دوماهنامه علمی-پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران
جلد ۳۱، شماره ۳، صفحه ۴۲۷-۴۱۸ (۱۳۹۴)

ارزیابی بالینی مصرف آب انار بر بهبود فشار خون، عملکرد عروق و فاکتورهای لیپیدی در افراد با فشار خون بالا

صدیقه عسگری[۱]، محمدرضا افشانی[۲]، محمود رفعییان کوپائی[۳] و مهتاب کشوری[۴*]

۱- استاد، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- متخصص قلب، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

۴*- نویسنده مسئول، کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

پست الکترونیک: mahtabkeshvari87@yahoo.com

تاریخ دریافت: آبان ۱۳۹۲ تاریخ اصلاح نهایی: بهمن ۱۳۹۲ تاریخ پذیرش: اسفند ۱۳۹۲

چکیده

هیپرتانسیون یا فشار خون بالا از ریسک فاکتورهای مهم بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد، که سبب ایجاد حالت عدم کارآیی در آندوتلیال و افزایش سختی شریان می‌شود. آب انار سرشار از پلی‌فنل‌های فعال زیستی است که با عملکرد آنتی‌اکسیدانتی موجب محافظت از قلب و عروق می‌شود. این مطالعه به‌صورت یک کارآزمایی بالینی، یک سو کور، کنترل با دارونما به مدت دو هفته اجرا شد. ۲۱ بیمار مبتلا به فشار خون بالا با محدوده سنی۶۷-۳۰ در مطالعه شرکت کردند. بیماران به‌طور تصادفی ساده به دو گروه کنترل، مصرف‌کننده آب (دارونما) (۱۰ نفر) و گروه مورد مصرف‌کننده آب انار (۱۱ نفر) تقسیم شدند. میزان فشار خون سیستولیک (SBP)، فشار خون دیاستولیک (DBP) و اختلال عملکرد جریان عروق (FMD)، همراه با سطح سرمی لیپید پروفایل و آپولیپوپروتئین A و B قبل و بعد از بررسی برای دو گروه تعیین گردید. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون‌های آماری تی‌زوج و تی‌مستقل بررسی شدند. میانگین SBP (p=۰/۰۰۲) و DBP (p=۰/۰۳۸) در گروه مصرف‌کننده PJ نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی کاهش داشت، با این حال هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات FMD، لیپید پروفایل و آپولیپوپروتئین A و B بین دو گروه مشاهده نشد. مصرف آب انار موجب کاهش فشار خون می‌شود. البته مصرف آب انار می‌تواند در هر دو زمینه مداخلات رژیم غذایی و دارویی برای فشار خون بالا در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: آب انار، بیماری‌های قلبی عروقی، فشار خون بالا، لیپید پروفایل.

مقدمه

بیماری‌های قلبی- عروقی مانند سکته و حمله قلبی تقریباً در جهان صنعتی علت اصلی مرگ و میر می‌باشد. سازمان جهانی سلامت تخمین می‌زند که در جهان حداقل ۲۰ میلیون نفر هر ساله دچار حمله قلبی می‌شوند و به مراقبت پزشکی نیاز دارند که این امر بسیار پرهزینه است (Gaziano *et al*., 2010).

امروزه داروهای کنترل‌کننده فشار خون و پروفایل لیپیدی که مورد استفاده قرار می‌گیرند با عوارض جانبی نامطلوب همراه هستند. گیاهان همواره به‌عنوان منبعی برای

تهیه داروها به‌شمار می‌روند و تاکنون تأثیر مثبت بیش از ۱۲۰۰ گیاه دارویی در پیشگیری و کنترل بیماری‌ها و یا کاهش عوارض ناشی از مصرف داروها شناخته شده‌است. گیاهان شامل ترکیب‌های زیستی فعال (bioactive nutrients) و مواد مؤثر فیتوشیمیایی ازجمله فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها هستند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که مصرف غذاها و نوشیدنی‌های حاوی فلاونوئید موجب کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی می‌شوند (Dohadwala & Vita, 2009؛ Erdman *et al.*, 2007). در حالی‌که مکانیسم چگونگی ایجاد این اثرات مثبت هنوز به‌طور کامل تعریف نشده‌است، مطالعات بالینی اثرات مفید بسیاری که در رابطه با این ترکیب‌ها می‌باشد را شناسایی کرده‌اند. مثلاً مصرف انگور، کاکائو، آب پرتقال و سایر مواد غذایی حاوی فلاونوئیدها موجب کاهش فشار خون (Asgary & Keshvari, 2012؛ Taubert *et al.*, 2007)، تجمع پلاکت‌ها (Freedman *et al.*, 2001)، مقاومت انسولین (Grassi *et al.*, 2005)، غلظت کلسترول (Grassi *et al.*, 2005؛ Davies, 2003) و اثرات ضدالتهابی می‌شوند (Dohadwala & Vita, 2009؛ Sies *et al.*, 2005).

هیپرتانسیون یا فشار خون بالا که از ریسک فاکتورهای مهم بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد سبب ایجاد حالت عدم کارآیی در آندوتلیال و افزایش سختی شریان می‌شود. استرس اکسیداتیو که به‌عنوان مواد اکسیداتیو افزایش یافته نسبت به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آندوژن شناخته می‌شود و در شرایطی مثل فشار خون افزایش می‌یابد و با غیرفعال‌سازی نیتریک‌اکساید (NO: Nitric oxide) به‌عنوان عامل مهم در کاهش انبساط رگی وابسته به آندوتلیوم موجب هیپرتانسیون می‌شود (Plantinga *et al.*, 2007).

اختلال عملکرد جریان آندوتلیوم عروق (FMD: flow mediated dilation) یک مکانیسم کلیدی در پاتوژنز بیماری آترواسکلروتیک عروقی است (Tabit *et al.*, 2010؛ Widlansky *et al.*, 2003). تغییرات عملی در آندوتلیوم رگی نشانه‌های مهمی از بیماری آترواسکلروز هستند و FMD برای پیشگویی ریسک بیماری‌های قلبی رگی بسیار مفید می‌باشد (Landmesser & Drexler, 2005). کاهش NO مشتق از اندوتلیوم و عوامل خطرساز FMD که به‌منظور بررسی عدم کارایی آندوتلیوم آزمایش می‌شود اغلب وابسته به آزاد شدن NO از دیواره شریانی است که در شرایط افزایش استرس اکسیداتیو (افزایش فشارخون، دیابت و هیپرکلسترولمی) صدمه می‌بیند (Pyke & Tschakovsky, 2005).

مطالعات متعددی پیشنهاد می‌کند که آنتوسیانین‌های طبیعی موجود در میوه‌ها و سبزی‌ها در برابر بسیاری از بیماری‌های تخریب عروق مؤثرند. از دیگر اثرات فارماکولوژیکی آنتوسیانین‌ها می‌توان به کاهش ایندکس رگزایی و کاهش سطح تری‌گلیسرید و اسیدهای چرب آزاد اشاره کرد. تحقیقات نشان می‌دهند که آنتوسیانین‌ها و فلاونوئیدها، برای مهار رشد سلول‌های توموری مؤثرند. این مواد می‌توانند ارزش غذایی غذاها را با جلوگیری از اکسیداسیون لیپیدها و پروتئین در تولیدات غذایی افزایش دهند (Close & Beadle, 2003).

انار (Pomegranate) با نام علمی *Punica granatum* L. میوه‌ایست که اساساً در نواحی آسیای میانه، هند، اسپانیا و... کشت می‌شود (Kaur *et al.*, 2006). منبع ترکیب‌های زیستی فعال مثل آنتوسیانین‌ها، ترکیب‌های فنولیک و اسید اسکوربیک است (Pérez-Vicente *et al.*, 2002). مطالعات زیادی فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره میوه، میوه و عصاره پوسته را در محیط in vivo و in vitro ثابت کرده‌اند (Pérez-Vicente *et al.*, 2002؛ Chidambara Murthy *et al.*, 2002). انار غنی از پلی‌فنل‌هایی شامل الاجیتانن‌ها (ellagitannins)، گالوتانن‌ها (gallotannins) و آنتوسیانین‌ها است. در میان الاجیتانن‌ها ایزومرهای پونیکالجین (punicalagin) اصلی‌ترین ترکیب‌ها هستند و گزارش شده که این ایزومرها مسئول فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالای انار در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) هستند (Mertens-Talcott *et al.*, 2006).

اثرات مفید مصرف آب انار به‌دلیل محتوای غنی پلی‌فنول‌ها و فلاونوئیدها بر سلامت قلب و عروق قبلاً

گزارش شده‌است (Basu & Penugonda, 2009؛ Stowe, 2011). اما مطالعات بالینی کمی به بررسی اثرات مصرف آب انار بر فشار خون و عملکرد آندوتلیوم پرداخته‌اند. اهمیت اختلال عملکرد آندوتلیوم به‌عنوان یک واسطه در ایجاد آترواسکلروز و محتوای غنی پلی‌فنول‌ها و فلاونوئیدهای آب انار منجر به بررسی این فرضیه که مصرف آب انار عملکرد عروق را بهبود می‌بخشد و موجب کاهش فشار خون در افراد مبتلا به فشار خون بالا می‌شود در این مطالعه بالینی گردید.

مواد و روشها

این مطالعه به‌صورت یک کارآزمایی بالینی، یک سو کور، با کنترل می‌باشد که در بین ۲۱ بیمار با محدوده سن ۷۶-۳۰ که به مرکز تحقیقات قلب و عروق حضرت صدیقه طاهره (س)، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کرده بودند، اجرا شد. با توجه به متغیرهای اصلی این پژوهش (فشار خون) که از نوع کمّی پیوسته می‌باشند، برای اندازه‌گیری حجم نمونه از فرمول t-student استفاده شد. خطای α، ۵٪ و خطای β، ۲۰٪ و حداقل خطای بالینی مؤثر (Effect size-Difference)، ۱۰mg/dl در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل شاخص توده بدن (BMI: Body Mass Index) $\geq$ ۳۰، فشار خون سیستولیک (SBP: systolic blood pressure) بیشتر از ۱۴۰mmHg و فشار خون دیاستولیک (DBP: dystolic blood pressure) بیشتر از ۹۰mmHg بود. بیمارانی که مبتلا به بیماری‌های دیابت نوع ۱ و ۲، اختلالات تیروئید، سندرم نفروتیک و پانکرآتیت مزمن، بیماری کبدی یا کلیوی، بارداری و مبتلا به پر فشار خونی شدید (فشار سیستولیک بیشتر از ۱۸۰mm Hg یا فشار دیاستولیک بیشتر از ۱۵۰mmHg) بودند، استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، استفاده از آنتی‌اکسیدان و ویتامین مکمل‌ها، فعالیت بدنی شدید (بیشتر از ۵ ساعت در هفته) سیگار کشیدن و داشتن رژیم غذایی گیاهی و یا هر گونه رژیم خاصی داشتن از مطالعه حذف شدند (Giordano *et al.*, 2012).

بیمارانی که ملاک‌های ورود به مطالعه را داشتند، بعد از امضاء رضایت‌نامه و ثبت ویژگی‌های دموگرافیک و کلینیکی بیماران شامل سن و جنس و اندازه‌گیری وزن، قد و تعیین لیپید پروفایل شامل سطح لیپوپروتئین پر چگال (HDL-c: High-density lipoproteins)، کلسترول تام (TC: total cholesterol)، تری‌گلیسرید (TG: triglyceride)، لیپوپروتئین کم چگال (LDL-c: low-density lipoprotein)، آپولیپوپروتئین (apoA: apolipoprotein a) و apoB با گرفتن نمونه‌های خون ناشتا، فشار خون و عملکرد عروق (FMD) بودند. بیماران به‌طور تصادفی ساده در دو گروه مورد (مصرف کننده آب انار شیرین n=۱۱) و گروه شاهد (مصرف‌کننده آب معمولی به‌عنوان گروه کنترل n=۱۰) تقسیم شدند، یک‌بار در روز به مدت دو هفته ۱۵۰ میلی‌لیتر آب انار برای گروه مورد و ۱۵۰ میلی‌لیتر آب معمولی برای گروه کنترل تجویز شد. البته مسئول اندازه‌گیری‌ها و انجام آزمایش‌ها نسبت به مداخلات انجام شده بر گروه‌ها بی‌اطلاع بودند. پس از پایان دو هفته آزمایش‌ها برای بیماران مجدداً تکرار و اندازه‌گیری‌ها انجام شد.

برای اندازه‌گیری وزن از ترازوی Seca (AMZ 14; Mercury, Tokyo, Japan) و با حداقل پوشش و با دقت ۱۰۰ گرم استفاده شد. کلیه بیماران با یک ترازو وزن شدند. قد آنها نیز با یک متر اندازه‌گیری قد و بدون کفش، و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر تعیین شد. شاخص توده بدنی فرد (BMI) براساس فرمول مجذور قد و وزن تعیین گردید (W.H.O., 1998).

فشارخون در ابتدا و انتهای هر مرحله با استفاده از دستگاه فشارسنج جیوه‌ای reister (Accurtorr 1A; Datascope, Japan) تعیین شد. فشار خون در حالت نشسته و کف پاها به‌صورت صاف بر روی زمین، در بازوی راست مطابق با پروتکل استاندارد ثبت شد (Williams *et al.*, 2009).

پس از تکمیل پرسشنامه‌ها و انجام معاینات و آزمایش‌ها همه افراد مورد مطالعه توسط متخصص قلب، تحت سونوگرافی برای اندازه‌گیری FMD قرار گرفتند. در این روش با استفاده از دستگاه اولتراسونوگرافی داپلر قطر شریان

براکیال در دو مرحله اندازه‌گیری شد. برای این کار ابتدا فرد ده دقیقه به حالت دراز کشیده استراحت می‌کرد، سپس قطر شریان پیش از بستن بازوبند اندازه‌گیری فشار، اندازه‌گیری شد. سپس با بستن بازوبند (inflation) فشار ایجاد ایسکمی موقت در شریان شد. میزان فشار بازوبند بین ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌متر جیوه بالاتر از فشار شریانی بود و بلافاصله (حداکثر تا ۶۰ ثانیه) پس از باز کردن بازوبند (deflation) مجدداً قطر شریان اندازه‌گیری شد (Witte *et al*., 2005). در پایان درصد افزایش حداکثر قطر عروقی پس از ایجاد ایسکمی نسبت به قطر اولیه رگ تعیین گردید.

بعد از ۱۲-۹ ساعت ناشتا بودن، نمونه خون (۵mL) از ورید دست چپ گرفته شد. نمونه خون در لوله‌های بدون مواد ضد انعقاد نگهداری شد و بعد از ۳-۲ ساعت به مدت ۱۰ دقیقه به‌وسیله سانتریفیوژ (۳۵۰۰-۴۰۰۰rpm) سرم جدا شد. سپس پروفایل لیپید شامل LDL، TC، TG، HDL، hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) و FBS (fasting blood glucose) با استفاده از کیت آنزیمی (پارس آزمون، تهران، ایران) و دستگاه اتوآنالیزور هیتاچی (Hitachi 902 autoanalyzer) در هر دو مرحله قبل و بعد از مداخله محاسبه گردید. آپولیپوپروتئین B و A به‌صورت کدورت سنجی ایمنی (Immunotorbidometric) اندازه‌گیری شد.

این طرح با شماره ثبت Irct ID: IRCT201206249662N4 در سایت IRCT به ثبت رسیده است.

تجزیه وتحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 17 تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف معیار (means±SD) گزارش شده‌اند. در مقایسه بین گروه‌ها از آزمون t مستقل استفاده شد. برای آنالیز نتایج پارامترهای شیمیایی قبل و بعد از مداخله به تفکیک گروه از آزمون t-test زوجی و یا آزمونWilcoxon signed-ranks استفاده شد. همبستگی بین تغییرات در SBP، DBP و FMD و شاخص‌های بیوشیمیایی با استفاده از پیرسون (برای داده‌ها با توزیع نرمال) و ضریب همبستگی اسپیرمن (برای داده‌های با توزیع غیر نرمال) مورد بررسی قرار گرفت.

متغیرهای وابسته شامل تغییرات SBP، DBP، FMD، LDL، TG، HDL، apoA و apoB و قند خون ناشتا است. مقدار $p<0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

۲۱ بیمار شرکت‌کننده، مطالعه را به پایان رساندند. قبل از انجام مداخله برای گروه مصرف‌کننده آب انار (PJ) و گروه شاهد پارامترهای زیر اندازه‌گیری شد. از نظر جنس، سن، قد، وزن، دور کمر، BMI، FMD و همچنین غلظت LDL، TG، HDL و apoA بجز apoB تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p\leq$۰/۰۵). همچنین در گروه مورد SBP و DBP نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p\leq$۰/۰۵) (جدول ۱).

میانگین SBP (p=۰/۰۰۲) و DBP (p=۰/۰۳۸) در گروه مصرف‌کننده PJ نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت، با این حال هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات FMD بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۲). تغییرات برای پروفایل لیپیدی سرم شامل LDL-C، HDL-C، TG، apoB و apoA برای گروه مصرف‌کننده PJ نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود (جدول ۳).

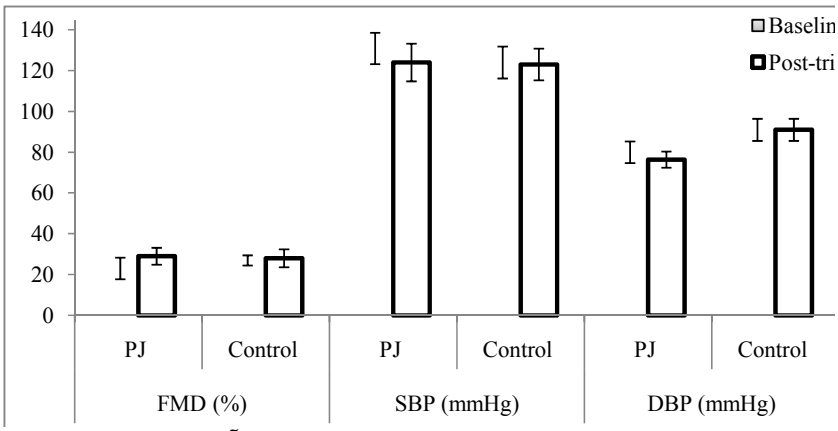
شکل ۱، نشان‌دهنده اثرات مثبت مصرف آب انار در افراد پر فشار خون می‌باشد.

تجزیه و تحلیل همبستگی دو متغیره، ارتباط معنی‌داری را بین تغییرات SBP و هر یک از پارامترهای ارزیابی شده DBP و FMD در مصرف‌کننده PJ نشان نداد. در گروه شاهد، در طول دوره مورد مطالعه تغییرات قابل‌توجهی برای SBP و DBP مشاهده نشد. اما ارتباط معنی‌داری بین تغییرات FMD و تغییرات در پارامترهای apo A (r=-۰/۶۷۹، p=۰/۰۳۱) و TC (r=۰/۸۷۷، p=۰/۰۰۱) دیده شد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار میزان تغییرات فاکتورهای مورد مطالعه در گروه‌های شرکت‌کننده در ابتدای مطالعه

پارامترها	مصرف‌کننده آب انار (n=۱۱)	گروه شاهد (n=۱۰)	*p*-value
سن (سال)	۵۸/۹۰±۵/۰۶	۴۶/۹۰±۱۲/۳۶	۰/۰۵≤*p*
جنس (زن ٪)	۷۲/۷	۷۰/۰	۰/۰۵≤*p*
وزن (**kg**)	۶۸/۰۰±۱۰/۰۵	۷۳/۵۰±۵/۹۸	۰/۰۵≤*p*
قد (**cm**)	۱۵۹/۱۸±۶/۰۳	۱۶۱/۷۰±۹/۴۶	۰/۰۵≤*p*
دور کمر (**cm**)	۹۷/۲۷±۹/۴۵	۱۰۰/۲۰±۹/۸۹	۰/۰۵≤*p*
BMI (**kg/m^2**)	۲۶/۷۹±۳/۴۷	۲۶/۷۸±۳/۵۶	۰/۰۵≤*p*
SBP (mmHg)	۱۳۰/۹۱±۱۳/۰۰	۱۲۸/۰۰±۱۳/۱۷	۰/۰۵≤*p*
DBP (mmHg)	۸۰/۰۰±۸/۹۴	۸۵/۰۰±۸/۵۰	۰/۰۵≤*p*
FMD (%)	۰/۲۴±۰/۰۹	۰/۲۷±۰/۰۵	۰/۰۵≤*p*
ApoA (**mg/dl**)	۱۲۰/۵۰±۱۴/۷۴	۱۱۸/۱۰±۱۴/۱۷	۰/۰۵≤*p*
ApoB (**mg/dl**)	۸۷/۳۹±۱۴/۱۵	۷۳/۹۰±۱۲/۵۴	*p*=۰/۰۳۳
TC (**mg/dl**)	۲۰۸/۹۱±۳۸/۲۰	۱۸۷/۴۰±۳۱/۵۲	۰/۰۵≤*p*
HDL-C (**mg/dl**)	۴۸/۷۳±۷/۵۱	۳۹/۷۰±۶/۵۵	۰/۰۵≤*p*
TG (**mg/dl**)	۱۴۹/۰۹±۵۰/۴۴	۱۶۱/۴۰±۱۲۵/۶۰	۰/۰۵≤*p*
LDL-C (**mg/dl**)	۱۲۵/۰۹±۲۴/۹۴	۱۰۹/۰۰±۲۶/۸۰	۰/۰۵≤*p*
FBS (**mg/dl**)	۹۰/۰۹±۶/۱۱	۸۷/۸۰±۱۰/۹۱	۰/۰۵≤*p*

نتایج به‌صورت mean ± SD گزارش شده‌اند. توده بدنی (BMI: body mass index)، فشار خون سیستولیک (SBP)، فشارخون دیاستولیک (DBP)، عملکرد آندوتلیوم عروق (FMD)، آپولیپوپروتئین (ApoA، ApoB)، کلسترول تام (TC: Total cholesterol)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol)، تری‌گلیسرید (Triglycerides)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C: low-density lipoproteincholesterol)، قند خون ناشتا (FBS).



شکل ۱- اثرات قبل و بعد از دو هفته مصرف آب انار

نتایج به‌صورت mean±SD گزارش شده‌اند. فشار خون سیستولیک (SBP)، فشارخون دیاستولیک (DBP)، عملکرد آندوتلیوم عروق (FMD)

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار میزان تغییرات فاکتورهای مورد مطالعه در گروه‌های شرکت‌کننده در ابتدا و انتهای (۲ هفته) مطالعه

پارامترها	مصرف‌کننده آب انار (n=۱۱)			گروه شاهد (n=۱۰)		
	قبل	بعد	*p*-value	قبل	بعد	*p*-value
SBP (mmHg)	۱۳۰/۹۱±۱۳/۰۰	۱۲۴/۵۵±۱۵/۷۲	۰/۰۰۸	۱۲۴/۰۰±۱۲/۶۵	۱۲۳/۰۰±۱۲/۵۲	۰/۳۱۷
DBP (mmHg)	۸۰/۰۰±۸/۹۴	۷۶/۳۶±۶/۷۴	۰/۰۴۶	۹۱/۰۰±۸/۷۶	۹۱/۰۰±۸/۷۶	۱/۰۰
FMD (%)	۰/۲۴±۰/۰۹	۰/۲۹±۰/۰۷	۰/۰۳۴	۰/۲۷±۰/۰۵	۰/۲۸±۰/۰۷	۰/۷۰۵
ApoA (mg/dl)	۱۲۰/۵۰±۱۴/۷۵	۱۲۲/۶۳±۱۹/۹۰	۰/۵۶۳	۱۱۸/۱۰±۱۴/۱۷	۱۱۸/۷۰±۱۷/۶۶	۰/۲۳۴
ApoB (mg/dl)	۸۷/۳۹±۱۴/۱۵	۹۳/۱۸±۲۵/۹۸	۰/۷۵۶	۷۳/۹۰±۱۲/۵۴	۷۲/۳۰±۱۲/۷۴	۰/۱۷۵
TC (mg/dl)	۲۰۸/۹۱±۳۸/۲۰	۲۱۸/۷۳±۴۲/۸۱	۰/۱۰۹	۱۸۷/۴۰±۳۱/۵۲	۱۸۷/۰۰±۳۰/۲۷	۰/۲۷۶
HDL-C (mg/dl)	۴۸/۷۳±۷/۵۱	۴۹/۲۷±۸/۰۶	۰/۵۰۷	۳۹/۷۰±۶/۵۵	۴۰/۴۰±۶/۹۱	۰/۲۷۶
TG (mg/dl)	۱۴۹/۰۹±۵۰/۴۴	۱۷۱/۱۸±۷۸/۹۲	۰/۴۰۱	۱۶۱/۴۰±۱۲۵/۶۰	۱۶۵/۶۰±۱۲۴/۶۰	۰/۱۴۱
LDL-C (mg/dl)	۱۲۵/۰۹±۲۴/۹۴	۱۲۷/۲۷±۲۴/۲۲	۱/۰۰	۱۰۹/۰۰±۲۶/۸۰	۱۰۹/۴۰±۲۵/۸۲	۰/۳۳۴
FBS (mg/dl)	۹۰/۰۹±۶/۱۱	۹۰/۶۴±۷/۰۰	۰/۵۲۸	۸۷/۸۰±۱۰/۹۱	۸۹/۱۰±۱۱/۳۴	۰/۲۴۰

نتایج به‌صورت mean ± SD گزارش شده‌اند. توده بدنی (BMI: body mass index)، فشار خون سیستولیک (SBP)، فشارخون دیاستولیک (DBP)، عملکرد آندوتلیوم عروق (FMD)، آپولیپوپروتئین (ApoA، ApoB)، کلسترول تام (TC: Total cholesterol)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol)، تری‌گلیسرید (Triglycerides)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C: low-density lipoproteincholesterol)، قند خون ناشتا (FBS).

جدول ۳- مقایسه میزان تغییرات پارامترهای مورد بررسی بین دو گروه مورد مطالعه

پارامترها	مصرف‌کننده آب انار (n=۱۱)	گروه شاهد (n=۱۰)	*p*-value
SBP (mmHg)	۶/۳۶±۵/۰۵	۱/۰۰±۳/۱۶	۰/۰۱۴
DBP (mmHg)	۳/۶۴±۵/۰۵	۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۰۳۹
FMD (%)	۰/۰۵±۰/۰۷	۰/۰۱±۰/۰۹	۰/۲۰۸
ApoA (mg/dl)	۲/۱۴±۱۸/۶۵	۰/۶۰±۴/۹۷	۰/۷۹۷
ApoB (mg/dl)	۵/۸۰±۲۴/۷۰	۱/۶۰±۳/۵۷	۰/۳۴۹
TC (mg/dl)	۹/۸۲±۳۲/۸۲	۰/۴۰±۱/۵۱	۰/۳۲۷
HDL-C (mg/dl)	۰/۵۵±۲/۵۸	۰/۷۰±۱/۷۷	۰/۸۶۳
TG (mg/dl)	۲۲/۰۹±۵۸/۱۳	۴/۲۰±۱۰/۶۰	۰/۳۳۸
LDL-C (mg/dl)	۲/۱۸±۲۳/۳۶	۰/۴۰±۱/۸۸	۰/۸۰۶
FBS (mg/dl)	۰/۵۵±۳/۳۰	۱/۳۰±۱/۳۴	۰/۵۰۹

نتایج به‌صورت mean ± SD گزارش شده‌اند. توده بدنی (BMI: body mass index)، فشار خون سیستولیک (SBP)، فشارخون دیاستولیک (DBP)، عملکرد آندوتلیوم عروق (FMD)، آپولیپوپروتئین (ApoA، ApoB)، کلسترول تام (TC: Total cholesterol)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol)، تری‌گلیسرید (Triglycerides)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C: low-density lipoproteincholesterol)، قند خون ناشتا (FBS).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف عصاره انار موجب کاهش قابل‌توجهی در فشار خون می‌شود. اگرچه نتایج درون گروهی برای بهبود اختلال عملکرد عروق (FMD) اختلاف معنی‌داری را نشان داد، اما در مقایسه بین گروهی برای گروه مصرف‌کننده آب انار نسبت به گروه کنترل برای تغییرات این فاکتور معنی‌دار نبود. نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی قبلی نشان داده‌است که مصرف یک دوز میوه و سبزیجات بر بهبود FMD مؤثر بوده‌است (Castilla *et al*., 2008).

مطالعاتی که به بررسی اثرات مفید آب‌میوه‌های غنی از آنتوسیانین مانند شاه‌توت و آب پرتقال قرمز در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر پرداخته‌اند، مشخص کرد که اگرچه این ترکیب‌ها بر ضربان نبض مؤثرند و موجب کاهش سختی شریان‌ها می‌شوند، اما بر FMD بی‌اثر هستند (Dohadwala *et al*., 2011؛ Morand *et al*., 2011).

مطالعات پیشین احتمال مفید بودن مصرف مواد غذایی غنی از فلاونوئیدها را بر فشار خون در افراد مبتلا به فشار خون بالا گزارش کرده‌اند (Hara, 1992). در مطالعات انجام شده بر روی انسان بیان کرده‌اند که آب انار بیشتر از آنکه بر قند خون تأثیر داشته باشد موجب کاهش چربی خون، کاهش فشار خون و افزایش اثرات آنتی‌اکسیدانی شده‌است (Esmaillzadeh *et al*., 2006؛ Rosenblat *et al*., 2006).

Aviram و Dornfeld (۲۰۰۱) نشان دادند که مصرف ۵۰ میلی‌لیتر آب انار توسط افراد مبتلا به فشار خون بالا به مدت دو هفته منجر به کاهش معنی‌داری در فشار خون سیستولی و فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE: angiotensin-converting-enzyme) در هر دو می‌شود. اما مصرف آب انار به مدت ۸ هفته توسط افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که فشار خون طبیعی داشتند، تغییر معنی‌داری در فشار خون ایجاد نکرد (Esmaillzadeh *et al*., 2006).

از مکانیسم‌های افزایش فشار خون، می‌توان به کاهش نیتریک‌اکساید (NO) اشاره کرد. NO از آندوتلیوم عروق ترشح می‌شود و با گشاد کردن عروق سبب کاهش فشار خون می‌شود (Heller *et al*., 2001). مکانیسم کاهش فشار خون در غذاهای غنی از فلاونوئید ممکن است مربوط به افزایش تولید NO در اندوتلیوم عروقی باشد.

اختلال آندوتلیال جزء جدایی‌ناپذیز آترواسکلروز است. اختلال عملکرد آن می‌تواند سبب افزایش نفوذپذیری آندوتلیال در مقابل اجزاء پلاسما و به‌خصوص LDL و رسوب آن در فضای ساب اندوتلیال شود. افزایش LDL موجب اختلال در عملکرد FMD می‌شود و از طرفی افزایش سطح HDL موجب افزایش FMD می‌شود (Charakida *et al*., 2010). شواهد آزمایشگاهی نشان می‌دهد که دست‌کم برخی از فلاونوئیدها بر روی آندوتلیوم و عملکرد آندوتلیوم (با اندازه‌گیری FMD) اثر می‌گذارد و بیماری‌های قلبی-عروقی و دیگر فاکتورهای خطر بیماری‌های قلب و عروق از این طریق قابل پیش‌بینی است (Shimbo *et al*., 2007؛ Yeboah *et al*., 2007). مطالعه زیرگروه‌های مختلف فلاونوئیدها با ساختار شیمیایی متفاوت و دوزهای مختلف تأیید کرد که گروه‌های مختلف فلاونوئید اثرات متفاوت بر روی FMD دارند (Hooper *et al*., 2008).

در این مطالعه لیپید پروفایل نسبت به شروع مطالعه از لحاظ آماری بدون تغییر معنی‌داری باقی ماند. البته باید توجه داشت که تغییرات در این فاکتورها به مدت زمان بیشتری نیاز دارد.

Aviram و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که مصرف یک‌سال آب انار با دوز (۵۰ml در هر روز) سبب کاهش در IMT (ضخامت اینتیما به مدیا)، کاهش اکسیداسیون، افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها، افزایش پارا اکسی‌ناز و کاهش در فشار سیستولیک می‌شود، در حالیکه مصرف سه سال آب انار با همین دوز بر میزان تغییرات این فاکتورها تأثیر نداشت، در حالیکه پراکسیداسیون لیپیدی سرم بیشتر پس از ۳ سال مصرف تا ۱۶٪ کاهش یافت.

منابع مورد استفاده

- Asgary, S. and Keshvari, M., 2012. Effects of *Citrus* sinensis juice on blood pressure. ARYA Atherosclerosis, 9(1): 98-101.
- Aviram, M. and Dornfeld, L., 2001. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. Atherosclerosis, 158: 195-198.
- Aviram, M., Rosenblat, M., Gaitini, D., Nitecki, S., Hoffman, A., Dornfeld, L., Volkova, N., Presser, D., Attias, J., Liker, H. and Hayek, T., 2004. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. Clinical Nutrition, 23: 423-433.
- Basu, A. and Penugonda, K., 2009. Pomegranate juice: A heart-healthy fruit juice. Nutrition Reviews, 67: 49-56.
- Castilla, P., Davalos, A., Teruel, J.L., Cerrato, F., Fernández-Lucas, M., Merino, J.L., Sánchez-Martín, C.C., Ortuño, J. and Lasunción, M.A., 2008. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. American Journal of Clinical Nutrition , 87(4): 1053-1061.
- Charakida, M., Masi, S., Lüscher, T.F., Kastelein, J.J. and Deanfield, J.E., 2010. Assessment of atherosclerosis: the role of flow mediated dilatation. European Heart Journal, 31(23): 2854-2861.
- Chidambara Murthy, K.N., Jayaprakasha, G.K. and Singh, R.P, 2002. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50(17): 4791-4795.
- Close, D.C. and Beadle, C.L., 2003. The ecophysiology of foliar anthocyanin. The Botanical Review; 69(2): 149-161.
- Davies, M.J., Judd, J.T., Baer, D.J., Clevidence, B.A., Paul, D.R., Edwards, A.J., Wiseman, S.A., Muesing, R.A. and Chen, S.C., 2003. Black tea consumption reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic adults. Journal of Nutrition, 133(10): 3298-3302.
- Dohadwala, M.M. and Vita, J.A., 2009. Grapes and cardiovascular disease. Journal of Nutrition, 139: 1788-1793.
- Dohadwala, M.M., Holbrook, M., Hamburg, N.M., Shenouda, S.M., Chung, W.B., Titas, M., Kluge, M.A., Wang, N., Palmisano, J., Milbury, P.E., Blumberg, J.B. and Vita, J.A., 2011. Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. American Journal of Clinical Nutrition, 93(5): 934-940.
- Erdman Jr, J.W., Balentine, D., Arab, L., Beecher, G., Dwyer, J.T., Folts, J., Harnly, J., Hollman, P., Keen, C.L., Mazza, G., Messina, M., Scalbert, A., Vita, J., Williamson, G. and Burrowes, J., 2007. Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI north America flavonoids workshop. Journal of Nutrition, 137(4): 718S-737S.
- Esmaillzadeh, E., Tahbaz, A., Gaieni, F., Ailavi-Majd, H. and Azadbakht, L., 2006. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 76(3): 147-151.
- Freedman, J.E., Parker, C., Li, L., Perlman, J.A., Frei, B., Ivanov, V., Deak, L.R., Iafrati, M.D. and Folts, J.D., 2001. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. Circulation, 103(23): 2792-2798.
- Gaziano, T.A., Bitton, A., Anand, S., Abrahams-Gessel, S. and Murphy, A., 2010. Growing epidemic of coronary heart disease in low-and middle-income countries**.** Current Problems in Cardiology, 35(2): 72-115.
- Giordano, L., Coletta, W., Tamburrelli, C., D'Imperio, M., Crescente, M., Silvestri, C., Rapisarda, P., Recupero, G.R., De Curtis, A., Iacoviello, L., de Gaetano, G., Rotilio, D., Cerletti, C. and Donati, M.B., 2012. Four-week ingestion of blood orange juice results in measurable anthocyanin urinary levels but does not affect cellular markers related to cardiovascular risk: a randomized cross-over study in healthy volunteers. European Journal of Nutrition, 51(5): 541-548.
- Grassi, D., Lippi, C., Necozione, S., Desideri, G. and Ferri, C., 2005. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. American Journal of Clinical Nutrition, 81(3): 611-614.
- Hara, Y., 1992. Effect of tea polyphenols on cardiovascular disease. Preventive Medicine Journal, 21(3): 333.
- Heller, R., Unbehaun, A., Schellenberg, B., Mayer, B., Werner-Felmayer, G. and Werner, E.R., 2001. L-ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. The Journal of Biological Chemistry, 276: 40-47.
- Hooper, L., Kroon, P.A., Rimm, E.B., Cohn, J.S., Harvey, I., Le Cornu, K.A., Ryder, J.J., Hall, W.L.

- Shimbo, D., Grahame-Clarke, C., Miyake, Y., Rodriguez, C., Sciacca, R., Di Tullio, M., Boden-Albala, B., Sacco, R. and Homma, S., 2007. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population based multi-ethnic cohort. Atherosclerosis, 192: 197-203.
- Sies, H., Schewe, T., Heiss, C. and Kelm, M., 2005. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. American Journal of Clinical Nutrition, 81: 304S-312S.
- Stowe, C.B., 2011. The effects of pomegranate juice consumption on blood pressure and cardiovascular health. Complementary Therapies in Clinical Practice, 17: 113-115.
- Tabit, C.E., Chung, W.B., Hamburg, N.M. and Vita, J.A., 2010. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 11:61-74.
- Taubert, D., Roesen, R., Lehmann, C., Jung, N. and Schomig, E., 2007. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association, 298: 49-60
- W.H.O., 1998. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. WHO: Geneva.
- Widlansky, M.E., Gokce, N., Keaney Jr, J.F. and Vita, J.A., 2003. The clinical implications of endothelial dysfunction. Journal of the American College of Cardiology, 42: 1149-1160.
- Williams, J.S., Brown, S.M. and Conlin, P.R., 2009. Blood-pressure measurement. New England Journal of Medicine, 360(5): e6.
- Witte, D.R., van der Graaf, Y., Grobbee, D.E. and Bots, M.L., 2005. Measurement of flow-mediated dilatation of the brachial artery is affected by local elastic vessel wall properties in high-risk patients. Atherosclerosis, 182(2): 323-330.
- Yeboah, J., Crouse, J.R., Hsu, F.C., Burke, G.L. and Herrington, D.M., 2007. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the cardiovascular health study. Circulation, 115: 2390-2397.

and Cassidy, A., 2008. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Clinical Nutrition, 88: 38-50.
- Kaur, G., Jabbar, Z., Athar, M. and Alam, M.S., 2006. *Punica granatum* (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. Food and Chemical Toxicology, 44(7): 984-993.
- Landmesser, U. and Drexler, H., 2005. The clinical significance of endothelial dysfunction. Current Opinion in Cardiology, 20(6): 547-551.
- Mertens-Talcott, S.U., Jilma-Stohlawetz, P., Rios, J., Hingorani, L. and Derendorf, H., 2006. Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54(23): 8956-8961.
- Morand, C., Dubray, C, Milenkovic, D., Lioger, D., Martin, J.F., Scalbert, A. and Mazur, A., 2011. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. American Journal of Clinical Nutrition, 93: 73-80.
- Pérez-Vicente, A., Gil-Izquierdo, A. and García-Viguera, C., 2002. In vitro gastrointestinal digestion study of pomegranate juice phenolic compounds, anthocyanins, and vitamin C. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50(8): 2308-2312.
- Plantinga, Y., Ghiadoni, L., Magagna, A., Giannarelli, C., Franzoni, F., Taddei, S. and Salvetti, A., 2007. Supplementation with vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. American Journal of Hypertension, 20: 392-397.
- Pyke, K.E. and Tschakovsky, M.E., 2005. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. The Journal of Physiology, 568: 357-369.
- Rosenblat, M., Hayek, T. and Aviram, M., 2006. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. Atherosclerosis, 187: 363-371.

Clinical investigation of blood pressure lowering, endothelial function improving and hypolipidemic of pomegranate juice in hypertensive subjects

S. Asgary[1], M. Afshani[2], M. Rafieian-Kopaei[3] and M. Keshvari[4*]

1- Isfahan Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, and Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4*- Corresponding author, Isfahan Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, E-mail: mahtabkeshvari87@yahoo.com

Received: November 2013 Revised: February 2014 Accepted: March 2014

Abstract

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease which is failure in endothelial function and increased arterial stiffness. Pomegranate juice is rich in bioactive polyphenols with antioxidant and cardioprotective functions. Twenty-one hypertensive patients (aged 30-67 years) were recruited into the trial and assigned to receive either PJ (150 ml/day in a single occasion between lunch and dinner; n=11) or the same amount of water (n=10) for a period of two weeks. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and flow-mediated dilation (FMD), along with serum concentrations of lipid profile parameters and apolipoproteins A and B were measured at baseline and two weeks after PJ consumption. Statistical analysis was conducted using paired t-test for continuous variables. PJ consumption was associated with significant reductions in SBP (p=0.002) and DBP (p=0.038) but not FMD (p>0.05). However, no significant effect was observed from PJ on serum levels of lipid profile parameters and apolipoproteins. PJ has promising acute hypotensive properties. Consumption of PJ could be considered in the context of both dietary and pharmacological interventions for hypertension.

Keywords: Pomegranate juice, cardiovascular disease, hypertension, lipid profile.