

## بررسی مقایسه‌ای میزان آل - کارنیتین آزاد سرم در زنان مبتلا به دیابت نوع دو با و بدون عوارض مزمن: یک مطالعه مورد-شاهدی

جلیل بغدادچی<sup>\*</sup>، احمد پورعباس<sup>\*\*</sup>، فرنوش فلاح<sup>\*\*\*</sup>، رضا مهدوی<sup>\*\*\*\*</sup>، اکبر علی عسگر زاده<sup>۱</sup>، یعقوب اسدی<sup>++</sup>، حسین کوشاور<sup>+++</sup>، مرتضی واحد جباری<sup>++++</sup>

### چکیده

هدف: نظر به نقش اساسی کارنیتین در متابولیسم اسیدهای چرب و گلوکز و با توجه به تأثیر هیپر گلیسمی<sup>۲</sup> و هیپرلیپیدمی<sup>۳</sup> در بروز عوارض مزمن دیابت (شامل آترواسکلروز، نوروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی)، مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح سرمی کارنیتین آزاد<sup>۱</sup> سرم در زنان دیابتیک مبتلا به عوارض مزمن در مقایسه با زنان دیابتی فاقد عوارض، صورت گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه سطوح کارنیتین آزاد، گلوکز و لیپیدهای سرم در دو گروه زنان دیابتی دارای عوارض مزمن (گروه مورد) بدون عوارض مزمن (گروه شاهد) مورد ارزیابی قرار گرفتند. اندازه‌گیری سطح کارنیتین با استفاده از کیت آنزیماتیک و توسط اسپکتروفتومتر uv/vis<sup>۵</sup> انجام شد.

یافته‌ها: میانگین و خطای معیار غلظت آل- کارنیتین آزاد سرم در گروه مورد پایین‌تر از گروه شاهد (به ترتیب  $41/76 \pm 2/85$  و  $53/89 \pm 3/55$  میکرومول در لیتر) بود که بر اساس آزمون تی مستقل این تفاوت از نظر آماری معنادار برآورد گردید ( $p < 0/01$ ).

نتیجه‌گیری: اگرچه میزان کارنیتین آزاد سرم در دو گروه در محدوده طبیعی بود و کمبود کارنیتین در دو گروه دیده نشد، پایین‌تر بودن میزان کارنیتین آزاد سرم در گروه مبتلا به عوارض مزمن دیابت در مقایسه با گروه بدون عوارض را می‌توان ناشی از تأثیر احتمالی افزایش اسیداسیون کارنیتین، افزایش دفع ادراری اسید کارنیتین و کاهش باز جذب کلیوی آن دانست. با توجه به این امر احتمالاً در بیماران دیابتی و خصوصاً مبتلایان به عوارض مزمن دیابت نیاز به کارنیتین افزایش می‌یابد؛ بنابراین مکمل یاری با آل - کارنیتین در بیماران دیابتی ممکن است مفید واقع شود.

کلید واژگان: آل- کارنیتین آزاد، دیابت نوع دوم، عوارض مزمن دیابت.

### مقدمه

آمینو بوتیریک، دارای دو ایزومر «دی» و «ال» است (۱) که تنها ایزومر نوع «ال» از نظر بیولوژیکی فعال می‌باشد.

کارنیتین (اسید بتا - هیدروکسی - گاما - آن - تری متیل

\* دانشیار دانشکده بهداشت و تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

\*\* کارشناس ارشد علوم تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی ایلام

\*\*\* استادیار دانشکده بهداشت و تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

+ استادیار دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

++ استادیار دانشگاه علم و صنعت تهران

+++ مربی دانشکده بهداشت و تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

++++ دانشکده بهداشت و تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۱- نویسنده مسئول

2 - Hyperglycemia

3 - Hyperlipidemia

4 - Free carnitine

5 - Ultra Violet/ Visible

اعلام قبولی: ۱۳۸۴/۳/۱۰

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۴/۳/۴

دریافت مقاله: ۱۳۸۲/۱۱/۲۹

میزان کارنیتین آزاد در قلب جانور مبتلا به دیابت توسط استرپتوزوسین بود. در گروه دریافت کننده ال - کارنیتین (گروه مورد) این کمبود در عضله قلب بهبود یافت، اما در گروهی که مکمل ال- کارنیتین دریافت نکرده بودند (گروه شاهد) کاهش قابلیت انقباض قلب، کاهش میزان استراحت بطن و نیز کاهش فشار خون بطن چپ ملاحظه شد. عوارض فوق در گروه مورد مشاهده نگردید. همچنین تجویز ال- کارنیتین به طور چشمگیری میزان گلوکز و لیپید پلاسما را کاهش داد؛ بعلاوه هورمون تیروئید نیز در این گروه نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (۱۵).

نظر به اهمیت دیابت نوع دوم به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر در دنیا (۱۶)، تأثیر عوارض ناشی از دیابت نوع دوم بر روی سیستم عروقی و ایجاد عواقبی نظیر بیماری‌های قلبی - عروقی، اختلال کلیوی، رتینوپاتی، کوری بیماری‌های عروقی محیطی (۱۷ و ۱۸)، به شیوع بالای بیماری دیابت و هزینه‌های سنگین آن بر خانواده و سیستم بهداشتی - درمانی و نیز کاهش کارنیتین در بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از دیابت، در مطالعه حاضر به بررسی سطح سرمی ال- کارنیتین آزاد در دو گروه مبتلا به عوارض مزمن و بدون عوارض مزمن دیابت نوع دو پرداخته شد.

### روش بررسی

در این تحقیق مورد - شاهدی ۳۴ زن مبتلا به دیابت نوع دوم در محدوده سنی ۳۰-۶۵ سال، مورد ارزیابی قرار گرفتند که شامل ۱۷ زن مبتلا به عوارض مزمن دیابت (گروه مورد) و ۱۷ زن بدون عوارض دیابت (گروه شاهد) بودند.

کلیه افراد مورد بررسی جزء بیمارانی بودند که بیماری آنها به تازگی شناخته شده بود (به عبارتی بیمارانی که دیر به پزشک مراجعه کردند) و هیچ گونه داروی مربوط به دیابت دریافت نکرده بودند. به همین دلیل با وجود محدود بودن تعداد نمونه‌ها، دوره جمع آوری نمونه‌ها تقریباً پنج ماه به طول انجامید.

دی کارنیتین نه تنها از نظر بیولوژیکی فعال نیست بلکه مهار کننده رقابتی ال کارنیتین بوده واز فعالیت آن ممانعت می‌کند (۲). کبد و کلیه‌ها جایگاه اصلی سنتز کارنیتین در انسان بوده (۳) و به مقدار اندکی نیز در مغز و اپیدیم سنتز می‌گردد (۴و۵).

منابع غذایی عمده کارنیتین، منابع حیوانی (۶) شامل گوشت قرمز، فراورده‌های لبنی، ماکیان و ماهی می‌باشند در حالی که میوه‌جات، غلات و سبزیجات دارای مقادیر نسبتاً کمی از کارنیتین هستند (۷)؛ لذا میزان کارنیتین پلاسما به طور مثبت با دریافت رژیم کارنیتین رابطه مستقیم دارد (۸).

در سنتز کارنیتین علاوه بر آنزیم‌های مختلف دو اسید آمینه لیزین و متیونین و نیز آهن، اسید آسکوربیک و ویتامین‌های پیریدوکسین و نیاسین دخالت دارند (۹ و ۱۰). بر اساس طبقه بندی مرکز تحقیقات تغذیه بالینی دانشگاه واشنگتن میزان سرمی کارنیتین آزاد کمتر از ۲۱ میکرومول در لیتر به عنوان کمبود، ۲۱-۵۳ میکرومول در لیتر در محدوده طبیعی و بیشتر از ۵۳ میکرومول در لیتر بالاتر از حد کفایت اعلام گردیده است (۱۱). با عنایت به این که میزان کارنیتین پلاسما شاخص بسیار مهمی در متابولیسم انرژی سلولی محسوب می‌گردد، کمبود آن سبب اختلال در متابولیسم انرژی و کاهش تولید انرژی می‌شود (۱۲) که اختلال حاصله با عوارض دیابت ارتباط دارد (۱۳). یافته‌های مطالعه تاماموگولارت<sup>۱</sup> و همکاران (۱۴) روی بیمارانی مبتلا به دیابت (از هر دو جنس) در دو گروه مبتلا به عوارض مزمن و فاقد عوارض مزمن نشان داد که سطح کارنیتین آزاد سرم در گروه مبتلا به عوارض مزمن به طور معناداری، پایین‌تر از گروه فاقد عوارض بوده است.

بررسی عضله قلبی در رت<sup>۲</sup> های نر از نژاد ویستار<sup>۳</sup> مبتلا شده به دیابت توسط Podrigues B نشان دهنده کاهش

1- Tamamogullart

2- Pat

3- Wistar

درجه حرارت ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد انجام شد. آزمایشات مربوط به لیپیدها با استفاده از کیت پارس آزمون صورت گرفت.

#### یافته‌ها

بر اساس یافته‌های حاصل از این پژوهش میانگین قند خون ناشتا در گروه مورد به طور معناداری بیش از گروه شاهد بود ( $p < 0/05$ ). اگر چه قند دو ساعت پس از صرف غذا نیز در گروه مورد بیش از گروه شاهد بود اما این تفاوت از نظر آماری معنا دار نبود.

در گروه مورد، عوارض هیپر لیپیدمی، پلی نوروپاتی و رتینوپاتی بر اساس معاینات بالینی مشهود بود. از طرفی در همین گروه میانگین سطح تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL و VLDL بیشتر از گروه شاهد بود، که در خصوص هر چهار فاکتور تفاوت از نظر آماری معنا دار بر آورد گردید ( $p < 0/001$ ), در صورتی که در مورد HDL تفاوت آماری معناداری مشاهده نگردید ( $p > 0/05$ ) (جدول ۱).

میانگین و خطای معیار کارنتین آزاد سرم در گروه مبتلا به عوارض مزمن دیابت شامل گروه هیپرلیپیدمیک، پلی نوروپاتی و رتینوپاتی به ترتیب معادل  $39/63 \pm 3/17$ ،  $40/35 \pm 2$  و  $39/03 \pm 3/34$  میکرومول در لیتر بود که از نظر آماری تفاوت معناداری بین سه گروه مشاهده نگردید؛ لذا در این گروه (گروه مورد) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

میانگین کارنتین آزاد سرم در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود که این تفاوت معنا دار بود ( $p < 0/001$ ).

میانگین و خطای معیار کارنتین آزاد در گروه مورد و مشاهده به ترتیب،  $41/76 \pm 2/85$  و  $53/89 \pm 3/55$  میکرومول در لیتر بود.

#### بحث

عوامل متعددی در ابتلا به دیابت دخالت داشته و علاوه بر عوامل ژنتیکی، فاکتورهای اکتسابی نیز در این امر مؤثرند (۲۳ - ۲۱). بسیاری از افراد مبتلا به دیابت نوع

جامعه مورد مطالعه در گروه مورد، بیماران دیابتی دارای عوارض مزمن شامل هیپر لیپیدمی، نوروپاتی، رتینوپاتی و نفروپاتی و در گروه شاهد بیماران دیابتی بدون عوارض مزمن مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان سینا تبریز بودند که طبق تشخیص و تأیید پزشک فوق تخصص غدد وارد مطالعه گردیدند. ضمناً جمع آوری نمونه‌ها به روش غیر احتمالی آسان انجام شد.

تعیین حجم نمونه براساس مطالعات قبلی خارجی و با در نظر گرفتن مقادیر اعتماد ۹۸ درصد و توان ۹۵ درصد، با استفاده از رابطه

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

صورت گرفت.

طبق مطالعات متعدد میزان کارنتین آزاد در سنین بلوغ تا یانستگی به دلیل هورمون استروژن تقریباً ۱۵ درصد کمتر از مردان است (۱۹ و ۲۰)؛ به این دلیل در بررسی حاضر زنان دیابتی مورد بررسی قرار گرفتند.

افراد مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر اولیه، کم خونی اختلالات کلیوی مزمن، سیروز کبدی، بیماری‌های تیروئیدی و نیز مصرف کنندگان داروهای استاتین و ضد سرع از مطالعه خارج گردیدند. حذف بیماری‌های مذکور به دلیل مخدوش کردن مطالعه بود. با توجه به این که سنتز کارنتین عمدتاً در کبد و کلیه‌ها صورت می‌گیرد، اختلالات فوق موجب کاهش کارنتین می‌شود. آهن نیز در سنتز کارنتین به عنوان یک ریز مغذی ضروریست؛ لذا کم خونی نیز سبب کاهش سنتز کارنتین خواهد شد.

خون گیری از بیماران پس از یک دوره ناشتایی شبانه صورت گرفته، قند خون ناشتا و قند خون دو ساعت پس از صرف صبحانه، تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL، VLDL، HDL و نیز ال - کارنتین آزاد سرم ناشتا اندازه‌گیری شد.

ارزیابی کارنتین آزاد سرم توسط کیت ال - کارنتین محصول شرکت Roche و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۳۶۵-۳۴۰ نانومتر و در

سه گروه مبتلا به عوارض مزمن دیابت یعنی - هیپرلیپیدمی، نوروپاتی و رتینوپاتی- مؤید یافته‌های تاماموگولارت در گروه‌های ذکر شده می‌باشد.

ردی<sup>۲</sup> و همکاران (۲۸) میزان کارنیتین در بافت‌های مختلف را با توجه به سابقه ابتلا به دیابت مورد بررسی قرار دادند و افزایش مدت زمان ابتلا به دیابت منجر به ازدیاد دفع ادراری کارنیتین را گزارش نمودند. به عقیده این محققین میزان کارنیتین سرم تحت تأثیر زمان شناسایی، مدت ابتلا به دیابت و میزان پیشرفت بیماری قرار می‌گیرد (۲۸). همچنین طبق نتایج مطالعه ایدوی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۹) روی رت‌های مبتلا به دیابت، افزایش دفع ادراری ۲۴ ساعته کارنیتین در این رت‌ها تقریباً دو برابر بوده و کاهشی معادل ۴۶ درصد در سطح کارنیتین پلاسما و ۳۱ درصد در میزان کارنیتین در عصب سیاتیک مشاهده گردیده است. این تغییرات در سطح کارنیتین، ۱۵-۱۰ درصد کاهش در سرعت هدایت عصبی را در پی داشت. لذا یافته‌های پژوهش حاضر در خصوص ارتباط کاهش سطح سرمی کارنیتین با پیشرفت بیماری دیابت و تشدید عوارض آن با نتایج سایر مطالعات جانوری و انسانی مطابقت دارد.

بررسی رت‌های مبتلا به دیابت نشان داد که ۱۹/۸ درصد نقص در سرعت هدایت عصب سیاتیک، ۴۷/۷ درصد کاهش جریان خون در مویرگ تغذیه کننده عصب سیاتیک و ۵۰/۸ درصد نقص در جریان اندونوریال سیاتیک بوده است. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، درمان با آل- کارنیتین نقص در سرعت هدایت عصب سیاتیک و جریان خون مویرگ تغذیه کننده سیاتیک را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود بخشید؛ اما تأثیری در جریان اندونوریال سیاتیک نداشت. از طرفی تجویز همزمان آل - کارنیتین و ان جی - نیترو - آل - آرژنین موجب ۶۱ درصد بهبود در نقص جریان اندونوریال سیاتیک گردید (۳۰).

دوم در یک دوره طولانی به اختلال تحمل گلوکز مبتلا بوده‌اند که در صورت تشخیص به موقع وضعیت متابولیکی قابل برگشت است (۲۴).

علیرغم نقش مؤثر متغیر سن در ایجاد عدم تحمل گلوکز و ابتلا به دیابت (۲۵) و نیز تأثیرپذیری سطح سرمی کارنیتین از این فاکتور در جنس مونث (۴)، از آنجا که در پژوهش حاضر بین میانگین سن در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معناداری مشاهده نشد؛ لذا احتمال عملکرد سن به عنوان عامل مخدوش کننده در این بررسی منتهی است.

با توجه به جدول ۱ و نتایج معاینات بالینی، ابتلا به عوارض مزمن دیابت (شامل هیپرلیپیدمی، رتینوپاتی و نوروپاتی) در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد، مشهود است.

بررسی‌های متعدد نشان دهنده افزایش میزان اسیدهای چرب آزاد پلاسما در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم می‌باشد که این ازدیاد مقاومت به انسولین و ممانعت از اکسیداسیون گلوکز را در پی دارد (۲۶). از طرفی کارنیتین در اکسیداسیون اسیدهای چرب دارای عملکرد اساسی است (۲۷)، به طوری که کارنیتین پلاسما یک شاخص بسیار مهم برای متابولیسم انرژی سلولی محسوب گردیده و کمبود کارنیتین اختلال در متابولیسم انرژی و کاهش تولید انرژی را سبب می‌گردد (۲۸).

بر اساس یافته‌های مطالعه تاماموگولارت<sup>۱</sup> و همکاران (۱۴) بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به دیابت از هر دو جنس در دو گروه مبتلا به عوارض مزمن و فاقد عوارض مزمن، سطح کارنیتین آزاد سرم در گروه مبتلا به عوارض مزمن به طور معنا داری پایین‌تر از گروه شاهد (گروه فاقد عوارض) بود. مطالعه حاضر در خصوص کاهش میزان سرمی کارنیتین همزمان با پیشرفت بیماری دیابت، با مطالعه تاماموگولارت مطابقت دارد. همچنین نتایج پژوهش اخیر در خصوص میزان سرمی کارنیتین آزاد در

2- Reddi  
3- Idoy

1- Tamamogullart

با عبور استیل کارنیتین از میتوکندری در ارتباط است (۳۲) و به لحاظ این که بیشترین میزان کارنیتین در پلاسما به صورت کارنیتین آزاد بوده، اسیل کارنیتین تنها ۲۰-۱۰ درصد کارنیتین پلاسما را تشکیل می‌دهد، افزایش اسیل کارنیتین به بیش از مقدار فوق الذکر، ازدیاد تصفیه کلیوی و دفع ادراری آن را در پی خواهد داشت (۳۳). بنابراین افزایش اسیل‌اسیون کارنیتین و تبدیل آن به اسیل کارنیتین و افزایش دفع ادراری آن، کاهش کارنیتین آزاد در دسترس، افزایش نسبت اسیل کارنیتین به کارنیتین آزاد و نیز کاهش باز جذب و افزایش تصفیه کلیوی کارنیتین در بیماران مبتلا به عوارض مزمن دیابت از عوامل احتمالی دخیل در کاهش کارنیتین آزاد در گروه مورد می‌باشند. لذا مکمل یاری با ال- کارنیتین در گروه مبتلا به عوارض مزمن دیابت مفید به نظر می‌رسد.

نظر به افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد در افراد چاق مبتلا به مقاومت به انسولین که با اختلال اندوتلیال عروق همراه است، یافته‌های شانکار<sup>۱</sup> (۳۱) و همکاران بیانگر این می‌باشد که افزایش کارنیتین احتمالاً موجب بهبود اختلال اندوتلیال مرتبط با چاقی و بالا بودن اسیدهای چرب آزاد می‌شود (۳۱).

با توجه به این که طبق توصیه مرکز تحقیقات تغذیه بالینی دانشگاه واشنگتن، میزان طبیعی کارنیتین آزاد سرم ۵۳-۲۱ میکرومول در لیتر تعیین شده است (۱۱)؛ بنابراین مقادیر میانگین کارنیتین بدست آمده در دو گروه بیانگر عدم وجود کمبود کارنیتین در دو گروه مورد و شاهد می‌باشد، اما تفاوت سطح سرمی کارنیتین آزاد در دو گروه معنادار بوده و در گروه مورد پایین‌تر از گروه شاهد می‌باشد. از آنجا که تغییر در نسبت استیل کوآنزیم آ به کوآنزیم آ،

جدول ۱: مقادیر قندخون و لیپیدهای سرم در دو گروه مبتلا به دیابت نوع ۲ با عوارض مزمن (مورد) و بدون عوارض مزمن (شاهد)

p- value	گروه مورد مطالعه		شاخص
	شاهد	مورد	
> ۰/۰۵	۵۱/۲۹±۲/۰۵	۵۲/۸۸±۲/۸۸	سن (سال)
۰/۰۱۱	۱۵۰/۸۸±۴/۸۱	۱۸۸/۱۸±۱۲/۹۳	قند خون ناشتا
> ۰/۰۵	۲۲۱/۸۲±۹	۲۳۵/۰۶±۲۳/۹۰	قند دو ساعت پس از غذا
< ۰/۰۰۱	۱۲۱/۲۴±۵/۵۳	۳۰۹/۸۸±۳۶/۸۷	تری گلیسرید
< ۰/۰۰۱	۱۳۴/۵۹±۲/۶۳	۲۴۹/۸۲±۱۵/۱۶	کلسترول تام
< ۰/۰۰۱	۷۵/۸۲±۴/۶۶	۱۵۵/۱۸±۵/۳۷	LDL
< ۰/۰۰۱	۱۹/۴۱ ± ۱/۲۰	۴۸/۸۸ ± ۱/۳۸	VLDL
> ۰/۰۵	۳۹/۴۱ ± ۱/۶۲	۳۸/۶۵ ± ۲/۴۰	HDL

- مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار آورده شده‌اند.
- متغیرهای بیوشیمیایی براساس میلی‌گرم در دسی‌لیتر است.

#### منابع

- 1- Arsenian MA. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 1997; 40:265-86.
- 2- Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. Modern Nutrition in Health and Disease. 9<sup>th</sup> ed. Baltimor: Williams & Wilkins; 1999: 505-12.
- 3- Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. J Clin Biochem 1990; 28:297-301.

- 4- Rebouche CJ. Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J* 1992;6:3379-86.
- 5- Siliprandi N, Lisa DF, Menabo R, Ciman M, Sartorelli L. Transport and functions of carnitine in muscles. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:303-6.
- 6- Borum PR. Questions to ask to reduce confusion. *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl ):538 S-540S.
- 7- Brass EP, Hiatt WR. The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J Am Coll Nutr* 1998;17:207-15.
- 8- Steiber A, Kener J, Hoppel CL. Carnitine: A nutritional, biosynthetic and functional perspective. *Mol Aspects Med* 2004;25(6-5):455-73.
- 9- Brody T. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. California: Academic Press; 1999. p. 220-8.
- 10- Rabie MH, Szilagyi M. Effects of L-carnitine supplementation of diets differing in energy levels on performance, abdominal fat content, and yield and composition of edible meat of broilers. *Br J Nutr* 1998;80:391-400.
- 11- Grant JE, Veldee MS, Buchwald D. Analysis of dietary intake and selected nutrient concentrations in patients with chronic fatigue syndrom. *J Am Diet Assoc* 1996;96:383-6.
- 12- Stumpf DA, Parker WD, Angelini C. Carnitine deficiency, organic asidemais and reye syndorm. *Neurology* 1985;35:1041-5.
- 13- Morabito E, Serafini S, Corsico N, Martelli AE. Acetyl L-Carnitine effect on nerve conduction velocity in streptozotocin- diabetic rat. *Drug Res* 1993;43:343-6.
- 14- Tamamogullart N, Silig Y, Icagasioglu S, Atalay A. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *J of Diabetes and Its Complications*, 1999;13:251-3.
- 15- Podrigues B, Xiang H, Mcneill JH. Effect of l-carnitine treatment in lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats. *Diabetes* 1988;37:1358-64.
- ۱۶- هربرگس دوینه، پاپورل گالانپ. تغذیه و بهداشت عمومی از دیدگاه اپیدمیولوژی و سیاست‌های پیشگیری. ترجمه علی کشاورز. تهران: دانشگاه تهران؛ ۱۳۷۴. ص. ۲۲۵-۲۴۱.
- 17- American Diabetes Association. Report of expert comitte on the diagnosis classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S5 –S20.
- 18- Mokad AH, Bowman Ba, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-200.
- 19- Opalka JR, Gellerich FN, Zierz S. Age and sex dependency of carnitine concentration in serum and skeletal muscle. *Clin Chem* 2001;47:2150-3.
- 20- Takiyama N, Matsumoto K. Age- and sex- related defferences of serum carnitine in a Japanese population. *J Am Coll Nutr* 1998;17:71-4.
- 21- O’Rahilly S. Science, medicine and the future, non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997;314:955-9.
- 22- Kaprio J, tuomilehto J, Koskenvuo M. Concordance for Type 1 (insulin–dependent) and Type 2 (non–insulin–dependent) diabetes mellitus in a population –based cohort of twins in finland. *Diabetologia* 1992;35:1060-7.
- 23- Zimmet PZ. Challenges in diabetes epidemiology from west to the east. *Diabetes Care*, 1992; 15:233-52.
- 24- Bergstrom RW, Newell-Morris LL, Leonetti DL. Association of elevated fasting c-peptide level and increased intra–abdominal fat distribution with development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes* 1990;39:104-11.
- 25- Finucane P, Popplewell P. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in old age: The scale of the problem. In: Sinclair AJ, Finucance P, editors. *Diabetes in Old Age*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2001. p. 6.
- 26- Gunal AI, Celiker H, Donder E, Yesl S. The effect of l-carnitine on insulin resistance in hemodialysed patients with chronic renal failure. *J Neuphrol* 1999;12:38-40.
- 27- Winter SC, Simon M, Zorn EM, Szabo-Aczel S. Relative carnitine insufficiency in children with type I diabetes mellitus. *AJDC* 1989;143:1337-9.
- 28- Reddi AS, Jyothirmayi GN, Deangelis B, Frank O, Barker H. Effect of short- and long-term diabetes on carnitine and myo-inositol in rats. *Com Biochem Physiol* 1991;98A:39-42.
- 29- Idoy Y, McHowat J, Chang KC, Edoardo AM, Orfalian Z, Kilo C, et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: Prevention by acetyl - l -carnitine. *Diabetes* 1994;43:1469-77.

- 30- Cameron NE, Cotter MA. Neurovascular effects of l-carnitine treatment in diabetic rats. *Eur J Pharma* 1997;319:239-44.
- 31- Shanker SS, Mirzamohammadi B, Walsh JP, Steinberg HO. L-carnitine may attenuate free fatty acid – induced endothelial dysfunction . *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:189-97.
- 32- Lysiak W, Lilly K, Dilisa F, et al. Quantification of the effect of l-carnitine on the levels of acid-soluble short-chain Acyl-CoA and CoA in rat heart and liver mitochondria. *J Biol Chem* 1988;263: 1511-6.
- 33- Cederblad G, Hermansson G, Ludvigsson J. Plasma and urine carnitine in children with diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 1982;125:207-17.