

بررسی اثر مکمل یاری ال-آرژنین بر نمایه‌های گلیسمی خون در افراد مبتلا به پیش دیابت

مریم میرفتاحی^۱، گیتی ستوده^{۱*}، احمد ساعدی صومعه‌علیا^۱، محمدرضا مهاجری تهرانی^۲، سیدعلی کشاورز^۳، مصطفی حسینی^۳، سروش سیفی‌راد^۲

چکیده

مقدمه: مکمل یاری ال - آرژنین در کنترل نمایه‌های گلیسمی در بیماران دیابتی می تواند مفید باشد، ولی در افراد مبتلا به پیش دیابت هنوز مطالعه ای صورت نگرفته است. بنابراین هدف مطالعه حاضر تعیین اثر مکمل یاری ال-آرژنین بر مقاومت و حساسیت به انسولین، عملکرد سلول های بتا و سطوح گلوکز افراد مبتلا به پیش دیابت می باشد.

روش‌ها: نوع مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور بود. افراد مورد بررسی در این مطالعه ۴۲ فرد مبتلا به پیش دیابت با نمایه توده بدن ۲۵ تا ۲۹/۹ کیلوگرم بر متر مربع بودند. افراد با استفاده از روش تصادفی سازی طبقه ای بر اساس بلوک های سن و جنس، به دو گروه تقسیم شدند. گروه دریافت کننده مکمل آرژنین روزانه ۳ گرم قرص ال-آرژنین و گروه دریافت کننده دارونما معادل آن قرص دارونما به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. در ابتدا و انتهای دوره از هر دو گروه به صورت ناشتا و دو ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز، نمونه گیری خون انجام شد و قند خون ناشتا و دوساعته، انسولین، پروانسولین و هموگلوبین گلیکوزیله ناشتا اندازه گیری شد. مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول مدل هوموستاز (HOMA-IR) و حساسیت به انسولین نیز با استفاده از فرمول QUICKI محاسبه شد. عملکرد سلول های بتا از طریق محاسبه نسبت غلظت پروانسولین به انسولین به دست آمد. برای مقایسه میانگین های دو گروه در مورد متغیرهای کمی و کیفی به ترتیب از t مستقل و آزمون کای مربع استفاده شد و جهت کنترل اثر فاکتورهای مخدوش کننده از آنالیز کوواریانس استفاده شد.

یافته‌ها: در انتهای مطالعه گروه دریافت کننده آرژنین در مقایسه با گروه دارونما میزان قند خون ناشتا ($P=0/03$) و مقاومت به انسولین پایین تر ($P=0/04$) و در میزان حساسیت به انسولین ($P=0/03$)، پرو انسولین ($P=0/03$) و عملکرد سلول های بتا ($P=0/009$) بالاتری داشتند. اما در میزان قند خون دو ساعته، انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله قبل و بعد از مداخله اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: مصرف روزانه مکمل ال-آرژنین می تواند برخی از نمایه های گلیسمی را در افراد مبتلا به پیش دیابت به طور معنی داری بهبود بخشد.

واژگان کلیدی: ال-آرژنین، پیش دیابت، حساسیت به انسولین، گلوکز، مقاومت به انسولین

^۱ - گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ - مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ - گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی: بلوار کشاورز، خیابان قدس، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، طبقه چهارم، دپارتمان تغذیه و بیوشیمی، تلفن ۸۸۹۵۱۳۹۵-۲۱، پست الکترونیک: gsoatodeh@sina.tums.ac

مقدمه

دیابت ملیتوس به واسطه از دست دهی حساسیت به انسولین، نقص هموستاز گلوکز، تغییر متابولیسم لیپید و خطر بالای آترواسکلروز، بیماری کرونر قلب، بیماری کلیوی و آسیب اعصاب و نایبایی شناخته شده است [۱]. پیش دیابت از انواع اختلال قند خون است که وجه مشخصه آن حالت بین وضعیت طبیعی و دیابت است که نقص گلوکز ناشتا (IFG)^۱ و عدم تحمل به گلوکز (IGT)^۲ را شامل می شود و عامل خطر مهمی برای پیشرفت دیابت نوع ۲، بیماری عروق کوچک و عروق بزرگ محسوب می شود [۲،۳]. افراد مبتلا به IGT در مقایسه با سایر افراد در آینده ۲۰ برابر شانس بیشتری برای پیشرفت دیابت دارند. ۲۰ تا ۵۰٪ افراد با IGT در طول ۱۰ سال به دیابت مبتلا می شوند. خطر پیشرفت دیابت به دنبال IGT از ۱/۵ تا ۷٪ در یک سال متغیر است. از سوی دیگر IGT به عنوان عامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی شناخته شده است. مستقل از عوامل خطر قلبی عروقی معمول، بیماران مبتلا به IGT افزایش خطر ۴۰٪ مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی را تجربه می کنند [۳]. مشخص شده است که سطوح اسیدهای آمینه خون در بیماران دیابتی دچار اختلال است. یکی از این اسیدهای آمینه ال-آرژنین است. ال-آرژنین مدتی است که به عنوان یکی از پیش سازهای مهم NO (اکسید نیتریک) در بیماران دیابتی اهمیت پیدا کرده است. اسیدهای آمینه متعدد به ویژه آرژنین، گلوتامین، لوسین و فنیل آلانین مستقیماً ترشح انسولین را از سلول های بتا پانکراس تحریک می کنند، در حالیکه نقش سایر اسیدهای آمینه در این رابطه کمتر است. به علاوه آرژنین با بهبود حساسیت به انسولین نیز مرتبط است [۱]. خلاصه مطالعات انسانی و کشت سلول های انسانی و حیوانی خواص مفید مکمل ال-آرژنین شامل بهبود عملکرد ایمنی، تولید مثل، قلب و عروق، ریوی، کبدی، کلیوی، گوارشی، افزایش توده بدون چربی بدن، کاهش فشار خون، بهبودی زخم ها، افزایش حساسیت به انسولین، خواص ضد التهاب، ضد آترواسکلروز و ضد

سرطان را نشان می دهند. همچنین آرژنین یا سیترونین می توانند به عنوان درمان های جدید و موثر برای چاقی، دیابت و سندروم متابولیک مطرح گردند [۵،۴،۱]. افزایش تولید NO (اکسید نیتریک) که به عنوان گشاد کننده عروق و آنتی اکسیدان شناخته شده است [۷،۶]، کاهش التهاب از طریق کاهش تولید ICAM1^۳ محلول [۸] و اینترلوکین [۱۰،۹]، افزایش تولید و حساسیت به انسولین، کاهش فشار خون و سطوح هموسیستین سرم [۶]، افزایش توده بدون چربی و آدیپونکتین کاهش توده چربی، اندوتلین و کاهش نسبت لپتین به آدیپونکتین [۹]، از جمله سازوکارهای عمل پیشنهاد شده برای اثر آرژنین است. نشان داده شده است که مکمل یاری ال - آرژنین در افراد مبتلا به دیابت می تواند مفید باشد، ولی در مورد افراد مبتلا به پیش دیابت هنوز مطالعه ای در این زمینه صورت نگرفته است. بنابراین مطالعه حاضر به بررسی اثر مکمل یاری ال-آرژنین بر مقاومت و حساسیت به انسولین، عملکرد سلول های بتا و سطوح گلوکز در افراد مبتلا به پیش دیابت پرداخته است. ارائه پیشنهادات بر اساس یافته های بررسی جهت پیشگیری از ابتلا به دیابت در افراد مبتلا به پیش دیابت هدف کاربردی این مطالعه می باشد.

روش ها

این مطالعه که به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است، از نوع مداخله ای و کارآزمایی بالینی است که به صورت دوسوکور و تصادفی روی افراد مبتلا به پیش دیابت در سال ۱۳۸۹-۱۳۸۸ در گروه تغذیه و بیوشیمی دانشکده بهداشت و پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم بیمارستان شریعتی انجام شد. افراد مورد مطالعه از بین مراجعه کنندگان جهت طرح غربالگری دیابت در درمانگاه بیمارستان شریعتی انتخاب شدند. در این مطالعه از طریق نمونه گیری آماری ۴۲ فرد مبتلا به پیش دیابت (۲۴ مرد و ۱۸ زن) که از هیچ نوع دارویی برای کنترل قند خون استفاده نمی کردند، انتخاب شدند. از این تعداد، ۳۸ نفر مطالعه را کامل کردند. به این ترتیب تعداد ۴ نفر از این افراد، ۱ نفر به علت گزارش سوزش سر

1- impaired fasting glucose
2- impaired glucose tolerance

3- Inter-Cellular Adhesion Molecule 1

تغییر ندهند. پیروی افراد از طریق تماس تلفنی به صورت هفتگی پیگیری می شد.

در ابتدای مطالعه اطلاعات فردی در پرسشنامه داده های عمومی ثبت شد و دریافت غذایی افراد توسط پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته یک روزه در ابتدا و سه روزه در انتهای مطالعه ثبت و توسط نرم افزار Nutritionist نسخه ۴ (N4) تجزیه و تحلیل شد. پرسشنامه فعالیت بدنی نیز در ابتدا و انتهای مطالعه ثبت شد. این پرسشنامه در مطالعات قبلی در اروپا تهیه و اعتبار سنجی شده و روایی و پایایی این پرسشنامه در ایران نیز توسط مطالعه کلیشادی و همکاران، به تأیید رسیده است [۱۱]. این پرسشنامه به نحوی تهیه شده که در عین ساده بودن، بر اساس شدت فعالیت بدنی (Metabolic Equivalents: MET) به ۹ ردیف تقسیم شده و ردیف های آن از بالا به پایین از بی تحرکی ($MET=0.9$) تا فعالیت های شدید ($MET>6$) را نشان می دهد. شدت فعالیت ها (MET) از بالا به پایین به ترتیب ۰/۹، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ و بیش تر از ۶ است. حاصل ضرب این عدد در مدت زمان انجام آن، شدت فعالیت انجام شده در واحد زمان ($MET.time$) را نشان می دهد. ساعات صرف شده برای هر کدام از فعالیت های بدنی در مقدار MET آن فعالیت ضرب شده و اعداد به دست آمده (که به صورت $MET.H$ و بر حسب ساعت می باشند) با هم جمع می شوند تا مقدار $MET.h/day$ محاسبه شود [۱۱]. همچنین در ابتدای مطالعه قد افراد با استفاده از متر نواری با دقت ۰/۵ سانتیمتر در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش درحالی که کتف ها در شرایط عادی قرار داشتند، اندازه گیری شد [۱۲]. وزن بیماران در ابتدای مطالعه و پایان هفته هشتم با حداقل لباس و بدون کفش با دقت ۱۰۰ گرم، BMI ، درصد توده چربی و بدون چربی بدن نیز با دستگاه BC-418 Segmental Body Composition Analyzer (شرکت تانیتا، آمریکا) اندازه گیری و محاسبه شد. نمونه خون وریدی در ابتدای مطالعه و هفته هشتم، هر بار به میزان ۷ سی سی در حالت ناشتایی ۱۲ ساعته و ۳ سی سی ۲ ساعت پس از صرف ۷۵ گرم گلوکز با کمک اسکالپ وین در حالت نشسته روی صندلی از افراد گرفته شد. برای جداسازی سرم، سانتریفوژ نمونه ها

دل و ناراحتی گوارشی (از گروه مداخله)، ۱ نفر به علت مصرف داروهای گیاهی (از گروه مداخله) و ۲ نفر به علت مصرف نکردن مکمل ها (از گروه دریافت کننده دارونما) از مطالعه کنار گذاشته شدند. در ابتدای مطالعه، هدف و روش اجرای مطالعه به بیماران توضیح داده شد و برگه رضایت نامه کتبی از افراد گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از دارا بودن قند خون ناشتای بین ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی گرم بر دسی لیتر، نمایه توده بدن $29.9 - 25$ کیلوگرم بر متر مربع و دارا بودن سن ۲۰ تا ۵۵ سال. معیارهای عدم ورود به مطالعه عبارت بودند از سابقه آنژین صدری، سکته قلبی یا سکته مغزی در طی سالهای اخیر، بیماری های کلیوی یا کبدی جدی، بیماری های التهابی مزمن و تیروئیدی در طی یکسال اخیر، مصرف داروهای پایین آورنده تری گلیسرید یا کلسترول، آسپرین، بتابلوکرها، مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ($ACEIs$) و مهارکننده کانال کلسیم، استروژن یا پروژسترون، مصرف هرگونه مکمل غذایی از جمله ال-آرژنین در طی ۲ ماه قبل از شروع مطالعه، مصرف هر نوع دخانیات حداقل ۲ بار در هفته، مصرف الکل حداقل ۲ بار در هفته، برخی ضایعات مانند ضایعات هرپتیک، حاملگی یا شیردهی یا یائسگی و مصرف داروهای پایین آورنده قند خون. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از به وجود آمدن هر یک از معیارهای عدم ورود به مطالعه و افرادی که بیش از ۱۰ درصد از قرص های خود را مصرف نکرده باشند (بیشتر از ۱۷ قرص).

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور و کنترل شده با دارونما به مدت ۸ هفته انجام شد. بیماران به صورت تصادفی و بلوک بندی بر اساس سن، جنس در یکی از دو گروه دریافت کننده مکمل ال - آرژنین (روزانه ۳ قرص یک گرمی) و دارونما (روزانه ۳ قرص یک گرمی) مالنودکسترین قرار گرفتند. مکمل ال - آرژنین مورد استفاده در این مطالعه ال - آرژنین خالص بود. همه مکمل های ال - آرژنین و دارونما از شرکت کارن (ایران، تهران) تهیه شدند. در ابتدای مطالعه بسته قرص های ال - آرژنین و دارونما به افراد داده شد و از آن ها خواسته شد شیوه زندگی، برنامه غذایی و فعالیت فیزیکی خود را در طول اجرای طرح

test در مورد متغیرهای کیفی از آزمون کای مربع استفاده شد و جهت از بین بردن اثر عوامل مخدوش کننده نیز در این مطالعه از آنالیز کوواریانس استفاده شد.

یافته‌ها

اطلاعات مربوط به جنس و سطح تحصیلات در جدول شماره ۱ و سن، قد، وزن و BMI در جدول ۲ نشان داده شده است. بین دو گروه مورد بررسی تفاوت آماری معنی داری در مشخصات عمومی وجود نداشت. آنالیز داده‌های دریافت غذایی و فعالیت فیزیکی که در جدول شماره ۳ نشان داده شده است، تفاوت معنی داری را در ابتدا و انتهای مطالعه در بین گروه‌ها نشان نداد. اطلاعات مربوط به نمایه‌های گلیسمی در جدول ۴ نشان داده شده است. در این مطالعه، مکمل یاری روزانه با ۳ گرم قرص ال - آرژنین به مدت ۸ هفته میزان قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین را به طور معنی دار کاهش (به ترتیب $P=0/03$ ، $P=0/04$) و میزان حساسیت به انسولین، پرو انسولین و عملکرد سلول‌های بتا را به طور معنی دار افزایش (به ترتیب $P=0/03$ ، $P=0/03$ ، $P=0/09$) داد. اما در میزان قند خون دو ساعته، انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله قبل و بعد از مداخله اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد.

با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد و تا زمان انجام آزمایش‌ها دردمای ۸۰- درجه ذخیره شد. سطح گلوکز با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی براساس روش گلوکز اکسیداز (کیت گلوکز، شرکت پارس آزمون، تهران، ایران)، سنجیده شد. غلظت انسولین سرم با استفاده از کیت الایزا (شرکت مونوبایند، کالیفرنیا، آمریکا) و پروانسولین سرم با استفاده از کیت الایزا (شرکت آی بی ال، هامبورگ، آلمان) اندازه گیری شد. درصد هموگلوبین گلیکوزیله در نمونه خون کامل و با استفاده از روش کروماتوگرافی تعویض یونی (کیت هموگلوبین گلیکوزیله، شرکت D85، انگلیس) اندازه گیری شد.

مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول مدل هوموستاز (HOMA-IR) به صورت زیر محاسبه شد [۱۳].
 $HOMA-IR = (\mu U/mL) \times \text{انسولین غلظت} / 22/5$
 حساسیت به انسولین نیز با استفاده از فرمول QUICKI محاسبه شد [۱۴].

(لگاریتم غلظت انسولین + لگاریتم غلظت گلوکز) / 1 = QUICKI
 عملکرد سلول‌های بتا از طریق محاسبه نسبت غلظت پروانسولین به انسولین به دست آمد [۱۵].

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ استفاده شد. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگوروف - اسمیرنوف ارزیابی شد. برای مقایسه میانگین‌های دو گروه در مورد متغیرهای کمی از آزمون t

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی جنس و میزان تحصیلات در گروه دریافت کننده ال-آرژنین (n=۱۹) و در گروه دریافت کننده دارونما (n=۱۹) در شروع مطالعه

p-value ^{۱,۲}	فراوانی مطلق (نسبی)		گروه‌ها	متغیرها
	گروه مداخله (درصد) تعداد	گروه دارونما (درصد) تعداد		
۱ ^۱	۱۱ (۵۷/۹)	۱۱ (۵۷/۹)	مرد	جنس
	۸ (۴۲/۱)	۸ (۴۲/۱)	زن	
۰/۰۵۴ ^۲	۱ (۵/۳)	۵ (۲۶/۳)	سیکل	میزان تحصیلات
	۳ (۱۵/۸)	۵ (۲۶/۳)	بالتر از سیکل و کمتر از دیپلم	
	۱۲ (۶۳/۲)	۴ (۲۱/۱)	دیپلم	
	۳ (۱۵/۸)	۵ (۲۶/۳)	تحصیلات دانشگاهی	

^۱P-value با آزمون کای مربع بدست آمد.

^۲P-value با آزمون فیشر بدست آمد.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار سن، قد، وزن و BMI در گروه دریافت کننده ال-آرژنین (n=۱۹) و در گروه دریافت کننده دارونما (n=۱۹) در شروع مطالعه

p-value ^۱	گروه دارونما		متغیرها
	انحراف معیار ± میانگین	گروه مداخله	
۰/۹۳	۴۴/۱۶ ± ۸/۲۷	۴۴/۴۲ ± ۹/۰۳	سن (سال)
۰/۷۶	۱۶۵/۱۶ ± ۷/۷۳	۱۶۶/۰۵ ± ۱۰/۲۶	قد (سانتی متر)
۰/۲۷	۷۵/۶۹ ± ۸/۳۲	۷۹/۱۲ ± ۱۰/۷۳	وزن (کیلوگرم)
۰/۰۵۴	۲۷/۷۰ ± ۱/۴۰	۲۸/۵۸ ± ۱/۳۱	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)

^۱P-value با آزمون من ویتنی بدست آمد.

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار دریافت های غذایی و فعالیت فیزیکی افراد مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه

p-value	فاصله اطمینان ۹۵٪ (ابتدا-انتها)	گروه		متغیرها
		ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	
۰/۵	(-۳۹۰/۴، ۴۸۶/۳)	۲۳۴۱/۱۵ ± ۳۸۶/۹	۲۲۹۳ ± ۹۴۱/۲	انرژی دریافتی (کیلو کالری /روز)
		۲۱۹۸/۶ ± ۴۹۹/۲	۲۰۳۳ ± ۶۶۵/۶	
۰/۳۸	(۹/۴۹، -۲/۴۶)	۴۶/۸۵ ± ۵/۴	۵۲/۸۴ ± ۶/۲۵	کربوهیدرات (درصد)
		۴۹/۳ ± ۴/۷	۵۶/۸۷ ± ۸/۰۶	
۰/۶۲	(-۷۶/۸۷، ۲۰/۹۶)	۲۷۳/۵۵ ± ۴۵/۷	۳۰۱/۵۱ ± ۱۱۰/۳	کربوهیدرات (گرم)
		۲۷۹/۰۱ ± ۶۸/۷	۲۸۶/۸۷ ± ۸۹/۱۸	
۰/۹۴	(-۱/۰۱، ۳/۰۴)	۱۳/۱۷ ± ۲/۱۰	۱۲/۱۵ ± ۳/۷۳	پروتئین (درصد)
		۱۳/۳۶ ± ۱/۵	۱۴ ± ۳/۵۹	
۰/۵	(-۲/۲۲، ۴۴/۰۷)	۷۶/۶۷ ± ۱۲/۸	۶۶/۸۵ ± ۲۲/۹	پروتئین (گرم)
		۷۴/۴ ± ۱۷/۵۵	۷۳ ± ۲۹/۶	
۰/۳۷	(۱/۴۸، ۹/۷۱)	۳۹/۸ ± ۵/۹۵	۳۴/۲۱ ± ۷/۰۲	چربی (درصد)
		۳۷/۱ ± ۴/۴۸	۲۹/۲۶ ± ۶/۹	
۰/۱۸	(-۱۶/۱، ۴۲/۱)	۱۰۷/۸ ± ۳۲/۰۶	۹۴/۸۴ ± ۵۴/۵	چربی (گرم)
		۹۰/۵ ± ۲۶/۸	۶۸/۷۰ ± ۳۱/۱	
۰/۳۴	(-۲۱/۰۵، ۱۵۹/۶۷)	۲۸۱/۵ ± ۱۱۰/۱	۲۱۲/۲۸ ± ۱۶۵/۱	کلسترول (میلی گرم)
		۲۵۰/۱ ± ۸۵/۵	۲۲۵/۴ ± ۱۵۷/۱	
۰/۳۳	(-۶/۵۱، ۰/۷۸)	۱۷/۰۴ ± ۲/۹	۱۹/۹۱ ± ۹/۳۵	فیبر غذایی (گرم)
		۱۷/۸ ± ۳/۵	۱۹/۰۹ ± ۹/۶۳	
۰/۵۲	(-۴، ۱۱/۱۸)	۲۸/۶ ± ۱۱/۶	۲۵/۰۵ ± ۱۵/۱	اسیدهای چرب اشباع (گرم)
		۲۶/۲ ± ۱۱/۴	۲۶/۱۳ ± ۲۳/۷	
۰/۱۱	(-۶/۴۰، ۱۸/۱۱)	۴۴/۷ ± ۱۳/۴	۳۸/۹۰ ± ۲۵/۶	اسیدهای چرب تک اشباع نشده (گرم)
		۳۶/۵ ± ۱۰/۹	۲۹/۳۵ ± ۱۴/۹	
۰/۱۲	(-۷/۶۹، ۱۴/۴۹)	۲۸/۳ ± ۱۱/۵	۲۴/۹ ± ۱۸/۸۱	اسیدهای چرب چند اشباع نشده (گرم)
		۲۲/۴ ± ۹/۰۳	۱۵/۱۰ ± ۷/۲۷	
۰/۳۵	(۶۰۳/۳۴، -۶۶/۱۰)	۵۸۷/۷ ± ۲۵۴/۲	۹۲۲/۴۹ ± ۵۹۱/۸	آرژنین دریافتی (میلی گرم)
		۶۵۴/۸ ± ۳۱۸/۷	۶۳۵/۲ ± ۳۸۳/۸	
۰/۱۱	(-۱/۳۶، -۰/۰۱)	۳۶/۵۷ ± ۳/۵۹	۳۷/۲۶ ± ۳/۳۵	فعالیت فیزیکی (MET.TIME)
		۳۶/۲۹ ± ۳/۲۱	۳۶/۲۴ ± ۳/۸۲	

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار نمایه‌های گلیسمی افراد مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه

p-value	گروه دریافت کننده دارونما			گروه دریافت کننده ال-آرژنین			شاخص
	فاصله اطمینان ۹۵٪ (ابتدا-انتها)	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	فاصله اطمینان ۹۵٪ (ابتدا-انتها)	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	
۰/۰۳	(-۸/۸۴، -۲/۷۳)	۱۰۵/۸۴±۷/۷۰	۱۱۱/۶۳±۸/۵۶	(-۱۳/۶، -۶/۲۳)	۱۰۰/۳۷±۹/۳۰*	۱۱۰/۳۲±۸/۶۲	قند خون ناشتا (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۶۴	(-۲۴/۳، ۷/۲۳)	۱۲۶/۹۵±۴۷/۸۲	۱۳۵/۵۳±۵۴/۴۳	(-۲۱/۴، -۴/۴۳)	۱۲۶/۰±۵۵/۲۷	۱۳۸/۹۵±۵۷/۸۹	قند خون دو ساعته (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۰۶	(-۱/۳۶، ۲/۸۹)	۱۵/۰۴±۱۱/۲۳	۱۴/۲۷±۱۰/۰۷	(-۲/۷۰، -۰/۲۴)	۸/۹۰±۲/۸۱	۱۰/۳۸±۳/۴۸	انسولین (میکرونیوت/میلی لیتر)
۰/۰۳	(-۲/۸۲، -۰/۷۱)	۲/۶۲±۲/۳۹	۴/۳۹±۳/۳۶	(-۰/۴۳، ۱/۲۴)	۲/۶۲±۲/۲۶ ^α	۲/۲۲±۱/۲۲	پروانسولین (پیکومول/لیتر)
۰/۰۷	(-۰/۱۳، ۰/۱۳)	۵/۳۶±۰/۵۲	۵/۳۶±۰/۶۴	(-۰/۳۲، ۰/۰۳)	۵/۲۴±۰/۸۶	۵/۴۲±۰/۷۶	هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)
۰/۰۳	(-۰/۰۰۸، ۰/۰۰۹)	۰/۳۲±۰/۰۳	۰/۳۲±۰/۰۳	(-۰/۰۰۴، ۰/۰۰۲)	۰/۳۴±۰/۰۲ ^β	۰/۳۳±۰/۰۲	حساسیت به انسولین (QUICKI)
۰/۰۴	(-۰/۶۱، ۰/۶۸)	۳/۹۵±۳/۰۲	۳/۹۲±۲/۷۹	(-۰/۹۶، -۰/۲۸)	۲/۲۲±۰/۷۷ [×]	۲/۸۴±۰/۹۷	مقاومت به انسولین (HOMA-IR)
۰/۰۰۹	(-۰/۶۴، ۱/۲۴)	۰/۲۰±۰/۱۵	۰/۳۴±۰/۲۴	(-۰/۰۲، ۰/۱۹)	۰/۳۰±۰/۲۴ [£]	۰/۲۲±۰/۱۰	عملکرد سلولهای بتا

*P-value با آزمون آزمون آنالیز کوواریانس بدست آمد.

بحث

در این مطالعه اثر مکمل یاری ال-آرژنین بر نمایه‌های گلیسمی بررسی شد. افراد گروه دریافت کننده مکمل آرژنین روزانه ۳ گرم قرص ال - آرژنین به مدت ۸ هفته و افراد گروه دریافت کننده دارونما روزانه ۳ گرم قرص مالتودکستروزین به عنوان دارونما مصرف کردند. در این مطالعه مصرف ال - آرژنین در مقایسه با دارونما میزان قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین را به طور معنی داری کاهش و میزان حساسیت به انسولین، پرو انسولین و عملکرد سلولهای بتا را به طور معنی داری افزایش داد اما بر میزان قند خون دو ساعته، انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله تاثیری نداشت. تا کنون مطالعه‌ای در این زمینه بر روی افراد مبتلا به پیش‌دیابت انجام نشده است، اما مطالعات صورت گرفته روی بیماران مبتلا به دیابت نشان دادند که درمان طولانی مدت آرژنین باعث کاهش معنی دار در قند خون ناشتا می‌شود [۹]. در مطالعه ما نیز در گروه مداخله میانگین قند خون ناشتا به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود، لیکن میانگین انسولین گروه مداخله با گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد، که البته مطالعاتی از قبیل مطالعه Huynh [۸] با مطالعه حاضر از این نظر یعنی عدم تغییر معنی دار از نظر سطح انسولین سرم بعد از مکمل یاری با آرژنین هم سو بودند. از طرفی در برخی از مطالعات از قبیل مطالعه Gannon، افزایش غلظت انسولین مشاهده شد [۱۷]. در گروه مداخله افزایش معنی دار حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به انسولین

[۱۶-۱۸]. بنابراین، می‌توان گفت استفاده از مکمل ال-آرژنین در افراد سالم اثر زیان آوری بر نمایه‌های بیوشیمیایی ندارد. نتایج این بررسی‌ها با مطالعه ما همخوانی دارد. با این حال، این یافته‌ها را نمی‌توان به افراد مبتلا به پیش‌دیابت تعمیم داد. همانطور که ذکر شد مطالعه مشابه در افراد مبتلا به پیش‌دیابت یافت نشد لیکن نتایج مطالعات بر روی افراد دیابتی با این نتایج همخوانی دارد. Lucotti و همکاران در مطالعه‌ای بر روی افراد دیابتی نشان دادند که درمان طولانی مدت مکمل آرژنین باعث کاهش معنی‌دار در قند خون ناشتا می‌شود [۹]. در مطالعه ما نیز در گروه مداخله میانگین قند خون ناشتا به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود، لیکن میانگین انسولین گروه مداخله با گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد، که البته مطالعاتی از قبیل مطالعه Huynh [۸] با مطالعه حاضر از این نظر یعنی عدم تغییر معنی دار از نظر سطح انسولین سرم بعد از مکمل یاری با آرژنین هم سو بودند. از طرفی در برخی از مطالعات از قبیل مطالعه Gannon، افزایش غلظت انسولین مشاهده شد [۱۷]. در گروه مداخله افزایش معنی دار حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به انسولین

نیز مشاهده شد، که نتایج برخی مطالعات هم سو با یافته مطالعه حاضر بودند [۷،۹]. در طولانی مدت به نظر می رسد که عمده فعالیت آرژنین بر افزایش حساسیت به انسولین تمرکز داشته باشد [۷] و نه افزایش سنتز آن. می توان این طور فرض کرد که با افزایش حساسیت به انسولین و بهبود وضعیت گلیسمیک بیماران در پاسخ، سطوح انسولین اندوژن حتی کاهش یابد. البته همانطور که ذکر شد برخی مطالعات از افزایش انسولین به دنبال مصرف آرژنین حمایت می کنند [۱۷]، که به نظر می رسد این افزایش بیشتر به دنبال دوزهای حاد تجویز آرژنین و با اثر مستقیم NO روی دهد. با توجه به نتایج مطالعه ما و سایر مطالعات به نظر می رسد در دراز مدت تغییرات عمده بیشتر متوجه کاهش مقاومت به انسولین است.

همان طور که قبلا ذکر شد، کاهش میانگین مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به انسولین توجیه کننده کاهش در قند خون ناشتا مشاهده شده است. Muniappan و همکاران در مطالعه‌ای بر روی سلول‌های کبدی کشت داده شده و تغییر یافته گزارش کردند که تحریک توسط آرژنین و تولید NO به دنبال آن می‌تواند باعث تحریک ترشح انسولین گردد [۱۹]. Natarajan و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که مکمل یاری توسط اسیدهای آمینه می‌تواند باعث بهبود وضعیت گلیسمیک بیماران دیابتی شود [۲۰]. Mohamadin و همکاران این طور مطرح کرده‌اند که پیش سازهای NO می‌توانند از طریق افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی، سطح قند خون و HbA_{1c} را در موش های مبتلا به دیابت بهبود بخشند [۲۱]. Siani و همکاران کاهش قند خون ناشتا، کاهش فشار خون، افزایش HDL و کاهش کلسترول تام و تری گلیسرید را به دنبال مصرف آرژنین گزارش کرده‌اند [۱۶]. به طور کلی دریافت حاد آرژنین با افزایش ترشح انسولین همراه بوده است اما به نظر می رسد دریافت مزمن اثر عمده تری روی کبد و مقاومت به انسولین دارد. نتایج مطالعات Wascher و Huynh با مطالعه ما همخوانی دارد. چنانکه در مطالعه ما تغییر معنی داری در سطوح انسولین مشاهده نشد، ولی کاهش میانگین مقاومت به انسولین و در نتیجه کاهش قند خون در گروه مداخله مشاهده گردید [۷،۸]. مطالعه

مشابه‌ای در مورد برای اندازه گیری سطوح پروانسولین یافت نگردید. همانطور که قبلا ذکر شد اگرچه میانگین درصد هموگلوبین گلیکوزیله در گروه مداخله در انتهای مطالعه به طور معنی داری کاهش پیدا کرد، بعد از کنترل مقدار اولیه درصد هموگلوبین گلیکوزیله در شروع مطالعه، میانگین درصد هموگلوبین گلیکوزیله گروه مداخله با گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد. می دانیم که سطوح HbA_{1c} بیانگر میانگین سطوح قندخون در یک تا دو ماه گذشته است [۲۲] و با توجه با سایر نمایه‌های گلیسمیک اندازه‌گیری شده انتظار تغییر در سطوح آن را داشتیم که بر خلاف انتظار تغییری مشاهده نشد. شاید افزایش طول مدت زمان مطالعه می‌توانست منجر به کاهش معنی دار در سطوح HbA_{1c} شود. از طرفی باید توجه داشت که بیماران مورد مطالعه، افراد مبتلا به پیش دیابت بودند و نه دیابتی و لذا قند خون ایشان در محدوده طبیعی و حد بالای طبیعی بوده است و انتظار می‌رود تغییرات در بیماران مبتلا به دیابت شدیدتر باشد. چنانکه نتایج سایر مطالعات بر روی بیماران دیابتی نشان دهنده کاهش سطوح HbA_{1c} بر اثر مصرف مکمل آرژنین می‌باشد [۹].

افراد مبتلا به پیش دیابت تحت درمان دارویی با داروهای کاهنده قند خون نبودند، بنابراین مصرف دارو به عنوان یک عامل مخدوش گر در این بررسی وجود نداشت و این امر بر ارزش مطالعه افزوده است. در مجموع، مصرف روزانه مکمل ال - آرژنین درحد دو ماه سبب بهبود وضعیت قند و عملکرد انسولین در افراد مبتلا به پیش دیابت می‌شود. در این مطالعه به دلیل وجود برخی محدودیت‌ها امکان اندازه‌گیری و انجام برخی از آزمایشات میسر نبود. زیرا برخی از آزمایشات دارای هزینه فراوانی بودند که از عهده این مطالعه خارج بود. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات مشابه دیگر، اندازه‌گیری این متغیرها انجام پذیرد. این متغیرها می‌توانند شامل اندازه گیری NO، سیتروکین و پپتید C باشند.

سپاسگزاری

پژوهش حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات غدد پژوهشکده علوم

صمیمانه مشارکت و همکاری داشتند تشکر می‌نمایند.

غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان مقاله از کلیه افرادی که در این مطالعه

مأخذ

- Menge BA, Schrader H, Ritter PR, Ellrichmann M, Uhl W, Schmidt WE, et al. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul Pept* 160 (1-3): p. 75-80.
- Unwin, N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19(9): p. 708-23.
- Iravparvar M, Habibi Moeeni AS, Azizi F, Ebadi A. Clinical and Laboratory Features of Patients with Impaired Glucose Tolerance (IGT) in Adults of District of Eastern Tehran. *Int J Endocrinol Metab* 2007; 3: p. 116-122.
- Phillips LS, Weintraub WS, Ziemer DC, Kolm P, Foster JK, Vaccarino V, et al. All pre-diabetes is not the same: metabolic and vascular risks of impaired fasting glucose at 100 versus 110 mg/dl: the Screening for Impaired Glucose Tolerance study 1 (SIGT 1). *Diabetes Care* 2006; 29(6): p. 1405-7.
- Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids* 2009; 37(1): p. 153-68.
- Cassone Faldetta M, Laurenti O, Desideri G, Bravi MC, De Luca O, Marinucci MC, et al. L-arginine infusion decreases plasma total homocysteine concentrations through increased nitric oxide production and decreased oxidative status in Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(8): p. 1120-7.
- Wascher TC, Graier WF, Dittrich P, Hussain M A, Bahadori B, Wallner S, et al. Effects of low-dose L-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(8): p. 690-5.
- Huynh NT, Tayek JA. Oral arginine reduces systemic blood pressure in type 2 diabetes: its potential role in nitric oxide generation. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(5): p. 422-7.
- 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.
- West MB, Ramana KV, Kaiserova K, Srivastava SK, Bhatnagar A. L-Arginine prevents metabolic effects of high glucose in diabetic mice. *FEBS Lett* 2008; 582(17): p. 2609-14.
- Kelishadi R, Rabiee K, Khosravi A, Famouri F, Sadeghi M, roohafza H, et al. et al., Assessment of physical activity in adolescents of Isfahan. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2001; 3: p. 55-65.
- Expert WHO Committee on Physical Status. The use and interpretation of anthropometry. Report of WHO expert committee. Geneva: WHO; 1995.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- Vanhala P, Vanhala M, Kumpusalo E, Keinanen-Kiukaanniemi S. The quantitative insulin sensitivity check index QUICKI predicts the onset of type 2 diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects: a 5-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5834-7.
- Shim WS, Kim SK, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, et al. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 615-22.
- Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P, et al. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *American journal of hypertension* 2000; 13(5 Pt 1): 547-51.
- Gannon MC, Nuttall JA, Nuttall FQ. Oral arginine does not stimulate an increase in insulin concentration but delays glucose disposal. *The American journal of clinical nutrition* 2002; 76(5):1016-22.
- Apostol AT, Tayek JA. A decrease in glucose production is associated with an increase in plasma citrulline response to oral arginine in normal volunteers. *Metabolism: clinical and experimental* 2003; 52(11):1512-6.
- Muniappan L, Ozcan S. Induction of insulin secretion in engineered liver cells by nitric oxide. *BMC Physiol* 2007; 7: p. 11.
- Natarajan Sulochana K, Lakshmi S, Punitham R, Arokiasamy T, Sukumar B, Ramakrishnan S. Effect of oral supplementation of free amino acids in type 2 diabetic patients-- a pilot clinical trial. *Med Sci Monit* 2002; 8(3): p. CR131-7.
- Mohamadin AM, Hammad LN, El-Bab MF, Gawad HS. Can nitric oxide-generating compounds improve the oxidative stress response in experimentally diabetic rats? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(7): p. 586-93.
- Casparie AF, Miedema K. HbA1c in comparison with other parameters as index of diabetic control. *Neth J Med* 1978; 21(2): p. 73-6.