Original Article

اثر مکمل ال آرژنین بر پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

سارا اسدی[۱]، حسن مظفری خسروی[۱*]، مهناز رحیمی[۲]، محمد مهدی نقی زاده[۳]

۱- گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۲- دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
۳- گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۹/۲۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۲/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: رشد چشمگیر آمار مبتلایان به دیابت ملیتوس و خطر عوارض آن، لزوم تمرکز بر یافتن راه‌های جدید کنترل آن را مطرح می‌نماید. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر مکمل یاری L-Arginine بر پروفایل لیپیدها در بیماران دیابت نوع۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور ۷۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. ۱) ۳گرم ال آرژنین در روز ۲) ۶گرم ال آرژنین در روز و ۳)گروه دارونما تقسیم شدند. قد، وزن، دور کمر، HDL، TG، LDL و کلسترول تام قبل و بعد از ۳ ماه مداخله اندازه گیری شد.

نتایج: در گروه مداخله یک تغییر معناداری در هیچ یک از پیراسنج‌های چربی ایجاد نشد (P-value>0.05). اما در گروه مداخله ۲ میانگین کلسترول از ۱۶۹،۱۲±۳۴،۸۳ mg/dl به ۱۴۲،۰۸±۳۲،۱۳ (p-value<0.001) و LDL از mg/dl ۹۶،۸۰±۳۵،۴۶ به ۸۶،۶۴±۳۲،۶۵ (p-value=0.001) کاهش یافت هر چند تغییرات ایجاد شده در TG وHDL معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: مصرف روزانه ۶ گرم ال آرژنین به مدت ۳ ماه در بیماران دیابت نوع۲ می‌تواند منجر به بهبود پروفایل لیپیدی گردد اما دوز ۳ گرم در روز این مکمل اثری بر وضعیت چربی‌های خون ندارد.

کلمات کلیدی: ال آرژنین، دیابت، پروفایل لیپیدی

مقدمه

دیابت نوع ۲ اختلال متابولیکی شایعی است که شیوع آن در جهان در حال افزایش است، آمار ابتلا به دیابت ملیتوس در سال ۲۰۱۱، ۳۶۶ میلیون نفر در کل جهان بوده است، پیش بینی می‌شود که این آمار تا سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۱). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی میزان شیوع دیابت در سال ۲۰۱۱ در جمعیت بالغین ایران برابر با ۱۰/۳٪ بود که در مردان ۱۰ درصد و در زنان ۱۰/۴٪ اعلام شد (۲). شیوع دیابت در افراد بالای ۳۰ سال ایران بیش از ۱۴ درصد گزارش شد (۳).

دیابت نوع ۲ معمولا با دیگر مشکلات متابولیکی مانند مقاومت به انسولین، هایپرتری گلیسریدمی، HDL پایین، فشار خون، چاقی احشایی و ترشح تنظیم نشده آدیپونکتین همراه است که به عنوان سندرم متابولیک شناخته شده و یک ریسک فاکتور عمده بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود (۴).

همانند سایر بیماری‌های مزمن دیابت شیرین، افزون بر مرگ و میر بالا، گرفتاری‌های فردی، خانوادگی و مالی بسیاری به همراه دارد. مواردی چون افزایش و کاهش شدید قند خون، محدودیت‌های غذایی و ورزش، عوارض اسکلتی عضلانی، ناتوانی‌های فیزیکی و مشکلات عروقی از جمله مشکلاتی است که زندگی این بیماران را تحت تاثیر قرارمی‌دهد (۵). به علت هزینه‌های بالای اقتصادی و بهداشتی ناشی از عوارض این بیماری، در بیشتر جوامع بررسی

*نویسنده مسئول: حسن مظفری خسروی، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد. Email: mozaffari.kh@gmail.com

های زیادی به منظور بیان راه کارهای مناسب برای پیش گیری، درمان، کنترل و کاهش عوارض این بیماری صورت گرفته است (۶). دیابت اختلال چند عاملی است که ژنتیک و عوامل محیطی در ابتلا به آن نقش مهمی بر عهده دارند (۷).

امروزه در کنار شهرنشینی و پیشرفت تکنولوژی، گذر سریع تغذیه‌ای و سبک زندگی، ما را با بیماری‌های هر دو سر طیف سوء تغذیه مواجه کرده است. کیفیت رژیم غذایی و عادات تغذیه‌ای نامناسب در بروز بیماری‌های مزمن متابولیکی تأثیر زیادی دارد (۱۱-۸). رژیم غذایی در پیشگیری و کنترل هیپرگلایسمی و دیگر عوارض دیابت ملیتوس نقش اساسی بر عهده دارد (۱۴-۱۲). امروزه رویکرد علم تغذیه بر بررسی فاکتورها و عناصر تغذیه‌ای اثرگذار بر بیماری‌های مزمن از جمله دیابت متمرکز شده است.

اسید آمینه آرژنین برای رشد طبیعی و چندین فرآیند فیزیولوژیکی در بدن ضروری است. بر اساس رشد یا تعادل نیتروژن، آرژنین به عنوان آمینو اسید ضروری برای پرندگان، گوشتخواران و پستانداران جوان و به عنوان conditionally essential amino acid برای بزرگسالان به ویژه در زمان تروما و بیماری محسوب می‌شود (۱۵، ۱۶).

تا کنون مطالعات متعددی اثر ال آرژنین بر سیستم قلبی عروقی، عملکرد سیستم عصبی مرکزی، سیستم گوارشی، عملکرد عضلانی، عملکرد جنسی، حساسیت انسولین، بهبود زخم و ... را بررسی کرده‌اند. در خصوص اثرات آرژنین و NO مشتق از آن در افراد دیابتی، مدارک و اطلاعات ضد و نقیضی، در مطالعات حیوانی و کلینیکی وجود دارد. برخی مطالعات اثر مفید آرژنین و NO را در بهبود پروفایل لیپیدی نشان داده‌اند (۲۰-۱۶). در مقابل برخی مطالعات نشان داده‌اند که ال آرژنین اثری بر پروفایل لیپیدی ندارد (۲۱-۲۵). در نتیجه اثربخشی ال آرژنین بر وضعیت چربی خون بیماران دیابتی همچنان نامشخص مانده و امکان نتیجه گیری قطعی در این زمینه نیازمند انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر با طراحی مناسب است.

اکثر مطالعات دوزهای بسیار بالا یا بسیار پایین آرژنین را بررسی نموده و اکثرا این رابطه را به مدت بسیار کوتاه یا طولانی بررسی نموده‌اند. در این مطالعه اثر دریافت میان مدت مقادیر متوسط ال آرژنین بر میزان پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد. در این مطالعه دوزهای ۳ و ۶ گرم در روز در نظر گرفته شد تا ضمن مقایسه اثر هر یک، میزان آستانه ال آرژنین جهت ایجاد تغییرات بیوشیمیایی مشخص گردد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه و افراد شرکت کننده: در ابتدا و انتهای مطالعه یادآمد ۲۴ ساعته، وزن، قد، دور کمر، نمایه توده بدنی، HDL، LDL , TG و کلسترول تام کلیه افراد گرفته شد. توزین افراد با حداقل پوشش و بدون کفش با ترازوی دیجیتال با حساسیت ۱۰۰ گرم انجام شد. قد با متر نواری در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف در شرایط عادی قرار داشت با حساسیت ۱ سانتی متر اندازه گیری شد. از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (مترمربع) BMI محاسبه شد. به منظور حذف خطای فردی، همه‌ی اندازه گیری‌ها توسط یک نفر انجام شد.

از هر فرد ۵ میلی لیتر خون گرفته شده و اندازه گیری HDL، LDL,TG و کلسترول تام به روش Enzyme colorimetry انجام شد. درشت مغذی‌های مصرفی شامل انرژی، پروتئین، چربی و کربوهیدرات دریافتی در هر بیمار قبل و بعد از مطالعه به وسیله‌ی پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراک و نرم افزار Nutritionist نسخه ی۴، تجزیه و تحلیل شد.

ملاحظات اخلاقی: این طرح توسط کمیسیون اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد به شماره ۱۷/۱/۲۲۴۲۲/پ مورد تایید قرار گرفته و در سایت ثبت کارآزمایی معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران ثبت شد. از تمامی افراد نیز در آغاز مطالعه پس از ارائه توضیحات کامل مکتوب و شفاهی در مورد اهداف، روش اجرا و مزایای مطالعه، رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ شد. مطالعات مختلف بی خطر بودن دوز مصرفی مکمل آرژنین در این مطالعه را نشان داده‌اند (۲۷).

آنالیز داده‌ها: تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. آزمون کولموگروف- اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی پیش و پس از مداخله در داخل هر گروه از آزمون t زوجی استفاده گردید. از آزمون ANOVA برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده گردید. همبستگی متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار

گرفت. مقادیر بر اساس (انحراف معیار ± میانگین) گزارش شده‌اند و میزان ۰/۰۵ از آن به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

معنی‌داری بین دو گروه مداخله و گروه دارونما از نظر فراوانی جنس مشاهده نشد ($p>0.05$). با توجه به جدول ۱ بین سه گروه مداخله ۱، مداخله ۲ و دارونما تفاوت آماری معنی‌داری از نظر سن و داده‌های تن‌سنجی مشاهده نشد، بنابراین متغیر سن و داده‌های تن‌سنجی به‌خوبی بین دو گروه کنترل شده بودند. از نظر میزان داروهای مصرفی و مدت ابتلا به بیماری تفاوت معناداری بین

جدول ۱: مقایسه میانگین سن و متغیرهای تن‌سنجی در سه گروه مداخله و دارونما قبل و بعد از مداخله

گروه / متغیر		مداخله ۱ (3gr/day) N=23 (انحراف معیار ± میانگین)	مداخله ۲(6gr/day) N=25 (انحراف معیار ± میانگین)	دارونما N=20 (انحراف معیار ± میانگین)	P-value
سن		۴۹/۸۶±۵/۳	۵۲/۰۴±۶/۸	۵۱/۹۲±۷/۱۲	P-value[1] = 0.13 P-value[2]= 0.74 P-value[3]=0.43
وزن (kg)	مطالعه ابتدای	۷۹/۱۷±۱۱/۰۶	۷۶/۸۳±۹/۷۲	۷۶/۹۶±۱۱/۸۲	P-value[1] = 0.55 P-value[2]= 0.42 P-value[3]=0.64
	مطالعه انتهای	۷۹/۲۳±۱۱/۱۲	۷۶/۸۰±۹/۶۸	۷۷/۰۳±۱۱/۳۲	
	*p-value	۰/۴۳	۰/۷۱	۰/۵۴	
قد(cm)		۱۶۴/۹±۹/۸۵	۱۶۵/۱۹±۱۰/۱۲	۱۶۴/۱۷±۹/۰۶	P-value[1] = 0.84 P-value[2]= 0.61 P-value[3]=0.47
دور کمر (cm)	مطالعه ابتدای	۱۰۰/۲۰±۱۲/۰۱	۱۰۱/۳۶±۱۱/۲۵	۹۹/۳±۱۰/۱۱	P-value[1] = 0.44 P-value[2]= 0.37 P-value[3]=0.86
	مطالعه ابتدای	۱۰۰/۲۸±۱۲/۱۴	۱۰۱/۹۲±۱۱/۸۴	۹۹/۶۱±۹/۰۱	
	*p-value	۰/۱۵	۰/۲۹	۰/۶۲	
نمایه توده بدنی (kg/m2)	مطالعه ابتدای	۲۹/۱۹±۵/۴۳	۲۸/۱۵±۴/۳۸	۲۸/۹۶±۴/۲	P-value[1] = 0.38 P-value[2]= 0.61 P-value[3]=0.28
	مطالعه انتهای	۲۹/۲۱±۵/۵۱	۲۸/۰۲±۴/۴۳	۲۹/۰۲±۴/۱۶	
	*p-value	۰/۸۱	۰/۳۷	۰/۶۶	

P-value[1]: Comparison between placebo and group 1 (ANOVA, Tukey Post hoc)
P-value[2]: Comparison between placebo and group 2 (ANOVA, Tukey Post hoc)
P-value[3]: Comparison between group 1 and group 2 (ANOVA, Tukey Post hoc)
P-value*: Paired sample t test

نتایج

از ۶۸ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ که مطالعه را به پایان رساندند ۶۲٪ زن (۴۲ نفر) و ۳۸٪ مرد (۲۶ نفر) بودند. تفاوت آماری

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار دریافت روزانه انرژی و برخی از اجزای رژیم غذایی درسه گروه مداخله و دارونما

متغیر	گروه	مداخله ۱ (3gr/day) N=23 (انحراف معیار±میانگین)	مداخله ۲(6gr/day) N=25 (انحراف معیار±میانگین)	دارونما N=20 (انحراف معیار±میانگین)	**p-value
انرژی (Kcal/d)	ابتدای مطالعه	۲۱۲۴±۶۸۷/۶	۲۱۶۸±۵۴۹	۱۹۹۸±۸۶۴	P-value[1] = 0.87
	انتهای مطالعه	۲۱۷۹/۹ ±۵۴۶/۱۱	۲۱۰۶±۶۷۲/۳۶	۲۱۲۳±۵۹۱/۹۸	P-value[2]= 0.76
	*p-value	۰/۱۹	۰/۰۹	۰/۳۷	P-value[3]=0.80
کربوهیدرات (**g/d**)	ابتدای مطالعه	۳۰۸/۴±۹۳/۶	۳۲۵/۲±۷۱	۲۸۹/۷۱±۱۰۱	P-value[1] = 0.38
	انتهای مطالعه	۳۲۹/۶۴ ±۸۴/۲۹	۲۹۸/۶۳±۸۴/۳۸	۳۰۲/۲۴ ±۹۲/۵۴	P-value[2]= 0.54
	***p-value**	۰/۷۴	۰/۲۳	۰/۱۶	P-value[3]=0.23
پروتئین (g/d)	ابتدای مطالعه	۷۴,۴±۱۹/۸	۸۶/۷۲±۲۱/۳	۷۴/۹۵±۱۷/۵	P-value[1] = 0.13
	انتهای مطالعه	۷۱/۶۸ ±۳۰/۸۳	۶۹/۲۸ ±۲۵/۳۲	۷۱/۵۶ ±۱۵/۳۵	P-value[2]= 0.61
	*p-value	۰/۱۱	۰/۳۷	۰/۵۳	P-value[3]=0.64
چربی (g/d)	ابتدای مطالعه	۶۶۸/۰±۲۴	۵۷/۸۱±۱۸	۵۹/۹۴±۲۱	P-value[1] = 0.16
	انتهای مطالعه	۷۱/۳۶ ±۲۵/۷۳	۶۴/۳۳ ±۲۳/۱۲	۵۳/۹۶ ±۲۱/۰۷	P-value[2]= 0.45
	⁕p-value	۰/۳۵	۰/۲۷	۰/۴۱	P-value[3]=0.09
اسیدهای چرب اشباع(g/d)	ابتدای مطالعه	۲۱/۱۲±۵/۹۳	۱۷/۹۸±۸/۳	۱۷/۹۲±۸/۵۶	P-value[1] = 0.31
	انتهای مطالعه	۲۲/۶۹ ±۶/۷۲	۲۱/۰۸ ±۷/۹۸	۱۹/۳۷±۶/۹۶	P-value[2]= 0.43
	⁕p-value	۰/۳۲	۰/۷۱	۰/۸۱	P-value[3]=0.19
MUFA (g/d)	ابتدای مطالعه	۲۳/۷۶±۱۰,۳	۲۰/۸۸±۸,۱	۱۹/۸±۷/۸	P-value[1] = 0.24
	انتهای مطالعه	۱۹/۵۳ ±۸/۹۰	۲۰/۸۱±۱۱/۱۷	۲۱/۷۳ ±۸/۷۵	P-value[2]= 0.92
	⁕p-value	۰/۶۵	۰/۲۸	۰/۱۸	P-value[3]=0.38
PUFA (g/d)	ابتدای مطالعه	۱۵/۱۸±۷/۲۴	۱۳/۹۲±۶/۱۲	۱۵/۶±۷/۳۶	P-value[1] = 0.57
	انتهای مطالعه	۱۸/۵۶ ±۸/۹۴	۱۳/۰۹ ±۹/۳۶	۱۴/۴۶ ±۶/۳۶	P-value[2]= 0.30
	⁕p-value	۰/۳۲	۰/۳۷	۰/۶۷	P-value[3]=0.49
کلسترول (mg/d)	ابتدای مطالعه	۱۹۵/۱۳±۷۴	۲۰۲/۸۴±۱۰۱	۱۸۹/۶۷±۹۳	P-value[1] = 0.47
	انتهای مطالعه	۱۸۴/۳۵±۶۵	۱۹۷/۰۴±۹۴	۲۰۱/۳۷±۸۷	P-value[2]= 0.79
	⁕p-value	۰/۰۹	۰/۳۵	۰/۴۹	P-value[3]=0.24
فیبر (g/d)	ابتدای مطالعه	۱۴/۳±۶/۱۴	۱۷/۱±۹,۳	۱۵/۱۶±۸/۹	P-value[1] = 0.81
	انتهای مطالعه	۱۶/۱۷±۶/۹۶	۱۶/۱۴±۸/۷	۱۵/۹۲±۷/۴	P-value[2]= 0.22
	⁕p-value	۰/۵۸	۰/۵۱	۰/۱۷	P-value[3]=0.38
آرژنین (mg/d)	ابتدای مطالعه	۷۱۲/۲۱±۳۰۱	۸۴۶/۱۸±۲۸۷/۳	۸۰۱/۷۴±۲۴۶/۹	P-value[1] = 0.30
	انتهای مطالعه	۶۹۹/۳۷±۲۸۳	۷۸۳±۲۴۳/۹	۸۰۳/۷۴±۲۷۲/۸	P-value[2]= 0.26
	⁕p-value	۰/۷۲	۰/۳۶	۰/۱۲	P-value[3]=0.71

p-value*:Paired sample t test
P-value[1]: Comparison between placebo and group 1 (ANOVA, Tukey Post hoc)
P-value[2]: Comparison between placebo and group 2 (ANOVA, Tukey Post hoc)
P-value[3]: Comparison between group 1 and group 2 (ANOVA, Tukey Post hoc)

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار پیراسنج‌های خونی قبل و بعد از دریافت ال آرژنین و دارونما به تفکیک گروه‌های مورد بررسی

متغیر	گروه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	تغییرات	*p-value
TG (mg/dl)	مداخله ۱	۱۶۶/۰۴±۶۰/۲۴	۱۶۱/۷۸±۵۷/۷۶	۴/۲۶±۱۹/۱۶	۰/۲۹۸
	مداخله ۲	۱۶۹/۵۶±۵۶/۵۵	۱۶۷/۳۲±۶۱/۲۱	۲/۲۴±۱۷/۶۱	۰,۵۳۱
	دارونما	۱۵۱±۶۷/۲۶	۱۵۴/۳۰±۶۵/۴۶	-۳/۳۰±۱۴/۱۵	۰,۳۱۰
	P-value[1]	۰/۷۰۱	۰/۹۱۶	۰/۲۴۷	
	P-value[2]	۰/۵۷۱	۰/۷۶۰	۰/۲۹۳	
	P-value[3]	۰/۹۷۸	۰/۹۴۸	۰/۷۷۲	
کلسترول تام (mg/dl)	مداخله ۱	۱۸۶/۹۱±۵۵/۰۳	۱۷۲/۶۵±۴۰/۸۱	۱۴/۲۶±۳۸/۲۷	۰/۰۸۸
	مداخله ۲	۱۶۹/۱۲±۳۴/۸۳	۱۴۲/۰۸±۳۲/۱۳	۲۷/۰۴±۱۹/۳۲	۰/۰۰۱>
	دارونما	۱۶۳/۵۰±۴۶/۷۵	۱۶۵/۳۵±۴۳/۵۰	-۱/۸۵±۱۲/۶۶	۰/۵۲۱
	P-value[1]	۰/۲۲۶	۰/۸۱۱	۰/۱۵	
	P-value[2]	۰/۹۱۳	۰/۱۱۹	<۰/۰۰۱	
	P-value[3]	۰/۳۷۸	۰/۰۲۲	۰/۰۳۷	
LDL (mg/dl)	مداخله ۱	۱۰۴/۵۷±۳۶/۵۴	۹۸/۴۸±۳۴/۰۶	۶/۰۹±۲۳/۹۲	۰/۲۳۵
	مداخله ۲	۹۶/۸۰±۳۵/۴۶	۱۸/۶۴±۳۲/۶۵	۱۰/۱۶±۱۳/۲۸	۰/۰۰۱
	دارونما	۸۸/۴۰±۳۸/۳۰	۸۸/۰۵±۳۴/۵۰	۳۵.±۸/۷۱	۰/۸۵۹
	P-value[1]	۰/۳۲۶	۰/۵۷۱	۰/۰۶۶	
	P-value[2]	۰/۲۷۲	۰/۹۸۹	۰/۰۰۶	
	P-value[3]	۰/۷۴۵	۰/۴۴۸	۰/۶۷۲	
HDL (mg/dl)	مداخله ۱	۴۸/۳۰±۹/۰۴	۴۹/۹۱±۱۰/۱۲	-۱/۶۱±۵/۷۳	۰/۱۹۲
	مداخله ۲	۴۶/۹۲±۹/۴۲	۴۶/۲۴±۹/۷۱	۰/۶۸±۹/۴۲	۰/۷۲۱
	دارونما	۴۷±۹/۶۱	۴۷/۳۰±۱۱/۷۷	-۰/۳۰±۱۱/۵۵	۰/۹۰۹
	P-value[1]	۰/۸۹۲	۰/۶۹۵	۰/۳۹۹	
	P-value[2]	۰/۹۹۹	۰/۹۳۹	۰/۷۲۳	
	P-value[3]	۰/۸۶۶	۰/۴۵۰	۰/۵۷۶	

P-value*: Before and after comparison (Paired sample t test)
P-value[1]: Comparison between placebo and group 1 (ANOVA, Tukey Post hoc)
P-value[2]: Comparison between placebo and group 2 (ANOVA, Tukey Post hoc)
P-value[3]: Comparison between group 1 and group 2 (ANOVA, Tukey Post hoc)

یافته‌های مربوط به دریافت‌های غذایی و مقایسه آن‌ها درون و بین گروه‌ها در جدول ۲ نشان داده شده است. هیچ گونه اختلاف آماری معنی‌داری بین سه گروه در آغاز یا پایان مطالعه از لحاظ دریافت‌های غذایی شامل (دریافت روزانه انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع و غیر اشباع، کلسترول و آرژنین) یافت نشد. همچنین هیچگونه اختلاف آماری معنی‌داری از لحاظ دریافت‌های غذایی بین آغاز و پایان مطالعه درون گروه های مداخله و دارونما مشاهده نشد.

میانگین غلظت HDL, LDL, TG و کلسترول تام در آغاز و پایان مطالعه و مقایسه آنها درون و بین گروه‌ها در جدول ۳ آورده شده

است. همانطور که در این جدول نشان داده شده، در ابتدای مطالعه تفاوتی از لحاظ این فاکتورها بین گروه‌ها مشاهده نشد (P->0/05 value).

میانگین کلسترول تام در گروه دریافت کننده ۶ گرم ال آرژنین در روز نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی دار داشت (p-value<0.001) که این تفاوت در مقایسه با گروه دریافت کننده ۳ گرم ال آرژنین در روز نیز معنادار بود (p-value=0.022). میانگین تغییرات کلسترول بعد از مداخله که با تست Mann – Whitney ارزیابی شد، نشان دهنده معنی دار بودن تغییرات این فاکتور در مقایسه با هر دو گروه دارونما (p-value=0.037) و گروه دریافت کننده ۳ گرم ال آرژنین در روز (p-value<0.001) بود.

همانطور که در جدول ۳ نشان داده شده، میانگین LDL در گروه دریافت کننده ۶ گرم ال آرژنین در روز نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی دار داشت (p-value=0.001). میانگین تغییرات LDL بعد از مداخله که با تست Mann – Whitney ارزیابی شد، حاکی از معنی دار بودن تغییرات این فاکتور در مقایسه با گروه دارونما (p-value=0.006) بود.

در گروه دریافت کننده ۶ گرم ال آرژنین در روز میانگین غلظت سرمی TG و HDL در انتهای مداخله با دارونما تفاوت معنی‌داری نداشتند (P-value>0.05). همچنین در میانگین این متغیرها در این گروه، قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P-value>0.05).

در گروه دریافت کننده ۳ گرم ال آرژنین در روز میانگین غلظت سرمی کلسترول تام، TG، LDL و HDL در انتهای مداخله با دارونما تفاوت معنی‌داری نداشتند (P-value>0.05). همچنین در میانگین این متغیرها در این گروه، قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P-value>0.05).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه اثر دریافت ۳ ماهه دوزهای روزانه ۳ و ۶ گرم ال آرژنین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد تا ضمن مقایسه اثر هر یک، میزان آستانه ال آرژنین جهت ایجاد تغییرات بیوشیمیایی مشخص گردد.

مصرف روزانه ۶ گرم ال آرژنین به مدت ۳ ماه در بیماران دیابت نوع۲ میزان LDL و کلسترول تام را کاهش داد اما اثر این دوز بر HDL و TG معنادار نبود. دوز ۳گرم در روز آرژنین اثری معناداری بر وضعیت چربی‌های خون نداشت.

در برخی مطالعات علیرغم کاربرد دوزهای بالای ال آرژنین، تغییری در میزان چربی‌های خون ایجاد نشد. از جمله در دریافت-های ۹ گرم در روز ال آرژنین به مدت ۱ ماه در زنان یائسه (۲۲)، ۱۴ گرم در روز به مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به دیابت ۱(۲۳)، ۱۲ گرم در روز به مدت ۳ هفته در مردان میانسال هایپرکلسترولمی (۲۴) اثر معناداری بر وضعیت لیپیدهای خون نداشت و نیز در مطالعه دیگری که Valentino Martina و همکارانش در سال ۲۰۰۹ بر روی افراد غیر دیابتی قلبی عروقی انجام دادند دریافت ۶/۴ گرم در روز ال آرژنین به مدت ۶ ماه تغییر معناداری در پروفایل لیپیدی ایجاد نکرد (۲۱).

در برخی مطالعات حیوانی ال آرژنین سبب کاهش TG شد اما بر سایر چربی‌های خون بی‌تاثیر بود (۱۹-۱۷). Pietro Lucotti و همکارانش در سال ۲۰۰۶، ۳۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را به مدت ۲۱ روز مورد بررسی قرار دادند. این بیماران در طی این مدت در بیمارستان بستری و در یک مطالعه دو سوکور به صورت تصادفی در گروه دریافت کننده ال آرژنین (8.3 g/day) یا دارنما قرار گرفتند. بیماران در این مدت تحت رژیم کم کالری (1000kcal/day) و برنامه ورزشی (۴۵ دقیقه دو بار در روز و ۵ روز در هفته) قرار گرفتند. TG، کلسترول تام و LDL به میزان مشابهی در دو گروه کاهش یافت در حالی که HDL در هر دو گروه بدون تغییر باقی ماند (۲۰).

در یک مطالعه دو سوکور توسط Valentino Martina و همکارانش در سال ۲۰۰۸، ۱۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو ۱/۲ گرم در روز مکمل ال آرژنین همراه با N-acetylcysteine به مدت ۶ ماه دریافت کردند و با گروه دریافت کننده دارونما مقایسه شدند. ال آرژنین همراه با N-acetylcysteine سبب کاهش کلسترول، LDL و افزایش HDL شد (۲۱).

به طور کلی بازنگری مطالعات پیشین حاکی از آن است که مطالعات انجام شده در خصوص اثر ال آرژنین بر پروفایل لیپیدی بسیار محدود است و نتایج متناقضی را نشان می‌دهد که می‌تواند ناشی از تفاوت در گروه هدف، ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی، حجم نمونه، مدت مداخله، دوز ال آرژنین و نیز نحوه دریافت از

نظر خوراکی یا تزریقی باشد.

در انسان مقاومت انسولین معمولا با دیس لیپیدمی همراه است. در مطالعه Hervé Duplain و همکارانش (۲۸) در موش‌هایی که با مهار eNOS، مقاومت به انسولین در آنها ایجاد شده بود، سطوح ناشتای کلسترول، TG و اسیدهای چرب افزایش یافت. افزایش TG و اسیدهای چرب آزاد می‌تواند ناشی از مقاومت انسولین باشد همان گونه که در مدل‌های حیوانی دیگر نیز مشاهده شده بود (۲۹). از طرفی، کمبود eNOS ممکن است مستقیما متابولیسم چربی را تغییر دهد (۳۰).

مطالعه Wenjiang J. و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان داد که بیان NOS-1, HO-3, AMPPK و PGC-1α در موش‌های دیابتی چاق زوکر، به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. PGC-1α تنظیم کننده اصلی فسفریلاسیون اکسیداتیو و بیوسنتز میتوکندریایی است (۳۱). بنابراین ژن PGC-1α با متابولیسم گلوکز در بیماران دیابتی نوع ۲ در ارتباط است (۳۲) و بیان آن در بافت‌های حساس به انسولین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد (۳۳، ۳۴). همچنین AMPPK اکسیداسیون سوبستراهای انرژی در عضلات اسکلتی، قلب، کبد و بافت های چربی را با کاهش دسترسی به malonyl-CoA (مهار کننده CPT-I) از طریق مهار acetyl-CoA carboxylase و فعالسازی malonyl-CoA decarboxylase، آغاز می‌کند (۳۵، ۳۶). به علاوه cGMP اکسیداسیون میتوکندریایی acetyl-CoA در سلول‌های حیوانات را از طریق مهار acetyl-CoA carboxylase، تحریک می‌کند (۳۷). cGMP همچنین لیپولیز در سلول‌های چربی را از طریق فسفریلاسیون لیپاز حساس به هورمون و perilipin، افزایش می‌دهد (۳۸). لازم به ذکر است که NO بیان PGC-1α را افزایش داده و AMPPK را فعال می‌کند (۳۹)، در حالی که هم NO و هم مونوکسید کربن (محصول heme oxygenase) guanylyl cyclase را برای تولید cGMP فعال می‌کنند (۴۲-۴۰). بنابراین انتظار می‌رود که افزایش بیان ژن NOS-1, HO-3, AMPPK و PGC-1α در بافت چربی، همراه با هم اکسیداسیون میتوکندریایی سوبستراهای انرژی را افزایش دهند، بنابراین دسترسی به fatty acyl-CoA بلند زنجیره برای سنتز TG و acetyl-CoA برای سنتز اسیدهای چرب کاهش می‌یابد. این موضوع می‌تواند منجر به افزایش کلی اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب شود. همچنین افزایش غلظت خارج سلولی آرژنین از ۰,۴ به 2 mmol/L، اکسیداسیون 1 mmol/L پالمیتات و 5 mmol/L گلوکز را به میزان ۳۲ و ۵۱٪، به ترتیب، در سلول‌های چربی انسان در محیط کشت افزایش داد (۴۳). اضافه کردن NG-monomethylarginine (مهار کننده سنتز NO) تولید NO توسط سلول‌های چربی را مهار کرده و اثر آرژنین بر متابولیسم پالمیتات و گلوکز ممانعت کرد (۴۳).

این نتایج نشان می‌دهد که NO اثر محرکی آرژنین بر اکسیداسیون میتوکندریایی سوبستراهای انرژی در سلول‌های چربی را وساطت می‌کند. ممکن است آرژنین اثرات فیزیولوژیک مشابهی در کبد، عضلات اسکلتی و قلب داشته باشد بنابراین سطوح سرمی گلوکز و اسیدهای چرب آزاد را کاهش دهد.

این مطالعه دارای نقاط قوت متعددی بود از جمله این که اولین مطالعه‌ای بود که بطور همزمان اثر دوز های ۳ و ۶ گرم ال آرژنین را بررسی نمود، میزان مشارکت در پژوهش حاضر مناسب و حدود ۹۱٪ بود. این میزان بالای مشارکت احتمال سوگرایی انتخاب در مطالعه را به حداقل می‌رساند، میزان ریزش ۹درصدی در این پژوهش کمتر از حد پیش بینی شده (۱۰٪) بود. این امر نشان دهنده دقت بالای مطالعه حاضر بود و میزان پایبندی در مطالعه حاضر که با شمارش کپسول‌های باقی مانده در انتهای هر ماه ارزیابی می‌شد، بسیار بالا بود. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان میزان بالاتر زنان شرکت کننده در مطالعه نسبت به مردان اشاره کرد، به طوری که ۶۲٪ از افراد تکمیل کننده مداخله را زنان تشکیل می‌دادند. بنابراین تعمیم نتایج مطالعه به مردان دشوار می‌باشد.

در این مطالعه اثر دریافت ۳ ماهه دوزهای روزانه ۳ و ۶ گرم ال آرژنین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد تا ضمن مقایسه اثر هر یک، میزان آستانه ال آرژنین جهت ایجاد تغییرات بیوشیمیایی مشخص گردد.

مصرف روزانه ۶ گرم ال آرژنین به مدت ۳ ماه در بیماران دیابت نوع۲ میزان LDL و کلسترول تام را کاهش داد اما اثر این دوز بر HDL و TG معنادار نبود. دوز ۳گرم در روز آرژنین اثری معناداری بر وضعیت چربی‌های خون نداشت.

در برخی مطالعات علیرغم کاربرد دوزهای بالای ال آرژنین، تغییری در میزان چربی‌های خون ایجاد نشد. از جمله در دریافت-های ۹ گرم در روز ال آرژنین به مدت ۱ ماه در زنان یائسه (۲۲)، ۱۴ گرم در روز به مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به دیابت ۱(۲۳)، ۱۲ گرم در روز به مدت ۳ هفته در مردان میانسال هایپرکلسترولمی (۲۴) اثر معناداری بر وضعیت لیپیدهای خون نداشت و نیز در مطالعه دیگری که Valentino Martina و همکارانش در سال ۲۰۰۹ بر روی افراد غیر دیابتی قلبی عروقی انجام دادند دریافت ۶/۴ گرم در روز ال آرژنین به مدت ۶ ماه تغییر معناداری در پروفایل لیپیدی ایجاد نکرد (۲۱).

در برخی مطالعات حیوانی ال آرژنین سبب کاهش TG شد اما بر سایر چربی‌های خون بی‌تاثیر بود (۱۹-۱۷). Pietro Lucotti و همکارانش در سال ۲۰۰۶، ۳۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را به مدت ۲۱ روز مورد بررسی قرار دادند. این بیماران در طی این مدت در بیمارستان بستری و در یک مطالعه دو سوکور به صورت تصادفی در گروه دریافت کننده ال آرژنین (8.3 g/day) یا دارنما قرار گرفتند. بیماران در این مدت تحت رژیم کم کالری (1000kcal/day) و برنامه ورزشی (۴۵ دقیقه دو بار در روز و ۵ روز در هفته) قرار گرفتند. TG، کلسترول تام و LDL به میزان مشابهی در دو گروه کاهش یافت در حالی که HDL در هر دو گروه بدون تغییر باقی ماند (۲۰).

در یک مطالعه دو سوکور توسط Valentino Martina و همکارانش در سال ۲۰۰۸، ۱۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو ۱/۲ گرم در روز مکمل ال آرژنین همراه با N-acetylcysteine به مدت ۶ ماه دریافت کردند و با گروه دریافت کننده دارونما مقایسه شدند. ال آرژنین همراه با N-acetylcysteine سبب کاهش کلسترول، LDL و افزایش HDL شد (۲۱).

به طور کلی بازنگری مطالعات پیشین حاکی از آن است که مطالعات انجام شده در خصوص اثر ال آرژنین بر پروفایل لیپیدی بسیار محدود است و نتایج متناقضی را نشان می‌دهد که می‌تواند ناشی از تفاوت در گروه هدف، ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی، حجم نمونه، مدت مداخله، دوز ال آرژنین و نیز نحوه دریافت از نظر خوراکی یا تزریقی باشد. در انسان مقاومت انسولین معمولا با دیس لیپیدمی همراه است. در مطالعه Hervé Duplain و همکارانش (۲۸) در موش‌هایی که با مهار eNOS، مقاومت به انسولین در آنها ایجاد شده بود، سطوح ناشتای کلسترول، TG و اسیدهای چرب افزایش یافت. افزایش TG و اسیدهای چرب آزاد می‌تواند ناشی از مقاومت انسولین باشد همان گونه که در مدل-های حیوانی دیگر نیز مشاهده شده بود (۲۹). از طرفی، کمبود eNOS ممکن است مستقیما متابولیسم چربی را تغییر دهد (۳۰).

مطالعه Wenjiang J. و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان داد که بیان NOS-1, HO-3, AMPPK و PGC-1α در موش‌های دیابتی چاق زوکر، به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. PGC-1α تنظیم کننده اصلی فسفریلاسیون اکسیداتیو و بیوسنتز میتوکندریایی است (۳۱). بنابراین ژن PGC-1α با متابولیسم گلوکز در بیماران دیابتی نوع ۲ در ارتباط است (۳۲) و بیان آن در بافت‌های حساس به انسولین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد (۳۳، ۳۴). همچنین AMPPK اکسیداسیون سوبستراهای انرژی در عضلات اسکلتی، قلب، کبد و بافت های چربی را با کاهش دسترسی به malonyl-CoA (مهار کننده CPT-I) از طریق مهار acetyl-CoA carboxylase و فعالسازی malonyl-CoA decarboxylase، آغاز می‌کند (۳۵، ۳۶). به علاوه cGMP اکسیداسیون میتوکندریایی acetyl-CoA در سلول‌های حیوانات را از طریق مهار acetyl-CoA carboxylase، تحریک می‌کند (۳۷). cGMP همچنین لیپولیز در سلول‌های چربی را از طریق فسفریلاسیون لیپاز حساس به هورمون و perilipin، افزایش می‌دهد (۳۸). لازم به ذکر است که NO بیان PGC-1α را افزایش داده و AMPPK را فعال می‌کند (۳۹)، در حالی که هم NO و هم مونوکسید کربن (محصول guanylyl cyclase (heme oxygenase را برای تولید cGMP فعال می‌کنند (۴۲-۴۰). بنابراین انتظار می-رود که افزایش بیان ژن NOS-1, HO-3, AMPPK و PGC-1α در بافت چربی، همراه با هم اکسیداسیون میتوکندریایی سوبستراهای انرژی را افزایش دهند، بنابراین دسترسی به fatty acyl-CoA بلند زنجیره برای سنتز TG و acetyl-CoA برای سنتز اسیدهای چرب کاهش می‌یابد. این موضوع می‌تواند منجر به افزایش کلی اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب شود. همچنین افزایش غلظت خارج سلولی آرژنین از ۰,۴ به 2 mmol/L، اکسیداسیون 1 mmol/L پالمیتات و 5 mmol/L گلوکز را به میزان ۳۲ و ۵۱٪، به ترتیب، در سلول‌های چربی انسان در محیط کشت افزایش داد (۴۳). اضافه کردن NG-monomethylarginine

(مهار کننده سنتز NO) تولید NO توسط سلول‌های چربی را مهار کرده و اثر آرژنین بر متابولیسم پالمیتات و گلوکز ممانعت کرد (۴۳).

این نتایج نشان می‌دهد که NO اثر محرکی آرژنین بر اکسیداسیون میتوکندریایی سوبستراهای انرژی در سلول‌های چربی را وساطت می‌کند. ممکن است آرژنین اثرات فیزیولوژیک مشابهی در کبد، عضلات اسکلتی و قلب داشته باشد بنابراین سطوح سرمی گلوکز و اسیدهای چرب آزاد را کاهش دهد.

این مطالعه دارای نقاط قوت متعددی بود از جمله این که اولین مطالعه‌ای بود که بطور همزمان اثر دوز های ۳ و ۶ گرم ال آرژنین را بررسی نمود، میزان مشارکت در پژوهش حاضر مناسب و حدود ۹۱٪ بود. این میزان بالای مشارکت احتمال سوگرایی انتخاب در مطالعه را به حداقل می‌رساند، میزان ریزش ۹درصدی در این پژوهش کمتر از حد پیش بینی شده (۱۰٪) بود. این امر نشان دهنده دقت بالای مطالعه حاضر بود و میزان پایبندی در مطالعه حاضر که با شمارش کپسول‌های باقی مانده در انتهای هر ماه ارزیابی می‌شد، بسیار بالا بود. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان میزان بالاتر زنان شرکت کننده در مطالعه نسبت به مردان اشاره کرد، به طوری که ۶۲٪ از افراد تکمیل کننده مداخله را زنان تشکیل می‌دادند. بنابراین تعمیم نتایج مطالعه به مردان دشوار می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد از دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد می-باشد. بدینوسیله نویسندگان از پشتیبانی مالی و اجرایی این دانشگاه، تحمل بیماران و تمامی عزیزانی که به نحوی در انجام این پروژه مشارکت داشته یا ما را یاری کرده‌اند، صمیمانه سپاسگزاری می‌نماید.

References

1. Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaeili H, Parizadeh SM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education,marital status and occupation. Singapore Med J. 2008;49(7):571-6.
2. WHO Media centre. Diabetes [Online]. 2012; Available from:URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en
3. Delavari AR, Mahdavi Hazaveh AR, Norozinejad A, Yarahmadi SH. Country programme of prevention and control of diabetes. 2nd ed. Tehran, Iran: Seda Publication; 2004.P.2-13 [In Persian].
4. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implication of obesity with specific focus on cardiovascular disease. Circulation. 2004;110(18): 2952–2967.
5. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. Diabetes Care. 2000;23(9):1272-7.
6. Gavard JA, Ustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adult with diabetes. An epidemiological evaluation. Diabetes Care. 1993;16(8):1167-87.
7. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001;345(11):790-7.
8. Mirmiran P, Azadbakht L, Azizi F. Dietary behaviour of Tehranian adolescents does not accord with their nutritional knowledge. Public Health Nutr. 2007;10(9):897-901.
9. Ylonen K, Saloranta C, Kronberg-Kippila C, Groop L, Aro A, Virtanen SM. Associations of dietary fiber with glucose metabolism in nondiabetic relatives of subjects with type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. Diabetes Care. 2003;26(7):1979-85.
10. Cruz AF, Calle-Pascual AL. Diabetes Nutrition and Complications Trial: Trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. Diabetes Care. 2004;27(4): 984-7.
11. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. J Am Diet Assoc. 2004;104(4):615-35.
12. Sharifirad G, Entezari MH, Kamran A, Azadbakht L. The effectiveness of nutritional education on the knowledge of diabetic patients using the health belief model. J Res Med Sci. 2009;14(1):1-6.
13. Van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. Diabetes Care. 2006;29(10):2238-43.
14. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. Diabetologia. 2001;44(7):805-17.

15. Wu G, Morris SMJr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem J. 1998;336(4):1–17.
16. Visek WJ. Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. J Nutr. 1986;116(7):36–46.
17. Kohli R, Meininger CJ, Haynes TE, Yan W, Self JT, Wu G. Dietary l-Arginine Supplementation Enhances Endothelial Nitric Oxide Synthesis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. J Nutr. 2004;134(3):600-608.
18. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, Hu J, Shi W, Spencer TE, et al. Dietary l-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. J Nutr. 2005;135(4):714–721.
19. Jobgen WS. PhD dissertation. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in diet-induced obese rats. J Nutr Biochem. 2007;17(4):571–588.
20. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291(5):906–912.
21. Martina V, Masha A, Gigliardi VR, Brocato L, Manzato E, Berchio A, et al. Long-Term N-Acetylcysteine and L-Arginine Administration Reduces Endothelial Activation and Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2008;31(5):940–944.
22. Lucotti P, Monti L, Setola E, La Canna G, Castiglioni A, Rossodivita A, et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. Metabolism Clinical and Experimental. 2009;58(17):1270–1276.
23. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care. 1998;21(4):518-24.
24. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998;21(9):1414-31.
25. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and prediabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. Diabetes Care. 2009;32(2):287-94.
26. Pietro L, Emanuela S, Lucilla D. Monti, Elena G, Sabrina C, Emilia P. Sandoli A, et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291(5):906–912.
27. Evans RW, Fernstrom JD, Thompson J, Morris SM Jr, Kuller LH. Biochemical responses of healthy subjects during dietary supplementation with L-arginine. Journal of Nutritional Biochemistry. 2004;15(9):534–539
28. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, et al. Insulin Resistance, Hyperlipidemia, and Hypertension in Mice Lacking Endothelial Nitric Oxide Synthase Circulation. 2001;104(3):342-345
29. Steiner G, Haynes FJ, Yoshino G, Vranic M. Hyperinsulinemia and in vivovery-low-density lipoprotein-triglyceride kinetics. Am J Physiol. 1984; 246(21):187–192.
30. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet. 963;1(7):785–789.
31. Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, Saffitz JE, Medeiros DM, Kelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator-1promotes cardiac mitochondrial biogenesis. J Clin Investig. 2000;106(7):847-856.
32. Oberkofler H, Linnemayr V, Weitgasser R, Klein K, Xie M, Iglseder B, et al. Complex haplotypes of the PGC-1_ gene are associated with carbohydrate metabolism and type 2 diabetes. Diabetes. 2004;53(7):1385–1393.
33. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J. PGC-1-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. Nat Genet. 2003;34(2):267–273.
34. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. Proc Natl Acad Sci. 2003;100(4):8466–8471.
35. Hardie DG, Pan DA. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. Biochem. Soc. Trans. 2002;30(2):1064–1070.
36. Tomas E, Kelly M, Xiang XQ, Tsao TS, Keller C, Keller P, et al. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. Proc Nutr Soc. 2004;63(1):381–385.
37. Garcia-Villafranca J, Guillen A, Castro J. Involvement of nitric oxide/cyclic GMP signaling pathway in the regulation of fatty acid metabolism in rat hepatocytes. Biochem. Pharmacol. 2003;65(5):807–812.
38. Sengenes C, Bouloumie A, Hauner H, Berlan M, Busses R, Lafontan M, et al. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. J Biol Chem. 2003;278(3):48617–48626.
39. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. Science.

2003;299(3):896–899.
40. Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH, Bauer PM, Wu G, del Soldato P. Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(4):4202–4208.
41. Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator ofsecond messenger gases. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1997;37(8):517–554.
42. Morita T, Perrella MA, Lee ME, Kourembanas S. Smooth muscle cell-derived carbon monoxide is a regulator of cGMP. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92(8):1475–1479.
43. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, Hu J, Shi W, Spencer TE, et al. Dietary l-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. J Nutr. 2005;135(4):714–721.

Original Article

The Effect of L-Arginin Supplementation on lipid profiles in patients with diabetes type 2

Asadi S[1], Mozaffari Khosravi H[1*], Rahimi M[2], Naghizadeh M.M[3]

1- Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd ,Iran.
2- Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz ,Iran.
3- Fasa University of Medical Sciences and Health Services, Fasa, Iran.

Received: 11 Dec 2013 Accepted: 08 Mar 2014

Abstract

Background & Objective: The prominent growth in the statistics of the patients with Diabetes Mellitus (DM) and the danger of its complication states a necessity to focus on finding new ways to control it. The present study then was performed to survey the effect of L-Arginin supplementation on the metabolism of sugar and lipid profiles in patients with diabetes type 2.

Materials & Methods*:* In a randomized double-blind clinical trial, 75 patients with diabetes type 2 were divided into three groupsrandomly: 1. 3 gr L-Arginin per day, 2. 6 gr L-Arginin per day and 3. The placebo group. Height, weight, waist, High Density Lipoprotein (HDL), Triglycerides (TG), Low Density ipoprotein (LDL), and the total cholesterol were measured before and after three months of intervention.

Results: no significant change was made in any of the lipid parameters in the intervention group. However, the two means of cholesterol and LDL decreased from169.12±34.83 mg/dl to 142.08±32.13mg/dl(P-Value<0.001) and from 96.80±35.46mg/dl to 86.64±32.65(P-Value=0.001), respectively though The changes in TG and HDL were not significant.

Conclusion: Daily consumption of six gram L-Arginin during three months improves the lipid profiles in patients with Diabetes type2. Nevertheless, the dosage of three gram in a day of this supplement has no effect on the blood lipids status.

Keywords: **Garlic, lead, kidney, rat**.

* **Corresponding author**: **Mozaffari Khosravi Hasan**. Associate Professor, Department of Nutrition, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Email: mozaffari.kh@gmail.com.