

## **Effect of L-Arginine supplementation on antioxidant enzyme activity, total antioxidant capacity and body composition in patients with pre-diabetes**

Siavash Fazelian<sup>1</sup>, Ahmad Saedi Some Olia<sup>\*1</sup>, Mryam Mirfatahi<sup>2</sup>, Mostafa Hoseini<sup>3</sup>,  
Haleh Sadrzsdeh Yganeh<sup>4</sup>, Javad Heshmati<sup>1</sup>, Nazli Namazi<sup>5</sup>

1- Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition Science and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Faculty of Food and Nutrition, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Biostatistics, Faculty of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Community Nutrition, Faculty of Nutrition Science and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Student Research Committee Center, Faculty of Nutrition, Tabriz University Of Medical Science, Tabriz, Iran

Received: 16.Jul.2013, Accepted: 6.Nov.2013

### **Abstract**

**Background:** Considering that pre-diabetes is one of disorders that increases developing of diabetes, this study was performed to investigate the effect of L-Arginine supplementation on antioxidant enzyme activity, total antioxidant capacity, and body composition in patients with pre-diabetes.

**Materials and Methods:** A double-blinded randomized clinical trial was performed on 46 pre-diabetic patients. Patients in intervention (n=23) and placebo groups received 3g/day L-arginine and placebo (three 1gr L-arginine capsules), respectively for 8 weeks. Anthropometric, body composition, and dietary intake assessments, and also biochemical tests were done at baseline and end of study. Total Antioxidant Capacity (TAC), glutathione peroxidase enzyme and superoxide dismutase activity were measured. Paired t-test, independent t-test and ANOVA were used to analyze quantitative variables.

**Results:** Thirty eight patients (19 subjects in each group) completed the study. After adjusting confounding factors, no significant difference in body composition, anthropometric indices and dietary intake was observed at the end of study ( $p < 0.05$  in all factors), but a significant difference in TAC level was observed in the intervention group at the end of study ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Supplementation with 3gr/day L- arginine for 8 weeks led to raised serum TAC level without changes in body composition in pre-diabetic patients.

**Key words:** Antioxidants, L-Arginine, Prediabetes

\*Corresponding author:

Address: Department of Nutrition and Biochemistry, Faculty of Health, Tehran University Of Medical Science, Keshavarz Blv, poorsina St, Tehran, Iran

Email: A\_saedi@sina.tums.ac.ir

## اثر مکمل یاری ال-آرژنین بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و ترکیب بدن در افراد مبتلا به پیش‌دیابت

سیاوش فاضلیان<sup>1\*</sup>، احمد ساعدی صومعه‌علیا<sup>2</sup>، مریم میرفتاحی<sup>3</sup>، مصطفی حسینی<sup>4</sup>، هاله صدرزاده یگانه<sup>2</sup>، جواد حشمتی<sup>1</sup>، نازلی نمازی<sup>5</sup>

1. کارشناس ارشد علوم تغذیه، گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
  2. استادیار علوم تغذیه، گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
  3. دانشجوی دکتری علوم تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
  4. استاد گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
  5. دانشجوی دکتری علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- تاریخ دریافت: 92/4/25 تاریخ پذیرش: 92/8/15

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به این که پیش‌دیابت یکی از اختلالات افزایش دهنده خطر ابتلا به دیابت می‌باشد، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل یاری ال-آرژنین در بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و ترکیب بدن در افراد مبتلا به پیش‌دیابت انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بر روی 46 فرد مبتلا به پیش‌دیابت انجام گرفت. بیماران در گروه مداخله (23 نفر) و گروه دارونما (23 نفر) به ترتیب 3 گرم در روز ال-آرژنین و دارونما (3 کپسول 1 گرمی) را به مدت 8 هفته دریافت کردند. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی، ترکیب بدن، دریافت غذایی و آزمایشات بیوشیمیایی در ابتدا و انتهای مطالعه انجام شد. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC)، فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز سرم نیز اندازه‌گیری گردید. آزمون‌های تی زوجی، تی مستقل و تحلیل کوواریانس برای داده‌های کمی مورد استفاده قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** 38 بیمار (19 نفر در هر یک از دو گروه) مطالعه را به پایان رساندند. پس از تعدیل عوامل مخدوش‌گر، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر ترکیب بدن، شاخص‌های تن‌سنجی و دریافت غذایی در انتهای مطالعه مشاهده نشد (تمامی موارد  $p < 0/05$ ). اما افزایش معنی‌داری در میزان سطح TAC سرم در انتهای مطالعه در گروه مداخله مشاهده گردید ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** مکمل یاری با 3 گرم ال-آرژنین در روز به مدت 8 هفته بدون تغییر در ترکیب بدن سبب افزایش سطح TAC سرم در بیماران مبتلا به پیش‌دیابت شد.

**واژگان کلیدی:** ال-آرژنین، آنتی‌اکسیدان، پیش‌دیابت

\***نویسنده مسئول:** تهران، خیابان کشاورز، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، طبقه چهارم گروه تغذیه و بیوشیمی

Email: A\_saedi@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

پیش دیابت یکی از اختلالات قند خون می باشد که در آن دامنه قند خون بین حالت طبیعی و دیابت قرار دارد (125-100 میلی گرم بر دسی لیتر). در بیماران مبتلا به پیش دیابت، نقص در گلوکز خون ناشتا (IFG) و عدم تحمل به گلوکز (IGT) مشاهده می شود. افراد مبتلا به پیش دیابت، 20 برابر بیشتر از افراد سالم در معرض خطر دیابت قرار دارند (1). بر اساس آمار فدراسیون بین المللی دیابت شیوع دیابت در جهان در سال 2012، 221 میلیون نفر بوده است و پیش بینی می شود که در سال 2025 به 300 میلیون نفر افزایش یابد (2). نتایج مطالعات متعدد حاکی از نقش بارز IGT در افزایش خطر ابتلا به بیماری های مزمن از جمله اختلالات لیپیدی، بیماری های قلبی-عروقی و مرگ و میر ناشی از آنها است، لذا پیش گیری و درمان پیش دیابت حایز اهمیت می باشد (3). از جمله مواد موثر در پیش گیری از بسیاری از بیماری های مزمن، ترکیبات با خاصیت آنتی اکسیدانی هستند (4).

آنتی اکسیدان ماده ای است که در غلظت های کم، اکسیداسیون ماده اکسید شونده را به صورت قابل ملاحظه ای با واسطه یا بدون واسطه، به تاخیر انداخته یا مهار می کند. از جمله آنتی اکسیدان ها می توان به گلوتاتیون، آرژنین، ویتامین های A، C، E و پلی فنول ها اشاره کرد. آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و گلوتاتیون ردوکتاز نیز در از بین بردن رادیکال های آزاد مشارکت دارند (5).

مطالعات پیشین حاکی از پیشرفت دیابت و عوارض ناشی از آن در نتیجه افزایش استرس اکسیداتیو هستند. در دیابت نوع 2، استرس اکسیداتیو موجب کاهش سطوح آنزیم های آنتی اکسیدانی، افزایش اکسیداسیون پروتئین ها، پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش سطوح نیتریک اکساید (NO) پلازما می گردد (6، 7). از جمله

ترکیبات آنتی اکسیدانی می توان به آرژنین اشاره کرد (8)، (9).

آرژنین یک اسید آمینه ضروری مشروط است که در چرخه اوره، سنتز پروتئین و سنتز کراتین نقش کلیدی ایفا کرده و به عنوان یک سوپسترا در سنتز نیتریک اکساید (NO) عمل می کند (10). مطالعات متعددی نشان داده اند که ال-آرژنین عامل محافظت کننده ای در برابر آسیب گونه های اکسیژن فعال (ROS) است. این امر ممکن است به علت تداخل شیمیایی ال-آرژنین با آنیون سوپر اکسید ( $O_2^-$ ) باشد (11، 12). در مطالعات پیشین نشان داده شده است که مکمل یاری ال-آرژنین به میزان قابل توجهی استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد (13-15). ال-آرژنین موجب کنترل استرس اکسیداتیو در کبد، کاهش سطوح گلوکز و کلسترول سرم در دیابت می شود که به احتمال زیاد به طور مستقیم یا غیر مستقیم (در ارتباط با ظرفیت آنتی اکسیدانی وابسته به NO) عمل می کند، به گونه ای که با افزایش غلظت گلوتاتیون (GSH)، سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و افزایش فعالیت کاتالاز موجب بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی در افراد دیابتی می گردد (10). با توجه به افزایش شیوع دیابت، هزینه بالای درمان دیابت و عوارض ناشی از آن و افزایش خطر ابتلا به دیابت در افراد مبتلا به پیش دیابت، در این مطالعه به بررسی اثرات مکمل یاری ال-آرژنین بر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی و ترکیب بدن در افراد مبتلا به پیش دیابت پرداخته شد.

## مواد و روش ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، افراد مبتلا به پیش دیابت مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد درون ریز بیمارستان شریعتی شهر تهران در سال 1390-1389 مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: افراد در هر دو

با دقت 0/1 درصد اندازه گیری گردید. دریافت غذایی بیماران توسط تکمیل 3 عدد پرسش نامه یاد آمد خوراکی 24 ساعته (دو روز کاری و یک روز تعطیل) ارزیابی شد. پس از 12-14 ساعت ناشتا، آزمایشات بیوشیمیایی جهت اندازه گیری SOD, GPx و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) در ابتدا و انتهای مطالعه انجام شد. بعد از خون گیری، با اضافه کردن ماده ضد انعقاد سترات سدیم، نمونه ها به مدت 15 دقیقه با سرعت 3000 دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و پلاسما آنها جدا گردید. پلاسما تا زمان انجام آزمایشات در دمای 70- درجه سلسیوس نگهداری شدند. جهت اندازه گیری SOD و GPx از کیت های شرکت Ciman و برای اندازه گیری TAC از کیت شرکت Randox استفاده گردید. برای به حداقل رساندن خطا، اندازه گیری شاخص های بیوشیمیایی در یک روز معین انجام شد. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران (IRCT) به شماره ثبت IRCT20121106415N2 و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره ثبت 12292 ثبت گردیده است.

### آنالیز آماری

متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد گزارش شدند. بررسی توزیع نرمال متغیرهای کمی توسط آزمون کولموگروف-اسمیرنوف انجام شد. برای مقایسه بین دو گروه از آزمون تی تست استفاده شد. مقایسه داخل گروهی توسط آزمون دقیق فیشر و آزمون تی زوجی انجام شد. برای تعدیل عوامل مخدوش گر از آنالیز واریانس یک طرفه داده ها استفاده شد. جهت آنالیز دریافت غذایی، مواد غذایی مصرف شده به گرم تبدیل شد و از نرم افزار تغذیه Nutritionist IV جهت برآورد میزان دریافت غذایی استفاده گردید. آنالیز

جنس، محدوده سنی 20-50 سال، تشخیص تازه پیش دیابت در فرد، قند خون ناشتای بین 100 تا 125 یا قند خون دو ساعته بین 140 تا 199 میلی گرم بر دسی لیتر و نمایه توده بدنی (BMI) بین 25 تا 34/9 کیلوگرم بر متر مربع. افراد با سابقه بیماری های مزمن (بیماری قلبی و عروقی، کبدی، تیروئیدی، عفونت حاد و مزمن، سکته قلبی یا مغزی در 5 سال اخیر)، مصرف کنندگان داروهای هورمونی، قند و چربی خون، مکمل های گیاهی، مکمل های ویتامینی - مواد معدنی و زنان باردار و شیرده وارد مطالعه نشدند. پس از شناسایی بیماران، در خصوص مطالعه، توضیحاتی به بیماران ارائه شد. از میان افراد واجد شرایط، افرادی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند، رضایت نامه آگاهانه کتبی را تکمیل نمودند و بر اساس سن و جنس به صورت تصادفی (توسط جدول اعداد تصادفی) به دو گروه مداخله (23 نفر) و گروه شاهد (23 نفر) تقسیم شدند. بیماران در گروه مداخله و دارونما روزانه به ترتیب از 3 گرم ال- آرژنین و دارونما (مالتو دکسترین) به مدت 8 هفته استفاده کردند. جهت کاهش عوارض گوارشی احتمالی، بیماران 3 گرم مکمل را به صورت منقسم در 3 وعده (هر 8 ساعت یک بار، هر بار 1 کپسول 1 گرمی) مصرف کردند.

از بیماران خواسته شد تا در طول مطالعه نوع رژیم غذایی و سطح فعالیت بدنی خود را تغییر ندهند. اندازه گیری های تن سنجی (قد، وزن، BMI)، ترکیب بدن (درصد توده چربی، درصد توده بدون چربی) و دریافت غذایی در ابتدا و انتهای مطالعه انجام شد.

وزن افراد با حداقل لباس و بدون کفش توسط ترازوی سکا با دقت 0/1 کیلوگرم و قد بیماران بدون کفش توسط قد سنج سکا با دقت 0/1 سانتی متر اندازه گیری شد. BMI از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. توده چربی (FM) و توده بدون چربی (FFM) نیز با استفاده از دستگاه Body-Composition-Analyzer-BC-418\_1

داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه 17 انجام شد و  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در طول مطالعه 4 نفر در هر گروه از مطالعه خارج شدند و 19 نفر در هر گروه مداخله و دارونما مطالعه را به پایان رساندند. در گروه مداخله 2 نفر به دلیل عدم رضایت از نحوه خون‌گیری در مرحله اول و 2 نفر به دلیل عدم دسترسی به آنان در پایان مطالعه از ادامه مداخله خارج شدند. در گروه کنترل نیز 3 نفر به دلیل جدول 1. ویژگی‌های عمومی افراد شرکت کننده در وضعیت پایه

| p-value <sup>1,2</sup> | فراوانی مطلق (نسبی) |            | گروه‌ها                        | متغیرها          |
|------------------------|---------------------|------------|--------------------------------|------------------|
|                        | مداخله              | گروه کنترل |                                |                  |
| 0/9 <sup>1</sup>       | 11 (%57/9)          | 11 (%57/9) | مرد                            | جنس (تعداد/درصد) |
|                        | 8 (%42/1)           | 8 (%42/1)  | زن                             |                  |
| 0/93 <sup>2</sup>      | 44/16±8/27          | 44/42±9/03 |                                | سن (سال)         |
|                        | 1 (%5/3)            | 5 (%26/3)  | سیکل                           | میزان تحصیلات    |
| 0/054 <sup>3</sup>     | 3 (%15/8)           | 5 (%26/3)  | بالترا از سیکل و کمتر از دیپلم | (تعداد/درصد)     |
|                        | 12 (%63/2)          | 4 (%21/1)  | دیپلم                          |                  |
|                        | 3 (%15/8)           | 5 (%26/3)  | تحصیلات دانشگاهی               |                  |

1. آزمون کای مربع

2. آزمون تی تست مستقل

3. آزمون دقیق فیشر

معنی داری را نشان داد (هر دو  $p < 0/05$ ). در انتهای مطالعه در گروه مداخله میزان آرژنین از رژیم غذایی در مقایسه با ابتدای مطالعه به طور معنی داری کاهش یافت ( $p = 0/01$ ). مقایسه دو گروه حاکی از تفاوت معنی‌دار میان اسیدهای چرب تک اشباع نشده (MUFA) در انتهای مطالعه بود ( $p = 0/04$ ). پس از تعدیل عوامل مخدوش‌گر و در نظر گرفتن مقدار اولیه متغیرهای غذایی اندازه‌گیری شده، تفاوت معنی داری میان هیچ یک از متغیرهای غذایی مذکور بین دو گروه در انتهای مطالعه مشاهده نشد.

دریافت غذایی (مقدار و درصد درشت مغذی‌ها، فیبرکل، انواع اسیدهای چرب و آرژنین دریافتی) به تفکیک دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه در جدول 2 نشان داده شده است. در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی داری بین درصد چربی دریافتی ( $p = 0/04$ ) و اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه (PUFA) ( $p = 0/02$ ) بین دو گروه مشاهده شد. مقایسه داخل گروهی حاکی از کاهش سهم کربوهیدرات و افزایش سهم چربی از کل انرژی دریافتی در هر دو گروه مداخله و شاهد بود. در گروه دارونما میزان چربی کل و PUFA در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه افزایش

جدول 2. مقایسه دریافت غذایی در دو گروه مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مطالعه

| P-<br>value <sup>2</sup> | P- value <sup>1</sup> | میانگین (انحراف معیار) |               | متغیرها (شاخص های دریافت غذایی) |                                  |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|---------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                          |                       | انتهای مطالعه          | ابتدای مطالعه | گروه کنترل                      | گروه مداخله                      |
| 0/5                      | 0/26                  | 2198/6±499/2           | 665/6±2033    | گروه کنترل                      | انرژی (کالری)                    |
|                          | 0/82                  | 2341/15±386/9          | 2293±941/2    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/38                     | *0/001<               | 49/3±4/7               | 56/87±8/06    | گروه کنترل                      | کربوهیدرات (درصد)                |
|                          | *0/002                | 46/85±5/4              | 52/84±6/25    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/94                     | 0/43                  | 13/36±1/5              | 14±3/59       | گروه کنترل                      | پروتئین (درصد)                   |
|                          | 0/30                  | 13/17±2/10             | 12/15±3/73    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/37                     | *0/001<               | 37/1±4/48              | 29/26±6/9     | گروه کنترل                      | چربی (درصد)                      |
|                          | *0/01                 | 39/8±5/95              | 34/21±7/02    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/33                     | 0/55                  | 17/8±3/5               | 19/09±9/63    | گروه کنترل                      | فیبر رژیمی (گرم)                 |
|                          | 0/11                  | 17/04±2/9              | 19/91±9/35    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/52                     | 0/98                  | 26/2±11/4              | 26/13±23/7    | گروه کنترل                      | اسیدهای چرب اشباع (گرم)          |
|                          | 0/33                  | 28/6±11/6              | 25/05±15/1    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/11                     | *0/02                 | 36/5±10/9              | 29/35±14/9    | گروه کنترل                      | اسیدهای چرب تک اشباع نشده (گرم)  |
|                          | 0/32                  | 44/7±13/4              | 38/90±25/6    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/12                     | *0/001                | 22/4±9/03              | 15/10±7/27    | گروه کنترل                      | اسیدهای چرب چند اشباع نشده (گرم) |
|                          | 0/52                  | 28/3±11/5              | 24/9±18/81    | گروه مداخله                     |                                  |
| 0/35                     | 0/87                  | 654/8±318/7            | 635/2±383/8   | گروه کنترل                      | آرژنین دریافتی (میلی گرم)        |
|                          | *0/01                 | 587/7±254/2            | 149±591/8     | گروه مداخله                     |                                  |

1. آزمون تی تست مستقل

2. آزمون کواریانس

\* تفاوت معنی داری مشاهده شد.

گروه مداخله و دارونما، تغییرات در ترکیب بدن و BMI افراد مورد مطالعه معنی دار نبودند ( $p>0/05$ ) (جدول 2). پس از تعدیل عوامل مخدوش گر غذایی و در نظر گرفتن مقدار اولیه شاخص های تن سنجی و ترکیب بدن، تفاوت معنی داری بین دو گروه در انتهای مطالعه مشاهده نشد (جدول 3).

در ابتدای مطالعه میان میانگین وزن، قد و BMI، درصد چربی و بدون چربی بدن در دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد (در تمامی متغیرهای مذکور  $p>0/05$ ). مقایسه داخل گروهی حاکی از کاهش BMI و FM و افزایش FFM (هر سه  $p<0/01$ ) در گروه مداخله در انتهای مطالعه بود، اما در مقایسه دو

جدول 3. مقایسه میانگین وزن، BMI و ترکیب بدن در شروع و پایان مطالعه در دو گروه مورد بررسی

| P-value <sup>2</sup> | P-value <sup>1</sup> | متغیرها (شاخص های تن سنجی) |                        |
|----------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|
|                      |                      | انحراف معیار ± میانگین     | انحراف معیار ± میانگین |
| 0/44                 | 0/5                  | 78/86±11/48                | 79/12±10/73            |
|                      | 0/056                | 74/91±8/36                 | 75/69±8/32             |
| 0/41                 | 0/49                 | 28/48±1/56                 | 28/58±1/31             |
|                      | 0/054                | 27/40±1/49                 | 27/70±1/40             |
| 0/15                 | 0/30                 | 30/13±8/22                 | 30/66±8/39             |
|                      | *0/004               | 26/56±7/57                 | 27/99±7/42             |
| 0/16                 | 0/28                 | 69/89±8/24                 | 69/34±8/39             |
|                      | *0/004               | 73/44±7/57                 | 72/01±7/42             |

-1 P-value با آزمون تی زوج

-2 P-value با آزمون آنالیز کوواریانس

نظر دو متغیر مذکور مشاهده نگردید ( $p > 0/05$ ). در انتهای مطالعه TAC در هر دو گروه در مقایسه با ابتدای مطالعه افزایش نشان داد اما این افزایش تنها در گروه مداخله معنی دار بود. همین طور بین دو گروه از نظر میزان TAC در انتهای مطالعه تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $p < 0/001$ ) (جدول 4).

از نظر شاخص های بیوشیمیایی، در ابتدای مطالعه هیچ تفاوت معنی داری بین دو گروه مداخله و دارونما مشاهده نشد (جدول 4). پس از کنترل مقدار اولیه شاخص های بیوشیمیایی و عوامل مخدوش گر (دریافت غذایی و ترکیب بدن) علی رغم افزایش SOD و GPx در انتهای مطالعه در هر دو گروه، تفاوت معنی داری از

جدول 4. مقایسه میانگین فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز، گلوکوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت کل آنتی اکسیدانی در شروع و پایان مطالعه در دو گروه مورد بررسی

| P-value <sup>2</sup> | P-value <sup>1</sup> | متغیرها                |                        |
|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
|                      |                      | انحراف معیار ± میانگین | انحراف معیار ± میانگین |
| 0/057                | 0/15                 | 78/52±16/97            | 76/62±14/94            |
|                      | 0/055                | 85/57±18/44            | 77/14±12/37            |
| 0/089                | 0/10                 | 127/29±8/7             | 127/70±9/11            |
|                      | 0/077                | 127/61±9/82            | 126/96±10/11           |
| *0/006               | 0/71                 | 1/45±0/37              | 1/43±0/36              |
|                      | *0/001               | 1/55±0/37              | 1/3±0/18               |

1. P-value با آزمون تی زوج

2. P-value با آزمون آنالیز کوواریانس

\*تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده شد.

## بحث

مکمل یاری با ال-آرژنین به میزان 3 گرم در روز و به مدت 8 هفته، سبب افزایش TAC سرم بدون تغییر در سایر شاخص های بیوشیمیایی و ترکیب بدن در بیماران مبتلا به پیش دیابت شد. به نظر می رسد مطالعات محدودی در خصوص اثرات ال آرژنین بر بیماران مبتلا به پیش دیابت انجام شده است، بنابراین مقایسه و توجیه نتایج به دست آمده در این مطالعه بیشتر بر پایه اثرات مکمل یاری ال-آرژنین در سایر بیماری ها انجام شده است.

نتایج مطالعه حاضر همسو با مطالعه جبکا و همکاران بود. آنان نشان دادند که مکمل یاری 2 گرم در روز ال-آرژنین به مدت 28 روز سبب افزایش قابل توجهی در سطح TAC در بیماران مبتلا به آترواسکروز می شود (16). رن و همکاران در مطالعه ای بر روی موش های مبتلا به عفونت ویروسی نیز نشان دادند که ال-آرژنین سبب افزایش TAC می شود (14). در این مطالعه، علی رغم افزایش فعالیت SOD در گروه مداخله، اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. نتایج مطالعه حاضر از این نظر با مطالعه تریپاتی و همکاران همسو است. در آن مطالعه مکمل یاری روزانه 3 گرم ال-آرژنین به مدت 15 روز در بیماران ایسکمیک قلبی، سبب افزایش SOD شد که این افزایش از نظر آمای معنی دار نبود (12). در مطالعه هوانگ و همکاران نیز مکمل یاری ال-آرژنین (2 درصد از رژیم غذایی) بر استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش در رت ها سبب تغییر معنی داری در سطح SOD نشد (17). اما مطالعه حاضر با نتایج لوکتی و همکاران ناهمسو است. در آن مطالعه مصرف روزانه 8 گرم ال-آرژنین به مدت 21 روز به همراه رژیم غذایی کاهش وزن، سبب افزایش معنی داری در فعالیت SOD گردید (18). تفاوت در میزان دوز مصرفی و مصرف آرژنین توام با رژیم غذایی کاهش

وزن، ممکن است علت تفاوت در نتایج به دست آمده شده باشد. میسیری و همکارانش نیز گزارش کردند که تجویز ویدی 100 میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن ال-آرژنین قبل یا بعد از تجویز آلوکسان با افزایش سطح SOD همراه بوده و سبب بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی می شود (19). تفاوت در دوز تجویزی و شکل تجویز (خوراکی در مقایسه با ویدی) ممکن است سبب به دست آمدن نتایج متفاوت باشد.

در مطالعه حاضر، میانگین فعالیت GPx در بین دو گروه در پایان مطالعه تغییر معنی داری را نشان نداد. مطالعه حاضر از این نظر همسو با مطالعه هوانگ و همکاران است. از سوی دیگر این مطالعه حاکی از این است که تجمع چربی با استرس اکسیداتیو در ارتباط است (17). فوروکاوا و همکاران نشان دادند که تولید ROS در بافت چربی موش های چاق، با افزایش بیان NADPH اکسیداز و کاهش بیان آنزیم های آنتی اکسیدانی همراه است (20). سینایکو و همکاران گزارش کردند که میزان FM با استرس اکسیداتیو و بروز بیماری های مزمن ارتباط مستقیم دارد (21).

در مطالعه حاضر، در ابتدای مطالعه افراد از نظر وزن، BMI و ترکیب بدن تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند. در انتهای مطالعه پس از تعدیل عوامل مخدوش گر نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر متغیرهای مذکور مشاهده نشد. با توجه به این که در مطالعه ما، اثر ال-آرژنین بر شاخص های آنتی اکسیدانی با در نظر گرفتن شاخص های تن سنجی، ترکیب بدن، دریافت غذایی و فعالیت بدنی انجام شده است و تفاوت معنی داری از نظر ویژگی های عمومی (سن، جنس، تحصیلات) بین دو گروه مشاهده نشده، می توان گفت که تا حدی عوامل مخدوش گر کنترل شده و صرفاً اثرات ال-آرژنین بر وضعیت آنتی اکسیدانی مورد بررسی قرار گرفته اند.



این مقاله بر گرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد با عنوان "بررسی اثر مکمل یاری ال-آرژنین بر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی در افراد مبتلا به پیش دیابت" بوده و بودجه آن توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین گردید.

### منابع

1. Iranparvar Alamdari M, Habibi Moini A, Ebady A, Azizi F. Clinical and Laboratory Features of Patients with Impaired Glucose Tolerance (IGT) in Adults of District 13 of Eastern Tehran. *Int J Endocrinol Metab.* 2008;116-22.
2. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes care.* 2009;32(2):287-94. Epub 2008/11/20.
3. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(13):1310-7. Epub 2010/03/27.
4. Golbidi S, Ebadi SA, Laher I. Antioxidants in the treatment of diabetes. *Current diabetes reviews.* 2011;7(2):106-25. Epub 2011/02/08.
5. Neri S, Calvagno S, Mauceri B, Misseri M, Tsami A, Vecchio C, et al. Effects of antioxidants on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *European journal of nutrition.* 2010;49(7):409-16. Epub 2010/03/10.
6. Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. *Current diabetes reviews.* 2009;5(2):120-44. Epub 2009/05/16.
7. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications.

آرژنین پیش ساز بیولوژیکی نیتریک اکساید وابسته به اندوتلیوم است که اثرات فیزیولوژیکی مختلفی در سیستم قلبی عروقی دارد. کمبود NO وابسته به اندوتلیوم عروق به احتمال زیاد با کاهش سطوح پلاسمایی آرژنین اتفاق می افتد. شواهد نشان می دهند که مکمل آرژنین می تواند یک راه موثر برای بهبود عملکرد اندوتلیال در افراد مبتلا به دیابت باشد (22-23). در این مطالعه افراد شرکت کننده در دو گروه به صورت تصادفی انتخاب شده و مشاهده گردید که تشابه خوبی بین دو گروه وجود دارد. در این مطالعه سعی شد که حتی الامکان از سوگیری پرهیز شود. در انجام مطالعات بر اختلالات قند خون، مصرف دارو، یکی از عوامل مخدوش گر می باشد. اما در این مطالعه، به دلیل عدم استفاده افراد پیش دیابتی از داروهای کاهنده قند خون، این عامل خللی را در نتایج وارد نکرد. از جمله محدودیت های مطالعه حاضر می توان به حجم نمونه کم و عدم ارزیابی وضعیت استرس روانی افراد که ممکن است بر وضعیت آنتی اکسیدانی موثر باشد اشاره کرد. انجام مطالعه با حجم نمونه بیشتر، مدت مداخله طولانی تر و دوزهای مختلف ال-آرژنین در بیماران پیش دیابت در مطالعات آتی پیشنهاد می شود.

### نتیجه گیری

مکمل یاری 3 گرم در روز ال-آرژنین به مدت 8 هفته سبب افزایش TAC سرم بدون تغییر در سایر شاخص های بیوشیمیایی و ترکیب بدن در بیماران مبتلا به پیش دیابت شد. انجام مطالعات بیشتر در خصوص موثر بودن مکمل یاری ال آرژنین در بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی و پیشگیری از بروز دیابت نوع 2 مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

- circovirus type 2 infection. *Amino acids*. 2012;42(6):2089-94. Epub 2011/05/28.
15. 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. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;291(5):E906-12. Epub 2006/06/15.
16. Jabecka A, Ast J, Bogdaski P, Drozdowski M, Pawlak-Lemaska K, Cielewicz AR, et al. Oral L-arginine supplementation in patients with mild arterial hypertension and its effect on plasma level of asymmetric dimethylarginine, L-citruline, L-arginine and antioxidant status. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012;16(12):1665-74. Epub 2012/11/20.
17. Huang CC, Lin TJ, Lu YF, Chen CC, Huang CY, Lin WT. Protective effects of L-arginine supplementation against exhaustive exercise-induced oxidative stress in young rat tissues. *The Chinese journal of physiology*. 2009;52(5):306-15. Epub 2009/12/26.
18. 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(9):1270-6. Epub 2009/07/14.
19. El-Missiry MA, Othman AI, Amer MA. L-Arginine ameliorates oxidative stress in alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2004;24(2):93-7. Epub 2004/03/31.
- Circulation research*. 2010;107(9):1058-70. Epub 2010/10/30.
8. Jablecka A, Bogdanski P, Balcer N, Cieslewicz A, Skoluda A, Musialik K. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012;16(3):342-50. Epub 2012/04/26.
9. Kochar NI, Umathe SN. Beneficial effects of L-arginine against diabetes-induced oxidative stress in gastrointestinal tissues in rats. *Pharmacological reports : PR*. 2009;61(4):665-72. Epub 2009/10/10.
10. 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):153-68. Epub 2008/11/26.
11. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*. 2008;4(2):89-96. Epub 2008/06/01.
12. Tripathi P, Misra MK. Therapeutic role of L-arginine on free radical scavenging system in ischemic heart diseases. *Indian journal of biochemistry & biophysics*. 2009;46(6):498-502. Epub 2010/04/07.
13. Tsai HJ, Shang HF, Yeh CL, Yeh SL. Effects of arginine supplementation on antioxidant enzyme activity and macrophage response in burned mice. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2002;28(3):258-63. Epub 2002/05/09.
14. Ren W, Yin Y, Liu G, Yu X, Li Y, Yang G, et al. Effect of dietary arginine supplementation on reproductive performance of mice with porcine

22. Delwing D, Bavaresco CS, Wyse AT. Protective effect of nitric oxide synthase inhibition or antioxidants on brain oxidative damage caused by intracerebroventricular arginine administration. Brain research. 2008;1193:120-7. Epub 2008/01/15.
23. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2009;73(3):411-8. Epub 2009/02/06.
20. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. The Journal of clinical investigation. 2004;114(12):1752-61. Epub 2004/12/16.
21. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. Circulation. 2005;111(15):1985-91. Epub 2005/04/20.