مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۴، شهریور ۱۳۹۴، ۵۰۶-۴۹۳

اثر مکمل یاری L-آرژنین بر پروفایل لیپیدی، قندخون ناشتا و فشار خون در افراد سالم با رویکرد پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی

ناصح پهلوانی[۱]، امین صالحی ابرقویی[۲]، جهانگیر کریمیان[۳]، محمد حسین روحانی[۲]، محمدحسن انتظاری[۴]

دریافت مقاله: ۹۳/۶/۳ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۳/۱۰/۱۳ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۴/۳/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۴/۴/۷

چکیده

زمینه و هدف: L-آرژنین اسید آمینه‌ای نیمه ضروری است که می‌تواند بر بعضی از شاخص‌های خونی اثر بگذارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف مکمل L-آرژنین بر لیپیدهای پلاسما، قندخون ناشتا و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در مردان سالم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور می‌باشد. افراد مورد بررسی ۵۶ مرد ورزشکار با میانگین سنی ۴/۲۹± ۲۰/۸۵ سال بودند که در زمستان سال ۱۳۹۲ در باشگاههای ورزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انتخاب شدند. ورزشکاران مکمل L-آرژنین را با دوز ۲ گرم در روز به مدت ۴۵ روز در گروه مداخله و به همان میزان دارونما (مالتو دکسترین) را در گروه کنترل دریافت کردند. در ابتدا و انتهای مطالعه سطح سرمی چربی‌های خون، قند خون ناشتا و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک اندازه‌گیری شد و داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری t زوجی و t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در انتهای مطالعه پروفایل لیپیدی و قندخون ناشتا در گروه دریافت کننده مکمل L-آرژنین به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بهبود یافت ($p< ۰/۰۵$) اما تغییر معنی‌داری در میزان فشارخون سیستولیک و دیاستولیک مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد مصرف روزانه ۲ گرم مکمل L-آرژنین به مدت ۴۵ روز در افراد سالم می‌تواند سطوح چربی‌های خون و قند خون ناشتا را بهبود بخشد و می‌تواند به عنوان یک مکمل ارتقا دهنده سلامت در افراد سالم مصرف شود.

واژه‌های کلیدی: ال-آرژنین، افراد سالم، پروفایل لیپیدی، قندخون ناشتا، فشارخون

۱- مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار مدیریت و برنامه ریزی در تربیت بدنی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- (نویسنده مسئول) استادیار مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۷۵۲، دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۷۵۲، پست الکترونیکی: entezari@hlth.mui.ac.ir

مقدمه

فشار خون بالا در حال حاضر به عنوان یکی از مهمترین چالش‌های فراروی سلامت بشر و از مهمترین عوامل خطر بیماریهای قلبی عروقی است [۱]. پیش‌بینی می‌شود شیوع بیماریهای قلبی عروقی و فشار خون تا سال ۲۰۲۵ میلادی به حدود ۳۰٪ کل جمعیت جهان برسد. ایران دارای رتبه پنجم در جهان از لحاظ شیوع بیماریهای مرتبط با فشارخون بالا می‌باشد. تقریبا ۶/۶ میلیون ایرانی با میانگین سنی ۶۴-۲۵ سال مبتلا به فشار خون و حدود ۱۲ میلیون نفر در همان رنج سنی در معرض ابتلا به فشار خون و بیماریهای قلبی عروقی هستند [۳-۲]. یکی از مکانیسم‌های اصلی بروز بیماریهای قلبی عروقی اختلال در عملکرد آندوتلیوم عروق است، بنابراین اختلال عملکرد آن می‌تواند باعث افزایش نفوذپذیری آن در برابر اجزای پلاسما و به خصوص لیپو پروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL) و رسوب آن در فضای زیر آندوتلیال شود و می‌تواند به عنوان یکی از ابتدایی ترین وقایعی باشد که در روند ایجاد آترواسکلروز رخ می‌دهد [۵-۴]. با توجه به شیوع بالای فشار خون و بیمارهای قلبی عروقی و عوارض متعدد و هزینه‌های زیادی که بر جوامع تحمیل می‌کنند ارائه راهکارهای جدید برای پیشگیری و کنترل این بیماری‌ها و همچنین، یافتن درمان‌های مکمل و موثر با کفایت و کم عارضه از اهمیت قابل توجهی برخوردار است [۶].

L-آرژنین اسید آمینه‌ای نیمه ضروری است که توسط همه سلولها مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷]. این اسید آمینه به طور متوسط ۷-۵٪ از کل اسید آمینه‌های موجود در رژیم نرمال انسان را تشکیل می‌دهد. این اسیدآمینه در قسمت‌های ژژنوم و ایلئوم روده کوچک جذب و در موارد: سنتز پروتئین، ترمیم بافتی و ایمنی سلولی استفاده می‌شود [۸]. این اسیدآمینه نقش اساسی در سنتز پروتئین در سیتوپلاسم و هسته بر عهده دارد و در چرخه اوره شرکت دارد و همچنین، باعث تقویت عملکرد ایمنی و باعث آزاد سازی انسولین و هورمون رشد می‌شود [۹]. آرژنین تحت اثر آنزیم نیتریک اکسید سنتاز به نیتریک اکسید و سیترولین تبدیل می‌شود. ۳ ایزوفرم نیتریک اکسید سنتاز (NOS) وجود دارد و این ایزوفرم‌ها به اکسیژن، آرژنین و تتراهیدروبیوپترین (BH4) و NADPH (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات) برای سنتز نیتریک اکسید نیاز دارد [۱۰]. L-آرژنین به عنوان پیش ساز نیتریک اکسید باعث کاهش بافت چربی در موش‌های صحرایی (Zucker Diabetic Fatty) شد [۱۱]. اخیرا ترکیب غنی شده آرژنین (HeartBarÒ; Unither Pharma, Silver Spring, MD, USA) ارتباط معکوسی با نقص عملکرد آندوتلیال در بیماران هیپرکلسترولمی نشان داده است [۱۲]. همچنین، نشان داده شده است تجویز طولانی مدت L-آرژنین باعث کاهش عوارض در بیماران قلبی عروقی شده است [۱۳]. البته هنوز به طور کامل مشخص نیست که دوز پایین L-آرژنین دارای چنین اثرات مثبتی باشد، نیتریک اکسید دارای عملکرد مهمی در متابولیسم چربی است [۱۴]. سطوح فیزیولوژیک نیتریک اکسید (۲۵تا ۳۵ میکرو مول بر لیتر) باعث افزایش اکسیداسیون گلوکز و چربی می‌شود،

به علاوه باعث پیشگیری از سنتز گلوکز و تری‌گلیسیرید می‌شود [۱۵]. چندین اسید آمینه به ویژه: آرژینین، گلوتامین، لوسین و فنیل آلانین به طور مستقیم باعث تولید انسولین از سلولهای بتای پانکراس می‌شوند [۱۶]. سایر اعمال احتمالی مرتبط با L-آرژینین شامل: کاهش فشارخون و سطوح هموسیستئین، افزایش توده خالص بدن و آدیپونکتین و کاهش توده چربی و آندوتلین است [۱۷]. در مطالعه Sato و همکاران تزریق L-آرژینین باعث کاهش فشارخون در بیماران مبتلا به فشار خون اساسی شد اما در افراد با داشتن تاریخچه فشار خون خطرناک موثر نبود [۱۸]. در یک مطالعه که در افراد سالم انجام شد دادن مکمل L-آرژینین به مدت ۳ روز در یک هفته باعث بهبود متابولیسم گلوکز شد [۲۰-۱۹]. مطالعه Lucotti و همکاران نشان داد درمان طولانی مدت با L-آرژینین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ باعث کاهش معنی‌داری در قندخون ناشتا شد [۲۱]. به طور کلی تعدادی از مطالعات اثرات مثبت L-آرژینین را در کاهش فشار خون نشان داده‌اند [۲۲]. اما در بعضی دیگر از مطالعات L-آرژینین بر فشار خون اثر نداشته است [۲۴-۲۳]. در مطالعات گذشته دادن سطوح پایین L-آرژینین به مدت طولانی مورد بررسی قرار نگرفته است، بنابراین ما در این مطالعه به بررسی اثر مکمل L-آرژینین بر پروفایل چربی، فشارخون و قندخون ناشتا در مردان سالمی که به طور نیمه حرفه ای فعالیت بدنی داشته‌اند (۳ ساعت در هفته فعالیت متوسط) به عنوان راهی برای ارتقای سلامتی و با رویکرد پیشگیری از بیماریهای قلبی-عروقی و سایر بیماری‌های مزمن پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور می‌باشد که به مدت ۴۵ روز در دوگروه مداخله و کنترل انجام شد.۵۶ مرد سالم پس از اخذ رضایت نامه کتبی و با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در این مطالعه شرکت کردند. در این مطالعه مکمل L-آرژینین به میزان ۲ گرم در روز در مقایسه با دارونما (مالتو دکسترین) به همان مقدار به مدت ۴۵ روز به شرکت کنندگان داده شد. شرکت کنندگان توسط پخش آگهی و تبلیغ در باشگاههای ورزشی و خوابگاههای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شرکت در مطالعه دعوت شدند، در مجموع ۷۰ نفر برای شرکت در مطالعه در فاصله بین آبان ماه ۱۳۹۲ تا دی ماه ۱۳۹۲ برگزیده شدند. از میان افراد دعوت شده ورزشکارانی که معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند، بر اساس نوع طراحی مطالعه بعد از اخذ رضایت نامه کتبی و تخصیص تصادفی شرکت کنندگان ۵ دفعه جهت اخذ اطلاعات پایه و پیگیری آنها با شرکت کنندگان جلسه برگزار شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ و با لحاظ حداکثر خطای قابل قبول ۰/۸σ، برابر ۲۵ نفر در هر گروه (مجموعا ۵۰ نفر) به دست آمد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: تمایل به شرکت در مطالعه، جنس مذکر، عدم مصرف دخانیات و الکل در طی ۱ سال گذشته، داشتن تاریخچه ورزش مداوم حداقل ۲ بار در هفته (هر بار به مدت ۴۵ دقیقه)، عدم مصرف

مکملهای ورزشی و تغذیه‌ای در طی ۲ ماه گذشته، عدم ابتلا به بیماری حاد یا مزمن (مانند: اختلالات روانی، کم کاری تیروئید درمان نشده، بیماری‌های قلبی و کلیوی، هپاتیت، بیماری‌های عفونی و التهابی) و داشتن سن ۱۸ تا ۳۵ سال بودند.

عمل تصادفی سازی به اینگونه بود که مکمل L-آرژینین و دارونمای انتخاب شده برای آن توسط فردی که خارج از تیم تحقیقاتی بود به صورت تصادفی کد گذاری و افراد تیم تحقیقاتی یعنی محقق و تحلیل گر آماری و همچنین، شرکت کنندگان از نوع مکمل ارائه شده خبر نداشتند. پس از پایان طرح و هنگام ارائه گزارش نهایی نوع مداخلات تعیین شد سرانجام ۵۶ نفر شرایط ورود به مطالعه را داشتند و وارد مطالعه شدند اما ۴ نفر از آنها در طول مداخله ۲ نفر به دلیل درماتیت پوستی گذرا و ۱ نفر به دلیل مشکلات گوارشی و معدی در گروه L-آرژینین و ۱ نفر در گروه دارونما به خاطر مشکلات شخصی) از مطالعه کنار گذاشته شدند و سرانجام ۵۲ شرکت کننده مطالعه را به اتمام رساندند. مکمل‌های L-آرژینین خالص و دارونما (مالتو دکسترین) به شکل قرص‌های یک گرمی و در بسته‌های ۹۰ تایی بسته بندی شده از شرکت داروسازی کارن خریداری شدند (شرکت داروسازی کارن یزد، ایران). در ابتدا زمانی که بسته‌های ال آرژینین به شرکت کنندگان داده شد از آنها خواسته شد که در شیوه زندگی، فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی خود در طول مطالعه تغییر ایجاد نکنند.

نمونه خون بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی از شرکت کنندگان جمع‌آوری و برای جدا نمودن سرم در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با دور ۴۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ و سپس سرم به دست آمده در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و تا زمان آنالیز نمونه‌ها در یخچال نگهداری شد. سطوح قند خون ناشتا و پروفایل لیپیدی با استفاده از دستگاه (Auto Analyser Biosystems A25-Spain) اندازه‌گیری شد، فشار خون بعد از ۱۵ دقیقه استراحت و در حالت نشسته بر روی صندلی توسط دستگاه فشارسنج جیوه ای Sphygmomanometer Model: column-(USA) در ۳ نوبت اندازه گیری و میانگین به دست آمده به عنوان فشار خون در هر مرحله ثبت گردید. در ابتدای مطالعه اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان توسط پرسشنامه‌های عمومی ثبت و همچنین، ثبت ۳ روزه دریافت‌های غذایی از شرکت کنندگان اخذ و توسط نرم‌افزار Nutritionist4 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح فعالیت فیزیکی ۳ بار در طول مطالعه توسط پرسشنامه فعالیت فیزیکی (IPAQ) یا International Physical Activity Questionnaire روایی(توسط Booth و همکاران) و پایایی (توسط Tang K و همکاران) آن به انجام رسیده بود و همچنین، روایی و پایایی آن در ایران توسط Vasheghani و همکاران به انجام رسیده بود اندازه‌گیری شد [۲۷-۲۵]. وزن با ترازوی Seca و با حداقل لباس و بدون کفش با دقت نیم کیلوگرم و همچنین، قد درحالت ایستاده و بدون کفش در حالی که شانه‌ها در وضعیت نرمال قرار داشتند با دقت ۰/۵ سانتی متر و با متر نواری اندازه گیری شد. تمام داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSSنسخه ۱۹ آنالیز و به منظور محاسبه تغییرات درون

گروهی از آزمون t زوجی و جهت محاسبه تغییرات بین گروهی از آزمون t مستقل استفاده شد و سطح معنی‌داری آزمونها ۰/۰۵در نظر گرفته شد و همچنین، طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogrov-Smirnov ارزیابی شد.

نتایج

مشخصات عمومی گروه‌های مطالعه شامل: سن، نمایه توده بدنی، قد، وزن، سطح فعالیت فیزیکی، انرژی و پروتئین دریافتی به تفکیک دو گروه مداخله و کنترل در جدول ۱ نشان داده شده است. بین دوگروه مورد بررسی تفاوت آماری معنی‌داری در مشخصات عمومی و پایه وجود نداشت. اطلاعات مربوط به قندخون ناشتا، پروفایل لیپیدی و فشارخون و تغییرات درون گروهی و بین گروهی آنها در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱- مشخصات عمومی گروه های مطالعه (مداخله و کنترل)

	گروه مداخله (ال آرژینین) (n=۲۵)	گروه کنترل (دارونما) (n=۲۷)	مقدار p
سن (سال)	۲۱/۳۲±۴/۵۹	۲۰/۴۱±۴/۰۴	۰/۴۴۹
نمایه توده بدنی (کیلوگرم/مجذور قد)	۲۳/۳۴±۴/۰۲	۲۴/۰۱±۴/۵۳	۰/۵۷۴
قد (سانتی متر)	۱۷۵/۴۸±۶/۴۱	۱۷۶±۷/۰۶	۰/۷۸۳
وزن (کیلوگرم	۷۳/۸۲±۱۴/۰۲	۷۲/۹۱±۱۶/۳۲	۰/۸۳
(MET)minutes/week) فعالیت فیزیکی	۳۹۴۱/۴۴±۹۸۷/۷۱	۳۸۱۰/۰۹±۱۱۹۹/۶۹	۰/۶۷
انرژی (کیلو کالری)	۲۲۵۱/۴۶±۳۶۲/۰۱	۲۲۳۲/۶۵±۳۴۱/۴۸	۰/۸۴۸
پروتئین (گرم/روز)	۸۳/۰۴±۱۴/۱۳	۸۰/۶۶±۷/۵۲	۰/۴۴۷

محاسبه توسط آزمون independent-samples t test

در این بررسی سطوح قندخون ناشتا، تری-گلیسریدخون، کلسترول تام، LDL-c و HDL-c در گروه دریافت کننده مکمل L-آرژینین در مقایسه با گروه دارونما تفاوت معنی‌داری را از لحاظ آماری نشان داد (p<۰/۰۵). اما میزان فشاخون سیستولیک در قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان دادند. اما بعد از مداخله، فشار خون سیستولیک گروه مداخله و در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (p=۰/۸۱) (جدول ۲). همچنین، فشار خون دیاستولی قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله تفاوت معنی‌دار نشان داد (p=۰/۰۷) اما قبل و بعد از مداخله در گروه کنترل (p=۰/۳۲۷) و بعد از مداخله بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد (p=۰/۵۲۲).

جدول۲- قند خون ناشتا، پروفایل لیپیدی، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در ابتدا و روز ۴۵ بعد از مداخله در افراد ورزشکار دریافت کننده L-آرژینین یا دارونما

متغیر	گروه مداخله (n=۲۵)			مقدار p	گروه کنترل (n=۲۷)			مقدار p	مقدار p
	اولیه انحراف معیار±میانگین	بعد از مداخله انحراف معیار±میانگین	تغییرات		اولیه انحراف‌عیار±میانگین	بعد از مداخله انحراف معیار±میانگین	تغییرات		
قندخون ناشتا (میلیگرم/دسی لیتر)	۹۹/۲۸±۷/۷۸	۹۶/۹۲±۷/۸۶	-۲/۳۶ ± ۲/۰۴	<۰/۰۰۱	۹۹/۵۵±۵/۶۵	۹۹/۸۹±۵/۷۵	۰/۳۳ ± ۱/۳۹	۰/۲۲۳	۰/۰۰۱
تری گلیسرید (میلی گرم/دسی لیتر)	۷۴/۴۸±۱۵/۹۱	۷۱±۱۵/۶۷	-۲/۸۱ ± ۳/۰۱	<۰/۰۰۱	۷۴/۸۵±۱۴/۳۹	۷۴/۹۲±۱۴/۶۱	۰/۷ ± ۲/۱۱	۰/۸۵۷	<۰/۰۰۱
LDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۰۰/۰۸±۱۰/۴۶	۹۸/۸۱±۱۰/۹۱	-۱/۲۸ ± ۱/۶۵	۰/۰۱	۹۸/۵۵±۱۰/۵۳	۹۸/۶۳±۱۰/۷۸	۰/۰۷ ± ۱/۵۷	۰/۸۰۸	۰/۰۴
HDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۵۹/۳۱±۷/۹۳	۶۱/۰۶±۷/۱۶	-۱/۰۴ ± ۱/۴۶	<۰/۰۰۱	۶۰/۱۱±۷/۰۹	۶۰/۲۱±۶/۸۵	۰/۰۸ ± ۱/۱۴	۰/۷۰۲	۰/۰۱۵
کلسترول (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۵۶/۳۲±۱۷/۵۳	۱۵۳/۹۶±۱۷/۰۹	-۲/۳۶ ± ۲/۲۲	<۰/۰۰۱	۱۵۸/۹۲±۱۱/۸۸	۱۵۹/۰۳±۱۱/۷۴	۰/۱۱ ± ۱/۹۵	۰/۷۶۹	<۰/۰۰۱
فشارخون سیستولی (میلی مترجیوه)	۱۱۵/۴۱±۶/۱۱	۱۱۴/۰۱±۴/۷۴	-۱/۴۱ ± ۳/۰۷	۰/۰۳۲	۱۰۷/۲۲±۵/۴۳	۱۱۷/۲۲±۴/۶۶	۰ ± ۳/۱۱	۰/۰۰۱	۰/۸۱
فشارخون دیاستولی (میلی مترجیوه)	۷۴/۴±۶/۵۶	۷۳/۰۱±۴/۳۳	-۱/۴۱ ± ۳/۶۸	۰/۰۷	۷۵/۹۲±۴/۱۶	۷۵/۱۸±۴/۰۴	-۰/۷۴ ± ۳/۸۵	۰/۳۲۷	۰/۵۳۲

۱- ***محاسبه توسط آزمون paired-samples t test در گروه مداخله***

۲- ***محاسبه توسط آزمون paired- sample در گروه کنترل***

۳ – ***محاسبه تغییرات متغیرها بین دو گروه مداخله وکنترل با آزمون Independent-samples t test***

بحث

نتایج مطالعه نشان داد مصرف مکمل L-آرژینین باعث کاهش معنی‌داری در سطوح قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، LDL و کلسترول خون و همچنین، افزایش معنی‌داری در سطوح HDL نسبت به گروه کنترل شد (p value<۰/۰۵) اما بر میزان فشارخون سیستولی و دیاستولی تاثیر معنی‌داری نداشت (p value> ۰/۰۵). (جدول ۲). در مطالعه ای که روی افراد سالم انجام شده است مکمل L-آرژینین به مدت ۳ تا ۷ روز باعث بهبود متابولیسم گلوکز شد [۱۹،۲۸]. نتایج این بررسی‌ها با مطالعه ما هم خوانی دارد. در مطالعه Lucotti و همکاران مصرف مکمل ال-آژنین به مدت طولانی باعث کاهش قند خون ناشتا در افراد دیابتی شد، هرچند مطالعه ما بر روی افراد سالم انجام شد اما نتایج به دست آمده از این مطالعه هم راستا با مطالعه ماست [۲۱]. اینطور به نظر می‌رسد که L-آرژینین می‌تواند در طولانی مدت باعث افزایش حساسیت به انسولین و بهبود وضعیت گلیسمیک شود [۲۹] ، که به نظر می‌رسد این افزایش بیشتر به دنبال دوزهای حاد L-آرژینین و با اثر مستقیم نیتریک اکسید رخ دهد. Natarajan و همکاران در مطالعه ای نشان دادند مکمل یاری با اسیدهای آمینه باعث بهبود وضعیت گلیسمیک در بیماران دیابتی می‌شود [۳۰]. در یک بررسی Mohamadin و همکاران نشان دادند پیش سازهای نیتریک اکسید می‌توانند از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی، سطح قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله را در موش‌های مبتلا به دیابت بهبود بخشند [۳۱]. در مطالعه‌ای که توسط Boger انجام شد مکمل خوراکی L-آرژینین باعث بهبود عملکرد سیستم قلبی عروقی شد [۳۲]. چندین مطالعه که بر روی انسان‌ها و حیوانات انجام شدند نشان دادند مصرف مکمل L-آرژینین ممکن است یک درمان جدید برای اختلالات متابولیک تلقی شود و همچنین، باعث کاهش فشارخون و وزن بافت چربی و بهبود حساسیت به انسولین شود [۳۴-۳۲]. در مطالعه‌ای که توسط Martina و همکاران انجام شد مصرف مکمل L-آرژینین به میزان ۱/۲ گرم در روز در ترکیب با N- استیل سیستئین با دوز ۱/۲ گرم در روز به مدت ۶ ماه باعث بهبود عملکرد آندوتلیال شد [۳۵]. در مطالعه Nascimento و همکاران مصرف مکمل L-آرژینین در مردان دارای اضافه وزن به مدت ۷ روز باعث کاهش LDL و همچنین، افزایش HDL شد که موافق نتایج به دست آمده از مطالعه می‌باشد اما بر سطوح تری‌گلیسیرید و کلسترول تام اثر معنی‌داری را نشان نداد که نتایج مخالف به دست آمده با مطالعه ما احتمالاً به دلیل کوتاه بودن مدت زمان این مطالعه و همچنین، اضافه وزن داشتن شرکت کنندگان و میانگین سنی بالای آنان می‌باشد [۳۶]. ممکن است کاهش غلظت LDL پلاسما نتیجه مبادله استر کلسترول از بافت‌ها و لیپوپروتئین‌ها به HDL باشد [۳۷]. مکانیسم‌های فعال شده به وسیله مکمل L-آرژینین هنوز به طور کامل شناخته نشده است، در مطالعه‌ای McKnight و همکاران به این نتیجه رسیدند L-آرژینین می‌تواند بر روی مکانیسم‌های پیچیده‌ای در سطح سلولی و مولکولی اثر کند و همچنین، می‌تواند باعث تحریک تکامل میتوکندری و بافت چربی قهوه‌ای و همچنین، باعث تنظیم بیان ژن می‌شود [۳۳]. در مطالعه‌ای که توسط Faldetta و همکاران صورت گرفت مکمل L-آرژینین سطوح فشارخون

و هموسیستئین کل را در ۲۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ با فشارخون و لیپید نرمال و ۱۵ فرد سالم کاهش داد که نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه ما همخوانی ندارد که احتمالا به این دلیل است که L-آرژینین بصورت تزریق وریدی داده شده و همچنین مطالعه بر روی بیماران دیابتی انجام شده است [۱۷]. در واقع نیتریک اکسید تولید شده از آرژینین به عنوان یک فاکتور شل کننده آندوتلیوم مهم شناخته شده است که باعث فعال شدن گوانوزین سیکلاز می‌شود که باعث تبدیل گوانوزین تری فسفات به گوانوزین مونو فسفات حلقوی می‌شود که باعث شل شدن عضلات صاف می‌شود که می‌تواند باعث کاهش فشارخون شود [۳۸]. در مطالعه Huynh و همکارش که بر روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام دادند مصرف مکمل L-آرژینین فشارخون سیستولی و دیاستولی را کاهش داد که نتایج این بررسی با مطالعه ما همخوانی ندارد [۳۹]. در مقابل در مطالعه‌ای که توسط Lerman و همکارش انجام شد مصرف مکمل L-آرژینین به مدت ۶ ماه اثر معنی‌داری بر فشار خون سیستولیک و دیاستولیک نداشت که نتایج این تحقیق هم راستا با مطالعه ماست [۲۴]. همچنین در نتیجه‌ای مشابه Lekakis و همکاران نشان دادند مصرف روزانه ۶ گرم L-آرژینین خوراکی اثر معنی‌داری بر فشارخون بیماران مبتلا به فشارخون ضروری ندارد [۲۳]. با وجود این که نتایج اکثر مطالعات هم سو با مطالعه ماست اما چون اکثر بررسی‌های انجام گرفته بر روی افراد بیمار انجام شده است برای مشخص نمودن اثرات دقیق L-آرژینین نیاز به مطالعات بیشتری است. افراد مورد بررسی از هیچگونه دارو یا مکمل استفاده نمی‌کردند و از لحاظ سلامتی کاملاً سالم بودند بنابراین مصرف داروها و مکمل‌ها به عنوان یک عامل مخدوشگر در مطالعه وجود نداشت و این بر ارزش تحقیق افزوده است. در این مطالعه به دلیل وجود برخی از محدودیت‌ها امکان اندازه‌گیری بعضی از متغیرها مانند NO ، سیترولین، فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF-α)، پروتئین واکنشگر دهنده C (CRP) و اینترلوکین ۶ ممکن نبود زیرا برخی از آزمایشات دارای هزینه فراوان بوده که از عهده مطالعه خارج بود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات مشابه آتی این اندازه گیری‌ها انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

باتوجه به شیوع بالای بیماریهای قلبی عروق و فشارخون مصرف مکمل L-آرژینین به عنوان یک مکمل ارتقا دهنده سلامت در افراد سالم جهت پیشگیری از بیمارهای قلبی عروقی توصیه می‌شود. همچنین، پیشنهاد می‌شود که مطالعات دیگری با دوزهای مختلف و زمان طولانی‌تر برای روشن تر شدن اثرات مکمل L-آرژینین انجام شود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است. نویسندگان مقاله از کلیه افرادی که در این مطالعه صمیمانه مشارکت داشتند و همچنین، از کارکنان آزمایشگاه دانشکده تغذیه و علوم غذایی اصفهان، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و از شرکت مکمل‌های غذایی و دارویی کارن که در تهیه مکمل‌های L-آرژینین و دارونما مشارکت داشتند تشکر می‌نمایند.

References

[1] Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J* 2001; 94(11): 1112-7.

[2] Kapil V, Milsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, et al . Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension* 2010; 56(2): 274-81.

[3] Esteghamati A, Abbasi M, Alikhani S, Gouya MM, Delavari A, Shishehbor MH ,et al. Prevalence, awareness, treatment, and risk factors associated with hypertension in the Iranian population: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Am J Hypertens* 2008 Jun;21(6):620-6.

[4] Marx N, Grant PJ. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease--the lull before the storm. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2): 82-3.

[5] Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1(3): 183-98.

[6] Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, et al . Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21(4): 297-306..

[7] Rath M, Muller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. *Front Immunol* 2014; 5: 532.

[8] Kang K, Shu XL, Zhong JX, Yu TT. Effect of L-arginine on immune function: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23(3): 351-9.

[9] Dechéne L. Mitochondrial Dysfunction, Post-Exertional Malaise and CFS/ME PDF Print E-mail.

[10] Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. Advances in Nutrition: *An International Review Journal* 2010; 1(1): 31-7.

[11] 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): 714-21.

[12] Maxwell AJ, Anderson B, Zapien MP, Cooke JP. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 16-309(30) 14.

[13] Sozykin AV, Noeva EA, Balakhonova TV, Pogorelova OA, Men'shikov M. Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function adn exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Ter Arkh* 2000; 72(8): 24-7. Vliianie L-arginina na agregatsiiu trombotsitov, funktsiiu endoteliia i tolerantnost' k fizicheskoi nagruzke u patsientov so stabil'noi stenokardiei napriazheniia. rus.

[14] 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): 807-12.

[15] Jobgen WS, Fried SK, Fu WJ, Meininger CJ, Wu G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2006; 17(9): 571-88..

[16] 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* 2010; 160(1-3): 75-80.

[17] Faldetta MC, Laurenti O, Desideri G, Bravi M, De Luca O, Marinucci M, 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): 1120-7.

[18] Sato K, Kinoshita M, Kojima M, Miyagawa K, Takase H, Suzuki S, et al. Failure of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated-malignant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14(8): 485-8.

[19] Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, et al. Effect of oral L-

arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *The American Journal of Cardiology* 2004; 93(7): 933-5.

[20] 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* 2003; 52(11): 1512-6.

[21] 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 diabetic patients. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2006; 291(5): 906-12.

[22] Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 706-13.

[23] Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002; 86(2): 317-23.

[24] Ast J, Cieslewicz AR, Korzeniowska K, Bogdanski P, Kazmierczak E, Olszewski J, et al. Supplementation with L-arginine does not influence arterial blood pressure in healthy people: a randomized, double blind, trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(12): 1375-84.

[25] Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 195(9131/03): 3508-1381.

[26] Hong TK, Trang NH, van der Ploeg HP, Hardy LL, Dibley MJ. Validity and reliability of a physical activity questionnaire for Vietnamese adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012; 9: 93. PubMed PMID: 22853177.

[27] Vasheghani-Farahani, Ali, et al. "The Persian, last 7-day, long form of the International Physical Activity Questionnaire: translation and validation study."*Asian Journal of Sports Medicine* 2.2 (2011): 106.

[28] Gannon MC, Nuttall JA, Nuttall FQ. Oral arginine does not stimulate an increase in insulin concentration but delays glucose disposal. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5): 1016-22.

[29] Scherrer U, Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity. *European Journal of Endocrinology* 2000; 142(4): 315-23.

[30] 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): CR1 .7-31.

[31] 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): 58-6.93

[32] Boger RH. L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(1): 55-61.

[33] McKnight JR ,Satterfield MC, Jobgen WS, Smith SB, Spencer TE, Meininger CJ, et al. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health. Amino Acids. 2010; 39(2): 349-57.

[34] Clemmensen C, Madsen AN, Smajilovic S, Holst B, Brauner-Osborne H. L-Arginine improves multiple physiological parameters in mice exposed to diet-induced metabolic disturbances. *Amino Acids* 2012; 43(3): 1265-75.

[35] 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): 940-4.

[36] Nascimento MA, Higa EMS, de Mello MT, Tufik S, Oyama LM, Santos RV, et al. Effects of short-term l-arginine supplementation on lipid profile and inflammatory proteins after acute resistance exercise in overweight men. *e-SPEN Journal* 2014 ; 9(3): 141-5.

[37] Leaf DA. The effect of physical exercise on reverse cholesterol transport. *Metabolism* 2003; 52(8): 950-7.

[38] Hsu Y-C, Hsiao M, Chien YW, Lee W-R. Exogenous nitric oxide stimulated collagen type I expression and TGF-β1 production in keloid fibroblasts by a cGMP-dependent manner. *Nitric Oxide* 2007; 16(2): 258-65.

[39] 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): 422-7.

The Effect of Supplementation of L - Arginine on the Lipid Profile, Fasting Blood Sugar and Blood Pressure in Healthy Subjects with the preventive Approach of Cardiovascular Diseases

N. Pahlavani[1], A. Salehi Abarghouei[2], J. Karimian[3], M.H. Rouhani[2], M.H. Entezari[4]

Received: 25/08/2014 Sent for Revision: 03/01/2015 Received Revised Manuscript: 01/06/2015 Accepted: 28/06/2015

Background and Objective: L - Arginine is a semi-essential amino acid that affects some blood indices. The purpose of this study was to evaluate the effect of supplementation of L - Arginine on plasma lipids, blood sugar and blood pressure in healthy subjects.

Materials and Methods: This study was a randomized double-blind controlled clinical trial. A lot of, 56 male athletes with an average age of 20.85±4.29 were selected from Isfahan University of Medical Sciences clubs in the winter, in 2014. Athletes received L- Arginine supplementation with a dose of 2 g daily for 45 days in the intervention group and the same amount of placebo (maltodextrin) in the control group. At the beginning and the end of the study serum levels of blood lipids, blood glucose and blood pressure were measured. Data were analyzed by using SPSS software version 19.

Results: At the end of this study, levels of fasting blood sugar, lipid profile in subjects received the L – arginine supplementation significantly improved in comparison to the control group (p value<0.05). However, no significant changes were observed in systolic and diastolic blood pressures (p value> 0.05).

Conclusion: This study showed that a daily intake of 2 g dietary supplements of L- Arginine for 45 days in healthy subjects can improve levels of lipid profiles and fasting blood sugar and it can be used as a health-promoting supplements in healthy people.

Key words: L – Arginine, Healthy subjects, Lipid profile, Fasting blood sugar, Blood pressure

Funding: This study was funded by Isfahan University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Isfahan University of Medical Sciences, approved the study.

How to cite this article: Pahlavani N, Salehi Abarghouei A, Karimian J, Rouhani MH, Entezari MH. The Effect of Supplementation of L - Arginine on the Lipid Profile, Fasting Blood Sugar and Blood Pressure in Healthy Subjects with the preventive Approach of Cardiovascular Diseases. *J RafsanjanUniv Med Sci* 2015; 14(6): 493-506. [Farsi]

1- Food Security Research Center, Dept. of Clinical Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Food Security Research Center, Dept. of Community Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences Isfahan, Iran
3- Associate Prof., Dept. of Physical Education and Sports Science, School of Management and Medical Information, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
4- Assistant Prof., Food Security and Nutrition Research Center, Dept. of Clinical Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
(Corresponding Author) Tel: (031) 37922752, Fax: (031) 37922752, E-mail: entezari@hlth.mui.ac.ir