©2016 ASP Ins., *Afarand Scholarly Publishing Institute, Iran*
ISSN: 2252-0805 *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences 2016;22(3):229-235*

Comparison the Protective Effects of L-Carnitine and Acetyl L-Carnitine on Blood Glucose and Lipid Peroxidation Level in Diabetic Rats

ARTICLE INFO

Article Type
Original Research

Authors
Hajinezhad M.R.* *PhD,*
Hajian Sh.[1] *DVM,*
Saghayei S.[1] *DVM,*
Samzadeh-Kermani A.R.[2] *PhD,*
Nabavi R.[3] *PhD*

How to cite this article
Hajinezhad M.R, Hajian Sh, Saghayei S, Samzadeh-Kermani A.R, Nabavi R. Comparison the Protective Effects of L-Carnitine and Acetyl L-Carnitine on Blood Glucose and Lipid Peroxidation Level in Diabetic Rats. Quarterly of the Horizon of Medical Sciences. 2016;22(3):229-235.

*Basic Science Department, Veterinary Medicine Faculty, University of Zabol, Zabol, Iran
[1]Basic Science Department, Veterinary Medicine Faculty, University of Zabol, Zabol, Iran
[2]Chemistry Department, Basic Science Faculty, University of Zabol, Zabol, Iran
[3]Pathobiology Department, Veterinary Faculty, University of Zabol, Zabol, Iran

Correspondence
Address: Basic Science Department, Veterinary Medicine Faculty, University of Zabol, Bonjar Ave, Zabol, Iran. Postal Code: 98613-35856
Phone: +985422323567
Fax: +985422323567
hajinezhad@uoz.ac.ir

Article History
Received: October 24, 2015
Accepted: May 10, 2016
ePublished: June 30, 2016

ABSTRACT

Aims New medications with less side-effect are increasingly noticed now a day. L-Carnitine and Acetyl L-Carnitine reduce the secondary side-effects of Type I diabetes. The aim of this study was to investigate the effects of oral administration of the materials on the blood glucose and the lipid per-oxidation of the liver and brain tissues in the diabetic rats.
Materials & Methods In the experimental study, 50 male Wistar rats were studied. The rats were randomly divided into five groups including control (the healthy rats), negative control (the diabetic rats), and three treatment diabetic groups. The diabetic groups received 110mg/Kg alloxan via injection to become diabetic. The treatment groups received L-Carnitine, Acetyl L-Carnetine, and L-Carnetine with Acetyl L-Carnetine (300mg/Kg) as gavage for 30 days. The lipid per-oxidation, the serum glucose, the lipid profile, and the liver enzymes were measured at the end of the experiment. Data was analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey complementary test.
Findings The fasting blood concentration, triglyceride, cholesterol, creatinine, the serum liver enzymes, and the level of the liver tissue malondialdehyde significantly decreased in treatment diabetic group than diabetic group without any treatment, while HDL level increased as well ($p<0.05$). The brain tissue malondialdehyde and the serum HDL decreased and increased due to the administration of Acetyl L-Carnitine, respectively. Nevertheless, it affected no other parameter significantly. The positive effects of L-Carnitine were reduced by the administration of Acetyl L-Carnitin with L-Carnitine.
Conclusion The administration of L-Carnitine further reduces the secondary side-effects of diabetes than Acetyl L-Carnitine. In addition, simultaneous administration of the materials is not recommended.

Keywords Diabetes Mellitus; L-Carnitine; Acetyl L-Carnitine; Rats

CITATION LINKS

[1] Preserved β-cell function in type 1 diabetes by ... [2] Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates ... [3] The effect of two-week l-carnitine supplementation on exercise-induced ... [4] L-Carnitine treatment for congestive heart failure: Experimental and ... [5] L-carnitine supplementation for the treatment of ... [6] A review on the role of antioxidants in the management of ... [7] Toward a biomarker of oxidative stress: A fluorescent probe for exogenous and ... [8] Comparison of vitamin E, L-carnitine and melatonin in ameliorating carbon tetrachloride and ... [9] In vivo effect of acetyl-L-carnitine on succinate oxidation, adenine nucleotide pool and lipid composition of synaptic and non-synaptic mitochondria from ... [10] Protective effect of hydro alcoholic extract from Prosopisfarcta leaves on lipid peroxidation of serum and ... [11] Preventive effect of berberisintegerrima on the serum levels of glucose and lipids in ... [12] Assay for lipid peroxides in animal tissues by ... [13] Effect of hydroalcoholic extract of Prosopisfarcta pod on liver histopathology and malondialdehyde level in ... [14] L-carnitine is essential to beta-oxidation of quarried fatty acid from ... [15] Therapeutic effect of L-carnitine on sialic acid, soluble Fas (sFas) and other biochemical variables in ... [16] Comparison of the effects of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on carnitine levels, ambulatory activity, and ... [17] Levels of carnitines in brain and other tissues of rats of different ages: effect of ... [18] Effects of short-term l-arginine supplementation on lipid profile and ... [19] Protective effect of L-carnitine and ... [20] L-Carnitine changes the levels of insulin-like growth ... [21] Effects of L-carnitine treatment on oxidant/antioxidant state and ... [22] Acetyl-L-Carnitine and nicotinamide for prevention of ... [23] L-carnitine inhibits hypoglycemia-induced brain ... [24] Acetyl-L-carnitine enhances ... [25] Acetyl-L-carnitine and lipoic acid improve mitochondrial ... [26] Protective effects of L-carnitine on myoglobinuric acute ...

Copyright© 2016 ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

مقایسه اثر حفاظتی ال- کارنیتین و استیل ال- کارنیتین بر سطح گلوکز سرم و پراکسیداسیون لیپیدی در موش‌های صحرایی دیابتی

محمدرضا حاجی‌نژاد* PhD
گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران
شقایق حاجیان شهری DVM
گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران
سمیرا سقایی DVM
گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران
علیرضا سام‌زاده کرمانی PhD
گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران
رضا نبوی PhD
گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل. زابل، ایران

چکیده

اهداف: امروزه گرایش به‌سوی داروهای جدید که عوارض جانبی کمتری دارند روزبه‌روز گسترش می‌یابد. مطالعات مختلف تاثیر ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین را در کاهش عوارض ثانویه بیماری دیابت نوع اول نشان داده‌اند. هدف این مطالعه، بررسی اثر تجویز خوراکی ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین بر میزان گلوکز خون و پراکسیداسیون لیپیدی بافت مغز و کبد در رت‌های دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به پنج گروه؛ کنترل (موش‌های سالم)، کنترل‌منفی (موش‌های دیابتی) و سه گروه دیابتی تحت تیمار تقسیم شدند. گروه‌های دیابتی با تزریق ۱۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم آلوکسان دیابتی شدند. گروه‌های تحت تیمار، هر کدام به ترتیب ال‌کارنیتین، استیل‌ال‌کارنیتین و ال‌کارنیتین به‌همراه استیل‌ال‌کارنیتین (به‌میزان ۳۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به‌صورت گاواژ به‌مدت ۳۰ روز دریافت نمودند. در پایان آزمایش، پراکسیداسیون لیپیدی، گلوکز سرم، پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری شد. نتایج توسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و به‌دنبال آن آزمون تکمیلی توکی تحلیل شدند.

یافته‌ها: در گروه دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین در مقایسه با گروه دیابتی بدون درمان، به‌طور معنی‌داری غلظت گلوکز ناشتای خون، تری‌گلیسرید، کلسترول، کراتینین و آنزیم‌های کبدی سرم، همچنین میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت کبد کاهش و میزان HDL افزایش یافت ($p<0/05$). تجویز استیل‌ال‌کارنیتین سبب کاهش مالون‌دی‌آلدئید بافت مغز و افزایش HDL سرم شد، اما بر سایر پارامترها اثر معنی‌دار نداشت. تجویز استیل‌ال‌کارنیتین همراه با ال‌کارنیتین، اثرات مثبت ال‌کارنیتین را کاهش داد.

نتیجه‌گیری: تجویز ال‌کارنیتین در مقایسه با استیل‌ال‌کارنیتین در کاهش عوارض ثانویه بیماری دیابت تاثیر بیشتری دارد. همچنین تجویز همزمان این دو ماده توصیه نمی‌شود.

کلیدواژه‌ها: دیابت، ال‌کارنیتین، استیل‌ال‌کارنیتین، موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۸/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۱
*نویسنده مسئول: hajinezhad@uoz.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع اول یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است. در این بیماری ترشح انسولین از جزایر بتای پانکراس کاهش یافته و منجر به اختلال در متابولیزم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌شود[1]. امروزه گرایش به‌سوی داروهای جدید که عوارض جانبی کمتری دارند روزبه‌روز گسترش می‌یابد. ال‌کارنیتین ماده‌ای با ساختار مشابه اسیدآمینه و عملکرد شبیه ویتامین است. ال‌کارنیتین در بدن از اسیدهای آمینه لیزین و متیونین ساخته شده و موجب انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری و افزایش اکسیداسیون آنها می‌شود. این ماده قادر است فعالیت پیروات‌دهیدروژناز و کاتابولیزم گلوکز را افزایش دهد[2].

مطالعات انجام‌شده در انسان نشان‌دهنده اثر آنتی‌اکسیدانی قوی ال‌کارنیتین در بافت عضله است. تجویز روزانه ۴گرم ال‌کارنیتین به ورزشکاران به‌مدت دو هفته آسیب عضلانی و پارامترهای استرس اکسیداتیو ناشی از تمرین شدید را کاهش داد. یافته‌های اخیر سبب شده است که برخی محققان استفاده از مکمل ال‌کارنیتین را به‌منظور کندشدن فرآیند آتروفی ماهیچه‌ها و جلوگیری از تخریب بافت عضلانی در افراد مسن توصیه کنند[3]. همچنین به‌نظر می‌رسد که وجود ال‌کارنیتین برای بهبود کارکرد قلب نیاز است. برای نمونه در یک پژوهش میزان کارکرد نابهنجار و تپش غیرعادی قلب بعد از ۴۵ روز مصرف ۴گرم ال‌کارنیتین در روز در بیماران دیابتی که علاوه بر فشار خون بالا از ناراحتی‌های قلبی و عروقی رنج می‌بردند، به‌میزان چشمگیری کاهش یافت[4]. در بیماران مبتلا به سرطان، در صورت بروز عوارض قلبی یا خستگی شدید، مصرف روزانه ۵۰میلی‌گرم کارنیتین به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن توصیه شده است[5].

استیل‌ال‌کارنیتین ترکیبی مشابه اسیدهای آمینه است که از دو اسیدآمینه لیزین و متیونین ساخته می‌شود. این ترکیب نقش مهمی در متابولیزم مواد غذایی دارد و به‌عنوان یک مکمل غذایی کاربرد وسیعی دارد. تجویز خوراکی این ماده توانست استرس اکسیداتیو را در مدل تجربی آلزایمر کاهش دهد. همچنین اثر ضدصرعی این ماده در مدل تشنج عمومی ابقاشده با پنتینیل‌تترازول بررسی شده است. اثر حفاظت عصبی و آنتی‌اکسیدانی استیل‌ال‌کارنیتین در بررسی‌های قبلی به‌اثبات رسیده است. کاهش اکسیدان‌ها و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم از اهداف بسیاری از مطالعات بوده است. مواد آنتی‌اکسیدان به‌صورت مستقیم با کاهش رادیکال‌های آزاد تا حدودی در تنظیم تعادل مواد آنتی‌اکسیدان- اکسیدان نقش دارند. سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن، آسیب ناشی

از رادیکال‌های آزاد را کاهش می‌دهد. کاهش کارکرد سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، شرایط را برای بروز استرس اکسیداتیو فراهم می‌کند[6].

اندازه‌گیری میزان مالون‌دی‌آلدئید به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در بسیاری از مطالعات مورد توجه قرار گرفته است. برخی از محققان معتقدند اندازه‌گیری میزان مالون‌دی‌آلدئید در سرم و بافت کبد می‌تواند به‌عنوان یکی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو استفاده شود[7].

با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین، این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز خوراکی این دو ماده بر میزان گلوکز خون و پراکسیداسیون لیپیدی بافت مغز و کبد در رت‌های دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی روی ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۱۸۰گرم انجام شد. موش‌ها در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل در شرایط استاندارد قرار گرفتند. قفس نگه‌داری از جنس پلاستیک با درپوش پنجره‌ای فلزی بود که در محل مخصوص قفس‌ها روی پایه نگه‌داری می‌شد. قفس‌ها هر ۴ روز یک‌بار تعویض و تمیز می‌شدند. حیوانات به آب و غذای مخصوص موش (شرکت جوانه خراسان؛ ایران) دسترسی داشتند. موش‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: ۱) گروه کنترل (موش‌های صحرایی سالم)، ۲) گروه کنترل‌منفی (موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با آلوکسان)، ۳) گروه دیابتی تحت تیمار با ۳۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم ال‌کارنیتین، ۴) گروه دیابتی تحت تیمار با ۳۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم استیل‌ال‌کارنیتین و ۵) گروه دیابتی تحت تیمار با ۳۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم استیل‌ال‌کارنیتین به‌همراه ۳۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم ال‌کارنیتین.

محلول‌ها به‌مدت ۳۰ روز به موش‌ها خورانده شدند. برای تهیه محلول‌های ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین از سرم فیزیولوژی استفاده شد. به موش‌های گروه کنترل، سرم فیزیولوژی با استفاده از سرنگ مخصوص گاواژ خورانده شد. دوز محلول‌ها براساس مطالعات قبلی و بررسی‌های اولیه انتخاب شد[8, 9].

روش القای دیابت تجربی در موش‌ها: مدل تجربی دیابت قندی نوع اول (دیابت وابسته به انسولین) در موش صحرایی نر با تزریق درون‌صفاقی آلوکسان ایجاد شد. پودر آلوکسان (سیگما؛ ایالات متحده) در آب مقطر حل شد. محلول تهیه‌شده به‌وسیله سرنگ انسولین با دوز ۱۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل‌صفاقی تزریق شد. علایم دیابت شامل پرنوشی، پرادراری و کاهش وزن پس از گذشت ۳ روز ظاهر شد. برای اطمینان از دیابتی‌شدن رت‌ها میزان قند خون آنها پس از خونگیری از دم و توسط دستگاه گلوکومتر کنترل شد. در صورتی که سطح گلوکز ناشتای خون آنها بیشتر از ۱۴۰میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند و در غیر این صورت عمل تزریق بایستی تکرار می‌شد[10]. در پایان دوره آزمایش از قلب موش‌ها خونگیری شد و مقادیر قند خون و پارامترهای بیوشیمیایی سرم اندازه‌گیری شد.

برای به‌دست‌آوردن مقادیر سرمی کلسترول توتال، تری‌گلیسرید، HDL-C (لیپوپروتئین با چگالی بالا) و کراتینین سرم از کیت‌های بیوشیمیایی (پارس‌آزمون؛ ایران) با توجه به دستورالعمل آنها استفاده شد. اندازه‌گیری کلسترول و تری‌گلیسرید به‌روش آنزیمی انجام شد. به‌منظور اندازه‌گیری HDL-C سرم از محلول رسوب‌دهنده حاوی آنتی‌بادی ضدلیپوپروتئین انسانی برای رسوب‌دادن شیلومیکرون، LDL-C (لیپوپروتئین با چگالی پایین) و VLDL-C (لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین) استفاده شد. سپس میزان کمپلکس آبی‌رنگ ایجادشده در نتیجه ترکیب ۴-آمینوآنتی‌پیرین و HDL-C با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Selectra pro M؛ هلند) مورد سنجش قرار گرفت[11]. میزان گلوکز سرم موش‌های ناشتا، در زمان صفر (زمان شروع آزمایش) با استفاده از گلوکومتر و در پایان آزمایش توسط کیت بیوشیمی (پارس‌آزمون؛ ایران) اندازه‌گیری شد. آنزیم‌های ALT (آلانین‌آمینوترنسفراز) و AST (آسپارتات‌آمینوترنسفراز) نیز با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Selectra pro M؛ هلند) و براساس دستورالعمل کیت‌های آنزیمی (پارس‌آزمون؛ ایران) مورد سنجش قرار گرفتند.

اندازه‌گیری سطح بافتی مالون‌دی‌آلدئید (MDA): در پایان آزمایش و پس از آسان‌کشی (کشتن حیوان با رعایت اخلاق)، نمونه‌های کبد و مغز جدا و پس از شستشو با سالین سرد، وزن هر نمونه اندازه‌گیری شد. نمونه‌ها همراه با بافر تریس هموژنیزه شدند و محلول هموژنیزه‌شده سانتریفوژ شد. برای جلوگیری از تخریب پروتئین‌ها و آنزیم‌ها تمام مراحل ذکرشده در دمای ۴°C و در سردخانه دانشکده دامپزشکی زابل انجام شد. پس از پایان مرحله سانتریفوژ، محلول شفاف بالایی با استفاده از پیپت از بقیه محلول جدا شده و قسمت پایینی محلول دور ریخته شد. برای سنجش میزان مالون‌دی‌آلدئید بافتی از محلول شفاف بالایی استفاده شد. اندازه‌گیری سطح بافتی مالون‌دی‌آلدئید به‌وسیله تعیین مقدار مواد واکنش‌دهنده با تیوباربیتوریک‌اسید و دستورالعمل کیت (انزان‌شیمی؛ ایران) انجام گرفت. اساس این کیت، اندازه‌گیری MDA به‌روش تیوباربیتوریک با استفاده از اسپکتروفتومتر است که توسط اوکاوا در سال ۱۹۹۷ شرح داده شد [۱۲]. براساس دستورالعمل کیت، ۱۰۰میکرولیتر از بافت هموژنیزه، آب مقطر دیونیزه و سدیم‌کلرید۰/۹٪ (به نسبت حجمی یک:یک:یک) داخل لوله آزمایش ریخته شد. لوله آزمایش به‌مدت ۴۰ دقیقه در دمای ۳۷°C نگه‌داری شد. سپس با استفاده از یک‌میلی‌لیتر اسیدکلریدریک ۰/۸مولار که حاوی اسیدتری‌کلرواستیک۱۲٪ است واکنش متوقف

شد. پس از اضافه‌کردن یک‌سی‌سی محلول تیوباربیتوریک‌اسید۱٪، محلول به‌مدت ۲۰ دقیقه جوشانده و در دمای اتاق سرد شد. محلول سردشده به‌مدت ۳۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. جذب نوری محلول در طول موج ۵۳۲نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مدل UV/VIS- 2100 (UNICO؛ ایالات متحده) مورد سنجش قرار گرفت [۱۲].

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: تمام نتایج به‌صورت میانگین آماری بیان شد. نرمال‌بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف بررسی شد. برای مقایسه گروه‌ها با یکدیگر، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و به‌دنبال آن آزمون تکمیلی توکی مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

غلظت گلوکز ناشتای سرم خون در پایان ۳۰ روز در گروه دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل‌منفی (گروه دیابتی بدون درمان) کاهش یافت (p<۰/۰۵).

در گروه دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین، میزان تری‌گلیسرید و کلسترول سرم به‌طور معنی‌دار از گروه دیابتی بدون درمان کمتر بود (p<۰/۰۰۱). ال‌کارنیتین توانست میزان HDL را نسبت به گروه کنترل‌منفی به‌طور معنی‌دار افزایش دهد (p<۰/۰۰۱). تیمار رت‌های دیابتی با استیل‌ال‌کارنیتین اثر معنی‌داری بر میزان تری‌گلیسرید و کلسترول خون نداشت، اما میزان HDL را به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه دیابتی بدون درمان افزایش داد (p<۰/۰۰۱).

تجویز ال‌کارنیتین، میزان کراتینین سرم را در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش داد (p<۰/۰۵). در مقابل، استیل‌ال‌کارنیتین اثر بارزی بر کراتینین سرم نداشت.

تیمار موش‌های دیابتی با ال‌کارنیتین، میزان آنزیم‌های کبدی را در مقایسه با گروه دیابتی بدون درمان کاهش داد، اما نتوانست میزان این آنزیم‌ها را به حد گروه کنترل برساند. میزان آنزیم‌های کبدی در گروه تحت تیمار با استیل‌ال‌کارنیتین تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی بدون درمان نداشت. میزان آنزیم‌های کبدی در گروه دریافت‌کننده استیل‌ال‌کارنیتین همزمان با ال‌کارنیتین، از گروه تحت تیمار با ال‌کارنیتین به‌تنهایی بیشتر بود (p<۰/۰۵).

تجویز استیل‌ال‌کارنیتین، میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت مغز را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی بدون تیمار کاهش داد (p<۰/۰۵)، اما بر مالون‌دی‌آلدئید بافت کبد تاثیر معنی‌دار نداشت. ال‌کارنیتین اثر معنی‌داری بر پراکسیداسیون لیپیدی بافت مغز نداشت، اما میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت کبد را کاهش داد. تجویز همزمان ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین نه‌تنها سبب تقویت اثر دو ماده نشد، بلکه میزان مالون‌دی‌آلدئید بافتی را به‌میزان کمتر نسبت به تجویز هر کدام از مواد به‌تنهایی کاهش داد (جدول ۱).

جدول ۱) مقایسه غلظت گلوکز ناشتا، پارامترهای بیوشیمیایی سرم و میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت مغز و کبد موش‌های صحرایی در گروه‌های آزمایشی (تعداد در هر گروه = ۱۰ سر)

متغیرهای مورد بررسی	گروه کنترل	گروه دیابتی بدون درمان	گروه دیابتی+ ال‌کارنیتین	گروه دیابتی+ استیل‌ال‌کارنیتین	گروه دیابتی+ ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین
غلظت سرمی گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)					
در روز صفر	۸۸/۵۰±۴/۳۹	۸۴/۴۱±۴/۷۱	۸۸/۰۹±۶/۳۱	۹۰/۲۱±۵/۲۱	۸۴/۵۴±۵/۰۱
در روز ۳۰	۹۲/۱۷±۴/۱۰	۲۰۱/۳۲±۴/۲۳	۱۴۹/۳۲±۶/۱۲	۱۹۸/۴۳±۹/۱۳	۲۰۶/۸۰±۱۴/۴۳
پارامترهای بیوشیمیایی سرم					
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۹۱/۵۰±۷/۵۴	۱۳۸/۸۰±۵/۰۶	۹۶/۰۲±۵/۱۶	۱۳۷/۰۸±۷/۲۰	۱۴۷/۱۲±۱۱/۳۱
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۱۰/۲۰±۸/۰۲	۱۹۱/۲۲±۱۷/۱۰	۱۱۷/۵۰±۴/۱۶	۱۸۸/۶۰±۷/۱۱	۱۷۹/۴۰±۱۲/۰۶
HDL-C (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۳۸/۵۰±۳/۷۴	۶/۸۰±۱/۸۹	۲۵/۸۴±۳/۹۸	۲۷/۹۶±۵/۲۰	۱۳/۲۱±۳/۴۳
AST (واحد بر لیتر)	۱۰۱/۲۰±۵/۱۰	۲۱۱/۳۰±۱۵/۱۴	۱۶۷/۳۰±۵/۱۶	۱۹۸/۱۰±۸/۶۲	۱۹۹/۵۰±۱۳/۰۰
ALT (واحد بر لیتر)	۱۳۱/۰۰±۵/۳۲	۲۵۴/۴۰±۶/۰۰	۱۶۸/۸۰±۸/۰۰	۲۲۴/۷۰±۱۱/۳۰	۲۴۲/۳۰±۱۳/۰۹
کراتینین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱/۵۱±۰/۳۱	۲/۱۴±۰/۴۲	۱/۶۰±۰/۱۸	۱/۵۴±۰/۲۷	۱/۵۰±۰/۳۱
میزان مالون‌دی‌آلدئید (نانومول بر میلی‌گرم بافت)					
در بافت مغز	۸/۶۰±۰/۷۰	۱۳/۴۰±۱/۰۴	۱۲/۲۰±۰/۸۴	۹/۴۰±۱/۵۴	۱۲/۴۱±۱/۰۶
در بافت کبد	۵/۶۰±۰/۱۰	۸/۶۰±۰/۷۰	۵/۱۰±۰/۳۰	۷/۲۰±۰/۷۰	۷/۸۰±۱/۰۰

بحث

نتایج این بررسی نشان داد ال‌کارنیتین اثر معنی‌داری بر کاهش قند خون رت‌های دیابتی داشته است. نقش اصلی ال‌کارنیتین در میتوکندری تسریع فرآیند اکسیداسیون اسیدهای چرب برای تولید ATP است. این ماده با افزایش انتشار تسهیل‌شده گلوکز به درون سلول و فعال‌کردن برخی آنزیم‌های مسیر گلیکولیز نقش مهمی در کاهش قند خون دارد[13, 14]. در بررسی حاضر، تجویز استیل‌ال‌کارنیتین اثر معنی‌داری بر میزان قند خون نداشت. تجویز

ال‌کارنیتین همراه با استیل‌ال‌کارنیتین، قند خون و مالون‌دی‌آلدئید بافت کبد را به‌میزان کمتر (در مقایسه با تجویز ال‌کارنیتین به‌تنهایی) کاهش داد. احتمالاً تجویز همزمان این دو ماده سبب کاهش جذب هر دو از دستگاه گوارش و اختلال در عملکرد آنها می‌شود، هر چند اثبات این مسئله نیازمند تحقیقات بیشتر است.

در مطالعه حاضر تجویز ال‌کارنیتین (۳۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم) توانست میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت کبد را به‌عنوان شاخص مهم پراکسیداسیون لیپیدی به‌طور معنی‌دار کاهش دهد که با نتایج مطالعه *محفوظ* و همکاران مشابه است[15]. کاهش مالون‌دی‌آلدئید بافت کبد در گروه تیمارشده با ال‌کارنیتین می‌تواند به‌علت نقش ال‌کارنیتین در انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری برای تولید انرژی باشد. تجویز خوراکی ال‌کارنیتین، اثر بارزی بر میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت مغز نداشت که با نتایج *لیو* و همکاران[16] همسو و با نتایج تحقیق *ماکاری* و همکاران[17] ناهمسو بود. به‌تازگی اثر ال‌کارنیتین بر کاهش آسیب بافت عضلانی و جلوگیری از استرس اکسیداتیو بافت عضله در مطالعات "در شیشه" بررسی شده است. مواجهه بافت عضلانی با ال‌کارنیتین سبب تسریع فرآیند هیپرتروفی سلول‌های ماهیچه، افزایش تولید ATP در میتوکندری‌ها و کاهش شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو بافت عضله می‌شود[18]. همچنین تجویز خوراکی ال‌کارنیتین با دوز ۲۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم میزان آسیب عضلانی ناشی از تتراکلرورکربن را در بافت عضله رت‌های سالم کاهش داد[19]. افزایش HDL همراه با کاهش تری‌گلیسرید و کلسترول سرم نشان‌دهنده اثرات مثبت ال‌کارنیتین بر پروفایل لیپیدی است. علاوه بر این، میزان آنزیم‌های کبدی در گروه تیمارشده با ال‌کارنیتین کاهش معنی‌داری داشت که تاییدکننده نتایج مطالعات قبلی بود [20, 21]. در گروهی که ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین را همزمان دریافت کرده بودند، افزایش معنی‌داری در میزان کراتینین و آنزیم‌های کبدی نسبت به گروه دیابتی بدون درمان وجود نداشت. با توجه به این نتایج به‌نظر می‌رسد تجویز همزمان ال‌کارنیتین و استیل‌ال‌کارنیتین اثر توکسیک ندارد.

در بررسی حاضر، تیمار گروه دیابتی با استیل‌ال‌کارنیتین HDL سرم را به‌طور معنی‌دار افزایش داد. کاهش پاکسازی HDL و افزایش فعالیت لیپوپروتئین‌لیپاز می‌تواند دلیل این اثر باشد[22].

مطالعات *کازو* و همکاران نشان داده است تجویز ال‌کارنیتین می‌تواند آسیب مغزی ناشی از هیپوگلیسمی را در موش صحرایی کاهش دهد. در یک بررسی موش‌های صحرایی به‌مدت یک هفته تحت تیمار با انسولین قرار گرفتند و سپس به‌مدت دو هفته به آب آشامیدنی آنها ۱٪ ال‌کارنیتین اضافه شد. نتایج بررسی نشان داد تجویز ال‌کارنیتین سبب بهبود حافظه فضایی و کاهش رفتار اضطرابی در رت‌های هیپوگلیسمیک شد، هر چند که تاثیری بر ادم مغزی و مرگ‌ومیر موش‌های هیپوگلیسمیک نداشت. همچنین بررسی بیوشیمیایی نشان داد میزان تشکیل رادیکال‌های آزاد و آسیب میتوکندریال ناحیه هیپوکمپ در رت‌های درمان‌شده با ال‌کارنیتین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه بدون تیمار بود[23].

در بررسی حاضر، میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت مغز در گروه تیمارشده با استیل‌ال‌کارنیتین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دیابتی بدون تیمار بود. این یافته با نتایج مطالعه *لیو* و همکاران[16] و *کاور* و همکاران[24] همسو است. به‌نظر می‌رسد افزایش انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری و کاهش اسیدهای چرب در معرض پراکسیداسیون، دلیل اصلی کاهش مالون‌دی‌آلدئید مغز باشد.

تجویز خوراکی استیل‌ال‌کارنیتین توانست استرس اکسیداتیو را در مدل تجربی آلزایمر کاهش دهد. همچنین اثر ضدصرعی این ماده در مدل تشنج عمومی ابقاشده با پنتینیل‌تترازول مشخص شده است. اثر حفاظت عصبی و آنتی‌اکسیدانی استیل‌ال‌کارنیتین در بررسی‌های قبلی به‌اثبات رسیده است. استیل‌ال‌کارنیتین می‌تواند به‌آسانی از سد خونی مغزی رد شود. برخی پژوهش‌ها نشان داده است که این ماده می‌تواند به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان مهم در رژیم‌های غذایی استفاده شود. تجویز استیل‌ال‌کارنتین سبب افزایش میزان میتوکندری‌های کبد و افزایش فعالیت آنزیم‌های کبد در موش‌های هیپرلیپیدمیک شد، اما تاثیری بر تجمع چربی در بافت کبد موش‌های هیپرلیپیدمیک نداشت[25].

در مطالعه ما تجویز استیل‌ال‌کارنیتین تاثیر معنی‌داری بر پراکسیداسیون لیپیدی بافت کبد نداشت. استیل‌ال‌کارنیتین نتوانست میزان آنزیم‌ها را در پایان دوره آزمایش به‌طور معنی‌دار کاهش دهد. برعکس، تحقیقات قبلی نشان داد تجویز طولانی‌مدت استیل‌ال‌کارنیتین به رت‌های مبتلا به کبد چرب میزان آنزیم‌های کبدی را به‌طور چشمگیر کاهش می‌دهد. دلیل اصلی تفاوت نتایج این دو مطالعه به دوره زمانی تجویز استیل‌ال‌کارنیتین مربوط است. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده دوره تجویز استیل‌ال‌کارنیتین افزایش یابد و همچنین اثر پیشگیری‌کننده استیل‌ال‌کارنیتین بررسی شود.

در مطالعات پیشین تجویز داخل‌صفاقی ال‌کارنیتین با دوز ۲۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۲ روز میزان کراتینین سرم را در رت‌های مبتلا به نارسایی حاد کلیوی تا حد نرمال کاهش داد، به‌طوری که میزان کراتینین گروه تحت تیمار با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار نداشت[26]. در مطالعه حاضر تجویز خوراکی ال‌کارنیتین میزان کراتینین را نسبت به گروه دیابتی بدون درمان کاهش داد. به‌نظر می‌رسد افزایش دوز دارو و همچنین مدت‌زمان آزمایش تاثیر مثبت ال‌کارنیتین را در بهبود پارامترهای بیوشیمیایی و پراکسیداسیون لیپیدی تقویت می‌کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های آینده از دوز بالای ال‌کارنیتین استفاده شود. همچنین پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های بعدی مدت‌زمان تجویز ال‌کارنیتین

و استیل ال‌کارنیتین افزایش یابد و میزان هموگلوبین گلیکه اندازه‌گیری شود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم ارزیابی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کبد مانند سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون‌پراکسیداز اشاره کرد. پیشنهاد می‌شود در طرح‌های مشابه آتی، شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو در سرم و بافت‌های کبد و مغز بررسی شود.

نتیجه‌گیری

تجویز ال‌کارنیتین در مقایسه با استیل‌ال‌کارنیتین در کاهش عوارض ثانویه بیماری دیابت تاثیر بیشتری دارد. همچنین تجویز همزمان این دو ماده توصیه نمی‌شود.

تشکر و قدردانی: از همکاری آقای *مهدی میرشکار* برای انجام محاسبه‌های آماری و آقای *محمود صالحی مقدم* مسئول مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه زابل تشکر می‌شود.

تاییدیه اخلاقی: پروتکل این پژوهش براساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و سند مربوط به کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی تصویب شد و به‌انجام رسید (شماره سند: BP-QP-106-01).

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

منابع مالی: این مطالعه براساس پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای خانم *شقایق حاجیان شهری* و با هزینه گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل انجام گرفت.

منابع

1- Carlsson PO, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved β-cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. Diabetes. 2015;64(2):587-92.

2- Panchal SK, Poudyal H, Ward LC, Waanders J, Brown L. Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats. Food Funct. 2015;6(8):2496-506.

3- Parandak K, Arazi H, Khoshkhahesh F, Nakhostin-Roohi B. The effect of two-week l-carnitine supplementation on exercise-induced oxidative stress and muscle damage. Asian J Sports Med. 2014;5(2):123-8.

4- Kobayashi A, Masumura Y, Yamazaki N. L-Carnitine treatment for congestive heart failure: Experimental and clinical study. Jpn Circ J. 1992;56(1):86-94.

5- Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: A preliminary analysis. Ann NY Acad Sci. 2004;1033:168-76.

6- Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomed Pharmacother. 2005;59(7):365-73.

7- Chen J, Zeng L, Xia T, Li S, Yan T, Wu S, et al. Toward a biomarker of oxidative stress: A fluorescent probe for exogenous and endogenous malondialdehyde in living cells. Anal Chem. 2015;87(16):8052-6.

8- Shaker ME, Houssen M, Abo-Hashem EM, Ibrahim TM. Comparison of vitamin E, L-carnitine and melatonin in ameliorating carbon tetrachloride and diabetes induced hepatic oxidative stress. J Physiol Biochem. 2009;65(3):225-33.

9- Petruzzella V, Baggetto LG, Penin F, Cafagna F, Ruggiero FM, Cantatore P, et al. In vivo effect of acetyl-L-carnitine on succinate oxidation, adenine nucleotide pool and lipid composition of synaptic and non-synaptic mitochondria from cerebral hemispheres of senescent rats. Arch Gerontol Geriatr. 1992;14(2):131-44.

10- Hajinezhad MR, Davari SA, Esmaeel Zadeh S, Miri HR, Akbari M. Protective effect of hydro alcoholic extract from Prosopis farcta leaves on lipid peroxidation of serum and liver tissue in diabetic rats. J North Khorasan Univ Med Sci. 2015;7(2):267-78. [Persian]

11- Ashraf H, Heydari R, Nejati V, Ilkhanipoor M. Preventive effect of berberis integerrima on the serum levels of glucose and lipids in streptozotocin (STZ)-induced diabetes in rats. J Fasa Univ Med Sci. 2012;2(3):148-55. [Persian]

12- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. 1979;95(2):351-8.

13- Hajinezhad MR, Esmaeel Zadeh Bahabadi S, Miri HR, Davari SA, Darvish Sargazi M. Effect of hydroalcoholic extract of Prosopis farcta pod on liver histopathology and malondialdehyde level in streptozotocin diabetic rats. Horizon Med Sci. 2015;21(1):31-6. [Persian]

14- Yano H, Oyanagi E, Kato Y, Samejima Y, Sasaki J, Utsumi K. L-carnitine is essential to beta-oxidation of quarried fatty acid from mitochondrial membrane by PLA(2). Mol Cell Biochem. 2010;342(1-2):95-100.

15- Mahfouz MH, Ghanem HM, Mohamed MA. Therapeutic effect of L-carnitine on sialic acid, soluble Fas (sFas) and other biochemical variables in hyperinsulinemic rats. Life Sci J. 2009;6(2):76-84.

16- Liu J, Head E, Kuratsune H, Cotman CW, Ames BN. Comparison of the effects of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on carnitine levels, ambulatory activity, and oxidative stress biomarkers in the brain of old rats. Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:117-31.

17- Maccari F, Arseni P, Chiodi. Levels of carnitines in brain and other tissues of rats of different ages: effect of acetyl-L-carnitine administration. Exp Gerontol. 1990;25(2):127-34.

18- Nascimento MA, Higa E, de Mello MT, Tufik S, Oyama LM, Santos RV, et al. Effects of short-term l-arginine supplementation on lipid profile and inflammatory proteins after acute resistance exercise in overweight men. Clin Nutr Espen. 2014;9(3):141-5.

19- Ali SA, Faddah L, Abdel-Baky A, Bayoumi A. Protective effect of L-carnitine and coenzyme Q10 on CCl4-induced liver injury in rats. Sci Pharm. 2010;78(4):881-6.

20- Heo YR, Kang CW, Cha YS. L-Carnitine changes the levels of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in streptozotocin-induced diabetic rat. J Nutr Sci Vitaminol. 2001;47(5):329-34.

21- Irat AM, Aktan F, Ozansoy G. Effects of L-carnitine treatment on oxidant/antioxidant state and vascular

reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. J Pharm Pharmacol. 2003;55(10):1389-95.

22- Fernandez I, Tonietti M, Camberos MDC, Bergada I, Schenone A, et al. Acetyl-L-Carnitine and nicotinamide for prevention of type 1 diabetes, I-literature review which gave support to the treatment, II-case report, evaluation of five years treatment. Immunome Res. 2015;11(2):094.

23- Hino K, Nishikawa M, Sato E, Inoue M. L-carnitine inhibits hypoglycemia-induced brain damage in the rat. Brain Res. 2005;1053(1-2):77-87.

24- Kaur J, Sharma D, Singh R. Acetyl-L-carnitine enhances Na(+), K(+)-ATPase glutathione-S-transferase and multiple unit activity and reduces lipid peroxidation and lipofuscin concentration in aged rat brain regions. Neurosci Lett. 2001;301(1):1-4.

25- Kathirvel E, Morgan K, French SW, Morgan TR. Acetyl-L-carnitine and lipoic acid improve mitochondrial abnormalities and serum levels of liver enzymes in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Res. 2013;33(11):932-41.

26- Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, Taskiran R, Tastekin E, Kaymak K. Protective effects of L-carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006;33(1-2):119-24.