

تاثیر مصرف ال‌کارنیتین و ده هفته تمرین هوازی منتخب روی سطوح سرمی CRP در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

محسن جلیلی، دکتر علی حیدریان‌پور

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی
مسئول: همدان، خیابان مهدیه، چهارراه پژوهش، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی،
کد پستی: ۶۵۱۷۸۳۸۶۹۵، دکتر علی حیدریان‌پور؛ e-mail: heydarian317@gmail.com

چکیده

مقدمه: عوارض قلبی و عروقی علت اصلی ناتوانی و مرگ و میر در مبتلایان به دیابت شیرین قلمداد می‌شوند. نقش غلظت سرمی بالای نشانگرهای التهابی به ویژه پروتئین واکنش‌دهنده‌ی C (CRP) در پیش‌بینی و پاتوژنز عوارض قلبی و عروقی دیابت نوع ۱ اثبات شده است. هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر ده هفته مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین و تمرین هوازی بر سطوح سرمی CRP در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود. مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار (به تعداد ۳۶ سر) در محدوده‌ی وزنی 23.0 ± 1.0 گرم، به‌طور تصادفی به ۶ گروه (هر گروه شامل ۶ سر) شامل گروه سالم، دیابتی پیش-آزمون، دیابتی شاهد، دیابتی تمرین هوازی، دیابتی مکمل خوراکی ال‌کارنیتین، و دیابتی ورزش هوازی+مکمل خوراکی ال‌کارنیتین تقسیم شدند. القای دیابت در گروه‌های دیابتی توسط استرپتوزوتوسین انجام شد. در پایان مداخلات، نمونه‌های خونی برای تعیین سطوح سرمی CRP جمع‌آوری شدند. داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک‌سویه و آزمون تعقیبی توکی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ تحلیل شدند؛ مقادیر P کوچکتر از ۰/۰۵ ($P < 0.05$) معنی‌دار در نظر گرفته شد. یافته‌ها: مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین در گروه دیابتی مکمل، کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی CRP در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نکرد ($P = 0.078$)، ولی شیب افزایش آن را کاهش داد. همچنین کاهش معنی‌دار CRP سرمی در گروه تمرین ($P = 0.0021$) و گروه تمرین+مکمل‌یاری ($P < 0.0001$) مشاهده شد، ولیکن درصد تغییرات CRP در گروه تمرین+مکمل‌یاری بیشتر بود. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که تمرین هوازی می‌تواند سطوح سرمی CRP را در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین کاهش دهد، و استفاده از مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین در کنار آن می‌تواند منجر به اثرات سودمند بیشتری شود.

واژگان کلیدی: دیابت شیرین نوع یک، عوارض قلبی - عروقی، CRP، تمرین هوازی، ال‌کارنیتین

دریافت مقاله: ۹۳/۱۲/۲۴ - دریافت اصلاحیه: ۹۴/۷/۱۹ - پذیرش مقاله: ۹۴/۱۰/۲۲

مقدمه

دیابت شیرین نوع ۱، یکی از بیماری‌های متابولیک مزمن است که حدود ۳۳ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند و شیوع آن هر سال ۳ تا ۵ درصد افزایش می‌یابد.^۱ در میان عوارض بلندمدت این بیماری، بیماری قلبی و عروقی، به‌ویژه تصلب شرائین رایج‌ترین علت مرگ ناشی از دیابت نوع ۱ است.^۲ تحقیقات نشان داده‌اند که حضور سطوحی از التهاب سیستمیک، مستقل از کنترل قند خون، به ایجاد

عوارض این بیماری، به ویژه بیماری قلبی و عروقی کمک می‌کند،^۳ و کاهش التهاب در بیماران دیابتی می‌تواند در جهت کاهش عوارض قلبی - عروقی این بیماری مؤثر باشد.^۴ پروتئین واکنش‌گر C^۱ (CRP) یکی از شاخص‌های التهابی است که به دلیل دارا بودن بیشترین همبستگی با بیماری قلبی،^۵ و نیز نقش مستقیم آن به‌عنوان پاتوژن در شکل‌گیری تصلب شرائین،^{۶،۷} بیشترین تحقیقات را در بین شاخص‌های

التهاب در دیابت را بررسی کرده باشد یافت نشد؛ بنابراین هدف تحقیق حاضر، بررسی تاثیر ۱۰ هفته مکمل‌یاری با ال-کارنیتین به همراه تمرینات منظم هوازی بر روی نشانگر التهابی CRP در موش‌هایی که با استرپتوزوتوسین مبتلا به دیابت شده‌اند، و مقایسه‌ی تفاوت میزان اثر بخشی این شیوه با مکمل‌یاری یا تمرین هوازی هر یک به تنهایی بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی، ۳۶ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار در محدوده وزنی 230 ± 10 گرم که از انیستیتو رازی کرج تهیه شده بودند، بررسی شدند. آن‌ها در خانه‌ی حیوانات دانشگاه بوعلی‌سینا در قفس‌های استاندارد تحت دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته، و با دسترسی آزاد به آب و غذا با رعایت اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی^{۲۲} تا پایان مطالعه نگهداری شدند. مجوز کمیته‌ی اخلاق پزشکی با کد IR.UMSHA.REC.1392.366 اخذ گردید. پس از خوگرفتن حیوانات با محیط آزمایشگاه به مدت ۲ هفته، به صورت تصادفی ۶ سر موش انتخاب و CRP آن‌ها اندازه‌گیری شد (گروه سالم). سپس موش‌های دیگر پس از بی‌هوشی با تزریق داروی کتامین محصول شرکت TRITTAU آلمان، با تزریق زیر جلدی ۶۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسینⁱⁱⁱ (STZ) به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به دیابت نوع ۱ مبتلا شدند.^{۲۳} پس از ۷۲ ساعت، وجود دیابت با اندازه‌گیری غلظت قند خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر Accu-Check roch آلمان، و از طریق ورید دمی حیوانات تأیید شد. حیواناتی که قند خون غیرناشتای آن‌ها بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود، به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند.^{۲۳} یک هفته پس از تأیید بیماری دیابت، از میان موش‌های مبتلا به دیابت، ۶ سر به صورت تصادفی انتخاب و میزان CRP آن‌ها جهت تعیین افزایش سطح CRP ناشی از القای دیابت اندازه‌گیری شد (گروه دیابتی پیش-آزمون). سپس ۲۴ سر موش باقی مانده دیابتی، به صورت تصادفی در ۴ گروه (۶ سری شامل ۱) گروه شاهد، (۲) گروه مکمل، (۳) گروه هوازی و (۴) گروه مکمل- هوازی جای گرفتند. دو هفته پس از تأیید بیماری دیابت، برنامه‌های

التهابی به خود اختصاص داده است،^۸ و از طرفی سطوح سرمی آن در بیماران دیابتی بالاتر از افراد سالم است.^۲ بنابراین، به نظر می‌رسد کاهش سطوح سرمی CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، احتمالاً می‌تواند در جهت کاهش عوارض دیابت، به ویژه مخاطرات قلبی و عروقی در این بیماران امیدبخش باشد.

استرس اکسیداتیو ناشی از حالت کتوز دیابتی،^{۹،۱۰} می‌تواند از طریق توسعه‌ی التهاب عروقی، به ایجاد بیماری عروقی و عوارض دیابت نوع ۱ کمک کند.^{۱۱-۱۲} ال‌کارنیتین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است و کمبود آن می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو شود.^{۱۳-۱۵} از طرفی در مبتلایان به دیابت نوع ۱، سطوح سرمی ال‌کارنیتین کل و آزاد پایین‌تر از افراد سالم است.^{۱۶} همچنین غلظت ال‌کارنیتین پلاسمایی همبستگی مثبتی با مصرف تغذیه‌ای آن دارد.^{۱۴} بنابراین مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین احتمالاً می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود وضعیت التهابی، به مدیریت تعداد زیادی از مشکلات مرتبط با دیابت شیرین از جمله بیماری قلبی و عروقی کمک کند.^{۱۷} بر اساس مطالعه‌ی سید احمد و همکارانش، مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین از پیشرفت ضایعات تصلب شرایین پیشگیری می‌کند.^{۱۸} همچنین اثر محافظتی مکمل ال‌کارنیتین در موارد آسیب به قلب در نتیجه‌ی تغییرات ناشی از دیابت در موش‌های دیابتی گزارش شده است.^{۱۹}

از سوی دیگر، اثربخشی فعالیت جسمانی به عنوان راهبردی برای کاهش خطر بیماری‌های مزمن به خوبی شناخته شده است و تحقیقات اخیر بر روی نقش آن در بهبود نیمرخ التهابی متمرکز شده است؛^۸ در مجموع، این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که فعالیت هوازی منظم، توانایی کاهش غلظت‌های نشانگرهای التهابی را در افرادی که دارای سطوح بالایی از التهاب هستند، دارند.^{۲۰،۲۱} جدیدترین مطالعات نیز پیشنهاد می‌کنند که فعالیت هوازی خطر عوارض مرتبط با دیابت را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ کاهش می‌دهد.^۱ کریستن و همکارانش در مروری بر تحقیقات انجام شده در زمینه‌ی تأثیرات فعالیت بدنی بر بیماری دیابت، نتیجه‌گیری کردند که فعالیت بدنی دارای اثرات ضد اکسایشی^۱ و ضد التهابیⁱⁱ در بیماران دیابتی است.^۸ در میان مطالعات انجام شده، مطالعه‌ای که تاثیر استفاده-ی همزمان از تمرینات هوازی و مکمل ال‌کارنیتین بر میزان

i- Anti-oxidative

ii- Anti-inflammatory

iii -Streptozotocin

از طریق بزرگ‌سیاهرگ زیرین^۱ در دما و ساعت یکسان صورت گرفت.^{۲۳} نمونه‌ها جهت جداسازی سرم، با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. نمونه‌های سرمی به‌دست آمده، در فریزر و در دمای ۳۶- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و در پایان با بهره‌گیری از کیت الایزای CRP با حساسیت بالا (hs-CRP Eliza Kit) مخصوص موش (محصول شرکت چینی Cusabio, Biothech) با حساسیت ۰/۰۴ نانوگرم و با استفاده از دستگاه تحلیل‌کننده‌ی الایزای مدل TECAN در آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی همدان مقادیر CRP آزاد سرمی حیوانات اندازه‌گیری شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و همسانی واریانس‌ها به‌ترتیب از آزمون شاپیرو-ویلک و آزمون لَوْن استفاده شد. برای مقایسه‌ی CRP گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌سویه (ANOVA) و در صورت معنی‌داری، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. عملیات آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ با سطح پذیرش آماری $P < 0.05$ صورت گرفت.

یافته‌ها

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، سطح CRP در گروه‌های هوازی و مکمل + هوازی کاهش معنی‌داری به- ترتیب به میزان ۲۳/۲ درصد ($P = 0.00021$) و ۳۷/۶۸ درصد ($P < 0.0001$) نسبت به گروه شاهد دیابتی دارد، اما این کاهش در گروه مکمل معنی‌دار نیست ($P = 0.077983$) (جدول ۱).

مکمل‌یاری با ال کارنیتین و تمرینات هوازی به مدت ۱۰ هفته در گروه‌های مربوطه اجرا شد. ال کارنیتین (محلول ال- کارنیتین محصول شرکت So.Se.PHARM ایتالیا) به - صورت محلول در آب آشامیدنی موش‌های دیابتی گروه‌های مکمل و مکمل- هوازی با غلظت ۱ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر با دسترسی نامحدود تا پایان مطالعه افزوده شد.^{۲۴} پیش از آغاز تمرینات ورزشی به‌منظور آشنایی با نوارگردان، موش- ها پنج روز در هفته به مدت یک هفته با سرعت ۵ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در هر جلسه روی نوارگردان راه رفتند. پروتکل تمرین هوازی^{۲۳} شامل یک برنامه‌ی فعالیت پیش رونده‌ی دویدن بر روی نوارگردان به صورت ۵ روز در هفته، دو جلسه در هر روز، به مدت ۱۰ هفته بود. روزهای سوم و هفتم هر هفته تمرین اجرا نمی‌شد. برنامه‌ی تمرینات هوازی به صورت زیر پیشرفت کرد: در سه هفته‌ی اول، حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۲ متر در دقیقه دویدند. در سه هفته‌ی دوم ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه، و سرانجام در چهار هفته‌ی انتهایی ۶۰ دقیقه با سرعت ۳۱ متر در دقیقه دویدند.

در گروه مکمل- هوازی نیز به طور دقیق از برنامه‌های مکمل‌یاری و تمرینات هوازی ذکر شده در بالا به‌طور هم‌زمان استفاده شد.

اندازه‌گیری متغیر CRP، در گروه‌های مورد بررسی در مراحل متفاوتی بدین صورت انجام گرفت: پیش از القای دیابت (گروه سالم)، پیش از شروع پروتکل‌های درمانی (گروه دیابتی پیش‌آزمون)، و پس از ۱۰ هفته اجرای پروتکل- های درمانی (گروه‌های شاهد، مکمل، هوازی و مکمل- هوازی). خون‌گیری از حیوانات پس از بی‌هوشی به وسیله‌ی تزریق درون صفاقی داروی بیهوشی کتامین و عمل جراحی،

جدول ۱- مقادیر وزن، قند خون و پروتئین واکنشی C (CRP)* در گروه‌های مورد بررسی (هر گروه شامل ۶ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار)

متغیرها/ گروه‌ها	سالم	دیابتی پیش‌آزمون	دیابتی شاهد	دیابتی مکمل	دیابتی هوازی	دیابتی مکمل+هوازی
وزن پیش از مداخلات (گرم)	۲۳۸ ± ۱۸	۲۳۶ ± ۱۸	۲۳۴ ± ۲۵	۲۲۰ ± ۲۶	۲۲۵ ± ۱۷	۲۲۵ ± ۲۵
وزن پس از مداخلات (گرم)	-	-	۲۵۳ ± ۲۸	۲۱۳ ± ۲۰	۲۲۱ ± ۱۴	۲۵۵ ± ۲۲
قند خون پیش از مداخلات (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱۹/۲ ± ۶/۸	۴۷۸/۶ ± ۳۴/۱	۴۲۱/۶ ± ۲۴/۳	۴۶۴/۲ ± ۲۵/۷	۴۸۸/۳ ± ۳۲/۱	۵۱۰/۲ ± ۲۷/۸
قند خون از پس مداخلات (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	-	-	۴۶۳/۸ ± ۳۲/۲	۴۶۸/۵ ± ۲۳/۱	۴۹۴/۳ ± ۲۵/۱	۵۱۳/۱ ± ۲۹/۵
CRP (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۳۱۷/۱۷ ± ۱۵/۸۱	۵۱۲/۳۲ ± ۳۷/۰۹	۶۲۹/۸۵ ± ۴۱/۴۸	۵۷۳/۲۲ ± ۳۰/۶۶	۴۸۳/۷۲ ± ۳۲/۳۲	۳۹۲/۵۰ ± ۴۰/۵۰

* داده‌ها به صورت (انحراف معیار ± میانگین) بیان شده‌اند. † تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی کنترل ($P = 0.00021$). ‡ تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی کنترل ($P < 0.0001$)

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین منظم هوازی به‌تنهایی یا همراه با مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار CRP در موش‌های دیابتی شود، اما این کاهش در گروه مکمل معنی‌دار نبود.

در این تحقیق، ۱۰ هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار ۲۲/۲ درصدی CRP در مقایسه با گروه دیابتی شاهد شد ($P=0/00021$). این یافته مشابه نتایج مطالعه‌ای بود که نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی منظم می‌تواند سطح CRP را در بیماران دیابتی کاهش دهد.^{۲۵} اما برخلاف پژوهش حاضر، در مطالعه‌ی دیگری که به اثر ورزش حاد بر میزان CRP در بیماران دیابتی سالمند پرداخته بود، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد.^{۲۶} عضله‌ی اسکلتی در حال فعالیت، چندین سایتوکاین (مایوکاین) از جمله IL-6^{۲۷} را به درون گردش خون ترشح می‌کند که تغییرات متابولیک در جریان فعالیت را میانجی‌گری می‌کنند. IL-6 تولید شده توسط عضله، بر خلاف IL-6 تولید شده توسط سلول‌های T و ماکروفاژها، اثرات ضد التهابی دارد.^{۲۸} در مطالعه‌ی دیگری گزارش شد که افزایش سطوح اپی‌نفرین در نتیجه‌ی ورزش می‌تواند پاسخ TNF- α را تخفیف دهد و از این طریق منجر به کاهش التهاب شود.^{۲۹} همچنین گزارش شده که ورزش می‌تواند سطوح پروتئین‌های شوک حرارتی^۱ را که دارای ویژگی ضد اکسایشی و ضد التهابی هستند و سطوح آن‌ها توسط بیماری دیابت کاهش می‌یابد، افزایش دهد.^{۳۰}

۱۰ هفته مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین نتوانست کاهش معنی‌داری در CRP در مقایسه با گروه دیابتی - شاهد (معادل ۹ درصد CRP گروه شاهد) ایجاد کند ($P=0/07983$). این یافته با نتیجه‌ی مطالعه‌ی سلیمان و همکارانش که اثر یک هفته مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین به روش درون‌صفاقی را بر سطوح CRP موش‌های دیابتی بررسی کردند و کاهش معنی‌دار CRP در گروه مکمل‌یاری را مشاهده کردند،^{۲۸} ناهمسو است. شاید دلیل نتایج مثبت آن‌ها با وجود مدت کوتاه مداخله در مقایسه با مدت ده هفته‌ای مداخله در مطالعه‌ی حاضر، روش متفاوت مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین (درون صفاقی در مقایسه با خوراکی) است.^{۳۱} به هر حال، عدم بررسی سطوح ال‌کارنیتین پلاسمایی آزمودنی‌ها از

محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر است که در صورت بررسی می‌توانست به روشن شدن این موضوع کمک کند. با این وجود در مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی درصد تغییرات افزایشی CRP در گروه‌های مکمل و شاهد دیابتی نسبت به سطح CRP گروه دیابتی پیش‌آزمون (به ترتیب ۱۱/۸۹ درصد و ۲۲/۹ درصد) نشان می‌دهد که مکمل‌یاری توانسته است شیب افزایش پیش‌رونده‌ی CRP را در گروه مکمل کاهش دهد.

۱۰ هفته برنامه ترکیبی در گروه دیابتی مکمل - هوازی باعث کاهش معنی‌دار CRP در مقایسه با گروه دیابتی - شاهد (معادل ۳۷/۶۸ درصد CRP گروه شاهد) شد ($P<0/0001$). مقایسه‌ی درصد تغییرات کاهشی سطوح CRP در گروه مکمل - هوازی در مقایسه با گروه هوازی (۳۷/۶۸ درصد در مقابل ۲۳/۲ درصد)، حاکی از تاثیر بیشتر روش مکمل - هوازی است. این اختلاف، هم می‌تواند ناشی از هم‌افزایی تأثیرات مجزای ال‌کارنیتین و ورزش هوازی باشد، و هم می‌تواند بر یک تعامل نزدیک ال‌کارنیتین و ورزش هوازی در راه‌اندازی سازوکارهای ضد اکسایشی و ضد التهابی دلالت داشته باشد. ال‌کارنیتین باعث تسهیل مصرف اسیدهای چرب آزاد خون توسط متابولیسم هوازی تحریک شده با ورزش هوازی می‌شود.^{۳۲} و از این طریق دو مکانیسم پیشنهاد شده برای کاهش استرس اکسیداتیو را راه‌اندازی می‌کند: الف) افزایش مصرف اکسیژن در متابولیسم هوازی و در نتیجه کاهش تشکیل ROS^{۳۳} (گونه‌های اکسیژن فعال)،^{۳۴} ب) کاهش سطوح افزایش یافته‌ی اسیدهای چرب (که در دیابت نوع ۱ مشهود است).^{۳۵} بنابراین کاهش میزان ورود آن‌ها به درون هیپوتوسیت‌ها که می‌تواند باعث کاهش سطوح اجسام کتون و متعاقب آن، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب شود.^{۳۶}

در مجموع می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تمرین هوازی می‌تواند سطوح CRP سرمی را در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین کاهش دهد و چنانچه این نوع تمرین با مکمل‌یاری با ال‌کارنیتین همراه شود، می‌تواند منجر به اثرات سودمند بیشتری شود.

سپاسگزاری: بدین‌وسیله از همکاری مسئولین آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی همدان، مسئولین آزمایشگاه دانشکده‌ی پیرادامپزشکی دانشگاه بوعلی‌سینا همدان، و همچنین کمک‌های

شایان آقای دکتر رضا دلاور در انجام این پژوهش قدردانی می-

نمایم.

References

1. Stehno-Bittel L. Organ-Based Response to Exercise in Type 1 Diabetes. *ISRN Endocrinology* 2012; 2012: 318194.
2. Malone JI, Malone MA, Morrison AD. Diabetic Cardiovascular Risk and Carnitine Deficiency. *Journal of Diabetes Mellitus* 2014; 4: 202-8.
3. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, Agostino RB, et al. Inflammatory Markers Are Increased in Youth with Type 1 Diabetes: The SEARCH Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2868-76.
4. Garcia C, Feve B, Ferré P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metabolism* 2010; 36: 327-38.
5. Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *J Nutr* 2008; 138: 2293-6.
6. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. *International Journal of Cardiology* 2006; 106: 291-7.
7. Sahebkar A. Effect of L-carnitine supplementation on circulating C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Med Biochem* 2015; 34: 151-9.
8. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 785-93.
9. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24-38.
10. Jain SK, McVie R, Bocchini JA. Hyperketonemia (ketosis), oxidative stress and type 1 diabetes. *Pathophysiology* 2006; 13: 163-70.
11. Mazumder PM, Rathinavelusamy P, Sasmal D. Role of antioxidants in phytochemistry with special reference to antidiabetic herbs. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012; 2: 969-79.
12. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 941868.
13. Gülçin İ. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006; 78: 803-11.
14. Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition* 2011; 27: 693-9.
15. Marcovina SM, Sirtori C, Peracino A, Gheorghide M, Borum P, Remuzzi G, et al. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Transl Res* 2013; 161: 73-84.
16. Mamoulakis D, Galanakis E, Dionyssopoulou E, Evangelou A, Sbyrakis S. Carnitine deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 271-4.
17. Malone MA, Schocken DD, Hanna SK, Liang X, Malone JI. Diabetes-induced bradycardia is an intrinsic metabolic defect reversed by carnitine. *Metabolism* 2007; 56: 1118-23.
18. Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Mostafa N. L-carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res* 2001; 3: 235-42.
19. Julius U. Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 246-50.
20. Campbell KL, Campbell PT, Ulrich CM, Wener M, Alfano CM, Foster-Schubert K, et al. No reduction in C-reactive protein following a 12-month randomized controlled trial of exercise in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1714-8.
21. Rafraf M, Karimi M, Jafari A. Effect of L-carnitine supplementation in comparison with moderate aerobic training on serum inflammatory parameters in healthy obese women. *J Sports Med Phys Fitness* 2015; 20: 17-30.
22. National Research Council (US) Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 1996.
23. Heidarianpour A. Does detraining restore influence of exercise training on microvascular responses in streptozotocin-induced diabetic rats? *Microvasc Res* 2010; 80: 422-6.
24. Malone JI, Cuthbertson DD, Malone MA, Schocken DD. Cardio-protective effects of carnitine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 2.
25. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou F, Perrea N, Ampatzidis D, Liapis G, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 837-43.
26. Cosio-Lima CM, Schuler PB, Reynolds KL, Taylor L, Kellogg G, Cerney J. The effects of age and type-2 diabetes on the release of interleukin (IL)-6, IL-10, TNF- α , and cortisol in response to acute exercise. *JEP* 2008; 11: 33-41.
27. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002; 16: 1335-47.
28. Soliman HA, Araffa A, El-sherbiny M, Hassan HM. The use of L-carnitine in diabetes: a novel strategy for combating its complications. *Journal of American Science* 2011; 7: 438-42.
29. Bacurau RF, Navarro F, Bassit RA, Meneguello MO, Santos RV, Almeida AL, et al. Does exercise training interfere with the effects of L-carnitine supplementation? *Nutrition* 2003; 19: 337-41.
30. Adroque HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603-10.

Original Article

The Effect of L-Carnitine and 10 Weeks of Aerobic Exercise on Serum Levels of CRP in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Jalili M, Heidarianpour A

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, I.R. Iran

e-mail: heydarian317@gmail.com

Received: 15/03/2015 Accepted: 12/01/2016

Abstract

Introduction: Cardiovascular complications are considered as the main cause of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. The role of increased serum concentrations of inflammatory markers, particularly C Reactive Protein (CRP), in the prediction and the pathogenesis of cardiovascular complications of type 1 diabetes has been established. The aim of the present study was to evaluate the effect of 10 weeks of L-carnitine supplementation and aerobic exercise training on serum levels of CRP in streptozotocin-induced diabetic rats. **Materials and Methods:** Male wistar rats (n=36), weighing 230±10 (grams) were randomly divided into 6 groups (n=6 each), including the healthy group, and the remaining (after the induction of diabetes mellitus by injection of streptozotocin), into the diabetic pre-test, diabetic control, diabetic aerobic training, diabetic oral L-carnitine treatment, and the diabetic aerobic training plus oral L-carnitine treatment groups. At the end of the interventions, blood samples were collected to determine serum levels of CRP. Data were analyzed with one-way ANOVA and Tukey's post hoc test using SPSS version 20; P values < 0.05 were considered significant. **Results:** Although L-carnitine supplementation in diabetic oral L-carnitine treatment group did not significantly reduce serum levels of CRP, compared with the diabetic control group (p=0.078), it however reduced the rate of its progressive increase. Also significant reductions in CRP levels in both the aerobic training (p=0.00021) and the aerobic training plus L-carnitine supplementation groups (p<0.0001) were observed. However, the percentage changes of CRP level in the latter group was higher. **Conclusion:** Results of the current study show that, aerobic training can reduce serum CRP levels in streptozotocin-induced diabetic rats, and the simultaneous use of L-carnitine supplementation, can lead to more beneficial effects.

Keywords: Type 1 Diabetes mellitus, Cardiovascular Complications, CRP, Aerobic Training, L-Carnitine