مجله دیابت و لیپید ایران. فروردین- اردیبهشت ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۴) ۴۳۲-۴۲۵

# تاثیر روغن هسته انار بر فراسنج‌های لیپیدی و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی: کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور

عبدالرضا چاری[۱]، پروین میرمیران*[۱]، گلاله اصغری[۱]، مهدی هدایتی[۱]، عطیه آموزگار[۲]، عباس شفیعی[۳]، فریدون عزیزی[۲]

## چکیده

**مقدمه:** این مطالعه با هدف تعیین اثرات روغن هسته انار PSO (Pomegranate seed oil) بر روی فراسنج‌های لیپیدی سرم در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی انجام شد.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور که بر روی ۵۱ بیمار مبتلا به هیپرلیپیدمی انجام شد، بیماران در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند که به ترتیب ۲ کپسول ۴۰۰ میلی‌گرمی PSO و ۲ کپسول ۴۰۰ میلی‌گرمی دارونما در روز به مدت ۴ هفته دریافت نمودند. غلظت کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL-C، ال دی ال اکسیده (Ox-LDL)، گلوکز و انسولین ناشتا در ابتدای مطالعه و پس از ۴ هفته اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** میانگین غلظت تری‌گلیسرید و نسبت تری‌گلیسرید به HDL-کلسترول در گروه مورد پس از ۴ هفته نسبت به مقادیر پایه کاهش معنی‌دار [به ترتیب ۱/۴۰±۲/۷۵ در مقابل ۱/۵۶±۳/۴۵ میلی‌مول در لیتر، (P =۰/۰۰۹) و ۴/۶ ±۵/۷ در مقابل ۵/۰±۷/۵، (P=۰/۰۳۱)] داشت. اثر کاهش در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد برای میانگین غلظت نسبت کلسترول به HDL-کلسترول پس از تعدیل مقادیر پایه معنی‌دار بود [۱/۵±۵/۴ در مقابل ۱/۴±۵/۹ ، (P<۰/۰۵)]. میانگین تغییرات در گروه مورد در مقابل گروه شاهد برای غلظت HDL-کلسترول برحسب میلی‌مول بر لیتر [۰/۱۳ در مقابل ۰/۰۲-] و میانگین تغییرات نسبت کلسترول به HDL-کلسترول [۰/۴۲- در مقابل ۰/۰۱] معنی‌دار بود. میزان غلظت کلسترول، LDL-کلسترول، گلوکز سرم، انسولین و متغیرهای ترکیب بدن تغییری نکرد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف PSO در افراد هیپرلیپیدمی به مدت ۴ هفته سبب کاهش تری‌گلیسرید سرم، نسبت تری‌گلیسرید به HDL-کلسترول و نسبت کلسترول به HDL-کلسترول می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** روغن هسته انار، هیپرلیپیدمی، فراسنج‌های لیپیدی، کارآزمایی بالینی تصادفی

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۲۲۴۳۲۴۸۴، نمابر: ۲۲۴۰۲۴۶۳، پست الکترونیک: mirmiran@endocrine.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

## مقدمه

اختلالات چربی خون، یکی از عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی CVD[1] می‌باشد. از آنجایی که مهمترین عامل مرگ و میر جوامع بشری، بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد، لذا با اصلاح اختلالات چربی خون می‌توان به کاهش این نوع مرگ و میر کمک نمود [۱،۲]. برای درمان اختلال چربی خون، روش‌های دارویی و غیردارویی متفاوتی استفاده می‌شوند. استفاده از استاتین‌ها، اولین راه درمان برای کنترل افزایش لیپوپروتئین با چگالی پایین-کلسترول (LDL- کلسترول)[2] می‌باشد که دارای عوارضی از جمله علایم بیماری‌های گوارشی و درد عضلانی است [۳]. اگرچه فیبرات‌ها موجب کاهش تری‌گلیسرید و افزایش لیپوپروتئین با چگالی بالا- کلسترول، (HDL – کلسترول)[3] سرم می‌شوند، اما این اثرات در بسیاری از بیماران مقادیر طبیعی لیپیدها را حاصل نمی‌کند و باید تحقیقات بیشتری در خصوص یافتن داروهای قوی‌تر برای طبیعی نمودن غلظت لیپیدهای سرم صورت گیرد.

اسیدهای چرب کونژوگه بعنوان یکی از عوامل کاهنده چربی خون [۵،۴] و موثر بر متابولیسم لیپید [۶] شناخته شده‌اند. روغن هسته انار، PSO[4] حاوی ۸۰ درصد اسید چرب اُکتادکاترِینوئیک[5] کونژوگه است که مقدار زیادی از آن به یکی از ایزومرهایش به نام اسید پانیسیک PA[6] اختصاص یافته است [۷]. مطالعات حیوانی، نتایج ناهمسویی را در مورد نقش کاهنده چربی خون توسط PSO نشان داده است [۹،۸]. اگرچه Arao و همکارانش ثابت کردند که مصرف PSO در موش‌های چاق و هیپرلیپیدمی موجب کاهش تجمع تری‌گلیسرید می‌شود [۸]، اما Yang و همکارانش نشان دادند که PSO تغییری در غلظت کلسترول خون ایجاد نمی‌کند [۹]. با توجه به کمبود اطلاعات در مورد اثرات PSO بر فراسنج‌های لیپیدی در انسان، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثر PSO بر فراسنج‌های لیپیدی افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی انجام گرفت.

## روش‌ها

### افراد و طراحی مطالعه

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی موازی، تصادفی، دو سوکور و کنترل شده بود. افراد مورد آزمایش از درمانگاه غدد درون ریز انتخاب شدند. شرایط ورود آنها سن بالای ۲۰سال، عدم وجود آلرژی و یا بیماری کبدی، نمایه توده بدن کمتر یا مساوی ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع، کلسترول سرم بیشتر از ۵/۲ میلی‌مول بر لیتر و تری‌گلیسرید سرم بیشتر از ۱/۶۵ میلی‌مول بر لیتر و در خصوص شرکت کنندگان مونث، عدم حاملگی یا شیردهی بود. افراد بصورت تصادفی در دو گروه، مورد (۲۵ نفر) و شاهد (۲۶ نفر) قرار گرفتند و بر اساس مصرف داروی کاهنده چربی خون، بلوک‌بندی شدند. تقسیم تصادفی توسط فرد سومی صورت گرفت. به این ترتیب بیماران و محققین مطالعه از نوع گروه‌ها آگاه نبودند و شرایط دوسوکور مطالعه حفظ گردید. در ابتدای مطالعه، نمونه خون در حالت ناشتا از بیماران گرفته شد و سپس به افراد گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب کپسول‌های ۴۰۰ میلی‌گرمی PSO و دارونما روزانه ۲ عدد به مدت ۴ هفته داده شد. کپسول‌ها طوری بسته‌بندی شده بود که دارو یا دارونما بودن آنها به راحتی قابل شناسایی نباشد. هر هفته با آنها تماس گرفته می‌شد تا از مصرف دارو و عدم عوارض جانبی آن اطمینان حاصل شود. افرادی که پس از ۴ هفته کمتر از ۸۰ درصد از دارو را مصرف کرده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. به افراد مورد مطالعه توصیه شد که سبک زندگی روزانه خود، شامل رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی را دنبال کنند. اطلاعات دموگرافی، سابقه درمان و مصرف دارو و مکمل در ابتدای مطالعه توسط پرسشنامه جمع‌آوری گردید. ارزیابی فعالیت بدنی توسط پرسشنامه فعالیت بدنی و ارزیابی رژیم غذایی توسط ۳ روز یادآمد غذایی ۲۴ساعته در ابتدای مطالعه و پس از ۴ هفته صورت گرفت. وزن، دور کمر و دور باسن در ابتدا و هفته چهارم و قد نیز در

1- Cardio Vascular Disease
2- Low density lipoprotein-cholesterol
3- High density lipoprotein-cholesterol
4- Pomegranate seed oil
5- Octadecatrienoic
6 Punicic acid

Archive of SID

www.SID.ir

ابتدای مطالعه اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری وزن و قد با استفاده از ترازو و قدسنج seca به ترتیب با حساسیت ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۵ سانتیمتر و دور کمر و دور باسن توسط متر نواری صورت گرفت. نسبت نمایه توده بدن و دور کمر به دور باسن در ابتدای مطالعه و در پایان این ۴ هفته محاسبه شد. درصد چربی، توده چربی و توده ماهیچه‌ای بدن (کیلوگرم) توسط دستگاه BIA[1] ساخت شرکت Bodystat 1500MDD در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. رضایت‌نامه کتبی از تمام افراد گرفته شد. مطالعه فعلی در کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید.

## تهیه کپسول روغن هسته انار

کپسول PSO از شرکت داروسازی فارما ویتان آلمان[2] و مواد خام آن از شرکت سارونه در شهر ارومیه تهیه شده بود. تجزیه و تحلیل شیمیایی PSO نشان داد که ترکیبات اصلی اسیدهای چرب آن شامل: PA ۷۲/۰ درصد (۱۸:۳)، اسید روغن (oil acid) ۱۰/۷ درصد (۱۸:۲)، اسید لینول (linol acid) ۸/۴ درصد (۱۸:۲)، اسید پالمیتیک (palmitic acid) ۴/۰ درصد (۱۶:۰)، اسید استئاریک (stearic acid) ۲/۶ درصد (۱۸:۰)؛ مقدار جزیی از سایر اسیدهای چرب (کمتر از ۱ درصد)، به این ترتیب ۷/۳ درصد از اسید چرب اشباع SFA[3]، ۱۱/۷ درصد از اسید چرب غیر اشباع با یک باند دوگانه MUFA[4]، ۸۱ درصد از اسید چرب غیر اشباع با چند باند دوگانه PUFA[5] تشکیل شده بود. ترکیب PSO خام حاوی آنتی اکسیدان ویتامینE به میزان ۳۶/۹۰ میلی‌گرم بر ۱۰۰ گرم PSO بود. کپسول در دمای پایین نگهداری شد تا از اکسیداسیون مواد داخل آن جلوگیری شود.

1- Bioelectrical impedance analysis
2- Vitane Pharma GmbH, Wolfratshausen, Germany
3- Saturated fatty acid
4- Monounsaturated fatty acid
5- Polyunsaturated fatty acid

## تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی

نمونه‌های خونی ناشتا بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن بیماران در شروع مطالعه و پایان ۴ هفته، جمع‌آوری و سانتریفیوژ شد و در همان روز سرم خون جدا شده، در آزمایشگاه پژوهشکده غدد درون‌ریز مورد تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی قرار گرفت. میزان گلوکز سرم در حالت ناشتا با روش رنگ‌سنجی آنزیمی با کیت حاوی گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. سطح کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرم با استفاده از آزمایشات رنگ‌سنجی آنزیمی، به ترتیب با کمک آنزیم‌های کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز و فسفات گلیسرول اکسیداز اندازه‌گیری شد. مقدار HDL-کلسترول با روش ایمونوتوربیدیمتری[6] ارزیابی و محاسبه شد (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران). LDL-کلسترول از روی کلسترول تام، تری‌گلیسرید و HDL-کلسترول سرم طبق معادله فریدوالد[7]، محاسبه شد [۱۰]، برای نمونه‌هایی با تری‌گلیسرید سرم بیشتر از ۴/۵۲ میلی‌مول بر لیتر از این محاسبه استفاده نشد. غلظت انسولین و LDL اکسید شده با کیت الایزا اندازه‌گیری شد (شرکت AB مرکودیا، آپسالا، سوئد) و میزان مقاومت به انسولین به وسیله مدل هموستاز برای مقاومت به انسولین(HOMA-IR)، با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد.

$$\text{HOMA-IR} = [(\text{غلظت گلوکز (mmol/L)}) \times (\text{غلظت انسولین (mU/L)})]/۲۲/۵$$

## روش آماری

حجم نمونه، براساس تغییرات ۵/۱۷ میلی‌مول در لیتر (۲۰۰ میلی‌گرم بر لیتر) و انحراف از معیار ۲۰۰ میلی‌گرم بر لیتر در غلظت کلسترول بین گروه‌های مورد و شاهد با فاصله اطمینان ۹۵ درصد و توان ۹۰ درصد، ۲۱ نفر در هرگروه محاسبه شد [۱۱] که با در نظر گرفتن حدود ۲۵ درصد افت نمونه، ۵۱ بیمار هیپرلیپیدمی وارد مطالعه شدند.

برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ استفاده شد. نرمال بودن متغییرهای مورد بررسی با آزمون Kolmogorov-Smirnov ارزیابی شد. تفاوت میان دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه با آزمون

6- Immunoturbidimetry method
7- Friedewald's equation

Archive of SID

www.SID.ir

t-test برای متغیرهای نرمال و آزمون من‌ویتنی برای متغیرهای غیر نرمال مورد آزمایش قرارگرفت. از آزمون Paired t-test و آزمون رده‌بندی ویلکاکسون به ترتیب برای متغیرهای نرمال و غیرنرمال برای مقایسه مقادیر ابتدا و انتهای مطالعه در هر گروه استفاده شد. برای تعیین اثر درمانی بین گروه‌ها، از آنالیز کوواریانس استفاده شد.

## یافته‌ها

در طول مطالعه، ۶ بیمار از ادامه همکاری انصراف دادند که در نهایت تعداد ۴۵ مورد از ۵۱ بیماری که وارد مطالعه شدند مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. میانگین ± انحراف معیار وزن بدن و سن افراد در ابتدای مطالعه برای گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب ۱۰ ± ۷۵/۷ و ۱۰ ± ۷۴/۲ کیلوگرم و ۹ ± ۵۱ و ۹ ± ۵۵ سال بود. هیچ تفاوت قابل توجهی بین گروه‌ها به لحاظ سن، جنسیت، وزن، قد، مصرف داروهای کاهنده چربی و یا مکمل‌های n-۳ و یا استعمال سیگار وجود نداشت. تمام افراد مورد آزمایش در طول تحقیق از سلامت کامل برخوردار بودند. مقایسه متغیرهای رژیم غذایی و فعالیت بدنی در ابتدای مطالعه و پس از ۴ هفته بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. میزان انرژی و کلسترول رژیم غذایی در گروه شاهد در طول دوره درمان کاهش یافت ($P<0/05$). تاثیرPSO روی متغییرهای بیوشیمیایی، تن‌سنجی، ترکیب بدن در جدول (۱) آمده است. مصرف PSO منجر به کاهش معنی‌دار میانگین غلظت تری‌گلیسرید سرم [۱/۴۰ ± ۲/۷۵ در مقابل ۱/۵۶ ± ۳/۴۵ میلی‌مول در لیتر، ($P<0/01$)] و افزایش غیر معنی‌دار در غلظت HDL–کلسترول نسبت به ابتدای مطالعه در گروه مورد شد [۰/۴۴ ± ۱/۳۸در مقابل ۰/۳۹ ± ۱/۲۵ میلی‌مول در لیتر، ($P=0/081$)]. میانگین ± انحراف معیار نسبت تری‌گلیسرید به HDL–کلسترول در گروه مورد در طول ۴ هفته کاهش معنی‌داری نشان داد [۴/۵۵ ± ۵/۷۳ در مقابل ۴/۹۵ ± ۷/۴۹، ($P<0/031$)]. مقایسه اثرات درمان میان دو گروه مورد و شاهد پس از تعدیل تفاوت مقادیر پایه کاهش معنی‌داری در نسبت کلسترول به HDL–کلسترول [۱/۵۱ ± ۵/۴۵ در مقابل ۱/۴۳ ± ۵/۸۹، ($P<0/05$)] و افزایش غیرمعنی‌دار در میانگین غلظت HDL–کلسترول [۰/۴۴ ± ۱/۳۸ در مقابل ۰/۲۶ ± ۱/۲۵میلی‌مول در لیتر، ($P=0/059$)] نشان داد. سایر متغیرهای چربی شامل کلسترول، LDL–کلسترول، LDL اکسید شده و نسبت LDL–کلسترول به HDL–کلسترول تفاوت معنی‌داری در داخل هر گروه و بین گروه‌ها نشان نداد. توده چربی، نمایه توده بدن و نسبت دور کمر به دور باسن در گروه مورد کاهش غیرمعنی‌داری را نشان داد. ترکیب PSO تاثیری روی فشار سیستولی و دیاستولی خون در داخل گروه و بین دو گروه نداشت (داده‌ها نشان داده نشد). میانگین تغییرات بدست آمده در مقایسه دو گروه مورد و شاهد برای غلظت HDL–کلسترول (۰/۱۳ در مقابل ۰/۰۲– میلی‌مول بر لیتر) و نسبت کلسترول به HDL–کلسترول (۰/۴۲– در مقابل ۰/۰۱) معنی‌دار بود ($P<0/05$ برای هر دو) ( نمودار ۱).

**جدول ۱– متغیرهای بیوشیمیایی، ترکیب بدن و تن‌سنجی در ابتدای مطالعه و پس از ۴ هفته در گروه‌های مورد و شاهد**

| متغیرها | مورد (n=۲۲) | | شاهد (n=۲۳) | |
|---|---|---|---|---|
| | مقادیر پایه | ۴ هفته | مقادیر پایه | ۴ هفته |
| کلسترول(mmol/l) | ۶/۷±۰/۸ | ۶/۹±۱/۲ | ۶/۹±۰/۸ | ۷/۱±۰/۹ |
| تری گلیسرید(mmol/l) | ۳±۱ | ۲±۱* | ۳±۱ | ۳±۱ |
| LDL–کلسترول(mmol/l) | ۳±۱ | ۴±۱ | ۳±۱ | ۴±۱ |
| HDL–کلسترول(mmol/l) | ۱±۰/۳۹ | ۱±۰/۴۴† | ۱±۰/۲۳ | ۱±۰/۲۶ |
| LDL اکسید شده(mU/l) | ۱۶۷±۴۳ | ۱۷۰±۴۰ | ۱۷۳± ۳۹ | ۱۵۸±۴۷ |
| نسبتLDL –کلسترول بهHDL –کلسترول | ۳/۳۷±۱/۲۴ | ۳/۴۱±۱/۱۸ | ۳/۱۹±۱/۱۲ | ۳/۶۲±۱/۲۵ |
| نسبت کلسترول به HDL–کلسترول | ۵/۸۷±۱/۶۷ | ۵/۴۵±۱/۵۱‡ | ۵/۵۸±۱/۲۱ | ۵/۸۹±۱/۴۳ |
| نسبت تری گلیسرید به HDL–کلسترول | ۷/۴۹±۴/۹۵ | ۵/۷۳±۴/۵۵§ | ۶/۹۲±۳/۷۵ | ۶±۲/۹۳ |
| انسولین(mU/l) | ۷/۵۷±۳/۱۸ | ۷/۹±۳/۳۶ | ۷/۰۶±۲/۸۷ | ۶/۷۱±۲/۲۷ |

**ادامه جدول ۱ در صفحه بعد**

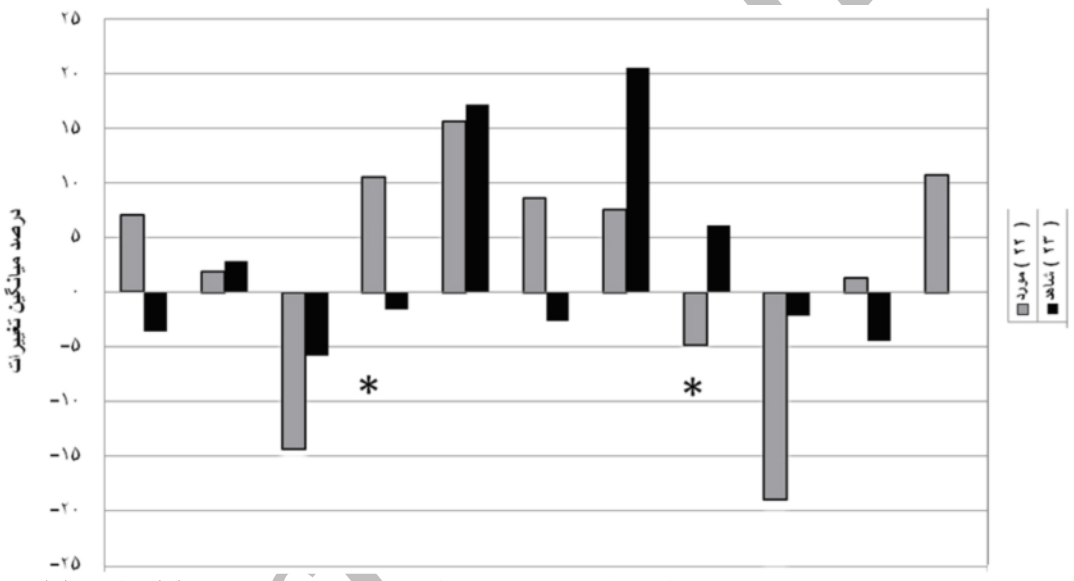
Archive of SID

www.SID.ir

**ادامه جدول ۱**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **نسبت انسولین به گلوکز** | ۰/۰۸±۰/۰۴ | ۰/۰۹±۰/۰۴ | ۰/۰۸±۰/۰۴ | ۰ /۰۷±۰/۰۳ |
| **HOMA-IR** | ۱/۶۸±۰/۶۹ | ۱/۸۰±۰/۸۴ | ۱/۵۵±۰/۶۵ | ۱/۵۰±۰/۶۳ |
| **چربی بدن(٪)** | ۳۶/۶±۶/۸ | ۳۶/۱±۱۰/۰ | ۴۱/۴±۶/۴ | ۴۰/۰±۱۰/۹ |
| **توده چربی(kg)** | ۲۷/۲±۶/۶ | ۲۶/۸±۹/۱ | ۳۱/۷±۸/۶ | ۳۰/۸±۱۱/۱ |
| **توده بدون چربی(kg)** | ۴۷/۰±۷/۹ | ۴۳/۴±۱۱/۲ | ۴۴/۰±۶/۱ | ۴۱/۹±۱۰/۷[¶] |
| **نسبت دور کمر به دور باسن** | ۰/۸۳±۰/۰۷ | ۰/۸۱±۰/۱۹ | ۰/۸۷±۰/۰۹ | ۰/۸۱±۰/۲۰ |
| **نمایه توده بدن ($kg/m^2$)** | ۲۷/۲±۳/۱ | ۲۷/۰±۳/۲ | ۲۸/۳±۳/۷ | ۳۰/۲±۴/۶ |
| **وزن (kg)** | ۷۴/۲±۲/۱ | ۷۰/۳±۳/۹ | ۷۵/۹±۲/۵ | ۷۲/۷±۴/۱ |
| **انرژی (kcal)** | ۱۵۵۲±۴۱۵ | ۱۴۸۰±۳۴۶ | ۱۶۶۱±۵۴۲ | ۱۴۴۶±۳۹۴[II] |

HOMA-IR، مدل هموستاز برای مقاومت به انسولین؛ تعداد نمونه ۴۵ فرد؛ کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور
قبل و بعد از مداخله بر اساس آزمون تی زوجی؛ * P<۰/۰۰۹، [§] P<۰/۰۳۱، [¶] P<۰/۰۰۱، [II] P<۰/۰۱۶
بین دو گروه بر اساس آزمون تی تست؛ [†] P<۰/۰۵۹، [‡] P<۰/۰۴
مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده‌اند.




**نمودار ۱- مقایسه درصد میانگین تغییرات غلظت متغیرهای بیوشیمیایی در گروه‌های مورد (■) و شاهد (■)،**
* P<۰/۰۵.

## بحث

در مطالعه حاضر، ۴ هفته مصرف PSO موجب کاهش غلظت تری‌گلیسرید سرم، نسبت تری‌گلیسرید به HDL-کلسترول و نسبت کلسترول به HDL-کلسترول در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد شد. عدم تغییر سطح فعالیت بدنی و رژیم غذایی روزانه افراد در گروه مورد در طول مدت مطالعه نشان داد که هر گونه تغییر در متغیرها احتمالاً ناشی از مصرف PSO می‌باشد. از آنجایی که در مطالعات کاهش ۲/۱۱ میلی‌مول در لیتر تری‌گلیسرید سرم و یا حتی کمتر از آن در زنان مسن به عنوان هدف مطرح بوده است [۱۲]، کاهش میانگین ± انحراف معیار غلظت تری‌گلیسرید سرم [از ۱/۴۰ ± ۲/۷۵ به ۱/۵۶ ± ۳/۴۵ میلی‌مول در لیتر] یافته ارزشمندی است. داده‌ها نشان می‌دهد که هر میلی‌گرم بر دسی‌لیتر افزایش در مقدار HDL-کلسترول برابر با ۳-۲ درصد کاهش خطر بیماری عروق کورنر قلب، CHD (Coronary Heart Disease) است [۱۳]. از این رو، افزایش HDL-کلسترول به مقدار ۰/۱۳ میلی‌مول در لیتر معادل ۵

Archive of SID

www.SID.ir

میلی‌گرم در دسی‌لیتر در این تحقیق موجب کاهش ۱۵-۱۰ درصدی خطر ابتلاء به CHD است. علاوه برفراسنج‌های لیپید، نسبت‌های تری‌گلیسرید به HDL-کلسترول، کلسترول به HDL-کلسترول و LDL-کلسترول به HDL-کلسترول نیز به عنوان فراسنج‌های مرتبط با لیپید مورد بررسی قرار گرفت. از آنجا که نسبت تری‌گلیسرید به HDL-کلسترول، سندروم متابولیک و CVD را پیش‌بینی می‌نماید [۱۴]، از این رو نقش حیاتی در درمان دارد. بنابراین کاهش ۱/۸ واحد در نسبت تری‌گلیسرید به HDL-کلسترول در مطالعه حاضر، یافته مهم دیگری است. مطالعات نشان داده است که نسبت‌های بالای کلسترول به HDL-کلسترول (بزرگتر یا مساوی ۴) رابطه مستقیمی با بیماری عروقی دارد [۱۵] که در این مطالعه پس از تعدیل مقادیر پایه اختلاف معنی‌داری در دو گروه مورد و شاهد مشاهده شد. برخلاف داده‌های این مطالعه، در تحقیق Yaun و همکارانش مصرف روغن‌های Trichosanthes kirilowii، که منبع غنی اسید پانیسیک می‌باشد، اثر معنی‌داری روی لیپیدهای سرم مشاهده نشد [۱۶]. شاید علت مهم اختلاف نتایج این دو مطالعه در افراد مورد بررسی باشد چرا که در مطالعه Yaun و همکارانش از افراد سالم و در این مطالعه از افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی استفاده شده بود. یافته‌های مطالعات کنونی در بررسی اثر PSO بر غلظت و متابولیسم کبدی لیپیدها متناقض می‌باشد [۱۷،۹،۸]. در مطالعات دیگری همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، غلظت تری‌گلیسرید سلول کبدی با مصرف PSO کاهش پیدا کرد [۱۸،۸]. یک سازوکار مطرح، توقف سنتز سلولی تری‌گلیسرید توسط ۹ سیس، ۱۱ ترانس، ۱۳ سیس CLN در سلول‌های HepG2 است [۱۹]. همچنین در یک گونه رت تبدیل ۹ سیس، ۱۱ ترانس، ۱۳ سیس CLN به ۹ سیس، ۱۱ ترانس CLA[1] مشاهده شد که این میزان تبدیل برای PSO در حدود ۱۲درصد می‌باشد [۲۰]. همچنین در دو تحقیق اخیر در رت‌ها و انسان متابولیزه شدن PA روغن دانه T.kirilowii در داخل بافت‌های مختلف و سرم به CLA مشاهده شد [۲۲،۲۱]. از این رو می‌توان عملکرد فیزیولوژیکی PSO را به CLA ۹ سیس، ۱۱ ترانس اندوژنی یا به خود PA نسبت داد. فعالیت آنزیمی کارنیتین پالمیتویل ترانسفراز درگیر در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب نقش مهمی در این تغییر دارد به طوری که افزایش فعالیت آنزیمی کارنیتین پالمیتویل ترانسفراز در میتوکندری و پراکسی زوم با PSO و CLN گزارش شده است [۲۳،۱۸]. شواهد علمی اثرات ناهمسویی را از ۹ سیس، ۱۱ ترانس CLA بر فراسنج‌های لیپیدی نشان داده‌اند [۲۷-۲۴]. بنابراین شواهد قطعی برای تایید اثر CLN و CLA بر فراسنج‌های لیپیدی وجود ندارد، اما بنظر می‌رسد که ایزومرهای مختلف آنها و مقدارشان می‌توانند عوامل تعیین کننده‌ای باشد. در مطالعه حاضر، تغییراتی در ترکیب بدن (توده چربی و توده بدون چربی)، نمایه توده بدن و نسبت دور کمر به دور باسن پس از درمان مشاهده شد که معنی‌دار نبود. از آنجا که انرژی دریافتی، عامل اصلی افزایش وزن، در طول ۴ هفته در گروه مورد تغییری نکرد، کاهش شاخص‌های ترکیب بدن، به PSO و یا به ۹ سیس، ۱۱ترانس CLA نسبت داده می‌شود. مطالعات in vivo روی کنترل وزن و ترکیب بدن، کاهشی در بافت‌های چربی اطراف کلیه، اپیدیدیم و امنتوم پس از مصرف مکمل PA را نشان داده است [۱۸،۸]. در مطالعه حاضر، ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین فراسنج‌های انسولین و PSO یافت نشد. اخیراً در مطالعه حیوانی نشان داده شد که PSO خطر دیابت را از طریق پایین آوردن غلظت گلوکز، انسولین و حساسیت به انسولین کاهش می‌دهد [۲۸]. همچنین یک نتیجه مشابه بوسیله Riserus و همکارانش برای یک نوع خاص از ایزومر CLA نشان داده شد، مطالعه‌ای که گزارش کرد مصرف ۳ گرم از ۹ سیس، ۱۱ ترانس CLA در طول ۱۲روز، ۱۵ درصد حساسیت انسولین را کاهش می‌دهد [۲۵].

در این بررسی محدودیت‌هایی وجود داشت. غلظت PSO و CLA سرم خون اندازه‌گیری نشده بود؛ در حالی که اندازه‌گیری این ترکیبات، تشخیص در میزان مصرف PSO توسط افراد را تسهیل می‌نمود. حجم نمونه پایین بود و بیماران با کلسترول سرم بیشتر از ۵/۲ میلی‌مول بر لیتر و تری‌گلیسرید سرم بیشتر از ۱/۶۵ میلی‌مول بر لیتر شرکت نموده بودند، مدت زمان مطالعه ۴ هفته بود و فقط یک نمونه خونی بعد از مداخله گرفته شد.

1- Conjugated Linoleic Acid

Archive of SID

www.SID.ir

در این مطالعه، مصرف PSO در افراد هیپرلیپیدمی موجب تغییر در غلظت کلسترول و LDL-کلسترول نشد اما موجب کاهش غلظت تری‌گلیسرید و نسبت تری‌گلیسرید به HDL-کلسترول در طول دوره درمان کاهش یافت. انجام تحقیقات بیشتر با تعداد افراد بیشتر و زمان طولانی‌تر برای تایید اثرات PSO و سازوکارهای احتمالی اثر آن توصیه می‌شود.

## سپاسگزاری

محققین از شرکت کنندگان در مطالعه حاضر تقدیر و تشکر می‌کنند. این مطالعه از طریق حمایت مالی (شماره ۲۳۴) پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی و مرکز تحقیقات دارویی و داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

## مأخذ

1. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106(3): 388-91.
2. Kostis JB. The importance of managing hypertension and dyslipidemia to decrease cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21(4):297-309.
3. Clark LT. Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile. *Am Heart J* 2003; 145(3): 387-96.
4. Wang YM, Nagao K, Inoue N, Ujino Y, Shimada Y, Nagao T, et al. Isomer-specific anti-obese and hypolipidemic properties of conjugated linoleic acid in obese OLETF rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70(2):355-62.
5. Wilson TA, Nicolosi RJ, Saati A, Kotyla T, Kritchevsky D. Conjugated linoleic acid isomers reduce blood cholesterol levels but not aortic cholesterol accumulation in hypercholesterolemic hamsters. *Lipids* 2006; 41(1): 41-8.
6. Turpeinen AM, Barlund S, Freese R, Lawrence P, Brenna JT. Effects of conjugated linoleic acid on linoleic and linolenic acid metabolism in man. *Br J Nutr* 2006; 95(4):727-33.
7. Lansky EP, Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109(2):177-206.
8. Arao K, Wang YM, Inoue N, Hirata J, Cha JY, Nagao K, et al. Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis, 11trans, 13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF rats. *Lipids Health Dis* 2004; 3:24.
9. Yang L, Leung KY, Cao Y, Huang Y, Ratnayake WM, Chen ZY. Alpha-linolenic acid but not conjugated linolenic acid is hypocholesterolaemic in hamsters. *Br J Nutr* 2005; 93(4):433-8.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
11. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308(6925): 367-72.
12. Mazza A, Tikhonoff V, Schiavon L, Casiglia E. Triglycerides + high-density-lipoprotein-cholesterol dyslipidaemia, a coronary risk factor in elderly women: the CArdiovascular STudy in the ELderly. *Intern Med J* 2005; 35(10):604-10.
13. Gotto AM, Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144(6 Suppl): S33-42.
14. Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(6): 401-8.
15. Nair D, Carrigan TP, Curtin RJ, Popovic ZB, Kuzmiak S, Schoenhagen P, et al. Association of total cholesterol/ high-density lipoprotein cholesterol ratio with proximal coronary atherosclerosis detected by multislice computed tomography. *Prev Cardiol* 2009; 12(1):19-26.
16. Yaun GF, Wahlqvist ML, Yuan J-Q, Wang QM, D L. Effect of punicic acid naturally occurring in food on lipid peroxidation in healthy young humans. *Science of Food and Agriculture* 2009; 89: 2331-5.
17. Yamasaki M, Kitagawa T, Koyanagi N, Chujo H, Maeda H, Kohno-Murase J, et al. Dietary effect of pomegranate seed oil on immune function and lipid metabolism in mice. *Nutrition* 2006; 22(1):54-9.
18. Koba K, Imamura J, Akashoshi A, Kohno-Murase J, Nishizono S, Iwabuchi M, et al. Genetically modified rapeseed oil containing cis-9,trans-11,cis-13-octadecatrienoic acid

Archive of SID

www.SID.ir

affects body fat mass and lipid metabolism in mice. *J Agric Food Chem* 2007; 55(9), 3741-48.
19. Arao K, Yotsumoto H, Han SY, Nagao K, Yanagita T. The 9cis, 11trans,13cis isomer of conjugated linolenic acid reduces apolipoprotein B100 secretion and triacylglycerol synthesis in HepG2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68(12): 2643-5.
20. Tsuzuki T, Kawakami Y, Abe R, Nakagawa K, Koba K, Imamura J, et al. Conjugated linolenic acid is slowly absorbed in rat intestine, but quickly converted to conjugated linoleic acid. *J Nutr* 2006; 136(8):2153-9.
21. Yuan G, Sinclair AJ, Xu C, Li D. Incorporation and metabolism of punicic acid in healthy young humans. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53(10): 1336-42.
22. Yuan GF, Yuan JQ, Li D. Punicic acid from Trichosanthes kirilowii seed oil is rapidly metabolized to conjugated linoleic acid in rats. *J Med Food* 2009; 122:416-22.
23. Koba K, Akahoshi A, Yamasaki M, Tanaka K, Yamada K, Iwata T, et al. Dietary conjugated linolenic acid in relation to CLA differently modifies body fat mass and serum and liver lipid levels in rats. *Lipids* 2002; 37(4):343-50.
24. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, et al. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3):614-20.
25. Riserus U, Vessby B, Arnlov J, Basu S. Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2):279-83.
26. Tricon S, Burdge GC, Jones EL, Russell JJ, El-Khazen S, Moretti E, et al. Effects of dairy products naturally enriched with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4):744-53.
27. McLeod RS, LeBlanc AM, Langille MA, Mitchell PL, Currie DL. Conjugated linoleic acids, atherosclerosis, and hepatic very-low-density lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(6 Suppl):1169S-74S.
28. McFarlin BK, Strohacker KA, Kueht ML. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. *Br J Nutr* 2009; 102(1):54-9.

Archive of SID

www.SID.ir