

تأثیر مکمل ال-آرژینین بر عملکرد جنسی و هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به دیابت نوع دو

محمد رضا نادری^۱، جواد جواهری^۱، داوود گودرزی^۲، بهمن صادقی سده^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: همبستگی منفی بین سطح تستوسترون سرم و هموگلوبین گلیکوزیله دیده شده است. ال-آرژینین، موجب کاهش سطوح گلوکز و کلسترول سرم در دیابت می‌شود. لذا این مطالعه با هدف تعیین تأثیر ال-آرژینین بر عملکرد جنسی و هیپوگنادیسم انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۵۰ مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ و علائم هیپوگنادیسم به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. اطلاعات دموگرافیک و آزمایشگاهی و پرسشنامه‌ی بین‌المللی اختلال نعوظ ۵ (IIEF5) در هر دو گروه تکمیل شد. سپس گروه اول، ال-آرژینین خوراکی ۳ گرم تک دوز در روز به مدت ۸ هفته و گروه دوم، یک ویال دارونما به مدت ۸ هفته دریافت کردند. پیامدهای اولیه شامل سطح تستوسترون تام و آزاد پلاسمایی و پیامدهای ثانویه شامل عملکرد جنسی و علائم هیپوگنادیسم بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: در گروه ال-آرژینین پس از ۸ هفته مداخله عملکرد جنسی ($36/43 \pm 3/84$) به $44/28 \pm 4/11$ ($P = 0/001$) و سطح پلاسمایی تستوسترون آزاد ($16/19 \pm 0/07$) به $1/25 \pm 21/22$ ($P = 0/001$) و کل ($6/79 \pm 2/35$) به $7/78 \pm 3/11$ ($P = 0/031$) به طور معنی‌داری افزایش یافت. در حالی که تغییر معنی‌داری در گروه دارونما مشاهده نشد ($P \geq 0/05$). تفاوت بارزی در فراوانی عوارض جانبی در دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/947$).

نتیجه‌گیری: ال-آرژینین خوراکی، بر عملکرد جنسی و علائم هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ مؤثر بود. بنابراین ال-آرژینین می‌تواند جایگزین مناسبی برای تستوسترون در درمان هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ باشد.

واژگان کلیدی: ال-آرژینین؛ دیابت ملیتوس؛ هیپوگنادیسم

ارجاع: نادری محمد رضا، جواهری جواد، گودرزی داوود، صادقی سده بهمن. تأثیر مکمل ال-آرژینین بر عملکرد جنسی و هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به دیابت نوع دو. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۸۰): ۷۱۸-۷۲۵.

مقدمه

دارند. که احتمالاً ناشی از هیپرگلیسمی مزمن و سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد می‌باشد (۲).
اختلال عملکرد جنسی، از عوارض شایع دیابت در مردان است و هیپوگنادیسم در این اختلال به وفور دیده می‌شود (۳، ۴). هیپوگنادیسم مردان یک سندرم بالینی است که در اثر کمبود آندروژن ایجاد می‌شود و ممکن است اثرات نامطلوبی بر عملکرد اندام‌های مختلف و کیفیت زندگی داشته باشد (۵). شیوع هیپوگنادیسم (کاهش تستوسترون سرم) و دیابت نوع ۲ با افزایش سن بالا می‌رود. با این وجود هنوز چگونگی

ارتباط بین هیپوگنادیسم و اختلالات متابولیک، مانند چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ (T2DM)، به خوبی شناخته شده است. برآوردها نشان می‌دهد که ۳۰ تا ۶۴ درصد از مردان مبتلا به دیابت نوع ۲، سطح تستوسترون پایینی دارند (۱). در یک مطالعه بیان شده است که حدود ۷۵ درصد از مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای هورمون لوتینیزه کننده (LH (Luteinizing hormone یا هورمون محرک فولیکول (FSH (Follicle-stimulating hormone کم

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- استادیار، گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: بهمن صادقی سده؛ دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: drbhs59176@gmail.com

وعات و تبلیغات مستمر شرکت‌های دارویی و اظهار تمایل بیماران به مصرف مکمل ال-آرژنین و شواهد بالینی محدود در زمینه تأثیر آن بر هیپوگنادیسم و عملکرد جنسی، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر مکمل ال-آرژنین بر عملکرد جنسی و هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی (IRCT20220112053700N1) تصادفی شده سه سوکور، تعداد ۱۶۰ نفر از بیماران مذکر مبتلا به دیابت نوع دو با سن ۴۰ تا ۶۰ سال، HbA1C بین ۵/۵ تا ۷ (دیابت با خطر کم و متوسط) که نشان‌دهنده رعایت رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و مصرف منظم دارو می‌باشد، بصورت تصادفی از لیست مراجعین فعال کلینیک دیابت انتخاب شدند. سپس در طی ۳ ماه مراجعات معمول به کلینیک دیابت، علائم هیپوگنادیسم شامل کاهش افکار جنسی، نعوظ‌های صبحگاهی ضعیف و اختلال در نعوظ، در لیست بیماران انتخابی ارزیابی شد و بیماران متأهل با معیارهای سن ۴۰ تا ۶۰ سال، HbA1C بین ۵/۵ تا ۷، واجد علائم هیپوگنادیسم، مدت ابتلا به دیابت تیپ دو حداقل یک سال، جهت سنجش سطح پلاسمایی تستوسترون توتال و آزاد، به آزمایشگاه منتخب ارجاع شدند و بیماران با هیپوگنادیسم اولیه یا ثانویه که سطح تستوسترون توتال کمتر از ۸ نانومول بر لیتر یا تستوسترون سرم در رنج ۸ تا ۱۱ نانومول بر لیتر و تستوسترون آزاد کمتر از ۲۲۰ پیکومول بر لیتر (۲۱) داشتند وارد مطالعه شدند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه ما شامل بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم اولیه یا ثانویه‌ای بود که علت شناخته شده و تحت درمان شامل اختلالات خود ایمنی، مانند بیماری آدیسون و کم کاری پاراتیروئید، اختلالات ژنتیکی مانند سندرم کلاین فلتر یا سندروم کالمن، بیضه‌های نزول نکرده، هموکروماتوز، عفونت‌ها از جمله HIV، اختلالات هیپوفیز، بیماری‌های التهابی، از جمله سارکوئیدوز، سل و هیستوسیتوز، جراحی مغز، آسیب به غده هیپوفیز یا هیپوتالاموس، تومور در غده هیپوفیز، آسیب نخاعی، بدخیمی پروستات، آسیب قلبی ریوی شناخته شده و تحت درمان، عوارض میکروواسکولار شدید (رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی) شناخته شده، مصرف داروهای کاهش دهنده میل جنسی، پرکاری یا کم کاری تیروئید، سابقه تشنج، مصرف استروئیدهای آنابولیک و نقص شدید کلیوی داشتند. آن دسته از بیمارانی که نیاز به تغییر اساسی روش درمان در طول مطالعه، عدم تمایل به ادامه‌ی مداخله، نیاز به عمل جراحی یا هر نوع پروسیجر تهاجمی یا نیاز به بستری و عدم اطمینان به مصرف منظم دارو داشتند از مطالعه خارج شدند.

و تأثیر هیپوگنادیسم بر افزایش شیوع دیابت و یا تأثیر دیابت بر ایجاد هیپوگنادیسم، یا اثر افزایش سن و افزایش چربی شکمی ناشی از سالمندی، بر بروز این دو بیماری به درستی شناخته نشده است (۶، ۷). قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده برای هیپوگنادیسم در گروه سنی ۴۰ تا ۷۹ سال، سه علامت جنسی (کاهش افکار جنسی، نعوظ‌های صبحگاهی ضعیف، اختلال در نعوظ) و سطح تستوسترون توتال کمتر از ۸ نانومول بر لیتر یا تستوسترون سرم در رنج ۸ تا ۱۱ نانومول بر لیتر و تستوسترون آزاد کمتر از ۲۲۰ پیکومول بر لیتر می‌باشد (۸).

درمان هیپوگنادیسم، بازگرداندن سطح تستوسترون به مقدار فیزیولوژیک است. درمان جایگزین با تستوسترون (TRT) ممکن است فواید متعددی در کنترل متابولیسم و پارامترهای روان شناختی و جنسی و همچنین اثرات مثبت در کنترل لیپید، مقاومت به انسولین و چاقی احشایی در مردان هیپوگنادال نشان دهد (۹، ۱۰)، اما به دلیل خطر بالقوه‌ی این روش درمانی، بویژه عواقب احتمالی آن بر پروستات، خطرهای قلبی-عروقی و آپنه‌ی خواب، اغلب مطالعات، مخالف استفاده از این روش به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت و مردان مسن هستند (۱۱، ۱۲).

بنابراین محققین در سال‌های اخیر در پی یافتن داروهای شیمیایی و گیاهی بسیاری برای حل معضل اختلال جنسی و افزایش میل جنسی در بیماران مبتلا به دیابت هستند و از مداخله‌های درمانی بسیاری از جمله جینسینگ، آسکوربیک اسید و آلفا توکوفرول استفاده کرده‌اند (۱۳، ۱۴).

یکی از این مواد که مورد توجه محققین قرار گرفته، ال-آرژنین می‌باشد. آرژنین، یک اسید آمینه ضروری مشروط است که در چرخه‌ی اوره، سنتز پروتئین و سنتز کراتین نقش کلیدی ایفا کرده و به عنوان یک سوبسترا در سنتز نیتریک اکساید (NO) عمل می‌کند و به میزان قابل توجهی استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۱۵). در افراد سالم بالغ دارای مصرف کافی پروتئین، سنتز درون‌زاد ال آرژنین برای برآورد نیازهای فیزیولوژیک کافی خواهد بود؛ اما تحت شرایط خاص نظیر ابتلا به دیابت، توانایی تولید درون‌زاد کاهش می‌یابد، بنابراین ال آرژنین اسید آمینه‌ای نیمه ضروری یا تحت شرایطی ضروری نامیده شده است (۱۶). در مطالعه بر قوچ‌ها منجر به افزایش قابل توجهی در اندازه‌های بیومتریکی بیضه و پارامترهای کمی و کیفی منی و سطح تستوسترون شده است (۱۷).

در مطالعات انسانی نیز با دوزهای ۲ تا ۵ گرم در روز، منجر به اثرات متفاوت و گاهاً متناقضی در سطح تستوسترون پلاسمای حتی در بیماران مبتلا به دیابت شده است (۱۸-۲۰)، اما تأثیر آن به طور همزمان بر عملکرد جنسی و هیپوگنادیسم در بیماران مبتلا به دیابت کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. لذا با توجه به محدود بودن مطا

اول و با همان روش اول اندازه‌گیری شد.

برای گزارش نتایج، پس از ورود داده‌ها به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۶ (IBM Corporation, Armonk, NY, version 26)، اطلاعات دموگرافیک و بالینی پایه، بر اساس آزمون‌های T گروه‌های مستقل و Chi-square مقایسه و تحلیل شد و ابعاد مختلف عملکرد جنسی و سطح پلاسمایی تستوسترون آزاد و توتال در دو گروه قبل از مداخله، بر اساس آزمون Independent sample T-test و بعد از مداخله، بر اساس آزمون Paired T-test، مقایسه و تحلیل شد. عوارض ثبت شده در طی ۸ هفته مداخله نیز بر اساس آزمون Fisher's exact test، در دو گروه مقایسه گردید.

این مقاله با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1400.294 در دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک شامل سن، مدت ابتلا به دیابت، فشارخون، شاخص توده‌ی بدن، سطوح قند و چربی و آلبومین، نوع درمان دارویی بر اساس آزمون‌های T گروه‌های مستقل و Chi-square تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند که در جدول ۱ قابل مشاهده است. ابعاد مختلف عملکرد جنسی در دو گروه قبل از مداخله، بر اساس آزمون Independent sample T-test، تفاوت آماری معنی‌دار نداشت ($P \geq 0/05$). اما بعد از مداخله، بر اساس آزمون Paired T-test، تمامی ابعاد عملکرد جنسی در گروه ال-آرژنین بطور معنی‌داری افزایش داشتند ($P \leq 0/05$) در حالی که در گروه دارونما، فقط تمایل جنسی افزایش معنی‌دار داشت ($P = 0/021$) و سایر تغییرات معنی‌دار نبود ($P \geq 0/05$). در مقایسه‌ی بین گروهی نیز مشخص شد که بعد از مداخله تمامی ابعاد عملکرد جنسی در گروه ال-آرژنین بیشتر از گروه دارونما بود ($P \leq 0/05$) بجز تمایل جنسی که در دو گروه، تفاوت آماری معنی‌دار نداشت ($P = 0/249$) (جدول ۲).

بر اساس آزمون Paired T-test، سطح پلاسمایی تستوسترون آزاد و توتال در گروه ال-آرژنین افزایش معنی‌دار آماری داشت ($P \leq 0/05$) اما در گروه دارونما، تغییرات معنی‌دار نبود ($P \geq 0/05$). همچنین بر اساس آزمون Independent sample T-test، تغییرات در گروه ال-آرژنین بیشتر از گروه دارونما بود ($P \leq 0/05$) (جدول ۳).

عوارض ثبت شده در طی ۸ هفته مداخله نیز بر اساس آزمون Fisher's exact test، در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0/947$) (جدول ۴).

حجم نمونه بر اساس رابطه‌ی مقایسه‌ی میانگین‌ها، با احتساب اختلاف ۵ پیکومول در لیتر تستوسترون آزاد پلازما و خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۸۰ درصد و احتمال سایش ۱۰ درصد، ۸۲ بیمار برآورد شد.

در ابتدای مطالعه، هدف و روش اجرای مطالعه به بیماران توضیح داده شد و برگه‌ی رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید. بیماران توسط فرد سوم که از نوع مداخله بی‌اطلاع بود به صورت تصادفی و با استفاده از نرم‌افزار Random allocation software ۱،۰ تحت ویندوز و توالی تصادفی ایجاد شده به دو گروه مساوی A و B تخصیص داده شدند. در این مطالعه فقط پزشک معالج دیابت، از تقسیم‌بندی مطلع بود و محقق و بیمار و کارشناس آماری تا پایان مطالعه از نحوه‌ی تقسیم‌بندی مطلع نبودند. سپس در هر دو گروه چک‌لیست اطلاعات دموگرافیک و چک‌لیست علائم هیپوگنادیسم، که علائم هیپوگنادیسم شامل کاهش افکار جنسی، نعوظ‌های صبحگاهی ضعیف و اختلال در نعوظ را چک می‌کند و پرسشنامه‌ی بین‌المللی اختلال عملکرد نعوظ (IIEF)، شماره‌گذاری و تکمیل شد.

برای جمع‌آوری اطلاعات، از مقیاس بین‌المللی عملکرد نعوظ نسخه‌ی ۱۵ سؤالی استفاده شد که ابعاد عملکرد جنسی را در ۵ حیطه، شامل عملکرد نعوظ (۶ سؤال)، رضایت جنسی (۲ سؤال)، تمایل جنسی (۲ سؤال)، لذت از تماس (۳ سؤال) و رضایت زناشویی (۲ سؤال) بررسی می‌کند. حداکثر امتیاز آن ۷۵ و امتیاز پایین‌تر در هر ۵ حیطه، نشانه‌ی عملکرد ضعیف‌تر می‌باشد.

در مطالعه‌ی van Kollenburg و همکاران، روایی همگرای این مقیاس با مقیاس شاخص بین‌المللی عملکرد نعوظی ۵ سؤالی ۰/۹۲ گزارش شده است (۲۲).

در مرحله‌ی بعد، بیماران گروه A تحت درمان با ویال مکمل ال-آرژنین خوراکی (با نام BSK ساخت شرکت زیست تخمیر ایران) به تنهایی یا به صورت حل شده در نوشیدنی یا غذای مایع به میزان ۳ گرم در روز به مدت ۸ هفته قرار گرفتند (۲۳) و به همین روش کلیه‌ی بیماران گروه B نیز تحت درمان با ویال دارونما با رنگ و شکل مشابه دارو (با مارک BSK ساخت شرکت زیست تخمیر ایران) قرار گرفتند. همه‌ی بیماران توسط محقق که از نحوه‌ی تخصیص گروه‌ها مطلع نبود، هر ۲ هفته بصورت تلفنی پیگیری شدند و در نهایت ۳۸ بیمار در گروه A و ۳۵ بیمار در گروه B مداخله را تا انتها ادامه دادند. پس از گذشت ۸ هفته، مجدداً پرسش‌نامه‌ها و سطح تستوسترون آزاد و توتال در همان آزمایشگاه

جدول ۱: توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک و میانگین و انحراف معیار متغیرهای آزمایشگاهی در دو گروه

| متغیر | گروه ال-آرژنین (۳۸ نفر) | گروه دارونما (۳۵ نفر) | P |
|---|-------------------------|-----------------------|----------|
| سن / سال | ۴۹/۳۲ ± ۶/۳ | ۶/۰ ± ۴۶/۸۴ | ** ۰/۱۶۳ |
| مدت ابتلا / سال | ۷/۲۰ ± ۳/۷ | ۴/۱ ± ۸/۳۲ | ۰/۳۲۳ |
| SBP (mmHg) | ۱۳۳/۳۶ ± ۲۵/۶۴ | ۲۲/۵۹ ± ۱۲۷/۷۰ | ۰/۴۱۲ |
| DBP (mmHg) | ۸۱/۵۴ ± ۱۳/۰۵ | ۱۴/۰۵ ± ۷۹/۸۲ | ۰/۱۳۸ |
| شاخص توده بدنی (Kg/m ²) | ۲۶/۲۱ ± ۴/۴۵ | ۲/۷۹ ± ۲۵/۳۱ | ۰/۶۱۱ |
| FPG (mg/dl) قند پلاسمای ناشتا | ۱۲۴/۸۴ ± ۱۹/۶ | ۲۲/۴ ± ۱۲۲/۹۲ | ۰/۷۴۹ |
| HbA1c (%) | ۶/۵۰ ± ۰/۴۱ | ۰/۳۵ ± ۶/۶۶ | ۰/۱۵۲ |
| Total cholesterol (mg/dl) | ۲۳۴/۲۴ ± ۷۶/۰۷ | ۵۹/۱۴ ± ۱۹۵/۶۸ | ۰/۰۵۳ |
| LDL (mg/dl) | ۱۱۱/۲۴ ± ۲۷/۰۷ | ۲۶/۸۱ ± ۱۱۷/۴۸ | ۰/۴۱۷ |
| HDL (mg/dl) | ۵۱/۷۲ ± ۱۴/۰۲ | ۱۵/۱۷ ± ۵۱/۰۸ | ۰/۸۷۸ |
| تری گلیسرید (mg/dl) | ۲۲۵/۹۲ ± ۶۱/۳۰ | ۵۶/۴۳ ± ۲۱۶/۲ | ۰/۶۴۰ |
| آلبومین (g/l) | ۳۹/۶۸ ± ۳/۲۶ | ۳/۴۲ ± ۴۱/۵۳ | ۰/۳۶۷ |
| درمان کنونی دیابت با قرص تعداد (درصد) | ۸ (۲۱) | ۱۰ (۲۸/۶) | |
| درمان کنونی دیابت با انسولین تعداد (درصد) | ۱۱ (۲۹) | ۹ (۲۵/۷) | * ۰/۵۲۸ |
| درمان کنونی دیابت با قرص و انسولین تعداد (درصد) | ۱۹ (۵۰) | ۱۶ (۴۵/۷) | |

DBP: Dibutyl phthalate; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; SBP: Spontaneous Bacterial Peritonitis.

*: Chi-square

جدول ۲: مقایسه‌ی حیطه‌های مختلف عملکرد جنسی قبل و بعد از مداخله در دو گروه

| عملکرد جنسی | گروه ال-آرژنین (حدود اطمینان ۹۵٪) انحراف معیار ± میانگین | گروه دارونما (حدود اطمینان ۹۵٪) انحراف معیار ± میانگین | P ¹ |
|----------------|---|---|----------------|
| عملکرد نعوذ | قبل ۱۵/۳۲ ± ۱/۳۶ (۱۵/۸ - ۱۶/۷۹) | قبل ۱۵/۱۱ ± ۱/۳ (۱۴/۶ - ۱۶/۲) | ۰/۵۳۱ |
| P ² | بعد ۱۸/۴۴ ± ۱/۰۶ (۱۷/۸ - ۱۸/۷۹) | بعد ۱۶/۲۱ ± ۱/۱ (۱۶/۶ - ۱۷/۱) | ۰/۰۳۱* |
| رضایت جنسی | قبل ۵/۱۱ ± ۱/۳ (۴/۶ - ۵/۵) | قبل ۵/۵۴ ± ۱/۳ (۵/۲ - ۵/۷) | ۰/۲۲۰ |
| P ² | بعد ۶/۶۵ ± ۱/۴ (۵/۱ - ۶/۷) | بعد ۵/۸۲ ± ۱/۰ (۵/۱ - ۶/۰) | ۰/۰۱۴* |
| تمایل جنسی | قبل ۴/۱۸ ± ۱/۱ (۴/۶ - ۵/۵) | قبل ۵/۰۴ ± ۱/۲ (۵/۲ ± ۵/۷) | ۰/۵۳۱ |
| P ² | بعد ۵/۶۵ ± ۱/۶ (۵/۱ - ۶/۱) | بعد ۵/۳۲ ± ۱/۳ (۴/۸ - ۵/۶) | ۰/۲۴۹ |
| لذت از تماس | قبل ۵/۳۱ ± ۱/۰ (۴/۰ - ۵/۷) | قبل ۵/۱۴ ± ۱/۰ (۵/۲ - ۵/۷) | ۰/۵۳۱ |
| P ² | بعد ۵/۹۶ ± ۱/۳ (۵/۱ - ۶/۳) | بعد ۴/۶۸ ± ۱/۲ (۴/۲ - ۵/۳) | ۰/۰۳۰* |
| رضایت زناشویی | قبل ۶/۵۱ ± ۱/۵۷ (۵/۴۳ - ۶/۷۶) | قبل ۶/۱۲ ± ۱/۲۳ (۵/۱ - ۶/۴) | ۰/۳۴۵ |
| P ² | بعد ۷/۵۸ ± ۱/۶۳ (۶/۳ - ۷/۹) | بعد ۶/۳۳ ± ۱/۱۱ (۵/۶ - ۶/۶) | ۰/۰۰۱* |
| جمع امتیاز | قبل ۳۶/۴۳ ± ۳/۸۴ (۳۲/۹ - ۳۷/۸) | قبل ۳۶/۹۵ ± ۲/۶۸ (۳۵/۵ - ۳۷/۰) | ۰/۷۶۸ |
| P ² | بعد ۴۴/۲۸ ± ۴/۱۱ (۴۱/۴ - ۴۵/۷) | بعد ۳۷/۸۲ ± ۲/۹۸ (۳۶/۹ - ۳۹/۲) | ۰/۰۰۱* |
| کل تغییر | ۷/۸۵ ± ۲/۱ | ۰/۸۷ ± ۰/۱۶ | ۰/۰۰۱* |

P¹: T-test P²: paired T-test *: معناداری آماری

جدول ۳: مقایسه‌ی میانگین، انحراف معیار و حدود اطمینان ۹۵٪ سطح تستوسترون در دو گروه قبل و بعد از مداخله

| P* | گروه دارونما | | گروه ال-آرژنین | | سطح پلاسمایی |
|----------|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
| | حدود اطمینان ۹۵ درصد | انحراف معیار ± میانگین | حدود اطمینان ۹۵ درصد | انحراف معیار ± میانگین | |
| ۰/۴۸۱ | ۱۷/۴۳ - ۱۹/۱۱ | ۱۸/۲۲ ± ۰/۱۶ | ۱۵/۵۵ - ۱۷/۰۳ | ۱۹/۰۷ ± ۰/۱۶ | قبل تستوسترون آزاد |
| ***۰/۰۰۱ | ۱۷/۷۶ - ۱۹/۶۹ | ۱۹/۰۳ ± ۱/۳۲ | ۱۹/۵۰ - ۲۳/۱۳ | ۲۱/۲۲ ± ۱/۲۵ | بعد Pg/ml (۳۰-۴) |
| | ۰/۶۹۱ | | *۰/۰۰۱ | | عدد P ² |
| ۰/۳۱۱ | ۷/۱۳ ± ۸/۱۹ | ۷/۴۱ ± ۳/۱۹ | ۵/۱۱ ± ۷/۳۷ | ۹/۷۹ ± ۲/۳۵ | قبل تستوسترون کل |
| ***۰/۰۱۱ | ۶/۵۳ - ۷/۲۲ | ۹/۹۴ ± ۲/۱۱ | ۷/۱۹ - ۹/۴۰ | ۸/۷۸ ± ۳/۱۳ | بعد Ng/ml (۲/۱۰-۵) |
| | ۰/۵۳۸ | | *۰/۰۳۱ | | P** |

*: T-test **: Paired T-test ***: معناداری آماری

جدول ۴: مقایسه‌ی توزیع فراوانی بروز عوارض مداخله در دو گروه

| P | سوزش سر دل تعداد (درصد) | تهوع استفراغ تعداد (درصد) | سرگیجه تعداد (درصد) | دید رنگی تعداد (درصد) | فلاشینگ تعداد (درصد) | سر درد تعداد (درصد) | گروه |
|-------|----------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|
| ۰/۹۴۷ | ۵ (۱۳/۱) | ۴ (۱۰/۵) | ۳ (۷/۹) | ۱ (۲/۶) | ۲ (۵/۲) | ۴ (۱۰/۵) | ال-آرژنین |
| | ۵ (۱۴/۳) | ۲ (۵/۷) | ۲ (۵/۷) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۳ (۸/۵) | دارونما |

بهبود می‌بخشد؛ همچنین باعث بهبود قابل توجهی در همه‌ی ابعاد عملکرد جنسی شامل رضایت کلی، رضایت از رابطه‌ی جنسی، عملکرد ارگاسم و لذت از تماس جنسی می‌گردد، در حالی که امتیاز میل جنسی بدون تغییر باقی می‌ماند. میزان عوارض جانبی نظیر کاهش فشارخون، تهوع و استفراغ، گرفتگی و نفخ شکم و افزایش اوره‌ی خون در گروه تحت درمان با آرژنین، ۸/۳ درصد و در گروه دارونما، ۲/۳ درصد بود که هیچ‌کدام شدید نبودند (۲۴).

در یک مطالعه، مصرف ال-آرژنین به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه در سه نوبت در ۴ هفته، ناتوانی جنسی را بهبود نداد. که اختلاف آن با مطالعه‌ی حاضر در نحوه‌ی انتخاب بیماران و مقدار مصرف روزانه و مدت زمان کمتر بود. در چند مطالعه‌ی دیگر نیز ال-آرژنین، با مقدار روزانه کمتر از ۳ گرم، برای پیامدهای درمانی عمومی به ویژه برای اختلال نعوظ و افزایش تستوسترون بی‌اثر بود (۲۵) اما در چند مطالعه‌ی دیگر، دوزهای ۳ تا ۶ میلی‌گرم در روز و مدت ۶ هفته، اثرات مفیدی را نشان داده است و عارضه‌ی جدی نیز بدنبال نداشت (۲۶، ۲۷).

از نظر روانشناختی، مشاوره و توجه به مشکلات جنسی در بیماران مبتلا به دیابت، به خودی خود منجر به تغییر در رفتار جنسی می‌گردد. به نظر می‌رسد که افزایش میل جنسی در گروه دارونما، با

بحث

در کارآزمایی بالینی حاضر، مصرف ویال ال-آرژنین خوراکی به میزان ۳ گرم در روز به مدت ۸ هفته، عملکرد جنسی در حیطه‌های عملکرد نعوظ، رضایت جنسی، لذت از تماس و رضایت زناشویی را بهبود بخشید اما حیطه‌ی تمایل جنسی را بهبود نبخشد. همچنین سطح پلاسمایی تستوسترون توتال و آزاد را بدون ایجاد عارضه‌ی جدی افزایش داد.

بطور مشابه کارآزمایی Mozaffari-Khosravi و همکاران، نشان داد که در ۸۰ مرد مبتلا به دیابت نوع دو با اختلال نعوظ خفیف تا متوسط با مصرف روزانه ۵ گرم ویال ال-آرژنین به مدت ۴ هفته، سطح تستوسترون افزایش داشت و همه‌ی ابعاد عملکرد جنسی و بویژه عملکرد نعوظ بهبود یافت (۲۲).

در مطالعه‌ی Koolwal و همکاران، بررسی پایگاه داده‌های پزشکی نشان داد که ال-آرژنین به تنهایی و همچنین در ترکیب با داروهای دیگر در بهبود عملکرد جنسی مؤثر است (۲۳).

در مرور سیستماتیک Rhim و همکاران، مطالعات منتشر شده تا آوریل ۲۰۱۸ بررسی شد و تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که مکمل‌های آرژنین با دوزهای ۱۵۰۰ تا ۵۰۰۰ میلی‌گرم به طور قابل توجهی عملکرد نعوظ را در مقایسه با دارونما با نسبت شانس ۳/۳۷

نتیجه‌گیری

مصرف ویال ال-آرژنین خوراکی به مدت ۸ هفته، عملکرد جنسی و سطح پلاسمایی تستوسترون آزاد و کل را در مردان مبتلا به دیابت نوع دو افزایش داده و شدت علائم هیپوگنادیسم را بدون بروز عوارض جدی، کاهش داد و به عنوان جایگزین یا مکمل درمان هیپوگنادیسم قابل استفاده می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح پایان‌نامه‌ی مقطع دکترای حرفه‌ای رشته‌ی پزشکی (IRARAKMU.REC.1400.294) می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده و با حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات و کمک‌های فنی، مدیر و کارشناسان محترم آزمایشگاه کلینیک امام رضا (ع) شهر اراک و کمک‌های فنی مرکز تحقیقات امیرالمومنین (ع) شهر اراک تقدیر و تشکر می‌شود.

اثر دارونما، منجر به کم‌رنگ شدن میل جنسی در گروه ال-آرژنین باشد. اما در کل مکانیسم دقیق افزایش عملکرد جنسی و افزایش تستوسترون هنوز مشخص نیست. یکی از مکانیسم‌ها ممکن است این باشد که مکمل آرژنین باعث بهبود عملکرد نعوظ و در نتیجه افزایش اعتماد به نفس در فعالیت‌های جنسی می‌شود. افزایش اعتماد به نفس باعث رابطه‌ی جنسی بیشتر می‌شود. این بازخورد مثبت باعث افزایش ترشح تستوسترون از سلول‌های لیدیک در بیضه‌ها می‌شود (۲۶). از طرف دیگر، آرژنین می‌تواند سنتز و آزادسازی نیتريت اکسید (NO) را با افزایش آزادسازی cGMP افزایش دهد و همچنین جریان خون را به بیضه‌ها افزایش می‌دهد که منجر به بهبود عملکرد آن‌ها در سنتز و ترشح تستوسترون می‌شود (۲۸).

محدودیت‌های اصلی مطالعه‌ی ما عبارت بودند از: تعداد کم شرکت‌کنندگان، مدت کوتاه کارآزمایی و محدودیت‌های مالی و عدم امکان بررسی آزمایشگاهی یا رادیولوژیک بیشتر. مطالعات بیشتر با مدت زمان طولانی‌تر و شرکت‌کنندگان بیشتر و مقایسه با گروه شاهد سالم در مطالعات بعد توصیه می‌شود.

References

- Russo VR, Chen R, Armamento-Villareal R. Hypogonadism, Type-2 diabetes mellitus, and bone health: a narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 607240.
- Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Dandona P. Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(7): 1516-25.
- Alikamali M, Khodabandeh S, Motesaddi M. Sexual dysfunction in males and females with type 2 diabetes referring to healthcare centers of Zarand, Kerman: A cross-sectional study. *Shiraz E-Med J* 2019; 20(8): e84268.
- Masood N, Saira S, Yasir M, Mahnoor R, Saleh M. Frequency of sexual dysfunction in women with diabetes mellitus: A cross-sectional multicenter study. *Journal of Diabetology* 2021; 12(3): 357-62.
- Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health—2021 update: male sexual dysfunction. *Eur Urol* 2021; 80(3): 333-57.
- Bianchi VE, Locatelli V. Testosterone a key factor in gender related metabolic syndrome. *Obes Rev* 2018; 19(4): 557-75.
- Aribas E, Kavousi M, Laven JSE, Ikram M A, van Lennep JER. Aging, cardiovascular risk, and SHBG levels in men and women from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(10): 2890-900.
- Kanakakis GA, Tsamietis CP, Goulis DG. Measuring testosterone in women and men. *Maturitas* 2019; 125: 41-4.
- Groti K, Žuran I, Antoniĉ B, Foršnariĉ L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male* 2018; 21(3): 158-69.
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(6): 725-33.
- Watts EL, Perez-Cornago A, Fensom GK, Smith-Byrne K, Noor U, Andrews CD, et al. Circulating free testosterone and risk of aggressive prostate cancer: Prospective and Mendelian randomisation analyses in international consortia. *Int J Cancer* 2022; 151(7): 1033-46.
- Lopez DS, Advan S, Tsilidis KK, Wang R, Canfield S. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased-or null-risk? *Transl Androl Urol* 2017; 6(3): 566-79.
- Hosseini A, Zare S, Borzouei Z, Ghaderi Pakdel F. Cyclophosphamide-induced testicular toxicity ameliorate by American ginseng treatment: An experimental study. *Int J Reprod Biomed* 2018; 16(11): 711.
- Hadjzadeh MAR, Alikhani V, Hosseini S, Zarei B, Keshavarzi Z. The effect of melatonin against gastric oxidative stress and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2018; 14(4): 453-8.
- Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Rhoads JM, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids* 2009; 37: 153-68.

16. Gallo L, Pecoraro S, Sarnacchiaro P, Silvani M, Antonini G. The daily therapy with L-arginine 2,500 mg and tadalafil 5 mg in combination and in monotherapy for the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized multicentre study. *Sex Med* 2020; 8(2): 178-85.
17. Hussein HA, Hassaneen ASA, E Ali M, A Sindi R, Ashour AM, Fahmy SM. The impact of rumen-protected l-arginine oral supplementation on libido, semen quality, reproductive organ biometry, and serum biochemical parameters of rams. *Front Vet Sci* 2022; 9: 899434.
18. Mozaffari-Khosravi H, Fallahi M, Afkhani-Ardekani M. Effect of oral supplementation of l-arginine on sexual function in men with type 2 diabetes: a double-blind clinical trial. *JNFS* 2017; 2(2): 165-72.
19. El Taieb M, Hegazy E, Ibrahim A. Daily oral l-arginine plus tadalafil in diabetic patients with erectile dysfunction: a double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *J Sex Med* 2019; 16(9): 1390-7.
20. Xu Z, Liu C, Liu S, Zhou Z. Comparison of efficacy and safety of daily oral L-arginine and PDE5Is alone or combination in treating erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Andrologia* 2021; 53(4): e14007.
21. Büttler RM, Martens F, Ackermans MT, Davison AS, van Herwaarden AE, Kortz L, et al. Comparison of eight routine unpublished LC-MS/MS methods for the simultaneous measurement of testosterone and androstenedione in serum. *Clin Chim Acta* 2016; 454: 112-8.
22. van Kollenburg RAA, de Bruin DM, Wijkstra H. Validation of the electronic version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5 and IIEF-15): a crossover study. *J Med Internet Res* 2019; 21(7): e13490.
23. Koolwal A, Manohar JS, Koolwal GD. l-arginine and erectile dysfunction. *Journal of Psychosexual Health* 2019; 1(1): 37-43.
24. Rhim HC, Kim MS, Park YJ, Choi WS, Park HK, Kim HG, et al. The potential role of arginine supplements on erectile dysfunction: a systemic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2019; 16(2): 223-34.
25. Klotz T, Mathers MJ, Braun M, Bloch W, Engelmann U. Effectiveness of oral L-arginine in first-line treatment of erectile dysfunction in a controlled crossover study. *Urol Int* 2000; 63(4): 220-223.
26. Aoki H, Nagao J, Ueda T, Strong JM, Schonlau F, Yu-Jing S, et al. Clinical assessment of a supplement of pycnogenol® and l-arginine in japanese patients with mild to moderate erectile dysfunction. *Phytother Res* 2012; 26(2): 204-7.
27. Najima M, Munekata M, Kohiyama R. Efficacy of Supplement containing arginine and ornithine on male sexual function in healthy Japanese. *Medl Consult New Remed* 2016; 53(3): 81-92.
28. Menafrà D, de Angelis C, Garifalos F, Mazzella M, Galdiero G, Piscopo M, et al. Long-term high-dose l-arginine supplementation in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(5): 941-61.

Effect of L-Arginine Supplementation on Sexual Function and Hypogonadism in Men with Type 2 Diabetes

Mohammad Reza Naderi¹, Javad Javaheri², Davood Goodarzi³, Bahman Sadeghi Sedeh⁴

Original Article

Abstract

Background: A negative correlation has been seen between serum testosterone levels and glycosylated hemoglobin. L-arginine reduces serum glucose and cholesterol levels in diabetes. Therefore, this study aimed to determine the effect of L-arginine on sexual function and hypogonadism.

Methods: In this clinical trial study, 50 men with type 2 diabetes and symptoms of hypogonadism were randomly divided into two groups. Demographic and laboratory information and International Erectile Dysfunction Questionnaire 5 (IIEF5) were completed in both groups. Then, the first group received an oral L-arginine 3 gram single dose per day for 8 weeks, and the second group received a placebo vial for 8 weeks. We compared the primary outcomes, including total and free testosterone plasma levels, as well as secondary outcomes, such as Sexual function and symptoms of hypogonadism between the two groups.

Findings: In the L-arginine group, after 8 weeks of intervention, sexual performance (36.43 ± 3.84 to 28.44 ± 11.4 , $P = 0.001$) and free testosterone plasma level (19.16 ± 0.07 to 22.21 ± 1.25 , $P = 0.001$) (79.6 ± 35.2 to 78.8 ± 11.3 , $P = 0.031$) significantly increased While there were no significant changes in the placebo group ($P \geq 0.05$). side effects ($P \geq 0.05$). did not show significant differences between the two groups.

Conclusion: Oral L-arginine is effective on sexual performance and symptoms of hypogonadism in type 2 diabetic men. Therefore, L-arginine can be a suitable alternative to testosterone in the treatment of hypogonadism in men with type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus; Hypogonadism; L-Arginine

Citation: Naderi MR, Javaheri J, Goodarzi D, Sadeghi Sedeh B. **Effect of L-Arginine Supplementation on Sexual Function and Hypogonadism in Men with Type 2 Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(780): 718-25.

1- Medical Student, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Assistant Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Assistant Professor, Department of Urology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

4- Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Bahman Sadeghi Sedeh, Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: drbhs59176@gmail.com