Original Article

The antidiabetic effect of L-carnitine in rats: the role of nitric oxide system

Hajian-Shahri SH[1], Hajinezhad MR[2*], Jahantigh M[3], Miri HR[4]

1- Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, I. R. Iran.
2- Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, I. R. Iran.
3- Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, I. R. Iran.
4- Department of Laboratory Sciences, School of Medicine, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, I. R. Iran.

Received July 16, 2016; Accepted September 10, 2017

Abstract:

Background: Nowadays, the use of L-carnitine in the treatment of diabetes is increasing. This study was conducted to investigate the effect of co-administration of L-arginine (precursor for the synthesis of nitric oxide) and nitro-L-arginine (nitric oxide synthesis inhibitor) on antidiabetic activity of L-carnitine in diabetic rats.
Materials and Methods: In this study, 50 male rats weighing 180-201g were divided into five groups: (1) non diabetic control rats; (2) untreated diabetic rats; (3) diabetic rats treated with L-carnitine 300 mg/kg (4); diabetic rats treated with L-carnitine 300 mg/kg + L-arginine 300 mg/kg; and (5) diabetic rats treated with L-carnitine (300 mg/kg) + nitro-L-arginine (1mg/kg). Type 1 diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of 110 mg/kg body weight alloxan. After 30 days, liver malondialdehyde levels, lipid profile, serum glucose, and glycated hemoglobin serum levels were measured.
Results: Blood glucose, liver enzymes, glycated hemoglobin, and liver malondialdehyde levels significantly decreased in diabetic rats treated with L-carnitine compared to the untreated diabetic group ($P<0.05$). The co-administration of L-arginine and L-carnitine led to a significant decrease in glycated hemoglobin levels and serum glucose, in a manner similar to the group received only L-carnitine. Also, L-arginine and nitro-l-arginine had similar effects on liver lipid peroxidation and serum biochemical parameters.
Conclusion: The results suggest that the hypoglycemic effect of L-carnitine is mediated independently from nitric oxide pathways. The interaction between L-carnitine and L-arginine may not be synergistic. So, their combined administration is not recommended for the diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus, L- carnitine, Nitric oxide, Rats

* **Corresponding Author.**
Email: hajinezhad@uoz.ac.ir
Tel: 0098 915 333 0046
Fax: 0098 543 123 2250

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2017; Vol. 21, No 5, Pages 414-421

Please cite this article as: Hajian-Shahri SH, Hajinezhad MR, Jahantigh M, Miri HR. The antidiabetic effect of L-carnitine in rats: the role of nitric oxide system. ***Feyz*** 2017; 21(5): 414-21.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]

بررسی اثر ضد دیابتی اِل‌کارنیتین در موش‌های صحرایی: نقش سیستم نیتریک اکسید

شقایق حاجیان شهری [۱]، محمدرضا حاجی نژاد [۲*]، مهدی جهانتیغ [۳]، حمیدرضا میری [۴]

خلاصه:

سابقه و هدف: امروزه کاربرد ال‌کارنیتین در درمان دیابت روبه افزایش است. در این مطالعه تاثیر تجویز همزمان پیش‌ساز نیتریک اکسید (ال‌آرژینین) و مهارکننده سنتز نیتریک اکسید (نیترو ال‌آرژینین) بر اثر ضددیابتی ال‌کارنیتین بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر با وزن ۲۰۱-۱۸۰ گرم به پنج گروه تقسیم شدند: شاهد سالم؛ شاهد دیابتی؛ دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین (۳۰۰ mg/kg)؛ دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین ۳۰۰ mg/kg و ال‌آرژینین (۳۰۰ mg/kg) و دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین (۳۰۰ mg/kg) و نیترو ال‌آرژینین (۱mg/kg). دیابت نوع ۱ به‌وسیله تزریق آلوکسان (۱۱۰ mg/kg, Ip) القا شد. پس از گذشت ۳۰ روز، مالون دی‌آلدئید بافت کبد، پروفایل لیپیدی، گلوکز و هموگلوبین گلیکه سرم اندازه‌گیری شد.

نتایج: در گروه تحت تیمار با ال‌کارنیتین، گلوکز سرم، آنزیم‌های کبدی، هموگلوبین گلیکه سرم و مالون دی‌آلدئید بافت کبد نسبت به گروه شاهد دیابتی کاهش یافت ($P<۰/۰۵$). اثر تجویز همزمان ال‌کارنیتین و ال‌آرژینین، بر گلوکز و هموگلوبین گلیکه سرم، مشابه اثر تجویز ال‌کارنیتین بود. پیش‌ساز و مهار کننده سنتز نیتریک اکسید، اثرات مشابهی بر شاخص‌های بیوشیمیایی سرم و مالون دی‌آلدئید بافت کبد داشتند.

نتیجه‌گیری: اثر ضد دیابتی ال‌کارنیتین احتمالا به‌طور مستقل از ال‌آرژینین و سیستم نیتریک اکسید اعمال می‌شود. ال‌کارنیتین و ال-آرژینین احتمالا اثر هم‌افزایی ندارند و تجویز هم‌زمان آن‌ها به بیماران دیابتی توصیه نمی‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت، ال‌کارنیتین، نیتریک اکسید، موش صحرایی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۶، صفحات ۴۲۱-۴۱۴

مقدمه

دیابت یا بیماری قند شایع‌ترین اختلالات متابولیکی است. در این بیماری انسولین به میزان کافی از پانکراس ترشح نمی‌شود و یا سلول‌های بدن به انسولین پاسخ نمی‌دهند. بیماری دیابت ارتباط نزدیکی با بیماری‌های قلبی و عروقی دارد و از شایع‌ترین علل مرگ-ومیر در کشورهای صنعتی و درحال‌توسعه است [۱]. عوارض جانبی گسترده داروهای شیمیایی سبب شده پژوهشگران به دنبال یافتن داروهای جایگزین برای درمان و یا پیشگیری از دیابت باشند. تاکنون اثر ویتامین‌های گوناگون و داروهایی همچون مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، سولفونیل‌اوره‌ها، لیپوئیک اسید، متفورمین و ملاتونین در درمان دیابت بررسی شده است [۳،۲].

امروزه گرایش به‌سوی مکمل‌های غذایی که عوارض جانبی کمتری دارند، روزبه‌روز بیشتر می‌شود. ال‌کارنیتین ماده‌ای با ساختار مشابه اسید آمینه و عملکرد شبیه ویتامین است. این ماده در کبد از اسیدهای آمینه لیزین و متیونین ساخته شده و موجب فعال شدن پیروات دهیدروژناز و افزایش کاتابولیسم گلوکز می‌شود [۴]. در-صورتی‌که بیماران مبتلا به سرطان عوارض قلبی یا خستگی شدید داشته باشند، به آنها مصرف روزانه مکمل‌های حاوی ۵۰ میلی‌گرم کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن توصیه می‌شود [۵]. ال-کارنیتین انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری و اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد. این ماده اثر آنتی‌اکسیدانی قوی در بافت عضله دارد؛ از این‌رو، پژوهشگران استفاده از مکمل ال-کارنیتین را برای جلوگیری از آتروفی بافت عضلانی در افراد مسن توصیه می‌کنند. ال‌کارنیتین برای بهبود متابولیسم قلب مفید است. در یک بررسی، تجویز ال‌کارنیتین برای بیماران دیابتی تپش غیرعادی قلب را کاهش داد [۶]. آرژینین یک اسید آمینه نیمه-ضروری و پیش‌ساز نیتریک اکسید (NO) است. این اسید آمینه رگ‌های خونی را متسع می‌کند و در پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد، رهاسازی هورمون رشد، افزایش کلسترول خوب سرم و تنظیم متابولیسم چربی نقش دارد [۷]. مطالعات جدید نشان داده است آرژنین با فعال‌سازی ماکروفاژها سبب کاهش رشد سلول‌های سرطانی شده و کارایی داروهای ضد سرطان را افزایش می‌دهد

[۱] دانش‌آموخته دکتری حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل، زابل، ایران

[۲] استادیار، گروه علوم پایه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

[۳] دانشیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

[۴] استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**

زابل، دانشگاه زابل، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه

تلفن: ۰۹۱۵۳۳۳۰۰۴۶ **دورنویس:** ۰۵۴۳۱۲۳۲۲۵۰

پست الکترونیک: hajinezhad@uoz.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۲۶ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۶/۶/۱۹

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]

[۸]. اسید آمینه آرژنین توسط گروهی از آنزیم‌ها به‌نام نیتریک اکسید سنتاز به نیتریک اکسید تبدیل می‌شود. نتیریک اکسید یک مولکول کوچک چربی‌دوست با نیمه‌عمر کوتاه است که در کنترل فرایندهای فیزیولوژیک و حفظ هموستاز بدن نقش دارد [۹]. برخی از اعمال فیزیولوژیک نیتریک اکسید عبارتند از: تنظیم تونوسیته عروقی [۱۰]، انتقال پیام‌های عصبی [۱۱]، تنظیم عملکرد پلاکت‌ها [۱۲]، تنظیم فعالیت سیستم ایمنی [۱۳] و تکامل رویان [۱۴]. به‌تازگی مشخص شده است که نیتریک اکسید می‌تواند سلول‌های بدن را در برابر اکسیدان‌ها محافظت کند [۱۵]. در بیماران دیابتی کاهش کارکرد سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد شرایط را برای بروز استرس اکسیداتیو فراهم می‌کند [۱۶]. مالون دی‌آلدئید یکی از شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی است. برخی از محققین معتقدند اندازه‌گیری میزان مالون دی‌آلدئید در سرم و بافت کبد می‌تواند به‌عنوان یکی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو استفاده شود [۱۷]. باتوجه به خواص آنتی‌اکسیدانی ال‌کارنیتین و ال‌آرژینین، در این مطالعه اثر تجویز خوراکی این دو ماده بر میزان گلوکز خون و پرکسیداسیون لیپید در موش‌های صحرایی دیابتی بررسی شد. همچنین، در مطالعه حاضر برای نخستین‌بار اثر حفاظتی تجویز توام ال‌کارنیتین و ال-آرژنین نسبت به تجویز هریک به‌تنهایی مقایسه شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۱-۱۸۰ گرم به پنج گروه تقسیم شدند: گروه ۱؛ شاهد سالم، گروه ۲؛ شاهد دیابتی، گروه ۳؛ دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین (۳۰۰mg/kg)، گروه ۴؛ دیابتی تحت تیمار با ال-کارنیتین (۳۰۰mg/kg) و ال‌آرژنین (۳۰۰ mg/kg) و گروه ۵؛ دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین (۳۰۰mg/kg) و مهارکننده سنتز نیتریک اکسید، نیترو ال‌آرژینین (۱ mg/kg). تعداد موش‌ها در هر گروه با توجه به مقالات مشابه انتخاب شد [۱۸]. موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی آلوکسان (۱۱۰ mg/kg) دیابتی شدند. ال‌آرژینین، ال‌کارنیتین و نیترو ال‌آرژینین از شرکت سیگما (ایالات متحده) خریداری شد. برای تهیه همه محلول‌ها از سرم فیزیولوژی استفاده شد. به موش‌های گروه شاهد سرم فیزیولوژی با استفاده از سرنگ مخصوص گاواژ به‌مدت ۳۰ روز خورانده شد. دوز محلول‌ها بر اساس مطالعات قبلی و بررسی‌های اولیه انتخاب شد [۱۹]. آنزیم‌های کبدی ALT و AST با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Selectra pro M) و باتوجه به دستورالعمل کیت‌های شرکت پارس‌آزمون سنجش شد.

روش القای دیابت تجربی در موش‌ها

موش صحرایی نر با تزریق درون صفاقی آلوکسان دیابتی شدند. پودر آلوکسان (سیگما) در آب مقطر حل شد. محلول تهیه شده با دوز ۱۱۰ mg/kg به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها میزان قند خون آن‌ها پس از خون-گیری از دم و توسط دستگاه گلوکومتر کنترل شد. موش‌هایی که سطح گلوکز ناشتای خون آن‌ها بیشتر از ۱۴۰ mg/dL بود، به-عنوان موش‌های دیابتی درنظر گرفته شدند [۲۰]. بعد از ۳۰ روز از قلب موش‌ها خون‌گیری انجام شده و پارامترهای بیوشیمیایی سرم سنجش شد. برای سنجش کلسترول تام، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) از کیت‌های بیوشیمیایی (پارس‌آزمون، تهران) استفاده شد [۲۱]. پروتکل این پژوهش براساس قوانین بین-المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و سند مربوط به کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی تصویب و به انجام رسید (شماره سند: BP-QP-106 -01).

اندازه‌گیری گلوکز سرم و میزان گلیکوزیلاسیون هموگلوبین

در پایان دوره آزمایش پس از بیهوشی با دی اتیل اتر از همه موش‌ها به‌روش داخل قلبی خون‌گیری انجام شد و از EDTA به‌عنوان ماده ضدانعقاد استفاده گردید. سرم پس از جداسازی در میکروتیوب‌های یک میلی‌لیتری ریخته شده و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان گلوکز سرم موش‌های ناشتا در زمان صفر(زمان شروع آزمایش) با استفاده از گلوکومتر و در پایان آزمایش توسط کیت بیوشیمیائی پارس‌آزمون اندازه‌گیری شد. درصد هموگلوبین گلیکه با استفاده از کروماتوگرافی تعویض یونی (کیت هموگلوبین گلیکه، شرکت بیوسیستم اسپانیا) در طول موج ۴۱۵ نانومتر در مقابل آب مقطر اندازه‌گیری شد [۲۲].

اندازه‌گیری سطح بافتی مالون دی‌آلدئید

در پایان آزمایش نمونه‌های کبد همراه با بافر تریس هموژنیزه شده و محلول هموژنیزه سانتریفوژ شد. تمام مراحل ذکر شده در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و در سردخانه دانشکده دامپزشکی زابل انجام شد. پس از پایان مرحله سانتریفوژ، محلول شفاف بالایی از بقیه محلول جدا شده و برای سنجش میزان مالون دی‌آلدئید بافتی استفاده شد. مالون دی‌آلدئید بافت کبد به‌وسیله تعیین مقدار مواد واکنش‌دهنده با تیو باربیتوریک اسید و دستورالعمل کیت (انزان شیمی، تهران) انجام شد. اساس این کیت اندازه‌گیری MDA به روش تیوباربیتوریک با استفاده از

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]

اسپکتروفتومتر است که توسط Ohkawa و همکاران در سال ۱۹۹۷ شرح داده شده است [۲۳]. براساس دستورالعمل کیت، ۱۰۰ میکرولیتر از بافت کبد هموژنیزه، آب مقطر دیونیزه و کلرید سدیم ۰/۹ درصد (به نسبت حجمی ۱: ۱: ۱) داخل لوله آزمایش ریخته شد. لوله آزمایش به‌مدت ۴۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس، با استفاده از یک میلی‌لیتر HCL ۰/۸ مولار که حاوی اسید تری کلرواستیک ۱۲ درصد بود، واکنش متوقف گردید. پس از اضافه کردن یک میلی‌لیتر محلول تیوباربیتوریک اسید ۱ درصد، محلول به‌مدت ۲۰ دقیقه جوشانده شده و در دمای اتاق سرد گردید. محلول سرد شده به‌مدت ۳۰ دقیقه، ۳۰۰۰ دور در دقیقه، سانتریفوژ شد. جذب نوری محلول در طول موج ۵۳۲ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (UNICO UV/VIS-2100) سنجش شد [۲۴].

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

میانگین پارامترهای بیوشیمیایی سرم در تیمارهای مختلف با استفاده از آزمون آماری MANOVA مقایسه شد. برای بررسی همگنی کوارایانس‌ها از آزمون M باکس استفاده شد. همچنین، همه مقایسه‌های دوگانه بین تیمارها با استفاده از آزمون Tukey انجام شد. گلوکز سرم و مقدار مالون دی آلدهید بافت کبد در پایان آزمایش در تیمارهای مختلف با استفاده از آزمون One-Way ANOVA مقایسه گردید. از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد. تمام نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان شد و $P<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌داری مشخص گردیدد.

نتایج

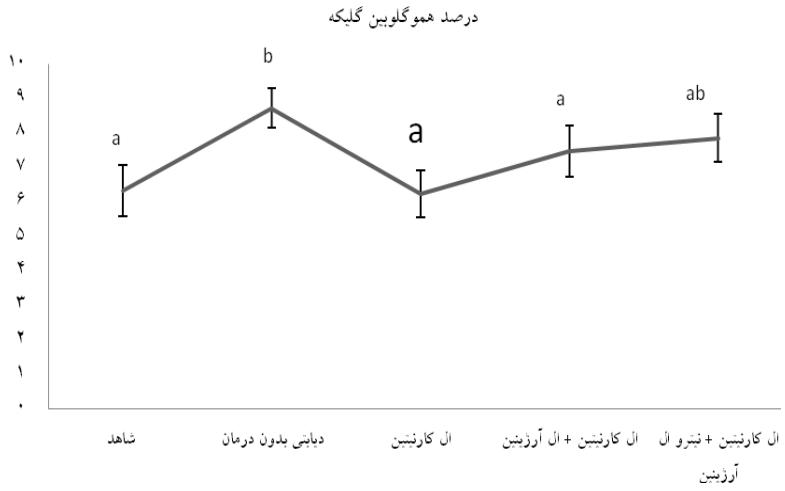
آزمون M باکس نشان داد که کواریانس پارامترهای بیوشمیایی سرم در بین تیمارهای مختلف تفاوت معنی‌داری ندارد ($P=۰/۱۲۰$). تجزیه و تحلیل واریانس چند متغیره (MANOVA) نشان داد که میانگین پارامترهای بیوشیمیایی خون بین تیمارهای مورد آزمایش معنی‌دار است (Wilkslambada<000.1, F=36.538, P<000.1). به‌طور ویژه هریک از پارامترهای بیوشیمیایی در بین تیمارهای مختلف باهم مقایسه شدند (جدول شماره ۱). در پایان دوره آزمایش در گروه دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین (۳۰۰mg/kg) سطح گلوکز سرم به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه دیابتی بدون درمان کاهش یافت (جدول شماره ۱) ($P<۰/۰۵$). در پایان دوره مطالعه گلوکز سرم در گروهی که ال‌آرژینین را همراه با ال‌کارنیتین دریافت کرده بودند، به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دیابتی بدون درمان بود (جدول شماره ۱) ($P<۰/۰۵$). سطح گلوکز سرم در گروهی که مهارکننده سنتز نیتریک اکسید را همراه با ال‌کارنیتین دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده ال‌کارنیتین نداشت. سطح هموگوبین گلیکه سرم در گروه تحت تیمار با ال کارنیتین و ال آرژنین از گروه دیابتی بدون درمان کمتر بود (نمودار شماره ۱) ($P<۰/۰۵$). در گروه دیابتی تحت تیمار با ال‌کارنیتین میزان تری‌گلیسرید و کلسترول سرم از گروه دیابتی بدون درمان کمتر بود ($P<۰/۰۵$). هم‌چنین، ال‌کارنیتین میزان HDL سرم را نسبت به گروه دیابتی بدون درمان افزایش داد (جدول شماره ۲) ($P<۰/۰۵$). تجویز ال‌کارنیتین به‌تنهایی نسبت به تجویز همزمان ال‌کارنیتین و ال‌آرژینین اثر بیشتری در کاهش مالون دی‌آلدئید بافت کبد داشت (نمودار شماره ۲) ($P<۰/۰۵$). میزان آنزیم‌های کبدی در حیوانات تحت تیمار با ال‌کارنیتین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دیابتی بدون درمان بود ($P<۰/۰۵$). میزان آنزیم‌های کبدی در گروه‌هایی که به‌ترتیب پیش‌ساز و مهارکننده سنتز نیتریک اکسید را همراه با ال‌کارنیتین دریافت کرده بودند، به‌طور معنی‌داری از گروه سوم (گروه دریافت‌کننده ال‌کارنیتین) بالاتر بود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱- گلوکز ناشتای موش‌های صحرایی در گروه‌های آزمایشی تحت تیمار

	گروه‌های آزمایشی	غلظت سرمی گلوکز روز صفر (mg/dL)	غلظت سرمی گلوکز روز ۳۰ (mg/dL)
	شاهد سالم	۸۸/۸±۴/۶	۹۲/۲[a]±۶/۱
دیابتی	دیابتی بدون درمان	۹۰/۳±۳/۹	۱۸۸/۱[b]±۵/۴
	ال‌کارنیتین (۳۰۰ mg/kg)	۹۷/۴±۴/۶	۱۰۵/۳[c]±۴/۲
	ال‌کارنیتین (۳۰۰ mg/kg) و ال‌آرژینین (۳۰۰ mg/kg)	۹۶/۵±۴/۷	۱۰۹/۳[c]±۷
	ال کارنیتین (۳۰۰ mg/kg) و نیترو ال‌آرژنین (۱ mg/kg)	۹۵/۲±۵/۲	۱۰۷/۵[c]±۹/۱

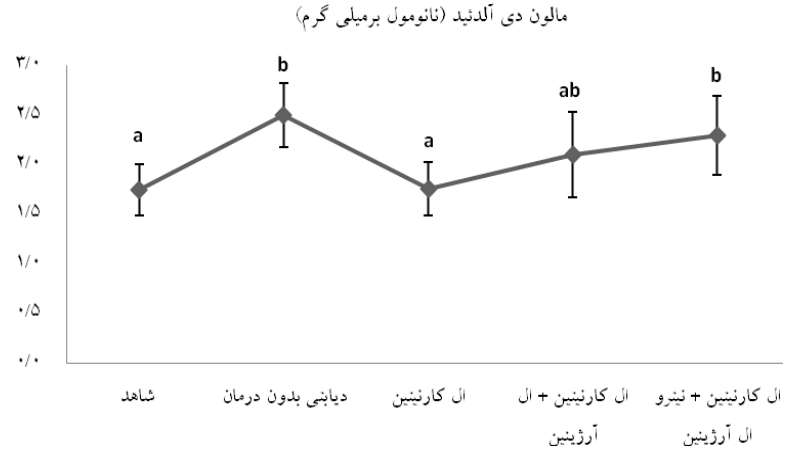
در هر ستون اعدادی که با حروف نامشابه a, b, c نشان داده شده‌اند، دارای اختلاف معنی‌دار هستند ($P<۰/۰۵$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]



نمودار شماره ۱- بررسی میزان هموگلوبین گلیکه در گروه‌های آزمایش

در هر ستون اعدادی که با حروف نامشابه a,b,c نشان داده شده‌اند، دارای اختلاف معنی‌دار هستند (P<۰/۰۵).



نمودار شماره ۲- سطح مالون دی‌آلدئید بافت کبد در گروه‌های آزمایش

در هر ستون اعدادی که با حروف نامشابه a,b,c نشان داده شده‌اند، دارای اختلاف معنی‌دار هستند (P<۰/۰۵).

جدول شماره ۲- پارامترهای بیوشیمیایی سرم در مرحله دوم آزمایش

	سالم		دیابتی		
	شاهد	دیابتی بدون درمان	ال‌کارنیتین (۳۰۰ mg/kg)	ال‌کارنیتین (۳۰۰ mg/kg) و ال‌آرژینین (۳۰۰ mg/kg)	ال کارنیتین (۳۰۰ mg/kg) و نیترو ال‌آرژنین (۱ mg/kg)
کلسترول (mg/dL)	۸۸/۲^{a}±۱۱/۱	۱۴۰^{b}±۹/۳	۸۴/۹^{a}±۱۰/۶	۱۳۰/۴^{b}± ۸/۸	۱۲۸^{b}± ۹/۵
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۱۱۲/۶±۱۰/۶	۱۹۵/۴^{b}± ۹/۶	۱۱۰^{a}± ۱۱/۸	۱۸۷/۷^{b}±۹/۸	۱۸۸/۳^{b}±۱۱/۴
HDL-C (mg/dL)	۴۰/۶۱^{a}±۶	۸/۷^{b}± ۱	۲۹/۲^{c}± ۴/۹	۱۹/۳^{c}± ۶/۱	۱۰/۳^{b}± ۳/۵
AST (U/L)	۱۰۴/۲^{a} ± ۵/۶	۲۱۲/۴^{b}± ۷/۵	۱۶۵/۸^{c}± ۹/۳	۲۰۲ ^{b}± ۹/۲	۲۲۶/۴^{b}± ۱۰/۷
ALT (U/L)	۱۳۵/۲^{a}± ۱۰/۵	۲۴۸/۸^{b}± ۱۰/۵	۲۰۲/۱^{c}± ۱۰/۹	۲۴۰^{b}± ۸/۱	۲۳۷/۴^{b}± ۱۰/۲

در هر ستون اعدادی که با حروف غیرمشترک a,b,c نشان داده شده‌اند، دارای اختلاف معنی‌دار هستند (P<۰/۰۵).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]

بحث

امروزه گرایش به‌سوی ساخت داروهای جدید با کارایی بیشتر و عوارض جانبی کمتر در حال گسترش است. خواص آنتی-اکسیدانی ال‌کارنیتین و نقش آن در کاهش عوارض دیابت، در مطالعات قبلی ثابت شده است. در بررسی حاضر تجویز خوراکی ال‌کارنیتین سبب کاهش معنی‌دار گلوکز و هموگلوبین گلیکه سرم موش‌های صحرایی دیابتی شد. همچنین، تجویز ال‌کارنیتین توانست میزان هموگلوبین گلیکه را که شاخص تغیرات درازمدت قندخون است، به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. نتایج این بررسی با نتایج مطالعات قبلی هم‌خوانی داشت [۲۶،۲۵]. ال‌کارنیتین با افزایش انتشار تسهیل شده گلوکز به درون سلول و فعال کردن برخی آنزیم‌های مسیر گلیکولیز نقش مهمی در کاهش قند خون دارد [۲۷]. در بررسی حاضر تجویز پیش‌ساز سنتز نیتریک اکسید، اثر واضحی بر قند خون نداشت، همچنین، تجویز مهارکننده سنتز نیتریک اکسید همراه با ال‌کارنیتین نتوانست از اثر هیپوگلیسمیک ال‌کارنیتین جلوگیری کند. در مطالعات قبلی تجویز خوراکی ال-آرژنین به بیماران دیابتی به‌مدت ۶۰ روز (سه بار در روز و هربار به میزان ۲ گرم) تاثیری بر قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم نداشته است [۲۸]. در بررسی ما تجویز هم‌زمان ال‌آرژنین همراه با ال‌کارنیتین قند خون را به میزان کمتر (در مقایسه با تجویز ال‌کارنیتین به‌تنهایی) کاهش داد. احتمالا تجویز هم‌زمان این دو ماده سبب کاهش جذب هر دو از دستگاه گوارش و اختلال در عملکرد آن‌ها می‌شود. در مطالعه حاضر تجویز خوراکی ال‌کارنیتین میزان کلسترول و تری‌گلیسرید را نسبت به گروه دیابتی بدون درمان کاهش داد، اما بااین‌وجود، میزان پارامترهای گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری بیشتر از موش‌های صحرائی سالم بود. تجویز ال‌کارنیتین با دوز mg/kg ۳۰۰ آنزیم‌های کبدی AST و ALT را نسبت به گروه دیابتی به‌طور معنی‌دار کاهش داد. آمینوترانسفرازها مانند AST و ALT حساس‌ترین و پرمصرف‌ترین آنزیم‌های تشخیصی کبد هستند. این آنزیم‌ها به‌طور معمول داخل سلول‌های کبدی قرار دارند، زمانی‌که کبد دچار آسیب می‌شود سلول‌های کبدی آنزیم‌ها را وارد جریان خون می‌کنند. بالارفتن سطح آنزیم‌ها در خون نشانه آسیب کبدی است. کاهش آنزیم‌های کبدی در گروه دریافت‌کننده ال‌کارنیتین نشان می‌دهد ال-کارنیتین نه‌تنها اثر مخرب بر بافت کبد ندارد، که می‌تواند سبب کاهش آسیب کبدی شود؛ البته اثبات این فرضیه نیازمند تحقیقات بیشتر است. مطالعات Hino و همکاران نشان داد تجویز ال‌کارنیتین می‌تواند آسیب مغزی ناشی از هیپوگلیسمی را در موش صحرایی کاهش دهد. همچنین، بررسی بیوشیمیایی نشان داد میزان تشکیل رادیکال‌های آزاد و آسیب میتوکندریال ناحیه هیپوکمپ در موش-های صحرایی درمان شده با ال‌کارنیتین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه بدون تیمار بوده است [۲۹]. افزودن روزانه mg/kg ۲۵۰ ال-کارنیتین به آب آشامیدنی موش‌های صحرایی دیابتی فشار خون را به‌طور معنی‌دار کاهش داده است. به‌نظر می‌رسد ال‌کارنیتین از طریق افزایش سطح نیتریک اکسید و کاهش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین موجب کاهش فشار خون در موش‌های دیابتی می‌شود [۳۰]. در پژوهش حاضر پیش‌ساز و مهارکننده سنتز نیتریک اکسید تاثیری مشابه بر هموگلوبین گلیکه داشتند؛ بدین‌صورت که تجویز ال‌آرژینین و نیترو ال‌آرژینین سبب کاهش اثر ال‌کارنیتین بر هموگلوبین گلیکه سرم شد. نتایج این بررسی نشان می‌دهد اثر ال-کارنیتین بر قندی شدن هموگلوبین احتمالا به‌طور مستقل از ال-آرژنین و سیستم نیتریک اکسید انجام می‌شود. فرضیه محتمل دوم این است که ال‌کارنیتین اثرات خود از طریق سیستم نیتریک اکسید درون‌زاد و با واسطه ساخت و آزادسازی مداوم نیتریک اکسید اعمال می‌کند؛ برای اثبات این فرضیه‌ها نیاز است آزمایش‌های بیشتر انجام شود. در مطالعه حاضر تجویز ال‌کارنیتین توانست میزان مالون دی‌آلدئید بافت کبد را کاهش دهد. کاهش مالون دی-آلدئید بافت کبد می‌تواند مربوط به اثر آنتی‌اکسیدانی و یا اثرات کاهنده قند و کاهنده چربی ال‌کارنیتین باشد. تجویز هم‌زمان ال-کارنیتین و مهارکننده سنتز نیتریک اکسید سبب مهار اثر ال‌کارنیتین شد و در نتیجه مالون دی‌آلدئید بافت کبد افزایش یافت. به‌نظر می-رسد مهارکننده سنتز نیتریک اکسید از اثر ال‌کارنیتین بر میزان پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می‌کند. یک فرضیه محتمل این است که اثر ال‌کارنیتین در جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی به-طور مستقیم یا غیرمستقیم به نیتریک اکسید مربوط می‌شود. برای آزمایش این فرضیه اثر تجویز هم‌زمان ال‌کارنیتین و ال‌آرژنین بررسی شده است. نتایج بررسی‌های قبلی نشان داده است که ال-آرژنین تاثیر مستقیم بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی ندارد، اما می‌تواند با افزایش تولید پایه نیتریک اکسید استرس اکسیداتیو را به‌طور غیرمستقیم کاهش دهد [۳۱].

نتیجه گیری

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد ال‌کارنیتین در مقایسه با ال‌آرژنین اثر بیشتری در کاهش عوارض ثانویه بیماری دیابت دارد. باتوجه به نتایج مطالعه حاضر تجویز هم‌زمان این دو ماده به بیماران دیابتی توصیه نمی‌شود. پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های آینده اثر ال‌کارنیتین بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز بررسی شود.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]

تشکر و قدردانی

هزینه‌های انجام ایـن مطالعـه توسـط گـروه علـوم پایـه دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل تامین گردیده است. بدین‌وسـیله از همکاری اعضای محترم آن گروه و نیز کارکنان مرکـز پـرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه زابل قدردانی به‌عمل می‌آید.

References:

[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] Bosetti C, Franchi M, Nicotra F, Asciutto R, Merlino L, La Vecchia C, et al. Insulin and other antidiabetic drugs and hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study based on Italian healthcare utilization databases. ***Pharmacoepidemiol Drug Safety*** 2015; 24(7): 771-8.

[3] Tabatabaei-Malazy O, Atlasi R, Larijani B, Abdollahi M. Trends in publication on evidence-based antioxidative herbal medicines in management of diabetic nephropathy. ***J Diabetes Metab Disord*** 2016; 15(1): 1.

[4] 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.

[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] 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.

[7] Sorlin A, Briand G, Cheillan D, Wiedemann A, Montaut-Verient B, Schmitt E, et al. Effect of l-Arginine in One Patient with Peroxisome Biogenesis Disorder due to PEX12 Deficiency. ***Neuropediatrics*** 2016; 47(3): 179-81.

[8] Cao Y, Feng Y, Zhang Y, Zhu X, Jin F. L-Arginine supplementation inhibits the growth of breast cancer by enhancing innate and adaptive immune responses mediated by suppression of MDSCs in vivo. ***BMC Cancer*** 2016; 16(1): 1.

[9] Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. ***Eur Heart J*** 2012; 33(7): 829-37.

[10] Lidder S, Webb AJ. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. ***Br J Clin Pharmacol*** 2013; 75(3): 677-96.

[11] Campos AC, Piorino EM, Ferreira FR, Guimarães FS. Increased nitric oxide-mediated neurotransmission in the medial prefrontal cortex is associated with the long lasting anxiogenic-like effect of predator exposure. ***Behav Brain Res*** 2013; 256: 391-7.

[12] Pimentel AM, Pereira NR, Costa CA, Mann GE, Cordeiro VS, de Moura RS, et al. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia. ***Hypertension Res*** 2013; 36(9): 783-8.

[13] Rios EC, de Lima TM, Moretti AI, Soriano FG. The role of nitric oxide in the epigenetic regulation of THP-1 induced by lipopolysaccharide. ***Life Sci*** 2016; 147: 110-6.

[14] Wu G, Bazer FW, Satterfield MC, Li X, Wang X, Johnson GA, et al. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. ***Amino Acids*** 2013; 45(2): 241-56.

[15] Solini A, Rossi C, Duranti E, Taddei S, Natali A, Virdis A. Saxagliptin prevents vascular remodeling and oxidative stress in db/db mice. Role of endothelial nitric oxide synthase uncoupling and cyclooxygenase. ***Vasc Pharmacol*** 2016; 76: 62-71.

[16] 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.

[17] 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. ***Analytical Chemistry*** 2015; 87(16): 8052-6.

[18] Al-Rubiey FK. Effect of L-carnitine and meloxicam treatment on testicular leydig cell numbers of varicocelized rats. ***Middle East Fertil Soc J*** 2012; 17(1): 47-53.

[19] 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.

[20] 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. [in Persian]

[21] 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. ***JFUMS*** 2012; 2(3): 148-55. [in Persian]

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]

[22] Hajinezhad MR, Shapari A, Hajian Shahri S, Sarani F, Salehimoghadam M. Effect of Hydroalcoholic Extract of Berberis Vulgaris Root on Serum Levels of Glucose, Malondehyde and HbA1c in Diabetic Rats. ***J Neyshabur Univ Med Sci*** 2015; 3(3): 21-8. [in Persian]
[23] Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. ***Anal Biochem*** 1979; 95(2): 351–8.
[24] Hajinezhad M, Esmaeel Zadeh Bahabadi S, Miri H, Davari I, 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. [in Persian]
[25] Malone JI, Cuthbertson DD, Malone MA, Schocken DD. Cardio-protective effects of carnitine in streptozotocin-induced diabetic rats. ***Cardiovasc Diabetol*** 2006; 5(1): 1.
[26] Rahbar AR, Shakerhosseini R, Saadat N, Taleban F, Pordal A, Gollestan B. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. ***Eur J Clin Nutr*** 2005; 59(4): 592-6.
[27] Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Giancaterini A, Gaetano AD, et al. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. ***J Am Coll Nutr*** 1999; 18(1): 77-82.
[28] Jablecka A, Bogdanski P, Balcer N, Cieslewicz A, Skoluda A, Musialik K. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. ***Eur Rev Med Pharmacol Sci*** 2012; 16(3): 342-50.
[29] Hino K, Nishikawa M, Sato E, Inoue M. L-carnitine inhibits hypoglycemia-induced brain damage in the rat. ***Brain Res*** 2005; 1053(1): 77-87.
[30] Sharifi A, Ghaderpanahi M, Mazhari S. The effect of L-carnitine on serum nitric oxide level and angiotensin converting enzyme activity in STZ-Induced diabetic and normal rats. ***Iran J Diabetes Lipid*** 2007; (3): 225-34.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2022-05-27]