

## Research Paper

# Determining Cardiometabolic and Antioxidant Effects of Olive Leaf Extract in Patients with Essential Hypertension



Hayedeh Yaghoobzadeh<sup>1</sup>, Sepideh Mehravar<sup>1</sup>, Hamidreza Javadi<sup>2,3</sup>, Mohammad Reza Memarzadeh<sup>4</sup>, \*Seyyed Mehdi Mirhashemi<sup>2</sup>

1. Student Research Committee, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
2. Metabolic Diseases Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
3. Department of Cardiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
4. Medicinal Plants Research Center of Barij, Kashan, Iran.



**Citation** Yaghoobzadeh H, Mehravar S, Javadi HR, Memarzadeh MR, Mirhashemi SM. Determining Cardiometabolic and Antioxidant Effects of Olive Leaf Extract in Patients with Essential Hypertension. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2019; 23(5):372-381. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.5.372>

<https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.5.372>



Received: 07 Aug 2019

Accepted: 12 Oct 2019

Available Online: 01 Dec 2019

### Keywords:

Lipid profiles, Blood pressure, Malondialdehyde, Superoxide dismutase, Olive leaf extract

## ABSTRACT

**Background** Hypertension is one of the most common clinical disorders affecting millions worldwide. Some studies have indicated the role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension and the importance of antioxidant compounds in their control.

**Objective** The aim of this study was to evaluate the effects of olive leaf extract (OLE), *Olea europaea* L., on cardiometabolic parameters and biomarkers of oxidative stress in patients with essential hypertension.

**Methods** This randomized double-blind placebo-controlled clinical trial conducted in 2017 on 60 patients with essential hypertension aged 30-60 years referred to the cardiovascular clinic of Bu-Ali Sina Hospital in Qazvin, Iran. The patients were randomly allocated into two groups of OLE (n=30; receiving OLE 250 mg capsules twice per day for 12 weeks) and placebo (n=30, receiving placebo drug for 12 weeks). Before and after intervention, cardiometabolic parameters and oxidative stress biomarkers were measured using appropriate laboratory methods. To compare variables and groups, paired-t test and independent t-test were used, respectively.

**Findings** The OLE intake led to a significant decrease in systolic blood pressure, serum total cholesterol, and malondialdehyde levels in hypertensive patients compared to the placebo group, but significantly increased superoxide dismutase activity (P<0.05). Moreover, the OLE intake had no significant effect on diastolic blood pressure, other lipid profiles and biomarkers of oxidative stress (P>0.05).

**Conclusion** OLE intake for 12 weeks had beneficial effects on some types of cardiometabolic and oxidative stress biomarkers in hypertensive patients.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

A

n individual with systolic blood pressure (SBP) above 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) above 90 mmHg is considered as a hypertensive patient [1]. Many factors such as genet-

ics, family history, environmental factors and social and behavioral characteristics have critical role in the incidence of hypertension [2]. Despite our understanding of the disease and accessibility of treatments, it was estimated that around 30% of the world's population will be affected by this disease by 2025, indicating a major unrelieved public health burden [3-5]. Herbal medicine has been used for a long time to achieve therapeutic goals [6]. Extracts of olive leaves (*Olea*

### \* Corresponding Author:

Seyyed Mehdi Mirhashemi

Address: Metabolic Diseases Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Tel: +98 (28) 3336001

E-Mail: mirhashemism@gmail.com

europaea L.) are abundant in polyphenols especially oleuropein. Cardio protective, antioxidant and anti-inflammatory properties of Olive Leaf Extracts (OLEs) have been demonstrated in many studies [7, 8]. The positive effects of *Olea europaea* L. in inducing apoptosis and antioxidant properties in human colon and cervical cancer cell lines have already been reported [9, 10]. In another study in 2019, improvement of lipid and antioxidants levels following treatments by 400 mg/kg OLE was reported in streptozotocin induced diabetic rats [11].

De Bock et al. stated that the use of these extracts has no effect on blood pressure and plasma lipids in male subjects with overweight [12], but in contrary, Filip et al. showed that the use of OLE can reduce SBP and DBP in persons with hypertension. They also reported its positive effect on lipid profiles improvement in subjects with normal level of blood lipid and/or hypercholesterolemia [13]. Since clinical trials on the effects of OLEs are very limited [14], in order to have better understanding of the impact of OLEs and all to address the contradictory results, this randomized, controlled, double-blind trial aimed to examine the effect of OLE on cardiometabolic parameters of blood pressure and lipid profile and oxidative stress biomarkers in patients with hypertension.

## 2. Materials and Methods

This study is a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial conducted on 60 patients with essential hypertension aged 30-60 years referred to the

cardiovascular clinic of Bu-Ali Sina Hospital affiliated to Qazvin University of Medical Sciences in Iran. Participants were assigned into two matched groups of OLE (receiving 250-mg OLE twice per day for 12 weeks) and placebo. Placebo and OLE capsules were prepared in Barij Medicinal Plants Research Center in Kashan, Iran.

Study variables were cardiometabolic parameters (SBP and DBP and serum lipids) and oxidative stress biomarkers. The blood pressure of the participants was measured by using a standard mercury sphygmomanometer. Serum lipid levels were quantified by BT-1500 autoanalyzer (Biotechnica, Italy) and DiaLab kit. Oxidative stress biomarkers including total antioxidant capacity (TAC) [18], glutathione (GSH) [19], Malondialdehyde (MDA) [20] were measured using a spectrophotometric method. To evaluate superoxide dismutase (SOD) activity, colorimetric method based on the reaction of nitro-blue tetrazolium chloride with superoxide radicals and formation of a blue formazan [21]. To compare variables before and after treatment and for between-group comparison, paired-samples and independent t-test were used, respectively. Results were presented as Mean±SD and the significance level was set at  $P \leq 0.05$ .

## 3. Results

Sixty patients were participated in this study. Relatively, there was high level of compliance in this study such that more than 90% of OLE capsules were used by the patients. No complication was reported follow-

**Table 1.** Characteristics of the study subjects (n=30)

Variables	Means±SD/ No. (%)		P
	OLE Group	Placebo Group	
Gender	15 males/ 15 females	15 males/ 15 females	0.972
Age (Year)	52.9±10.3	57.9±10.8	0.114
Height (cm)	159.2±9.1	158.5±9.3	0.802
Weight (kg)	74.1±9.1	71.6±11.1	0.364
ACEI/ARB drugs	21 (70)	22 (73)	0.779
β-blockers	13 (43.3)	14 (46.7)	0.799
Calcium channel blockers	17 (56.7)	15 (53.3)	0.612
Mixed drugs	5 (16.7)	5 (16.7)	>0.999

ACEI: Angiotensin Converting Enzymes Inhibitor; ARB: Angiotensin Receptor Blocker

ing its consumption among hypertensive patients. The two groups were matched for sex, age, and height, type and dosage of drugs and hence, no significant differences were found between them ( $P>0.05$ ) (Table 1).

After intervention, OLE intake led to a significant reduction in SBP ( $P=0.026$ ), total cholesterol ( $P=0.029$ ), and MDA ( $P=0.013$ ) as well as a significant increase in high-density lipoprotein cholesterol ( $P=0.041$ ) and SOD activity ( $P<0.001$ ) compared to the placebo group. OLE intake had no statistically significant effect on other measured cardiometabolic parameters and oxidative stress biomarkers ( $P>0.05$ ).

#### 4. Discussion

Consistent with our study, Susalit et al. reported that using 1000 mg/d OLE for eight weeks resulted in small reduction in clinic SBP and total cholesterol compared to baseline values, but they demonstrated that this dose of OLE can lead to reduction in triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol levels which is against our results [15]. The most important advantage of our study compared to their study was the presence of a placebo group. In a randomized, double-blind, controlled, crossover study conducted by Lockyer et al., it was shown that the OLE usage increases hypotensive and lipid-lowering effects in vivo [24].

Khalili et al. showed that 60 mg/kg/day Oleuropin significantly reduced the blood pressure, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and MDA levels. It also increased serum high-density lipoprotein and erythrocyte SOD activity in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes [27]. A possible reason that OLE intake cause antihypertensive and hypolipemic effects may be their association with cellular redox modulation effects [29]. OLE is an important source of natural antioxidants; it has effective antioxidant activity against different reactive species and protects human erythrocytes against oxidative damage [30]. The most important difference between our study and the previous studies may be related to the study design, type of disease, nature of the extract, duration of the extract intake, patients' compliance and the inclusion/exclusion criteria. This study had some limitations. Evaluation of gene expressions related to metabolism, inflammation and oxidative stress after intervention in hypertensive patients are recommended for further studies.

Overall, it was concluded that, in hypertensive patients, OLE administration had beneficial effects on

SBP, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, MDA levels and SOD activity, but had no effect on other cardiometabolic parameters.

#### Ethical Considerations

##### Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Research Ethics Committee of Qazvin University of Medical Sciences (Code: IR.QUMS.REC.1395.264) and is a registered clinical trial (Code: IRCT2017043033730N1).

##### Funding

This work was financially supported by the Deputy for Research and Technology of the Qazvin University of Medical Sciences.

##### Authors' contributions

Conceptualization: Seyyed Mehdi Mirhashemi; Investigation and data analysis: Seyyed Mehdi Mirhashemi, Hayedeh Yaghoobzadeh, Sepideh Mehravar, and Hamidreza Javadi; Preparation of the medications: Mohammad Reza Memarzadeh; Draft preparation: Seyyed Mehdi Mirhashemi and Hayedeh Yaghoobzadeh.

##### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

## تعیین اثرات کاردیو متابولیک و آنتی‌اکسیدانی عصاره برگ زیتون در بیماران هایپر تانسیون اولیه

هایده یعقوب‌زاده<sup>۱</sup>، سپیده مهرآور<sup>۱</sup>، حمیدرضا جوادی<sup>۲،۳</sup>، محمدرضا معمارزاده<sup>۴</sup>، سید مهدی میرهاشمی<sup>۲</sup>

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۳. بخش قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۴. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی باریج، کاشان، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۶ مرداد ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۲۰ مهر ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۰ آذر ۱۳۹۸

**زمینه:** فشار خون بالا یکی از شایع‌ترین اختلالات بالینی است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. در برخی مطالعات به نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز فشار خون و اهمیت ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در کنترل آن اشاره شده است.

**هدف:** در این مطالعه اثر عصاره برگ زیتون بر روی پارامترهای کاردیو متابولیک و نشانگرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به فشار خون اولیه بررسی شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل‌شده با دارونما، ۶۰ بیمار مبتلا به فشار خون بالا در محدوده سنی ۳۰ تا ۶۰ سال در درمانگاه قلب بیمارستان بوعلی سینای قزوین سال ۱۳۹۶، به صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده عصاره برگ زیتون و دارونما تقسیم شدند (هر گروه ۳۰ نفر) که عصاره و یا دارونما را به صورت قرص ۲۵۰ میلی‌گرمی و دوبار در روز به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. در شروع و پایان مطالعه، پارامترهای کاردیو متابولیک و استرس اکسیداتیو با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی مربوطه اندازه‌گیری شدند. برای مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در یک گروه و همچنین بین گروه‌ها به ترتیب از آزمون‌های تی زوجی و تی مستقل استفاده شد.

**یافته‌ها:** در مقایسه با دارونما، مصرف عصاره برگ زیتون منجر به کاهش معنادار فشار خون سیستولیک، سطح کلسترول سرمی و مالون دی‌آلدهید و افزایش معنادار فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بیماران هایپر تانسیون اولیه شد ( $P < 0.05$ ). عصاره برگ زیتون تأثیر معنی‌داری روی فشار خون دیاستولیک، سایر پروفایل‌های لیپید و همچنین نشانگرهای استرس اکسیداتیو نداشت ( $P > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد مصرف عصاره برگ زیتون پس از ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به فشار خون بالا، اثرات مثبت بر برخی نشانگرهای کاردیو متابولیک و استرس اکسیداتیو داشت.

### کلیدواژه‌ها:

پروفایل‌های لیپید، فشار خون، مالون دی‌آلدهید، سوپراکسید دیسموتاز، عصاره برگ زیتون

### مقدمه

داروهای گیاهی به مدت طولانی برای دستیابی به اهداف درمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۶]. عصاره برگ زیتون شامل مقادیر بالایی از پلی‌فنل‌ها به‌ویژه اولئوروپین<sup>۱</sup> است. در بسیاری از مطالعات اثبات شده است که عصاره برگ زیتون دارای خاصیت محافظت از قلب، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است [۷، ۸]. اثرات مثبت عصاره برگ زیتون در ایجاد آپوپتوز و خواص آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های کولون و سلول‌های سرطانی انسان ثبت شده است [۹، ۱۰].

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۹ منتشر شد، بهبود پروفایل‌های لیپید و آنتی‌اکسیدان‌ها پس از درمان با عصاره برگ زیتون به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن

فردی که فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشار خون دیاستولیک بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه دارد، به عنوان یک بیمار مبتلا به فشار خون بالا در نظر گرفته می‌شود [۱]. بسیاری از عوامل مانند عوامل ژنتیکی، تاریخچه خانوادگی، عوامل محیطی و ویژگی‌های اجتماعی و رفتاری نقش مهمی در بروز فشار خون بالا دارند [۲]. علی‌رغم شناخت تقریباً کامل بیماری و دسترسی به درمان‌ها، تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۲۵ حدود ۳۰ درصد از جمعیت جهان تحت تأثیر این بیماری قرار خواهند گرفت که بیانگر بار مالی سنگین در بهداشت عمومی جامعه است [۳-۵].

\* نویسنده مسئول:

سید مهدی میرهاشمی

نشانی: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک.

تلفن: ۰۱۳۳۳۶۰۰۱ (۲۸) ۹۸+

رایانامه: mirhashemism@gmail.com

1. Oleuropein

نشانه‌های استرس اکسیداتیو، به عنوان پیامد مورد ارزیابی قرار گرفتند. فشار خون بیماران به وسیله یک فشارسنج جیوه‌ای استاندارد توسط یک پرستار باتجربه، بر اساس مطالعه ژانگ<sup>۵</sup> و همکاران اندازه‌گیری و ثبت شد [۱۶]. به منظور بررسی سایر متغیرها، پس از یک ناشتایی شبانه، پنج میلی‌لیتر خون از افراد در ابتدا و انتهای مطالعه، گرفته شد. سرم‌ها جدا شده و در فریزر منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند [۱۷]. سطح پروفایل‌های لیپید سرم با استفاده از اتونالیز بی‌تی ۱۵۰۰<sup>۶</sup> ساخت شرکت بیوتکنیکا<sup>۷</sup> ایتالیا با استفاده از کیت دی‌ال‌ب<sup>۸</sup> (ساخت کشور اتریش) با ضریب انحراف معیار کمتر از ۴/۵ درصد اندازه‌گیری شد. نشانه‌های استرس اکسیداتیو شامل ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان به روش FRAP<sup>۹</sup>، گلوکاتیون به روش بوتلر<sup>۱۰</sup> و مالون دی‌آلدئید به روش جانرو<sup>۱۱</sup> بر اساس روش اسپکتروفتومتری با ضریب انحراف معیار کمتر از پنج درصد اندازه‌گیری شدند [۲۰-۱۸]. برای ارزیابی فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز<sup>۱۲</sup>، از روش کالریمتری بر اساس واکنش نیتر و بلو تترازولیم کلرید با رادیکال‌های سوپراکسید و تشکیل ماده آبی‌رنگ به نام فورمازان استفاده شد [۲۱]. در شروع مطالعه، وزن افراد با ترازوی دیجیتال سکا ساخت کشور آلمان (Seca، Ham-burg، Germany) اندازه‌گیری شد و اطلاعات داروها از طریق معاینه و مصاحبه با بیماران جمع‌آوری شد [۲۲].

از نرم‌افزار SPSS، نسخه ۲۳ جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای ارزیابی توزیع نرمال از آزمون کولموگوروف اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در یک گروه و همچنین بین گروه‌ها به ترتیب از آزمون‌های تی زوجی و آزمون تی مستقل استفاده شد. نتایج به صورت Mean±SD بیان شدند و سطح معناداری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در ابتدا ۷۰ نفر بیمار مبتلا به فشار خون مورد ارزیابی قرار گرفتند که از این تعداد، هشت نفر معیار ورود به مطالعه را نداشتند و دو نفر هم به دلایل شخصی از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۶۰ نفر به دو گروه تقسیم شدند که تا آخر مطالعه همراه بودند.

سطح انطباق در این مطالعه بالا بود؛ به طوری که بیش از ۹۰ درصد از قرص‌ها توسط بیماران مصرف شدند. هیچ عارضه ناخواسته‌ای در بیماران مصرف‌کننده عصاره دیده نشد.

در موش‌های صحرایی دیابت شده با استرپتوزوتوسین تأیید شد [۱۱]. دیوک<sup>۲</sup> و همکاران بیان کردند که استفاده از عصاره برگ زیتون هیچ اثری بر فشار خون و لیپیدهای پلاسما در مردان با اضافه‌وزن ندارد [۱۲]. در مقابل، فیلیپ<sup>۳</sup> و همکاران نشان دادند مصرف عصاره برگ زیتون سبب کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در افراد مبتلا به فشار خون بالا شد. همچنین آن‌ها از بهبود وضعیت پروفایل‌های لیپیدی در افراد با سطح نرمال لیپید و یا هیپرکلسترولمی خبر دادند [۱۳].

از آنجا که مطالعات کارآزمایی بالینی انجام‌شده در مورد اثرات عصاره برگ زیتون بسیار محدود بود [۱۴]، در این مطالعه اثر عصاره برگ زیتون بر فشار خون، پروفایل‌های لیپیدی به عنوان شاخص‌های کاردیومتابولیک و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به فشار خون بالا ارزیابی شد.

### مواد و روش‌ها

این پژوهش، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما بود که سال ۱۳۹۶ در مرکز قلبی-عروقی بیمارستان بوعلی سینای دانشگاه علوم پزشکی قزوین بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به فشار خون با محدوده سنی ۳۰ تا ۶۰ سال که از نظر جنس، سن، وزن، نوع و دُز داروها همسان‌سازی شده بودند و تفاوت معناداری با همدیگر نداشتند، انجام شد. بیماران مبتلا به فشار خون توسط متخصص قلب و عروق تشخیص داده شده و بیمارانی که سابقه دیابت، اختلالات کلیوی و تیروئیدی داشتند از مطالعه خارج شدند. این پروژه پس از اخذ رضایت آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان انجام شد. دُز عصاره و تعداد افراد در هر گروه بر اساس مطالعه ساسالیت<sup>۴</sup> و همکاران محاسبه شد [۱۵]. از فرمول پیشنهادشده برای مطالعات کارآزمایی بالینی جهت تعیین تعداد افراد استفاده شد.

افراد با استفاده از نرم‌افزار اعداد تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده عصاره برگ زیتون و دارونما (هر گروه ۳۰ نفر) تقسیم شدند. دارو و دارونما به صورت قرص‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی بود که به صورت دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته توسط بیماران مصرف شد. قرص‌های عصاره برگ زیتون و دارونما در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی باریج اسانس کاشان تهیه شد. به طور خلاصه، هر قرص ۲۵۰ میلی‌گرمی عصاره برگ زیتون حاوی ۱۶ درصد ماده مؤثر اولئوروپین بود که بر اساس حضور حداقل ۰/۶۲ میلی‌گرم لوتولین استانداردسازی شده بود. دارونما در بسته‌بندی مشابه با عصاره و حاوی میکروکریستالین سلولز بود.

در بیماران، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و پروفایل‌های لیپیدی به عنوان شاخص‌های کاردیومتابولیک و همچنین

5. Zhang  
6. BT-1500  
7. Biotechnica  
8. DiaLab  
9. Ferric reducing ability of plasm (FRAP)  
10. Beutler  
11. Janero  
12. Superoxide dismutase (SOD)

2. De Bock  
3. Filip  
4. Susalit

مصرف هزار میلی گرم عصاره برگ زیتون در روز در طی هشت هفته منجر به کاهش در فشار خون سیستولیک و کلسترول تام نسبت به مقدار اولیه شد که همسو با مطالعه حاضر است، اما برخلاف ما، آن‌ها نشان دادند که این دُز عصاره برگ زیتون منجر به کاهش تری گلیسیرید و LDL می‌شود که چنین تغییری در مطالعه حاضر مشاهده نشد [۱۵]. همچنین کاهش فشار خون در دو قلوهای منوزیگوت پس از مصرف عصاره برگ زیتون به مدت ۴۲ روز نشان داده شده است [۲۳]. مهم‌ترین برتری مطالعه ما نسبت به دو مطالعه قبلی داشتن گروه کنترل بود که در مطالعات فوق وجود نداشت.

در یک کارآزمایی تصادفی دوسوکور کنترل شده متقاطع که توسط لوکییر<sup>۱۳</sup> و همکارانش انجام شد، نشان داده شده است که مصرف عصاره برگ زیتون باعث تحریک کاهش فشار خون و لیپید در شرایط درون تنی می‌شود [۲۴]. رومرو<sup>۱۴</sup> و همکاران، نشان دادند که استفاده از عصاره برگ زیتون غنی شده با اولئوروپین ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به مدت پنج هفته باعث کاهش فشار خون سیستولیک و همچنین وضعیت پیش‌التهابی در موش‌های مبتلا به فشار خون بالای ژنتیکی شده است [۲۵]. در مطالعه دیگری، مصرف مکمل اولئوروپین ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به مدت هشت هفته در موش‌های مبتلا به فشار خون بالای ژنتیکی نیز با کاهش سطح فشار خون و بیان اجزای سیستم رنین آنژیوتانسین در مقایسه با موش‌های درمان شده با سالین همراه بود [۲۶].

خلیلی و همکاران نشان دادند که اولئوروپین ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به طور قابل توجهی سبب کاهش فشار خون،

دو گروه از نظر جنس، سن، وزن، نوع و دُز داروها همسان‌سازی شده بودند و تفاوت معناداری با همدیگر نداشتند ( $P > 0/05$ ) (جدول شماره ۱).

در مقایسه با گروه دارونما، مصرف عصاره برگ زیتون سبب کاهش معنادار فشار خون سیستولیک شد ( $P = 0/026$ )، اما این کاهش در فشار خون دیاستولیک از نظر آماری معنادار نبود ( $P = 0/799$ ) (جدول شماره ۲).

به منظور ارزیابی اثر عصاره برگ زیتون بر پروفایل‌های لیپیدی، تری گلیسیرید، کلسترول تام، HDL و LDL در ابتدا و پایان مطالعه در سرم شرکت‌کنندگان اندازه‌گیری شد. عصاره برگ زیتون منجر به کاهش قابل توجه کلسترول تام ( $P = 0/029$ ) و افزایش معنادار HDL ( $P = 0/041$ ) شد، در حالی که تأثیر معناداری بر سایر پروفایل‌های لیپیدی ( $P > 0/05$ ) نداشت (جدول شماره ۲).

با ۱۲ هفته مصرف عصاره برگ زیتون، کاهش معنادار سطح مالون دی‌آلدهید ( $P = 0/013$ ) و افزایش معنادار فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ( $P < 0/001$ ) مشاهده شد. غلظت ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و گلوکوتایون سرم در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ) (جدول شماره ۲).

## بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم عصاره در روز در افراد مبتلا به فشار خون بالا، پس از ۱۲ هفته اثرات مفیدی بر روی فشار خون سیستولیک، کلسترول تام، HDL، مالون دی‌آلدهید و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در مقایسه با دارونما داشت، اما تأثیر معنی‌داری بر فشار خون دیاستولیک، تری گلیسیرید، LDL، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و گلوکوتایون نداشت. ساسالیت و همکاران، گزارش دادند که

13. Lockyer  
14. Romero

جدول ۱. مشخصات عمومی افراد شرکت‌کننده در مطالعه (در هر گروه ۳۰ نفر) با استفاده از آزمون تی مستقل

متغیرها	میانگین $\pm$ انحراف معیار / تعداد (درصد)	
	گروه دریافت‌کننده عصاره برگ زیتون	گروه دریافت‌کننده دارونما
جنس (مرد/زن)	۱۵/۱۵	۱۵/۱۵
سن (سال)	۵۲/۹ $\pm$ ۱۰/۳	۵۷/۹ $\pm$ ۱۰/۸
قد (سانتی‌متر)	۱۵۹/۲ $\pm$ ۹/۱	۱۵۸/۵ $\pm$ ۹/۳
وزن (کیلوگرم)	۷۴/۱ $\pm$ ۹/۱	۷۱/۶ $\pm$ ۱۱/۱
داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) گیرنده آنژیوتانسین (ARB)	۲۱ (۷۰)	۲۲ (۳۳)
داروهای مهارکننده بتا	۱۳ (۴۳/۳)	۱۴ (۴۶/۷)
مسدودکننده‌های کانال کلسیم	۱۷ (۵۶/۷)	۱۵ (۵۳/۳)
داروهای ترکیبی	۵ (۱۶/۷)	۵ (۱۶/۷)

اختلاف معنی‌داری بین متغیرهای دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P > 0/05$ )

جدول ۲. اثر عصاره برگ زیتون و دارونما بر روی فشار خون، پروفایل‌های لیپیدی و نشانگرهای

سطح معنی‌داری	میانگین ± انحراف معیار									
	گروه دریافت‌کننده دارونما				گروه دریافت‌کننده عصاره برگ زیتون					
	معنی‌داری سطح	تغییرات	انتها	ابتدا	معنی‌داری سطح	تغییرات	انتها	ابتدا		
فشار خون	۰/۰۲۶*	۰/۱۸۲	-۳/۱±۱۰/۴	۱۳۸/۱±۷/۲	۱۴۰/۷±۷/۹	۰/۰۰۱	-۹/۱±۹/۶	۱۳۵/۶±۷/۴	۱۳۳/۱±۸/۵	فشار خون سیستولیک <sup>۱</sup> (میلی‌مترجیوه)
	۰/۸۹۹	۰/۱۸۶	-۲/۳±۹/۸	۸۴/۷±۷/۴	۸۷/۱±۷/۹	۰/۰۹۳	-۳±۱۱/۳	۸۶/۶±۸/۵	۹۰/۳±۸/۳	فشار خون دیاستولیک <sup>۲</sup> (میلی‌مترجیوه)
نشانگرهای لیپیدی	۰/۵۸۱	۰/۸۴۲	-۲±۳۳/۹	۱۸۶/۸±۲۲/۴	۱۸۸/۲±۲۴/۵	۰/۲۳۵	-۶/۵±۲۹/۲	۱۸۴/۵±۲۱/۹	۱۹۰/۹±۲۱/۷	تری‌گلیسرید <sup>۳</sup> (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
	۰/۰۲۹*	۰/۴۲۸	-۲/۶±۲۲/۳	۲۱۹/۸±۱۹/۶	۲۲۳/۱±۲۳/۹	۰/۰۰۱	-۱۵/۲±۲۱/۳	۲۱۳/۵±۲۱/۵	۲۲۸/۶±۲۲/۲	کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
	۰/۰۴۰*	۰/۴۲۲	-۰/۱۷±۵/۱	۴۵/۴±۴/۵	۴۴/۷±۴/۳	۰/۰۰۲	۲/۸±۴/۶	۴۶/۱±۴/۶	۴۲/۳±۵/۷	لیپوپروتئین با چگالی بالا <sup>۴</sup> (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
	۰/۸۰۵	۰/۴۴۲	-۴/۱±۱۵/۶	۱۲۸/۲±۱۰/۹	۱۳۲/۴±۱۰/۴	۰/۲۷۳	-۴/۹±۱۰/۸	۱۲۶/۲±۱۰/۲	۱۳۷/۲±۱۱/۲	لیپوپروتئین با چگالی پایین <sup>۵</sup> (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
نشانگرهای استرس اکسیداتیو	۰/۰۱۳*	۰/۱۹۹	-۰/۲۶±۰/۵۷	۵/۱۹±۰/۴۴	۵/۴۴±۰/۴۹	۰/۰۰۱	-۰/۷۳±۰/۷۹	۴/۴۵±۰/۴۹	۵/۱۶±۰/۵۷	مالون دی‌آلدهید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
	۰/۶۵۸	۰/۵۴۷	۱۳/۱۲۳±۸/۸	۸۴۷/۸±۹۲/۱	۸۳۴/۱±۸۵/۷	۰/۲۷۴	۲۹/۱±۱۴۲/۱	۸۵۸/۱±۹۴/۹	۸۲۸/۹±۸۷/۵	ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام <sup>۶</sup> (میکرومول بر لیتر)
	۰/۰۰۱*	۰/۴۵۵	-۰/۶۱±۴/۴	۱۳۲/۳±۳/۵	۱۳/۹±۱/۳	۰/۰۰۱	۴/۵±۴/۸	۱۸/۹±۳/۶	۱۴/۴±۳/۴	سوپراکسید دیسموتاز <sup>۷</sup> (واحد بین‌المللی بر لیتر)
	۰/۲۹۲	۰/۸۸۷	-۳/۹±۱۹/۸	۳۱۶/۷±۶۷/۹	۳۲۰/۷±۶۲/۴	۰/۲۲۲	۱۷/۷±۷۷/۴	۳۳۵/۷±۶۷/۷	۳۱۸±۸۵/۷	گلوکاتایون (میکرومول بر لیتر)

مجله علمی  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\* سطح معنی‌داری

1. Systolic blood pressure
2. Diastolic blood pressure
3. Triglyceride
4. High density lipoprotein

5. Low density lipoprotein
6. Total antioxidant capacity
7. Superoxide dismutase

کاهش بر روی فشار خون و پروفایل‌های لیپیدی می‌شود، ممکن است از خواص آنتی‌اکسیدانی مواد موجود در عصاره و اثرات مثبت آن‌ها بر استرس اکسیداتیو ناشی شود [۲۹]. عصاره برگ زیتون منبع مهمی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی مؤثری در برابر گونه‌های فعال اکسیژن دارد و از گلبول‌های قرمز انسانی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند [۳۰]. با این حال، کندال<sup>۱۵</sup> و همکاران اشاره کردند که استفاده از عصاره برگ زیتون وضعیت اکسیداتیو را در بالغین جوان سالم تغییر نمی‌دهد [۳۱]. مهم‌ترین تمایز بین مطالعه حاضر و مطالعات قبلی می‌تواند مربوط به طراحی مطالعه، نوع

کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL، مالون دی‌آلدهید و افزایش HDL سرم و فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز گلبول قرمز در موش‌های صحرایی با فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ شد [۲۷]. در صورتی که در مطالعه دیگری تجویز ۳۸۰ میلی‌گرم پلی‌فنول‌های برگ زیتون به مدت سه ماه، تأثیر معناداری بر میزان لیپید در مردان چاق میان‌سال با خطر بالای سندرم متابولیک نداشت [۱۲]. هرچند تاکنون مکانیسم‌های فرایند پاتولوژیک فشار خون بالا به طور کامل و شفاف توضیح داده نشده است، شواهد در حال رشدی وجود دارد که افزایش استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی فشار خون دارد [۲۰، ۲۸].

مکانیسم احتمالی که عصاره برگ زیتون سبب ایجاد اثرات

15. Kendall

بیماری، ماهیت عصاره، مدت مصرف عصاره، رضایت بیمار و در نهایت معیار ورود و خروج باشد. این تحقیق محدودیت‌هایی هم داشت؛ از این رو ارزیابی بیان ژن مربوط به متابولیسم، التهاب و استرس اکسیداتیو پس از مداخله در بیماران مبتلا به فشار خون بالا در مطالعات آینده توصیه می‌شود.

مطالعه حاضر یکی از محدود مطالعاتی است که اثرات عصاره برگ زیتون بر فشار خون، پروفایل‌های لیپیدی و پارامترهای استرس اکسیداتیو را در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما مورد ارزیابی قرار داد. این مطالعه نشان داد که مصرف عصاره برگ زیتون پس از ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به فشار خون بالا تأثیر مفیدی در میزان فشار خون سیستولیک، سطح سرمی کلسترول تام، HDL، مالون دی‌آلدهید و همچنین فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز داشته است، اما دیگر نشانگرهای کاردیومتابولیک و استرس اکسیداتیو را تغییر نداد.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با شماره IR.QUMS.REC.1395.264 تأیید و در سایت ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شماره ICT2017043033730N1 ثبت شد.

### حامی مالی

این مقاله با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شده است.

### مشارکت نویسندگان

طراح: سید مهدی میرهاشمی؛ جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل و تفسیر آن‌ها: سید مهدی میرهاشمی، هایده یعقوب‌زاده، سپیده مهرآور و حمیدرضا جوادی؛ طراحی و ساخت قرص‌ها: محمدرضا معمارزاده؛ پیش‌نویس مقاله: سید مهدی میرهاشمی و هایده یعقوب‌زاده.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.



## References

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4):e338-60.
- [2] Ahmad KA, Yuan Yuan D, Nawaz W, Ze H, Zhuo CX, Talal B, et al. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. *Free Radic Res*. 2017; 51(4):428-38. [DOI:10.1080/10715762.2017.1322205] [PMID].
- [3] Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief*. 2013; (133):1-8.
- [4] Sinha N, Kumar Dabla P. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015; 11(2):132-42. [DOI:10.2174/1573402111666150529130922] [PMID].
- [5] Wang W, Hu SS, Kong LZ, Gao RL, Zhu ML, Wang WY, et al. Summary of report on cardiovascular diseases in China, 2012. *Biomol Environ Sci*. 2014; 27(7):552-8.
- [6] Guex CG, Reginato FZ, Figueredo KC, da da Silva ARH, Pires FB, da Silva Jesus R, et al. Safety assessment of ethanolic extract of *Olea europaea* L. leaves after acute and subacute administration to Wistar rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018; 95:395-9. [DOI:10.1016/j.yrtph.2018.04.013] [PMID].
- [7] Magrone T, Spagnoletta A, Salvatore R, Magrone M, Dentamaro F, Russo MA, et al. Olive leaf extracts act as modulators of the human immune response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018; 18(1):85-93. [DOI:10.2174/187153031766617116110537] [PMID].
- [8] Sarbishegi M, Gorgich EAC, Khajavi O. Olive leaves extract improved sperm quality and antioxidant status in the testis of rat exposed to rotenone. *Nephrourol Mon*. 2017; 9(3):e47127. [In Persian] [DOI:10.5812/numonthly.47127].
- [9] Hernández-Corroto E, Marina ML, García MC. Multiple protective effect of peptides released from *Olea europaea* and *Prunus persica* seeds against oxidative damage and cancer cell proliferation. *Food Res Int*. 2018; 106:458-67. [DOI:10.1016/j.foodres.2018.01.015] [PMID].
- [10] Zeriouh W, Nani A, Belarbi M, Dumont A, de Rosny C, Aboura I, et al. Correction: Phenolic extract from oleaster (*Olea europaea* var. *Sylvestris*) leaves reduces colon cancer growth and induces caspase-dependent apoptosis in colon cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0176574. [DOI:10.1371/journal.pone.0176574] [PMID] [PMCID].
- [11] Al-Attar AM, Alsalmi FA. Effect of *Olea europaea* leaves extract on streptozotocin induced diabetes in male albino rats. *Saudi J Biol Sci*. 2019; 26(1):118-28. [DOI:10.1016/j.sjbs.2017.03.002] [PMID] [PMCID].
- [12] De Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One*. 2013; 8(3):e57622. [DOI:10.1371/journal.pone.0057622] [PMID] [PMCID].
- [13] Filip R, Possemiers S, Heyerick A, Pinheiro I, Raszewski G, Davicco MJ, et al. Twelve-month consumption of a polyphenol extract from olive (*Olea europaea*) in a double blind, randomized trial increases serum total osteocalcin levels and improves serum lipid profiles in postmenopausal women with osteopenia. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19(1):77-86. [DOI:10.1007/s12603-014-0480-x] [PMID].
- [14] Abunab H, Dator WL, Hawamdeh S. Effect of olive leaf extract on glucose levels in diabetes-induced rats: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2017; 9(10):947-57. [DOI:10.1111/1753-0407.12508] [PMID].
- [15] Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine*. 2011; 18(4):251-8. [DOI:10.1016/j.phymed.2010.08.016] [PMID].
- [16] Zhang Z, Joyce BT, Kresovich JK, Zheng Y, Zhong J, Patel R, et al. Blood pressure and expression of microRNAs in whole blood. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0173550. [DOI:10.1371/journal.pone.0173550] [PMID] [PMCID].
- [17] Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, Jamilian M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Iran Med*. 2018; 21(1):1-7. [In Persian]
- [18] Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Anal Biochem*. 1996; 239(1):70-6. [DOI:10.1006/abio.1996.0292] [PMID].
- [19] Beutler E, Gelbart T. Plasma glutathione in health and in patients with malignant disease. *J Lab and Clin Med*. 1985; 105(5):581-4.
- [20] Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol and Med*. 1990; 9(6):515-40. [DOI:10.1016/0891-5849(90)90131-2].
- [21] Rukmini M, D'souza B, D'souza V. Superoxide dismutase and catalase activities and their correlation with malondialdehyde in schizophrenic patients. *Indian J Clin Biochem*. 2004; 19(2):114-8. [DOI:10.1007/BF02894268] [PMID] [PMCID].
- [22] Mirhashemi SM, Najafi V, Raygan F, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 supplementation on cardiometabolic markers in overweight type 2 diabetic patients with stable myocardial infarction: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ARYA Atheroscler*. 2016; 12(4):158-65. [In Persian]
- [23] Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydogan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res*. 2008; 22(9):1239-42. [DOI:10.1002/ptr.2455] [PMID].
- [24] Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, Yaqoob P, Stonehouse W. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: A randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. 2017; 56(4):1421-32. [DOI:10.1007/s00394-016-1188-y] [PMID] [PMCID].

- [25] Romero M, Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M, et al. Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct.* 2016; 7(1):584-93. [DOI:10.1039/C5FO01101A] [PMID].
- [26] Sun W, Wang X, Hou C, Yang L, Li H, Guo J, et al. Oleuropein improves mitochondrial function to attenuate oxidative stress by activating the Nrf2 pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats. *Neuropharmacol.* 2017; 113:556-66. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2016.11.010] [PMID].
- [27] Khalili A, Nekoeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. *J Asian Nat Prod Res.* 2017; 19(10):1011-21. [In Persian] [DOI:10.1080/10286020.2017.1307834] [PMID].
- [28] Baghaiee B, Karimi P, Ebrahimi K. Effects of a 12-week aerobic exercise on markers of hypertension in men. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2018; 10(3):162-8. [In Persian] [DOI:10.15171/jcvtr.2018.26] [PMID] [PMCID].
- [29] Efentakis P, Iliodromitis EK, Mikros E, Papachristodoulou A, Dargès N, Skaltsounis AL, et al. Effects of the olive tree leaf constituents on myocardial oxidative damage and atherosclerosis. *Planta Med.* 2015; 81(08):648-54. [DOI:10.1055/s-0035-1546017] [PMID].
- [30] Lins PG, Pugine SMP, Scatolini AM, de Melo MP. In vitro antioxidant activity of olive leaf extract (*Olea europaea* L.) and its protective effect on oxidative damage in human erythrocytes. *Heliyon.* 2018; 4(9):e00805. [DOI:10.1016/j.heliyon.2018.e00805] [PMID] [PMCID].
- [31] Kendall M, Batterham M, Obied H, Prenzler PD, Ryan D, Roberts K. Zero effect of multiple dosage of olive leaf supplements on urinary biomarkers of oxidative stress in healthy humans. *Nutrition.* 2009; 25(3):270-80. [DOI:10.1016/j.nut.2008.08.008] [PMID].