

## تأثیر عصاره هسته انگور بر شاخص‌های چربی و شدت فشارخون بیماران مبتلا به افزایش چربی خون: کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور

فاطمه محمدی‌پور<sup>1</sup>، جواد چراغی‌پور<sup>2</sup>

تاریخ دریافت 1394/10/7 تاریخ پذیرش 1394/12/10

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** هیپرلیپیدمی از جمله عوامل خطری است که موجب ایجاد و تشدید عوارض قلبی عروقی می‌گردد. جهت اصلاح و کاهش هیپرلیپیدمی رژیم‌های غذایی متفاوت و داروهای شیمیایی و گیاهی متعددی وجود دارند. این مطالعه باهدف بررسی تأثیر عصاره هسته انگور بر شاخص‌های چربی و شدت فشارخون بیماران مبتلا به چربی خون صورت گرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور با طرح قبل و بعد بود که در آن 88 بیمار مبتلا به چربی خون مرزی با نمونه‌گیری بلوک‌بندی طبقه‌ای از نظر سن، جنس، شاخص‌های چربی خون در زمان مراجعه همسان و به‌طور تصادفی در یکی از دو گروه مداخله (2 کپسول 100 میلی‌گرمی حاوی عصاره هسته انگور) یا گروه کنترل (2 کپسول دارونما) قرار گرفتند و به مدت شش هفته مصرف دارو یا دارونما را ادامه دادند. جهت بررسی تأثیر رژیم غذایی بر متغیرهای مورداندازه‌گیری؛ سه روز متوالی قبل از شروع مصرف مکمل و دو روز متوالی در پایان آن پرسشنامه 24 ساعته یاد آمد خوراک توسط نمونه‌ها تکمیل شد. قبل و بعد از مداخله شاخص‌های چربی خون و فشارخون موردبررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** باوجود آموزش رژیم غذایی قبل از مداخله؛ تغییری در وضعیت تغذیه‌ای دو گروه مشاهده نشد. در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری، میزان LDL اکسیدشده کاهش و HDL افزایش یافته بود ( $p < 0/05$ ). باوجود کاهش معنی‌دار در مقادیر کلسترول گروه مداخله، این مقادیر در مقایسه بین گروهی معنی‌دار نبود. همچنین تغییر معنی‌داری در فشارخون دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اثرات خوب عصاره هسته انگور در کاهش LDL اکسیدشده و افزایش HDL می‌توان پیشنهاد داد از این ماده در درمان بیماران هیپرلیپیدمیک به‌عنوان یک عامل کمکی استفاده شود.

**واژگان کلیدی:** عصاره هسته انگور، چربی خون، فشارخون، عامل خطر بیماری قلبی عروقی

مجله دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، دوره چهاردهم، شماره اول، پی‌درپی 78، فروردین 1395، ص 9-1

آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، کیلومتر 3 جاده خرم‌آباد بروجرد، مجتمع پردیس دانشگاهی، دانشکده پرستاری و مامایی، تلفن: 06633120140

Email: f\_mohamadipour@sbmu.ac.ir

### مقدمه

می‌باشد که تلاش‌های جهانی برای کنترل آن را به دنبال داشته است (3). راهکار درمانی اولیه برای کاهش و بهبود سطح چربی‌های خون شامل تغییر در الگوی زندگی، افزایش فعالیت بدنی، کاهش وزن و تغییر شیوه غذایی در جهت کاهش مصرف اسیدهای چرب اشباع و کلسترول (3، 4)، افزایش مصرف فیبرهای غذایی بخصوص فیبرهای محلول در آب، جایگزین کردن پروتئین‌های گیاهی به‌جای پروتئین‌های حیوانی در برنامه غذایی (5) است و دارودرمانی گزینۀ دیگری است که عوارضی را به دنبال خواهد داشت (6، 7). نگرانی از بروز عوارض جانبی داروهای شیمیایی موجب استفاده

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از مهم‌ترین علل مرگ در بسیاری از کشورها هستند. ظهور این بیماری‌ها در ایرانیان به‌طور متوسط 20 سال زودتر از اروپایی‌ها و آمریکایی‌ها اتفاق می‌افتد و عامل اول مرگ‌ومیر در کشور هستند (1)، به‌طوری‌که تخمین زده می‌شود روزانه 300 نفر در اثر بیماری‌های قلبی عروقی در ایران جان خود را از دست می‌دهند (2).

افزایش سطح چربی خون که به‌عنوان عامل خطر اصلی در بیماری قلبی عروقی شناخته شده است، عاملی قابل تعدیل

<sup>1</sup> کارشناس ارشد پرستاری، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>2</sup> دکتری، داروسازی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

اشباع چندگانه<sup>1</sup> و امگا 6 است که مطالعات اخیر مصرف مداوم این نوع اسیدهای چرب را در بروز مشکلات سلامتی و قلبی عروقی دخیل می‌دانند (۲۶،۲۵). علاوه بر این در چندین مورد مشاهده شده است که روغن هسته انگور دارای هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک<sup>2</sup> است که این ماده در مطالعه بر روی نمونه‌های حیوانی دارای اثر کارسینوژن بوده است (27) و لذا با وجود سایر اثرات سودمند روغن هسته انگور، نمی‌توان این ماده را به‌عنوان جایگزینی جهت عصاره هسته انگور در نظر گرفت.

با توجه به موارد ارائه‌شده و خصوصاً وجود مطالعاتی که عدم وجود عارضه تهدیدکننده عصاره هسته انگور در مطالعات حیوانی و انسانی آن را تأیید کرده‌اند (۲۳،۲۰،۱۶) نیاز به مطالعه مستقل درباره تأثیر این ماده بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در کشورمان وجود دارد. لذا این مطالعه باهدف تعیین تأثیر مکمل عصاره هسته انگور بر شاخص‌های چربی و شدت فشارخون بیماران با افزایش چربی خون صورت گرفت.

### مواد و روش کار

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور و دارای طرح دو گروه قبل و بعد بود. نمونه پژوهش، 88 بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک بیمارستان شهدای عشایر با شدت چربی خون در محدوده مرزی بودند. حجم نمونه بر اساس مطالعه سانو و همکاران (23) با استفاده از فرمول مقایسه میانگین‌ها 50 نفر در هر گروه محاسبه گردید. معیارهای ورود شامل: داشتن رضایت جهت شرکت در مطالعه، سن بین 30-60 سال، عدم مصرف الکل، عدم ابتلا به اختلال عملکرد مشخص کبدی، کلیوی، دیابت ملیتوس و حاملگی، عدم مصرف داروی مؤثر بر چربی و فشارخون، اولین مراجعه جهت بررسی چربی خون، سطوح LDL در محدوده 190-131 یا کلسترول تام در محدوده 240-200 یا تری گلیسیرید در محدوده 400-151 میلی‌گرم در دسی لیتر و فشارخون سیستول در محدوده نرمال یا 139-120 و دیاستول در محدوده نرمال یا 89-80 میلی‌متر جیوه بر طبق ATP III<sup>3</sup> بود (۲۹،۲۸) و معیارهای خروج شامل: داشتن شرایطی که مستلزم تغییر رژیم غذایی و برنامه ورزشی شود، مصرف سایر داروهای گیاهی اثبات‌شده مؤثر بر کاهش چربی و فشارخون، عدم پیگیری آموزش‌ها و مراجعه به پزشک بود.

روش کار بدین‌صورت بود که از بین مراجعان دارای برگه آزمایش چربی خون، با توجه به معیارهای ورود، پس از توضیح اهداف پژوهش و جلب رضایت اقدام به نمونه‌گیری می‌شد. پس از

نادرست از داروها، عدم پذیرش بیماران و در نتیجه اختلال در کنترل دقیق بیماری می‌گردد (3). به همین دلیل امروزه نگرشی جدید در مورد گیاهان دارویی به وجود آمده و بررسی‌های زیادی بر روی داروهای گیاهی در حال انجام است (3، 8). در این میان یافته‌های یکی از مطالعات اپیدمیولوژیکی نقش مهمی در تولید داروهای گیاهی جهت بیماری‌های قلبی عروقی داشته است. در این مطالعه مشخص شد که میزان مورتالیتیه ناشی از بیماری قلبی عروقی در جمعیت فرانسوی باوجود اینکه رژیم غذایی سرشار از چربی حیوانی و الکل استفاده می‌کردند؛ کم‌تر است، که این پدیده را پارادوکس فرانسوی نامیدند (9). بعدها مشخص شد که پلی‌فنول‌های موجود در شراب انگور و نه الکل آن، به دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی و پیشگیری از شروع فرایند آترواسکلروزیس؛ مسئول چنین پارادوکسی است (10، 11). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استفاده از ترکیبات انگور نقش مؤثری در کاهش فشارخون (هسته انگور، آب انگور) (۱۳،۱۲) و کاهش چسبندگی پلاکتی (آب انگور) (14، 15) داشته است ولی باوجود شواهد نظری (16، 17) و مطالعات آزمایشگاهی (۱۹،۱۸) درباره امکان تأثیر عصاره هسته انگور بر شاخص‌های چربی خون؛ مطالعات بالینی در این خصوص تأثیرات متفاوت را نشان داده‌اند (20). از جمله در یک مطالعه انجام‌شده بر روی 24 فرد سیگاری، پس از 4 هفته هیچ تغییر چشمگیری در پروفایل لیپید پلاسما با مصرف 75 میلی‌گرم دو بار در روز عصاره هسته انگور قرمز مشاهده نشد (21). باین‌حال در مطالعه‌ای بر روی 40 فرد مبتلا به افزایش کلسترول؛ مصرف ترکیب نیاسین باند شده به کروم و عصاره هسته انگور؛ بعد از 2 ماه منجر به کاهش کلسترول تام و LDL-C شد (22). در مطالعه سانو و همکاران (2007) نیز که تأثیر مقادیر 200 و 400 میلی‌گرم عصاره هسته انگور را بر شاخص‌های چربی خون و ادیپونکتین موردبررسی قرار داده بودند LDL اکسیدشده در مقادیر 200 و 400 میلی‌گرم به‌طور معنی‌داری در هفته‌های 6 و 12 کاهش یافته بود و تغییری در سایر مقادیر چربی خون مشاهده نشد (23).

برخلاف تصویری که ممکن است در مورد شباهت روغن هسته انگور و عصاره هسته انگور وجود داشته باشد، ذکر این نکات ضروری است که از بین پلی‌فنول‌های انگور، پروآنتوسیانیدین دارای بیشترین غلظت و بیشترین خواص آنتی‌اکسیدانی است و از بین اجزای انگور، هسته آن دارای بیشترین غلظت پروآنتوسیانیدین است (16). درحالی‌که در مراحل تهیه روغن هسته انگور؛ روغن از عصاره هسته انگور جدا می‌شود و فاقد پروآنتوسیانیدین است (24). همچنین روغن هسته انگور دارای مقادیر فراوانی اسید چرب غیر

<sup>3</sup> Adult Treatment Panel III

<sup>1</sup> polyunsaturated fats (PUF)

<sup>2</sup> polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)

دقیقه استراحت اندازه‌گیری می‌شد و بیمار جهت گرفتن نمونه‌های خون به آزمایشگاه ارجاع داده می‌شد.

جهت ارزیابی رژیم غذایی بیماران؛ سه روز متوالی قبل از شروع مصرف مکمل و دو روز متوالی در پایان آن به‌وسیله پرسشنامه 24 ساعته یاد آمد خوراک، بررسی و سپس میانگین دریافت روزانه انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، فیبر غذایی، چربی، اسیدهای چرب اشباع و غیر اشباع با یک یا چند پیوند دوگانه، ویتامین C و کلسترول غذایی، با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV بر اساس بانک اطلاعاتی (30)USDA تحلیل و محاسبه گردید.

ملاحظات اخلاقی پژوهش بدین‌صورت بود که شروع پژوهش با کسب اجازه از شورای مرکز تحقیقات رازی و تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان بوده و پژوهشگر، جهت شرکت در پژوهش به‌صورت کتبی از نمونه‌ها کسب رضایت می‌کرد. به بیماران اطلاع داده می‌شد که به‌صورت تصادفی در یکی از دو گروه مطالعه قرار می‌گیرند و در هر زمان از پژوهش که مایل باشند می‌توانند از مطالعه خارج شوند. در صورت بروز عوارض ناشی از مصرف داروی مورد مطالعه هزینه‌ها و درمان به عهده تیم پژوهش بوده و همچنین با توجه به اینکه مصرف بسیاری از مکمل‌های گیاهی دیگر بر کاهش چربی و فشارخون اثبات شده است نمی‌توان از بیمار درخواست نمود که از مصرف آن‌ها خودداری کند و در صورت مصرف توسط بیمار از مطالعه حذف می‌شد. این مطالعه با شماره N1 201107106993 در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شد.

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 21 بود که ابتدا وضعیت توزیع داده‌ها از نظر نرمال بودن با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، بررسی شد و تفاوت بین گروه‌ها در شروع و پایان مطالعه با آزمون تی مستقل و جهت مقایسه متغیرهای هر گروه قبل و بعد از مداخله از اندازه تی زوجی استفاده شد. جهت مقایسه متغیرهای کیفی و بررسی همگن بودن دو گروه از نظر متغیرهای مداخله‌گر یا زمینه‌ای نیز از آزمون کای دو یا من ویتنی استفاده شد.

#### یافته‌ها

از گروه مداخله 4 نفر و از گروه دارونما 8 نفر به دلیل عدم تکمیل دوره مصرف دارو کنار گذاشته شدند و در نهایت تجزیه و تحلیل با 46 نفر از گروه مداخله و 42 نفر از گروه کنترل صورت گرفت.

میانگین سنی افراد گروه مداخله  $50 \pm 13/58$  و گروه کنترل  $53/59 \pm 12/44$  بود. آزمون تی مستقل اختلاف معنی‌داری

تکمیل فرم‌های بررسی و اطلاعات بیمار، فشارخون بیمار بعد از 15 دقیقه استراحت اندازه‌گیری می‌شد؛ سپس افراد مورد مطالعه با توجه به نظر پزشک؛ مبنی بر امکان کاهش چربی خون بدون مصرف دارو، بیماران بر اساس روش بلوک‌بندی طبقه‌ای به‌صورت تصادفی به دو گروه مکمل یا دارونما اختصاص داده می‌شدند روش نمونه‌گیری بلوک‌بندی طبقه‌ای؛ روشی است که هم نمونه‌ها را همسان و هم تصادفی می‌کند. سه متغیر سن و جنس و شدت چربی خون در زمان مراجعه، به‌عنوان متغیرهای همسان‌سازی در نظر گرفته شدند. اختصاص نمونه‌ها در دو گروه بدین‌صورت بود که طبق دو جدول از پیش ترسیم‌شده برای دو جنس، در هر جدول در ردیف عمودی محدوده‌های چربی خون نوشته‌شده و در ردیف افقی محدوده‌های سنی 40-50، 50-60، 60-70، 70-80، 80-90، 90-100 قرار داشت. در داخل بلوک‌های جدول؛ اعداد تصادفی شده 1 و 2 (گروه مداخله و کنترل) قرار داشت. بدین‌صورت اگر نمونه‌ای، خانم بود ابتدا به جدول خانم‌ها مراجعه می‌شد و اگر سن 40-50 و تری گلیسیرید بالا داشت در بلوکی که این دو متغیر یکدیگر را قطع می‌کرد؛ اولین عدد سمت راست خوانده می‌شد و به‌طور مثال اگر عدد 2 بود، عدد 2 را خط زده و فرد در گروه کنترل قرار می‌گرفت و برای نفرات بعد نیز همین کار تکرار می‌شد. با توجه به دو سو کور بودن مطالعه؛ بیمار و پژوهشگر از نوع تخصیص در گروه‌ها اطلاعی نداشتند. در مطب کدی به بیمار داده می‌شد که در داروخانه با توجه به همان کد مکمل یا دارونما می‌گرفت و در زمان تجزیه و تحلیل مشخص می‌گردید که هر کد مربوط به کدام مداخله است.

به هر دو گروه دفترچه آموزشی درباره رژیم غذایی و تغییر شیوه زندگی داده می‌شد (با توجه به پروتکل درمانی؛ از دارودرمانی استفاده نمی‌شود) (۲۳،۲۲). به بیمار آموزش‌های لازم درباره مصرف دارو ارائه شد (مصرف دو کپسول 100 میلی‌گرمی روزانه قبل از صبحانه، عدم مصرف مکمل ویتامینی E، C و روغن هسته انگور، چای سبز، محدودیت مصرف چای معمولی به 2 فنجان در روز به مدت 6 هفته) و جهت گرفتن نمونه خون جهت آزمایشات شاخص‌های چربی خون به آزمایشگاه معرفی می‌شد و سپس نمونه خون سیاهرگی پس از 12 الی 14 ساعت ناشتا بودن، بین ساعت 7 تا 9 صبح در محل آزمایشگاه معرفی شده گردآوری می‌شد.

نوع عصاره هسته انگور از گونه *Vitis vinifera* بود که توسط شرکت دارو پژوه جابر تبریز با روش عصاره‌گیری هیدرو الکلی به شکل کپسول‌های سخت 100 میلی‌گرمی تهیه شد؛ که درصد پروانتوسیانیدین آن بالای 90 درصد بود. دارونما نیز به شکل کپسول‌های 100 میلی‌گرمی بوده و توسط همان شرکت تهیه شد. جهت نظارت بر مصرف مکمل هفته‌ای یک‌بار با بیمار تماس گرفته می‌شد. بعد از مراجعه مجدد بیمار؛ فشارخون بعد از 15

جدول 1 نشان دهنده وضعیت تغذیه‌ای دو گروه مورد مطالعه از نظر رژیم غذایی است که با توجه به آزمون تی مستقل دو گروه از نظر وضعیت تغذیه‌ای، قبل از مداخله اختلاف معنی‌دار نداشته و بعد از مداخله نیز بر اساس آزمون تی زوجی تغییری در وضعیت تغذیه‌ای دو گروه مشاهده نشد. همچنین آزمون تی مستقل اختلاف معنی‌داری در مقادیر وضعیت تغذیه‌ای دو گروه بعد از مداخله نشان نداد.

از این نظر را بین دو گروه نشان نداد ( $p=0/2$ ). 50 درصد از گروه مداخله و 61/9 درصد از گروه کنترل، زن بودند. 82/6 از گروه مداخله و 95/2 درصد از گروه کنترل متأهل بودند. آزمون مجذور کای از نظر جنس ( $p=0/26$ ) و وضعیت تأهل ( $p=0/07$ ) تفاوت معنی‌داری در دو گروه را نشان نداد. همچنین دو گروه از نظر سایر متغیرهایی زمینه‌ای محل زندگی ( $p=0/19$ )، شغل ( $p=0/49$ ) و تحصیلات ( $p=0/69$ ) بر اساس آزمون مجذور کای تفاوت معنی‌داری نداشتند.

جدول (1): مقایسه وضعیت تغذیه‌ای دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مصرف مکمل عصاره هسته انگور

تی	مداخله		تی	کنترل		متغیر
	زوجی	زوجی		زوجی	زوجی	
ارزش P	بعد از	قبل از	ارزش P	بعد از	قبل از	
	دریافت مکمل	دریافت مکمل		دریافت مکمل	دریافت مکمل	
0/77	2374/4±137/4	2279/4±300/2	0/75	2332/4±274/6	2290/5±476/6	انرژی «Kcal»
0/98	325/8±42	326/9±38/1	0/602	326/3±48/8	328/3±42/4	کربوهیدرات «gr»
0/82	76/4±26/9	78/5±25/2	0/85	83/5±16/2	84/8±17/7	پروتئین «gr»
0/54	72/6±17/7	75/8±20/9	0/59	76/4±11/7	73/9±24/2	چربی «gr»
0/91	27/8±7/7	26/2±7/6	0/92	26/8±6/7	27/8±7	چربی‌های اشباع شده «gr»
0/87	23/8±11/9	24/8±12/5	0/89	22/8±6/8	23/3±10/6	چربی اشباع نشده با یک پیوند دوگانه
0/87	19/8±7/9	17/8±6/7	0/17	20/8±8	16/3±7/6	چربی اشباع نشده با چند پیوند دوگانه
0/93	275/4±101/1	274/9±188/5	0/16	268/3±108/8	282/3±298/4	کلسترول «mg»
0/87	92/4±12/9	90/5±15/2	0/12	93/5±36/2	88/6±32/7	ویتامین C «mg»
0/57	23/8±4/9	19/8±5/7	0/69	20/3±8/7	17/3±5/6	فیبر کلی غذایی «gr»

هفته کاهش معنی‌داری در مقادیر کلسترول ( $p=0/002$ )، LDL اکسید شده ( $p=0/001$ ) و افزایش معنی‌داری در مقادیر HDL ( $p<0/001$ ) نشان داد.

در مقایسه بین گروه‌ها بعد از مداخله؛ آزمون تی مستقل نشان داد این تفاوت‌ها در مقادیر HDL و LDL اکسید شده نسبت به گروه کنترل همچنان معنی‌دار است. به طوری که گروه مداخله افزایش HDL ( $p=0/003$ ) و کاهش LDL اکسید شده ( $p=0/003$ ) را نشان داده است.

همچنین یافته‌های مطالعه نشان دادند که دو گروه از نظر متغیر فشارخون سیستول ( $p=0/95$ ) و دیاستول ( $p=0/79$ ) قبل از مداخله، تفاوت معنی‌داری نداشته و همگن بودند و بعد از مداخله نیز تغییر معنی‌داری در این گروه‌ها مشاهده نشد و بنابراین آزمون تی مستقل برای مقایسه میانگین فشارخون بعد از مداخله تغییر معنی‌دار نشان نداد (جدول 2).

از نظر این شاخص‌های چربی خون نیز آزمون تی مستقل اختلاف معنی‌داری در مقادیر قبل از مداخله نشان نداد. با توجه به جدول شماره 3، آزمون تی زوجی نشان داد گروه مداخله بعد از 6

**جدول (۲): مقایسه میانگین فشارخون دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مصرف مکمل عصاره هسته انگور**

مقادیر فشارخون «mmHg»	کنترل	تی زوجی	مداخله	تی زوجی	تی مستقل پس‌آزمون
قبل از	دریافت مکمل	ارزش P	قبل از	ارزش P	ارزش P
125/88±9/94	دریافت مکمل	0/92	دریافت مکمل	0/16	0/42
بعد از	دریافت مکمل	ارزش P	بعد از	ارزش P	ارزش P
82/4±5/35	دریافت مکمل	0/51	دریافت مکمل	0/63	0/46

**جدول (۳): مقایسه میانگین شاخص‌های چربی خون دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مصرف مکمل عصاره هسته انگور**

مقادیر چربی	کنترل	تی زوجی	مداخله	تی زوجی	تی مستقل پس‌آزمون
قبل از	دریافت مکمل	ارزش P	قبل از	ارزش P	ارزش P
194/07±37/99	دریافت مکمل	0/3	دریافت مکمل	0/002	0/14
185/14±75/26	دریافت مکمل	0/3	دریافت مکمل	0/72	0/63
120/47±38/97	دریافت مکمل	0/23	دریافت مکمل	0/22	0/06
44/19±12/49	دریافت مکمل	0/21	دریافت مکمل	<0/001	0/003
12/66±6/85	دریافت مکمل	0/53	دریافت مکمل	0/001	0/003

oxidized

## بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های مطالعه مصرف مکمل عصاره هسته انگور موجب کاهش سطوح LDL اکسید شده در مقایسه با گروه دارو نما شده است. سانو و همکاران (2007) نیز در یک مداخله 12 هفته‌ای در ژاپن؛ 61 نمونه را در 3 گروه 200 و 400 میلی‌گرم عصاره هسته انگور و کنترل (دارو نما) قرار داده و تاثیر آن را بر شاخص‌های چربی خون و ادیپونکتین مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد LDL اکسید شده در مقادیر 200 و 400 میلی‌گرم به‌طور معنی‌داری در هفته‌های 6 و 12 کاهش یافته بود (23). همچنین استین و همکاران (1999) نیز در یک مطالعه بر روی 15 بیمار دارای بیماری قلبی عروقی تأیید شده با آنژیوگرافی که به مدت 14 روز 7 میلی لیتر آب انگور به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، مصرف کرده بودند نیز نشان داد که مقادیر LDL اکسید شده به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (31). یافته‌های مطالعه حاضر با مطالعه سانو و همکاران و استین و همکاران هم‌خوانی دارد. این اثرات می‌تواند به دلیل تاثیر پروآنتوسیانیدین بر سیستم‌های آبی باشد که به‌طور ویژه در دیواره عروق خونی تجمع می‌یابد و به اکسیژن فعال در مایعات بین‌دیواره عروقی می‌چسبد و از تولید LDL اکسید شده جلوگیری می‌کند و سلول‌های کفی

ساخته نمی‌شوند و در نتیجه از شروع فرایند آترواسکلروزیس پیشگیری می‌کند (23).

یافته‌های پژوهش نشان دادند هرچند مصرف مکمل عصاره هسته انگور منجر به کاهش سطوح کلسترول تام در گروه مداخله شد ولی این یافته در مقایسه بین گروهی معنی‌دار نبود با این وجود؛ مصرف این مکمل موجب افزایش سطوح HDL شد. در مطالعه سانو و همکاران نیز هرچند سایر شاخص‌های چربی خون تغییری نداشتند، سطوح HDL در گروه مداخله افزایش یافته بود ولی در مقایسه بین گروهی این یافته معنی‌دار نبود.

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که فرآورده‌های انگور می‌توانند موجب افزایش ادیپونکتین شوند (32، 33، 34) که این هورمون با افزایش سطوح HDL مرتبط است (34، 35). در حالی که مکانیسم اصلی کاهنده چربی این عصاره؛ برداشت کبدی کلسترول توسط پلی‌فنول‌ها و دفع آن در محتویات مدفوع است (۳۶، ۳۳).

می‌توان چنین استنباط نمود که در مطالعه حاضر به دلیل حجم زیاد نمونه؛ تغییرات بین گروهی جهت معنی‌دار شدن سطوح HDL به‌خوبی نشان داده شده‌اند. با این حال ممکن است مقدار و یا طول مدت مصرفی عصاره هسته انگور جهت معنی‌دار شدن سایر شاخص‌های چربی خون کافی نبوده است.

می‌شود (37)؛ و از طرف دیگر یافته‌ها نقش عوامل مهمی مانند اکسیداتیو استرس، التهاب عروقی و اختلال عملکرد اندوتلیال را در پیشرفت بیماری قلبی عروقی نشان داده‌اند (36)؛ با توجه به تأثیر عصاره هسته انگور در افزایش سطوح HDL و به شکل یک عامل آنتی‌اکسیدان در کاهش LDL اکسیدشده؛ مصرف این عصاره می‌تواند به‌عنوان عاملی در پیشگیری از ابتلا به بیماری قلبی در بیماران با افزایش سطوح چربی خون سودمند باشد.

این پژوهش دارای محدودیت‌هایی بود از جمله اینکه تفاوت‌های فردی و وضعیت ژنتیکی و روحی افراد می‌تواند بر سطوح چربی و فشارخون اثر داشته باشد و از طرف دیگر میزان رعایت آموزش‌های داده شده توسط نمونه‌ها قابل‌اندازه‌گیری نبوده و از عهده پژوهشگر خارج بود. همان‌طور که در یافته‌ها مشاهده شد هرچند به نمونه‌ها دفترچه‌های آموزشی در خصوص رعایت رژیم غذایی داده شد، ولی تفاوت محسوسی در وضعیت تغذیه‌ای افراد مورد مطالعه مشاهده نشد.

پیشنهاد می‌شود در آینده آموزش‌های سازمان‌یافته‌تر در مورد اصلاح وضعیت تغذیه‌ای صورت گیرد. از طرف دیگر پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای باهدف مقایسه اثرات این مکمل با سایر گیاهان دارویی کاهنده چربی خون صورت گیرد و همچنین مطالعات با حجم نمونه بیشتر و ابزارهای دقیق‌تر جهت تأثیر بر فشار و سایر شاخص‌های چربی خون صورت گیرد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدر دانی خود را از همکاری مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و تصویب طرح و تعیین اعتبار مالی جهت انجام آن اعلام می‌نمایند.

### References:

1. Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and common diseases control in Iran. Tehran: Khosravi pub;2000. P: 105. (Persian)
2. Jalali BA, Rafie M, Mozaffari H. Lipoprotein (A) as a strong risk factor for coronary artery disease in Iranian population. Med J Islamic Acad Sci 2000; 13:5-9.
3. Nelson, RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Prim Care 2013; 40(1): 195-11.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان دادند مصرف عصاره هسته انگور تغییری در مقادیر فشارخون گروه مداخله ایجاد نکرد. در مطالعه سانو و همکاران (23) نیز تغییری در مقادیر فشارخون نمونه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. مطالعات بیان می‌کنند مکانیسم اصلی کاهنده فشارخون عصاره هسته انگور ناشی از تحریک آزادسازی نیتریک اکسید (خاصیت ریلکس عروق و ضد تجمع آن) و ممانعت از جذب سدیم در روده بزرگ است (23، 36). در کار آزمایشی بالینی که توسط سیواپراکاسپیلای و همکاران (2009) باهدف بررسی تأثیر عصاره هسته انگور بر فشارخون نمونه‌های با سندروم متابولیک انجام شد؛ 27 نمونه در سه گروه مصرف 150 و 300 میلی گرم عصاره هسته انگور و کنترل (دارونما) قرار گرفتند. بعد از مطالعه 4 هفته‌ای؛ نتایج نشان دادند فشارخون در دو گروه مداخله به‌طور معنی‌داری کاهش داشته و اثر عصاره 150 و 300 میلی گرمی مشابه بود (12). یافته‌های این مطالعه باوجود اینکه مقدار و دوره مصرف مکمل بیشتر بوده است، با یافته مطالعه سیواپراکاسپیلای و همکاران هم‌خوانی ندارد. این یافته می‌تواند به دو دلیل باشد که در آن مطالعه از مانیتورینگ 12 ساعته فشارخون جهت بررسی تغییرات فشارخون استفاده شد که این روش دقیق‌تر است؛ در حالی که در مطالعه حاضر و مطالعه سانو و همکاران تنها از دستگاه فشارسنج دیجیتالی و یک نوبت اندازه‌گیری فشارخون در هر بار مراجعه استفاده شد و دیگر اینکه نوع نمونه‌ها در مطالعه کنونی و مطالعه سانو و همکاران افراد بدون سابقه فشارخون و با میانگین فشارخون در محدوده نرمال بوده‌اند ولی در مطالعه سیواپراکاسپیلای و همکاران از افراد با سندروم متابولیک بودند.

در پایان؛ با ذکر این نکته که شیوع کم حامل‌های ضد آتروژنیک مثل HDL-C در جمعیت کشور ما بیشتر از میزان گزارش شده در سایر کشورهاست و این میزان کم در کشورهای در حال توسعه عامل خطری برای بیماری قلبی عروقی محسوب

4. Makris A, Foster GD. Dietary approaches to the treatment of obesity. Psychiatr Clin North Am 2011; 34(4):813-27.
5. Hartley L, Igbinedion E, Thorogood M, Clarke A, Stranges S, Hooper E, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2012(5):1-13.
6. VanderBeek BL, Zacks DN, Talwar N, Nan B, Stein JD. Role of Statins in the Development and

- Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2013; 33(2): 414–22.
7. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151(9):622–30.
  8. Nies LK, Cymbala AA, Kasten SL, Lamprecht DG, Olson KL. Complementary and alternative therapies for the management of dyslipidemia. *Ann Pharmacother* 2006; 40(11):1984–92.
  9. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339(8808):1523-6.
  10. Stanley L. L, Mazier M.J.P. Potential explanations for the French paradox. *Nut Res* 1999;19(1):3-15.
  11. Dixon R A, Xie Dy, Sharma SB. Proanthocyanidines- a final frontier in flavonoid research? *New Phytologist* 2005;165(1):9-28 .
  12. Sivaprakasapillai B, Edirisinghe I, RandolphJ, Steinberg F, Kappagoda T. Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism* 2009; 58(32) :1743–46.
  13. Barona J, Aristizabal JC, Blesso CN, Volek JS, Fernandez ML. Grape polyphenols reduce blood pressure and increase flow-mediated vasodilation in men with metabolic syndrome. *J Nutr* 2012; 142(9):1626–32.
  14. Freedman JE, Parker C , Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation* 2001;103(23):2792-8
  15. Shenoy SF, Keen CL, Kalgaonkar S, Polagruto JA. Effects of grape seed extract consumption on platelet function in postmenopausal women. *Thromb Res* 2007; 121(3) 431–2.
  16. Yamakoshi J, Satio M, Kataoka S, Kikuchi M. Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Food Chem Toxicol* 2002;40(5): 599-607.
  17. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutat Res* 2003;523:87–97.
  18. Caimari A, del Bas JM, Crescenti A, Arola L. Low doses of grape seed procyanidins reduce adiposity and improve the plasma lipid profile in hamsters. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(4):576–83.
  19. Quesada H, del Bas JM, Pajuelo D, Di'az S, Fernandez-Larrea J, Pinent M, et al. Grape seed proanthocyanidins correct dyslipidemia associated with a high-fat diet in rats and repress genes controlling lipogenesis and VLDL assembling in liver. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:1007–12.
  20. Leifert WR, Abeywardena MY. Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutr Res* 2008;28(11):729–37
  21. Vigna GB, Costantini F, Aldini G, Carini M, Catapano A, Schena F, et al. Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metabolism* 2003;52:1250–7.
  22. Preuss HG, Wallerstedt D, Talpur N, Tutuncuoglu SO, Echard B, Myers A, et al. Effects of niacin-bound chromium and grape seed proanthocyanidin extract on the lipid profile of hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *J Med* 2000; 31(5-6), 227–46.
  23. Sano A, Uchida R, Saito M, Shioya N, Komori Y, Tho Y, et al. Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; 53(2):174-82.
  24. Nakamura, Y, Tsuji S, Tonogai Y. Analysis of Proanthocyanidins in Grape Seed Extracts, *Health*

- Foods and Grape Seed Oils. *J Health Sci* 2003; 49( 1): 45-54.
25. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010 ;104 (11) :1586-600.
  26. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* 2009;77(6):937-46.
  27. Moret S, Dudine A, Conte LS. Processing effects on the polyaromatic hydrocarbon content of grapeseed oil. *J Am Oil Chemists' Soc* 2000; 77(12); 1289-92.
  28. libby P, Bonow R, Mann L D, Zipes D. Braunwalds heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th<sup>ed</sup>. Philadelphia: Saunders; 2008. p.1130, 10-69.
  29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-97.
  30. Cara L, Armand M, Borel P, Senft M, Portugal H, Pauli A.M, et al. Long-term wheat germ intake beneficially effects plasma lipids and lipoproteins in hypercholesterolemia human Subjects. *J Nutr* 1992; 122(2): 317-26 .
  31. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100:1050-5.
  32. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;27(1):184-9.
  33. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil SG, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 2005;81(4):780-6.
  34. Tsubakio-Yamamoto K, Sugimoto T, Nishida M, Okano R, Monden Y, Kitazume-Taneike R, et al. Serum adiponectin level is correlated with the size of HDL and LDL particles determined by high performance liquid chromatography. *Metabolism* 2012;61(12):1763-70.
  35. Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett* 2003; 545(2-3):103-4.
  36. Zalba G, Fortuno A, San Jose G, Moreno MU, Beloqui O, Diez J. Oxidative stress, endothelial dysfunction and cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24 (Suppl 1):24-9.
  37. Johansson J, Carlson LA, Landou C, Hamsten A. High density lipoproteins and coronary atherosclerosis. A strong inverse relation with the largest particles is confined to normotriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb* 1991;11(1) :174-82.



## THE EFFECT OF GRAPE SEED EXTRACT ON LIPID PROFILE AND BLOOD PRESSURE OF PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA: A RANDOMIZED DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL STUDY

Mohammadipour F<sup>1</sup>, Cheraghipour J<sup>2</sup>

Received: 28 Dec, 2015; Accepted: 1 Mar, 2016

### Abstract

**Background & Aims:** Hyperlipidemia is a risk factor that caused and exacerbated cardiovascular disease. There are several different diets and chemical and herbal medicines for correction and reduction of hyperlipidemia. This study investigated the effect of grape seed extract on lipid profile and blood pressure in patients with borderline hyperlipidemia.

**Materials & Methods:** This study was a randomized double-blind clinical trial with before and after design, in which 88 patients with borderline hyperlipidemia were matched by their age, sex, blood lipid profile, and they were randomly allocated to one of the two intervention groups (2 capsules containing 100 mg of grape seed extract) or control (2 placebo). They consumed drug or placebo for 6 weeks. To control the effect of diet on measuring variables three consecutive days before the start of supplementation and two days at the end of the study, 24 Hour Reminder Food questionnaire was completed by the subjects. Lipid profile and blood pressure were analyzed before and after treatment.

**Results:** In the intervention group oxidized LDL was significantly reduced and HDL was increased ( $p < 0.05$ ), but no significant change was observed in blood pressure compared to control group.

**Conclusion:** Based on the good effects of grape seed extract in reducing oxidized LDL and increasing HDL, it can be suggested that this extract could be used as an adjunct in the treatment of hyperlipidemic patients.

**Keywords:** Grape seed extract, Hyperlipidemias, blood pressure, Cardio metabolic Risk, CVD Risk Factors

**Address:** Lorestan University of Medical Sciences, Academic Complex, Kamalvand, Khorram Abad

**Tel:** (+98) 6633120140

**Email:** f\_mohammadipour@sbmu.ac.ir

<sup>1</sup>Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran  
(Corresponding Author)

<sup>2</sup> Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran