/26

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

در دیابت میزان سیستئین، گلوتاتیون و فعالیت سیستم گلی‌اوکسیلاز کاهش می‌یابد(2). در آزمایشگاه ما اثر اسیدآمینه‌های سیستئین(3) و گلیسین(4) و گلوتامین(5) در موش‌های دیابتی-آتروسکلروزی مطالعه شده است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی اثر سیستئین بر TGF-β1 و شاخص‌های مختلف گلیکه، استرس اکسیداتیو و التهابی در موش‌های مدل نفروپاتی دیابتی است.

مواد و روش ها

سیستئین، استرپتوزوتوسین و متیل‌گلی‌اوکسال از شرکت سیگما خریداری شد.

طراحی مطالعه

موش‌های صحرایی نر (8 هفته) از نژاد ویستار آلبینو با وزن 15±200 گرم به‌طور تصادفی به 4 گروه 10 تایی به ترتیب ذیل تقسیم شدند. گروه اول: گروه سالم دریافت‌کننده آب (کنترل)، گروه دوم: گروه سالم دریافت‌کننده سیستئین (سیستئین)، گروه سوم: گروه نفروپاتی دیابتی دریافت‌کننده آب و گروه چهارم: گروه نفروپاتی دیابتی دریافت‌کننده سیستئین (نفروپاتی دیابتی به علاوه سیستئین). با برداشت کلیه چپ و تزریق استرپتوزوتوسین به میزان 50 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نفروپاتی دیابتی القا شد(6). گروه‌های سیستئین و نفروپاتی دیابتی به علاوه سیستئین به میزان 0/05 درصد سیستئین در آب خوراکی به مدت سه ماه دریافت کردند (7). پروتکل تجربی توسط کمیته اخلاقی حیوانی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تصویب و اجرا شد. (کد اخلاق: IR.ARUMS.REC.1397.176)

جمع‌آوری نمونه ادرار 24 ساعته، خون و بافت

برای جمع‌آوری نمونه ادرار 24 ساعته، موش‌ها به مدت 24 ساعت در قفس متابولیک قرار گرفتند. جهت خون‌گیری موش‌های صحرایی پس از 16 ساعت ناشتایی، نمونه خون از قلب آن‌ها جمع‌آوری گردید.

سنجش قند، پروفایل لیپیدی و شاخص‌های عملکرد کلیه

قندخون ناشتا، تری گلیسرید، کلسترول و HDL، LDL، کراتینین به روش آنزیمی با کیت‌های شرکت پارس آزمون سنجش شد .

سنجش محصولات ابتدای، میانی و نهایی گلیکه

غلظت آلبومین گلیکه براساس احیا ماده نیتروبلوتترازولیوم (8). و میزان LDL گلیکه بوسیله آزمون تیوباربیتوریک اسید تعیین شد(9). غلظت متیل‌گلی‌اوکسال و پنتوزیدین با روش HPLC اندازه‌گیری شد(10،4).

سنجش محصولات اکسیداسیون ابتدایی و نهایی LDL

دی‌ان‌کونجوگه از طریق خواندن جذب نمونه‌ها در 234 نانومتر(12) و محصولات فلورسنت براساس جذب فلورسنت سنجیده شد.

سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو محصولات پیشرفته پروتئین اکسیده (AOPP) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA)

سنجش AOPP براساس روش اسپکتوفتومتری (13) و غلظت مالون‌دی‌آلدئید براساس واکنش با تیوباربیتوریک اسید سنجیده شد(14).

سنجش شاخص های التهابی (فاکتور نکروز تومور – آلفا (TNF-α) و فاکتور رشد تغییر دهنده (TGF-β))

فاکتورهای التهابی شامل TNF-α و TGF-β با کیت‌های الیزا MyBioSource,Vancouver اندازه‌گیری شد.

فعالیت آنزیم‌های گلی‌اوکسیلاز-1 و پاراکسوناز-1

فعالیت گلی‌اوکسیلاز-1 براساس تشکیل لاکتوئیل گلوتاتیون (15) و فعالیت پاراکسوناز-1 براساس تجزیه پاراکسون سنجیده شد(16).

از آزمون تحلیل واریانس چندگانه (MANOVA-Tukey) در نرم‌افزار SPSS 16 برای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

آنالیز داده‌ها استفاده گردید. P<0/05 برای تمام سنجش‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

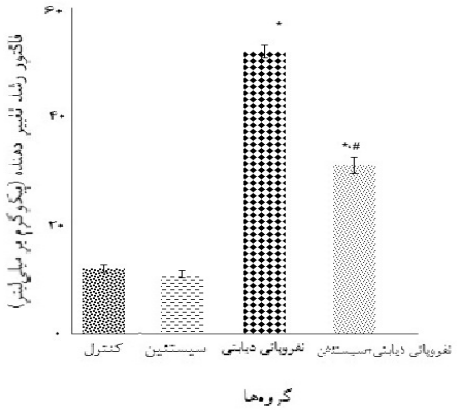
یافته ها و بحث

در این مطالعه برای نخستین بار اثر حفاظتی سیستئین بر نفروپاتی دیابتی با کاهش TGF-β1، شاخص‌های مختلف گلیکه، استرس اکسیداتیو و التهابی و همچنین بهبود متابولیسم گلوکز و لیپید، مشاهده شد. القای نفروپاتی دیابتی در موش‌ها منجر به افزایش دفع پروتئینی ادرار 24 ساعته، کراتینین سرم و شاخص وزن کلیه (جدول شماره 1) نسبت به گروه کنترل شد (P<0/001). غلظت سرمی TGF-β1 درموش‌های نفروپاتی دیابتی نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (نمودار شماره 1).

اثر کاهنده سیستئین بر این شاخص نشانگر اثر حفاظتی چندگانه آن با توجه به کاهش چندین عامل خطر ایجادکننده اختلالات عروقی دیابت است (P<0/001). در مطالعه‌ای 12 ساعت پس از مصرف خوراکی ان-استیل‌سیتئین توسط بیماران کلیوی با توجه به زمان کوتاه مطالعه، تغییری در میزان شاخص‌های اختلال کلیوی مشاهده نشد(17). در گروه نفروپاتی دیابتی به علاوه سیستئین نسبت به گروه نفروپاتی دیابتی کاهش گلوکز ناشتا و مقاومت انسولین با افزایش ترشح انسولین همراه بود (P< 0/001)(جدول شماره 1).

قبلاً در مدل‌های موشی چاقی(18) و دیابتی-آتروسکلروزی(19) اثر کاهنده سیستئین بر قند خون و مقاومت انسولین مشاهده شده است.

تیمار با سیستئین در گروه دیابتی بر فعالیت گلی‌اوکسیلاز -1 اثر افزاینده و بر میزان محصولات مختلف گلیکه شامل آلبومین گلیکه، متیل‌گلی‌اوکسال و پنتوزیدین اثرکاهنده داشت (جدول شماره 2). افزایش محصولات گلیکه(20) و کاهش فعالیت سیستم گلی‌اوکسیلاز در بروز نفروپاتی نقش دارند(21).



نمودار شماره 1: غلظت سرمی TGF-β1 در گروه‌های کنترل و نفروپاتی دیابتی تحت تیمار با سیستئین

* : نمایانگر تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (P < 0/001)

: نمایانگر تفاوت معنی‌دار با گروه نفروپاتی دیابتی (P < 0/001)

روش آماری MANOVA و آزمون Tukey (تعداد در هر گروه 10 سر موش صحرایی)

جدول شماره 1: اثر سیستئین بر میزان قندخون ناشتا، انسولین، شاخص مقاومت انسولین، پروفایل لیپیدی و شاخص‌های عملکرد کلیه در گروه‌های کنترل و نفروپاتی دیابتی

پارامتر	گروه				سطح معنی داری
	کنترل	سیستئین	نفروپاتی دیابتی	نفروپاتی دیابتی + سیستئین	
گلوکز ناشتا (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	83/96 ± 5/95	80/31 ± 6/24	278/63 ± 15/46*	171/13 ± 9/73*#	0/001
انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)	18/94 ± 1/19	19/04 ± 1/32	8/93 ± 0/51*	11/46 ± 0/75*#	0/001
شاخص مقاومت انسولین	3/79 ± 0/28	3/79 ± 0/28	6/37 ± 0/61*	3/71 ± 0/33*#	0/001
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	79/05 ± 3/87	60/04 ± 3/48*	250/40 ± 15/12*	129/51 ± 7/02*#	0/001
کلسترول تام (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	88/19 ± 5/73	68/19 ± 4/50*	172/65 ± 9/91*	138/25 ± 8/07*#	0/001
HDL (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	55/37 ± 3/67	44/62 ± 3/21	26/87 ± 2/27*	41/51 ± 2/75*#	0/001
LDL (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	15/18 ± 0/91	11/56 ± 0/85	95/70 ± 6/72*	70/83 ± 5/07*#	0/001
شاخص آتروژنی	0/27 ± 0/03	0/26 ± 0/02	3/57 ± 0/37*	1/70 ± 0/19*#	0/001
کراتینین (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	0/67 ± 0/06	0/61 ± 0/05	1/33 ± 0/12*	0/93 ± 0/09*#	0/001
دفع ادراری پروتئین (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	12/32 ± 0/64	12/32 ± 0/64	165/07 ± 16/12*	53/99 ± 3/71*.#	0/001
شاخص وزن کلیه (گرم بر 100 گرم وزن بدن)	0/78 ± 0/06	0/75 ± 0/05	1/42 ± 0/11*	0/80 ± 0/07#	0/001

* : نمایانگر تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (P< 0/001)

: نمایانگر تفاوت معنی‌دار با گروه نفروپاتی دیابتی (P< 0/001)

روش آماری MANOVA و آزمون Tukey (تعداد در هر گروه 10 سر موش صحرایی)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

جدول شماره 2: مقایسه غلظت محصولات گلیکه شاخص‌های استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در تمام گروه‌های کنترل و نفروپاتی دیابتی پس از 3 ماه دریافت سیستئین

پارامتر	گروه				سطح معنی داری
	کنترل	سیستئین	نفروپاتی دیابتی	نفروپاتی دیابتی + سیستئین	
آلبومین گلیکه (میکرومول بر لیتر)	95/13 ± 6/43	71/29 ± 4/83*#	398/25 ± 17/06*#	223/26 ± 8/13*#	0/001
LDL گلیکه (میکرومول بر لیتر)	47/43 ± 4/06	29/3±95/54*#	167/33 ± 9/38*#	102/92 ± 6/10*#	0/001
متیل گلی‌اوکسال (میکرومول بر لیتر)	17/81 ± 0/80	16/54 ± 0/76#	104/18 ± 6/31*#	38/92 ± 2/45*#	0/001
پنتوزیدین (میکرومول بر لیتر)	42/19 ± 4/01	38/54 ± 3/76#	246/18 ± 19/31*#	90/36 ± 4/87*, #	0/001
محصولات ابتدایی LDL اکسیده (میکرومول بر لیتر)	16/23 ± 1/15	15/67 ± 0/92#	79/06 ± 6/01*#	33/12 ± 3/42*#	0/001
محصولات نهایی LDL اکسیده (واحد قراردادی)	201/63 ± 11/53	194/01 ± 9/87#	453/69 ± 20/27*#	279/43 ± 17/80*#	0/001
محصولات اکسیداسیون پیشرفته پروتئینها (میکرومول بر لیتر)	25/71 ± 1/82	22/85 ± 1/58#	58/90 ± 4/02*#	39/73 ± 3/87*#	0/001
مالون‌دی‌آلدئید (میکرومول بر لیتر)	13/50 ± 0/59	11/31 ± 0/46#	176/5 ± 8/94*#	70/54 ± 4/47*#	0/001
فاکتور نکروز تومور-آلفا (نانوگرم بر لیتر)	125/98 ± 6/90	124/63 ± 5/89#	297/2 ± 15/09*#	174/34 ± 7/76*#	0/001
گلی‌اوکسیلاز-1 (واحد در لیتر)	41/63± 3/78	43/01 ± 4/4#	19/51 ± 2/63*#	31/96 ±3/82*, #	0/001
پاراکسوناز-1 (واحد در لیتر)	1827/06 ± 88/64	1851/06 ± 90/34#	713/62 ± 32/03*#	1395/16 ± 61/31*, #	0/001

*: نمایانگر تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (P< 0/001)
#: نمایانگر تفاوت معنی‌دار با گروه نفروپاتی دیابتی (P< 0/001)
روش آماری MANOVA و آزمون Tukey (تعداد در هر گروه 10 سر موش صحرایی)

سیستئین، شاخص‌های استرس اکسیداتیو (محصولات نهایی اکسیداسیون پیشرفته پروتئین‌ها و مالون‌دی‌آلدئید) و التهابی (TNF-α) را در موش‌های دیابتی کاهش داد (P<0/001) (جدول شماره 2). استرس اکسیداتیو با راه اندازی روندهای التهابی در ایجاد اختلالات کلیوی نقش دارد(18،22). اخیراً اثر حفاظت کلیوی ان-استیل‌سیستئین با توجه به‌کاهش استرس اکسیدایتو گزارش شده است(6). سیستئین متابولیسم لیپیدها را در گروه‌های سیستئین و دیابتی بهبود بخشید(جدول شماره1). تیمار با این اسید آمینه میزان کلسترول تام و تری‌گلیسرید، LDL و شاخص آتروژنی را درگروه دیابتی‌کاهش داد (P<0/001).

سیستئین بر میزان LDL گلیکه و محصولات ابتدایی و نهایی اکسیده آن در گروه نفروپاتی دیابتی اثر کاهنده داشت (P<0/001) (جدول شماره 2). احتمالاً سیستئین با ویژگی آنتی اکسیدانتی و اثر افزاینده بر فعالیت پاراکسوناز-1 توان کاهش محصولات اکسیده LDL را دارد (جدول شماره 2).

سیستئین با ویژگی‌های ضد گلیکه، آنتی‌اکسیدانتی و ضد التهابی و با اثرات مفید بر متابولیسم گلوکز و لیپید، نفروپاتی دیابتی را در موش‌ها بهبود بخشید.

سپاسگزاری

از همکاری دانشگاه علوم پرشکی اردبیل در اجرای این مطالعه سپاسگزاریم.

References

1. Gomes KB, Rodrigues KF, Fernandes AP. The Role of Transforming Growth Factor-Beta in Diabetic Nephropathy. International Journal of Medical Genetics 2014; Article ID 180270.
2. Griffith OW. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. Free Radic Biol Med 1999; 27(9-10): 922-935.
3. Mahdavifard S, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Etemadi Kia B. Effect of one month cysteine treatment on the glycemic on the glycemic control, the glycemic control, lipid profilr, glycated and oxidized LDL,in the rat model of diabetes-atherosclerosis. IJDLD 2014; 13(4): 279-286.
4. Mahdavifard S, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Taghikhani M. The synergistic effect of antiglycating agents (MB-92) on inhibition of protein glycation, misfolding and diabetic complications in diabetic-atherosclerotic rat.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

Eur J Med Chem 2016; 121: 892-902.

5. Mahdavifard S, Nakhjavani M. Effect of Glutamine on Oxidative Stress, Inflammatory, and Glycation Markers, and the Activity of Glyoxalase System in Diabetic Rats with Atherosclerosis. J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28(170): 33-42.
6. Nogueira GB, Punaro GR, Oliveira CS, Maciel FR, Fernandes TO, Lima DY, etal. N-acetylcysteine protects against diabetic nephropathy through control of oxidative and nitrosative stress by recovery of nitric oxide in rats. Nitric Oxide 2018; 78: 22-31.
7. Mahdavifard S, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Heidarzadeh H. L-cysteine is a potent inhibitor of protein glycation on both albumin and LDL, and prevents the diabetic complications in diabetic–atherosclerotic rat. Food Research International 2014; 62: 909-916.
8. Xu YJ, Wu XQ, Liu W, Lin XH, Chen JW, He RQ. A convenient assay of glycoserum by nitroblue tetrazolium with iodoacetamide. Clin Chim Acta 2002; 325(1-2): 127-131.
9. Cohen MP, Shea EA ,Wu V-Y. Inhibiting LDL glycation ameliorates increased cholesteryl ester synthesis in macrophages and hypercholesterolemia and aortic lipid peroxidation in streptozotocin diabetic rats. Metabolism 2010; 59(5): 658-663.
10. Deng Y, Yu PH. Simultaneous determination of formaldehyde and methylglyoxal in urine: involvement of semicarbazide-sensitive amine oxidase-mediated deamination in diabetic complications. J Chromatogr Sci 1999; 37(9): 317-322.
11. Esterbauer G, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. Free Radic Biol Med 1992; 13(4): 341-390.
12. Ahotupa M, Vasankari TJ. Baseline diene conjugation in LDL lipids: An indicator of circulating oxidized LDL. Free Radic Biol Med 1999; 27(11-12): 1141-1150.
13. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, etal. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int 1996; 49(5): 1304-1313.
14. Ohakawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay For Lipid Peroxidation In Animal Tissue by Thiobarbituric Acid Reaction. Anal Biochem 1979; 95(2): 351-358.
15. Sharma R, kale RK. Effect of radiation on glyoxalase I and glyoxalase II activities in spleen and liver of mice. Int J Radiat Biol 1993; 63(2): 233-238.
16. Assis RP, Arcaro CA, Gutierres VO, Oliveira JO, Costa PI, Baviera AM, etal. Combined Effects of Curcumin and Lycopene or Bixin in Yoghurt on Inhibition of LDL Oxidation and Increases in HDL and Paraoxonase Levels in Streptozotocin-Diabetic Rats. Int J Mol Sci 2017; 18(4): 332.
17. Moist L, Sontrop JM, Gallo K, Mainra R, Cutler M, Freeman D, et al. Effect of N-acetylcysteine on serum creatinine and kidney function: results of a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2010; 56(4): 643-450.
18. Jain SK, Velusamy T, Croad JL, Rains JL, Bull R. L-Cysteine supplementation lowers blood glucose, glycated hemoglobin, CRP, MCP-1, and oxidative stress and inhibits NF-κB activation in the livers of Zucker diabetic rats. Free Radic Biol Med 2009; 46(12): 1633-1638.
19. Newsholme P, Lima MM, Procopio J, Pithon-Curi TC, Doi SQ, Bazotte RB, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

Glutamine and glutamate as vital metabolites. Braz J Med Biol Res 2003; 36(2): 153-163.

20. Raghav A, Ahmad J, Noor S, Alam K, Mishra BK. Glycated albumin and the risk of chronic kidney disease in subjects with Type 2 Diabetes: A study in North Indian Population. Diabetes Metab Syndr 2018; 12(3): 381-385.
21. Rabbani N, Thornalley PJ. The critical role of methylglyoxal and glyoxalase 1 in diabetic nephropathy. Diabetes 2014; 63(1): 50-52.
22. Ahmadvand H, Mahdavifard S. Protective effect of thioctic acid on renal ischemia–reperfusion injury in rat. Int J Prev Med 2019; 10(1):176.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]