

Clinical Trial Article

The Effect of Punica granatum (Pomegranate) Extract on Inflammatory Biomarkers, Lipid Profile, and Glycemic Indices in Patients with Overweight and Obesity: Randomized Clinical Trial.

Meysam Zarezadeh¹, Ahmad Saedisomeolia^{1*}, Banafsheh Hosseini¹, Mohammad Reza Emami²

¹Department of Cellular & Molecular Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences & Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

²Department of Clinical Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences & Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Corresponding Author:**
Ahmad Saedisomeolia;
Department of Cellular & Molecular Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences & Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email:
a_saedi@tums.ac.ir

Received: 11 Jul, 2018
Accepted: 3 Aug, 2019

Abstract

Background and Objectives: In various studies, different antioxidant effects of pomegranate extract, have been reported. The objective of this study was to determine the effect of 30-day oral supplementation with pomegranate extract on inflammatory markers, blood lipids, and glycemic indices in overweight and obese individuals.

Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled study, 48 obese and overweight participants, were randomly selected from adult individuals aged 30-60 years with body mass index (BMI) of 25-40 (to receive either 1000mg of pomegranate extract or a placebo for 30 days). At baseline and after 30 days of treatment, anthropometric parameters, dietary intake, plasma concentrations of malondialdehyde (MDA), interleukin-6 (IL-6), and hyper sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and the levels of serum lipids, glucose, and insulin were assessed. Data were analyzed using independent and dependent t-tests.

Results: In this study, 30 days of supplementation with pomegranate extract resulted in a significant decrease in mean serum levels of glucose, insulin, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and plasma MDA, IL-6, and hs-CRP. Moreover, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) significantly increased following supplementation with pomegranate extract compared to the placebo group.

Conclusion: supplementation with pomegranate extract can be effective in the reduction of obesity and overweight related complications through ameliorating the systemic inflammation and lipid profile. Therefore, future studies with larger sample size are required to prove these results.

Keywords: Punicaceae; Obesity; Inflammation; Lipid peroxidation; Randomized clinical trial.

DOI: 10.29252/qums.13.8.14

تأثیر مکمل یاری عصاره میوه انار بر روی شاخص‌های التهابی، چربی‌های خون و شاخص‌های گلیسمی در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق: کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده

میثم زارع‌زاده^۱، احمد ساعدی صومعه‌علیا^{۱*}، بنفشه حسینی^۱، محمدرضا امامی^۲

چکیده

زمینه و هدف: در مطالعات مختلف، اثرات متعدد آنتی‌اکسیدانی عصاره انار گزارش شده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر ۳۰ روزه مکمل خوراکی عصاره انار بر روی شاخص‌های التهابی، چربی‌های خون و شاخص‌های گلیسمی در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تصادفی دو سوکور و کنترل‌شده با دارونما، ۴۸ شرکت‌کننده چاق و دارای اضافه‌وزن به‌طور تصادفی (جهت دریافت ۱۰۰۰ میلی‌گرم عصاره انار یا پلاسبو به مدت ۳۰ روز) از بین افراد بزرگسال (سن ۶۰-۳۰ سال) با شاخص توده‌بدنی ۲۵-۴۰ طی یک فراخوان انتخاب شدند. در شروع مطالعه و پس از ۳۰ روز درمان، شاخص‌های تن‌سنجی شامل: دریافت غذا، غلظت پلاسمایی مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، اینترلوکین-۶ و پروتئین واکنشگر-C با حساسیت بالا (hs-CRP) و سطح لیپید، گلوکز و انسولین سرم بررسی گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی‌تست مستقل و وابسته آنالیز شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۳۰ روز مکمل یاری با عصاره انار باعث کاهش معنی‌داری در میزان سرمی گلوکز، انسولین، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، MDA، IL-6 و hs-CRP شد. همچنین لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، به‌طور معنی‌داری پس از مکمل یاری با عصاره انار در مقایسه با گروه دارونما افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: مکمل یاری با عصاره انار می‌تواند با کاهش دادن التهاب سیستمیک و کاهش چربی‌های خون، در کاهش عوارض مرتبط با چاقی و اضافه‌وزن مؤثر باشد؛ بنابراین انجام کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه بالاتر جهت اثبات این اثرات ضروری به‌نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها: عصاره انار؛ چاقی؛ التهاب؛ پراکسیداسیون لیپیدی؛ کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده.

^۱گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۲گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

احمد ساعدی صومعه‌علیا، گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

a_saedi@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۸/۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۸/۵/۱۲

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Zarezadeh M, Saedisomeolia A, Hosseini B, Emami MR.

The effect of punica granatum (pomegranate) extract on inflammatory biomarkers, lipid profile, and glycemic indices in patients with overweight and obesity: Randomized Clinical Trial. Qom Univ Med Sci J 2019;13(8):14-25. [Full Text in Persian]

مقدمه

شیوع چاقی و اضافه‌وزن به علت شهرنشینی، عادات غذایی ناسالم و شیوع بالای عدم فعالیت فیزیکی، به‌طور فزاینده‌ای در سراسر جهان رو به گسترش است (۱). در حال حاضر، بیش از یک میلیارد فرد بزرگسال در دنیا دارای اضافه‌وزن هستند. علاوه‌براین، حداقل ۳۰۰ میلیون نفر نیز از نظر بالینی چاق هستند (۲). در مطالعات داخلی، شیوع اضافه‌وزن به ترتیب در بین مردان و زنان ۳۱/۷٪ و ۳۲/۳٪ گزارش شده که در این بین، ۱۱/۱٪ مردان و ۲۵/۲٪ زنان به چاقی مبتلا بوده‌اند (۳). از عواقب مهم سلامتی ناشی از چاقی می‌توان به بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت نوع دو، فشارخون بالا، دیس‌لیپیدمی، اختلالات تنفسی و سرطان اشاره کرد (۴). این بیماری‌ها به‌علت افزایش مقاومت به انسولین، التهاب مزمن و افزایش استرس اکسیداتیو همراه با چاقی می‌باشد (۵،۴). نتایج مطالعات متعدد نشان داده‌اند چاقی یک اختلال التهابی است (۶،۷). فاکتور نکروزه‌کننده تومور-آلفا ($TNF-\alpha$) و اینترلوکین-۶ ($IL-6$) نیز توسط آدیپوسیت‌ها بیان می‌شود که با کل توده چربی همبستگی دارند (۸). از این رو، التهاب سیستمیک خفیف که در چاقی رخ می‌دهد باعث افزایش دو یا سه برابری غلظت پلاسمایی برخی سیتوکین‌ها نظیر $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ و پروتئین واکنشگر C (CRP) می‌شود (۶،۹). سیتوکین‌هایی که از بافت چربی ترشح می‌شوند نقش مهمی در پیشرفت آترواسکلروز، همچنین بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) ایفا می‌کنند (۴). پراکسیداسیون لیپیدی که میزان بالاتری در افراد چاق دارد، به‌عنوان نشانگری از وضعیت التهابی شناخته شده و نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت دارد. اگرچه مکانیسم‌های ارتباط بین چاقی و افزایش خطر این بیماری‌ها به‌طور کامل درک نشده، اما وجود مقادیر زیادی از گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) به‌عنوان عامل اصلی در پاتوفیزیولوژی این بیماری‌ها، به دلیل کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میزبان برای محافظت در برابر ROS شناخته شده است (۱۰). در مطالعه حاضر، استرس اکسیداتیو در گروه مکمل یاری‌شده با عصاره انار در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت. علاوه‌براین، پارامترهای متابولیک مانند مقاومت به انسولین، سطح قند خون، کلسترول تام سرم، غلظت کلسترول تام سرم، غلظت کلسترول HDL و LDL، با استفاده از مکمل انار اصلاح گردید. هدف از این مطالعه

بررسی تأثیر ۳۰ روزه مکمل خوراکی عصاره انار بر روی سطح پلاسمایی MDA، hs-CRP، $IL-6$ ، BMI، لیپید سرم، سطح گلوکز و ارزیابی مدل هوموستاز مقاومت به انسولین

(HOMA-IR) در افراد دارای اضافه وزن و چاق بود. نتایج مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند سالم‌سازی برنامه غذایی، به‌ویژه افزایش مصرف میوه و سبزی، ممکن است به کاهش وزن کمک کند (۱۱). انار منبع خوبی از الازیک اسید و گالیک اسید است که این دو ترکیبی از پلی‌فنول‌ها بوده و خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند. اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی پلی‌فنول‌ها در بدن انسان ثابت شده است (۱۲). همچنین فعالیت آنتی‌اکسیدانی انار سه برابر قوی‌تر از بسیاری منابع غذایی دیگر پلی‌فنول‌ها مانند چای سبز می‌باشد (۹). در یک کارآزمایی بالینی کنترل‌شده به‌صورت تصادفی در ۲۰ بیمار مبتلا به چاقی دریافت‌کننده ۱۲۰ میلی‌لیتر آب انار یا پلاسبو برای مدت یک‌ماه، مشخص گردید وزن، شاخص توده‌بدنی و چربی بدن با مصرف آب انار کاهش می‌یابد، ولی ترشح انسولین و حساسیت به انسولین با استفاده از آب انار اصلاح نمی‌شود (۱۳). در یک مطالعه ۱۲ هفته‌ای دیگر، مصرف آب انار توسط بیماران دیابتی نوع ۲، کاهش قابل توجهی در میزان استرس اکسیداتیو و بیومارکرهای التهابی در مقایسه با پلاسبو، از جمله $IL-6$ و CRP داشت، همچنین غلظت گلوکز پلازما (FPG) و شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از آب انار تغییری نیافت (۹). در مطالعات محدودی، تأثیر عصاره انار بر پاسخ التهابی ارزیابی شده که نتایج این مطالعات غیرقاطع است. علاوه‌براین، بیشتر مطالعات در مدل‌های حیوانی انجام می‌شود (۱۴).

مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر ۳۰ روزه مکمل خوراکی عصاره انار بر روی شاخص‌های التهابی، چربی‌های خون و گلیسمی در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق صورت گرفت

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور و کنترل‌شده بر روی ۴۸ بیمار دارای اضافه‌وزن و چاق ($25 < BMI < 40$) کیلوگرم بر مترمربع، در بزرگسالان (سنین ۶۰-۳۰ ساله) انجام شد.

نمونه‌ها طی یک فراخوان از بین افراد عادی انتخاب شدند و عصاره انار یا پلاسما را با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم به مدت ۳۰ روز جهت تعیین تأثیر روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم مکمل عصاره انار (معادل مقدار پلی فنول موجود در حدود یک لیتر آب انار تازه) دریافت کردند (۱۵). حجم نمونه بررسی شده براساس تغییرات مورد انتظار در غلظت IL-6 به دلیل مداخله محاسبه گردید. براساس یک مطالعه (۹)، مداخله باعث کاهش ۴/۸ نانوگرم برلیتر در IL-6 پلاسما با انحراف معیار ۵/۶ نانوگرم برلیتر (SD) شد. با در نظر گرفتن توان مطالعه ۸۰٪ برای تشخیص این تفاوت در IL-6، با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ برای مطالعه، ۲۱ مورد در هر گروه و در مجموع ۴۲ نفر برای تکمیل مداخله انتخاب شدند؛ بنابراین با توجه به ریزش ۱۰٪، حجم نمونه برابر با ۴۸ نفر محاسبه گردید. مدت مداخله (۳۰ روز)، براساس نتایج مطالعات پیشین تعیین شد (۱۳، ۱۶، ۱۷). از تمامی افراد رضایت کتبی و آگاهانه اخذ گردید. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران (با کد ۹۳۰۶۱۶۱۲۷۷۶۰) به تصویب رسید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: داشتن شاخص توده بدنی بین ۲۵-۴۰، سن بین ۳۰-۶۰ سال و عدم وجود هرگونه بیماری زمینه‌ای بود.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: کاهش وزن بیش از سه کیلوگرم فرد در سه ماه گذشته، سابقه بیماری عروق کرونر، سکنه مغزی (مانند حملات ایسکمیک گذرا)، نارسایی احتقانی قلب یا بدخیمی، سابقه استفاده از مکمل‌های غذایی در طی سه ماه قبل از مطالعه، ابتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی و تیروئیدی؛ التهاب بالینی قابل توجه در دستگاه تنفسی نظیر سابقه ابتلا به سرماخوردگی، آنفلوآنزا، آسم، دستگاه گوارشی یا دستگاه تناسلی و یا در حفره دهان، حنجره یا سینوس پارانازال؛ سابقه عفونت در سه ماه قبل از مطالعه.

یک بلوک تصادفی طبقه‌بندی شده (با اندازه بلوک تنظیم شده به صورت تصادفی در ۲ یا ۴) توسط یک متخصص آمار مستقل ایجاد و تا زمان پایان مطالعه در پاکت مهرموم نگهداری شد. افراد با توجه به شاخص جنسیت و توده بدن (در سه سطح BMI: ۲۵-۳۰، ۳۵-۳۰ و ۳۵-۴۰) طبقه‌بندی شدند.

تمامی شرکت کنندگان به طور تصادفی عصاره میوه انار را به صورت دو کپسول ۵۰۰ میلی گرمی (کل میوه محتوی ۴۰٪ الاژیک اسید) در روز و یا دو کپسول یکسان دارونما حاوی سلولز میکروکریستالیزه (یک بار در روز به مدت ۳۰ روز) دریافت کردند. کپسول‌های مطالعه و دارونما ظاهری یکسان داشتند. مصرف غذای شرکت کنندگان با استفاده از یک پرسشنامه یادآمد غذایی ۲۴ ساعته (برای دو روز کاری و یک روز آخر هفته) در ابتدا و انتهای مطالعه ارزیابی شد. به شرکت کنندگان توصیه گردید رژیم قبلی را در طول دوره مطالعه حفظ کنند. میزان تبعیت از روش مطالعه با استفاده از تماس تلفنی هفتگی افزایش یافت. همچنین از افراد خواسته شد مکمل‌های باقیمانده را بازگردانند و بدین ترتیب پیروی از روش مطالعه با روش شمارش قرص‌های باقیمانده محاسبه گردید. میانگین پیروی از روش کار، ۹۸٪ بود و دو نفر به دلیل عدم تبعیت (مصرف کمتر از ۹۰٪ کپسول‌ها) حذف شدند. یک شرکت کننده در گروه دارونما گزارش داد در طول مداخله، دچار کرامپ‌های شکمی شده که از مطالعه حذف گردید. همچنین یک شرکت کننده دیگر به دلیل درمان پزشکی برای یک وضعیت غیرمرتبط که در طی مداخله آغاز شد، حذف و ۲ نفر نیز قابل پیگیری نبودند. ۱۰ میلی لیتر خون از همه شرکت کنندگان پس از ناشتایی شبانه ۱۲ ساعته، در شروع و پایان مطالعه گرفته شد و در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد EDTA جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون به مدت ۱۰ دقیقه در ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. پلاسما و سرم جدا و در ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. غلظت سرمی گلوکز، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و تری گلیسرید از طریق روش رنگ‌سنجی آنزیمی با استفاده از گلوکز اکسیداز و کیت‌های تجربی با

CV 1/3% (پارس آزمون، تهران، ایران)، همچنین انسولین سرم با یک کیت ELISA تجاری (Uppsala، Mercodia، سوئد) با CV 5% و غلظت پلاسمایی MDA، IL-6 و hs-CRP با استفاده از کیت ELISA (به ترتیب BioCore، آلمان، BioLegend، CA، USA و Biochem، انتاریو، کانادا) اندازه‌گیری شد. CV برای MDA، IL-6 و hs-CRP به ترتیب ۶/۴، ۷/۱ و ۶/۳ بود. همچنین HOMA-IR با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$[Glucose] \times [Insulin] / 405 \text{ (Glucose in mg/dl)}$$

وزن با استفاده از ترازوی سکا (Seca, CA, USA) با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قد به وسیله یک قدسنج دیواری با دقت ۰/۵ سانتی متر در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲، آزمون کولموگروف - اسمیرنوف (برای توزیع متغیره)، آزمون‌های من‌ویتنی، کای‌اسکوئر (به‌منظور مقایسه بین دو گروه)، تی مستقل و وابسته (به‌منظور مقایسه تغییرات در گروه مداخله با تغییرات در گروه دارونما)، همچنین ضریب همبستگی پیرسون و اسپیرمن (برای ارزیابی همبستگی بین تغییرات وزن بدن و تغییرات متغیرهای بیوشیمیایی به ترتیب برای داده‌های با توزیع نرمال و غیر نرمال) و آزمون‌های جفتی (جهت ارزیابی داخل گروهی در ابتدای مطالعه و پس از ۳۰ روز) تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری آماری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

متغیرها با توزیع نرمال به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۸ نفر از افراد واجد شرایط به‌طور تصادفی به گروه‌های دریافت‌کننده عصاره انار و دارونما اختصاص داده شدند که از این تعداد ۴۲ نفر (هرگروه ۲۱ نفر) وارد مطالعه شدند. بین دو گروه از جهت شاخص‌های جمعیت‌شناسی، تن‌سنجی، داده‌های مصرف غذا (جدول شماره ۱) یا بیومارکرها (جدول شماره ۲ و ۳) در ابتدای مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0.05$).

علاوه‌براین، در مورد مصرف کل انرژی، مصرف مکمل و مصرف رژیم‌های سلنیوم، ویتامین E و C هم در داخل گروه‌ها و هم بین دو گروه در انتهای مطالعه، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$).

در پایان مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین میانگین وزن بدن و BMI در دو گروه دیده نشد؛ بااین‌حال، میانگین کاهش وزن در گروه

دریافت‌کننده عصاره انار در مقایسه با گروه دارونما (به ترتیب 2.2 ± 0.8 کیلوگرم در مقابل 0.1 ± 0.6 کیلوگرم) به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.001$).

تری‌گلیسرید، HDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C بین دو گروه در پایان مطالعه، اختلاف معنی‌داری نشان نداد؛ درحالی‌که میانگین غلظت سرمی انسولین، HOMA-IR، کلسترول تام و LDL-C در گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما در پایان مطالعه کاهش یافت. همچنین الگوی مشابهی در مورد MDA، IL-6 و hs-CRP سرم مشاهده گردید (جدول شماره ۲ و ۳).

برای هر بیومارکر، تغییرات در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری با تغییرات در گروه دارونما تفاوت داشت (جدول شماره ۲ و ۳). گلوکز ناشتای سرم، انسولین، HOMA-IR، کلسترول تام و کلسترول LDL و تری‌گلیسرید به‌طور معنی‌داری در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما کاهش نشان داد؛ درحالی‌که کلسترول HDL در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دارونما افزایش یافت، ولی تغییرات در میزان گلوکز، تری‌گلیسرید، HDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C در محدوده طبیعی بود؛ بنابراین از لحاظ بالینی قابل‌توجه نبود (جدول شماره ۲). همچنین غلظت‌های MDA، IL-6 و hsCRP در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (جدول شماره ۳).

ارتباط معنی‌داری بین تغییر در انسولین سرم، تغییر وزن بدن ($r = 0.63$, $p < 0.001$)، تغییر در گلوکز سرم و وزن بدن ($r = 0.55$, $p < 0.001$) مشاهده شد. ارتباط بین تغییر کلسترول تام سرم، تغییر وزن بدن ($r = 0.42$, $p = 0.006$) و ارتباط بین تغییرات سطح تری‌گلیسرید و تغییر وزن بدن معنی‌دار بود ($p = 0.003$ ، $r = 0.44$). همچنین تغییر در وزن بدن با تغییراتی در LDL-C سرم ($r = 0.49$, $p = 0.001$)، HDL-C ($r = 0.41$, $p = 0.006$)، MDA ($r = 0.49$, $p = 0.001$)، IL-6 پلاسما ($r = 0.7$, $p = 0.001$) و hs-CRP پلاسما ($r = 0.66$, $p < 0.001$) همراه بود.

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین شاخص‌های تن‌سنجی و دریافت غذایی در گروه عصاره انار و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیر	زمان	گروه	
		عصاره انار	دارونما
		میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
وزن (کیلوگرم)	ابتدای مطالعه	۸۸/۵ $\pm$ ۱۷/۷	۸۱/۳ $\pm$ ۱۳/۱
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۸۶/۳ $\pm$ ۱۷/۴	۸۱/۶ $\pm$ ۱۳/۱
شاخص توده‌بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	ابتدای مطالعه	۳۲/۵ $\pm$ ۴/۱	۳۱/۱ $\pm$ ۴/۹
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۳۱/۶ $\pm$ ۴/۰	۳۱/۰ $\pm$ ۴/۹
انرژی دریافتی کل (کیلوکالری به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۲۱۱۳ $\pm$ ۱۷۶	۲۰۵۷ $\pm$ ۱۴۱
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۲۱۳۶ $\pm$ ۱۸۳	۲۰۵۲ $\pm$ ۱۴۳
دریافت پروتئین (گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۶۴ $\pm$ ۳	۶۵ $\pm$ ۲
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۶۵ $\pm$ ۲	۶۵ $\pm$ ۳
دریافت کربوهیدرات (گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۳۰۶ $\pm$ ۲۲	۳۰۰ $\pm$ ۲۴
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۳۰۷ $\pm$ ۲۳	۲۹۸ $\pm$ ۲۴
دریافت فیبر (گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۲۲ $\pm$ ۲	۲۱ $\pm$ ۱
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۲۲ $\pm$ ۱	۲۲ $\pm$ ۱
دریافت چربی (گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۷۰ $\pm$ ۱۱	۶۶ $\pm$ ۱۰
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۷۲ $\pm$ ۱۲	۶۷ $\pm$ ۱۱
چربی اشباع (گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۲۹ $\pm$ ۵	۲۷ $\pm$ ۴
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۳۰ $\pm$ ۴	۲۸ $\pm$ ۵
چربی تک غیر اشباع (گرم/روزانه)	ابتدای مطالعه	۲۳ $\pm$ ۴	۲۱ $\pm$ ۳
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۲۲ $\pm$ ۴	۲۲ $\pm$ ۴
چربی چند غیر اشباع (گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۱۸ $\pm$ ۳	۱۷ $\pm$ ۲
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۱۷ $\pm$ ۳	۱۷ $\pm$ ۲
کلسترول (میلی گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۲۴۹ $\pm$ ۱۲	۲۵۱ $\pm$ ۱۷
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۲۵۰ $\pm$ ۱۳	۲۵۰ $\pm$ ۱۶
ویتامین E (میلی گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۱۰ $\pm$ ۱	۹ $\pm$ ۲
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۱۰ $\pm$ ۱	۱۰ $\pm$ ۱
ویتامین C (میلی گرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۷۳ $\pm$ ۳	۷۱ $\pm$ ۳
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۷۴ $\pm$ ۳	۷۱ $\pm$ ۴
سلنیوم (میکروگرم به‌طور روزانه)	ابتدای مطالعه	۱ $\pm$ ۰/۱	۱/۱ $\pm$ ۰/۱
	بعد از ۳۰ روز مداخله	۱ $\pm$ ۰/۱	۱ $\pm$ ۰/۱

سطح معنی‌داری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

تغییرات میانگین هیچ کدام از متغیرها در داخل و بین گروه‌ها، تفاوت معنی‌داری نداشته است.

جدول شماره ۲: غلظت سرمی گلوکز، انسولین، HOMA-IR و پروفایل لیپیدی در گروه‌های دریافت کننده عصاره انار و دارونما

متغیر	گروه	تغییرات	۹۵٪ فاصله اطمینان		pvalue
			حد پایینی	حد بالایی	
قند خون ناشتا (میلی گرم بردسی لیتر)	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۹۸/۶ ± ۱۰/۴	۹۹/۶ ± ۱۴/۹	-۱/۰	۰/۸۱۲ ^۱
	بعد از ۳۰ روز	۹۳/۲ ± ۱۱	۱۰۱/۳ ± ۱۵/۴	-۸/۰	۰/۰۶ ^۲
	تغییرات	۵/۳ ± ۵/۲	۴/۸ ± ۱/۷	-۷/۱	۰/۰۰۱ ^۴
pvalue		< ۰/۰۰۱	۰/۱۲		
انسولین (میکرو واحد بر میلی لیتر)	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۹/۷ ± ۴/۸	۹/۱ ± ۴/۶	۰/۵	۰/۷۱۲
	بعد از ۳۰ روز	۶/۱ ± ۳/۶	۹/۲ ± ۴/۵	-۳/۱	۰/۰۲
	تغییرات	۳/۵ ± ۲/۵	۰/۰۸ ± ۰/۳۸	-۳/۷	< ۰/۰۰۰۱
pvalue		< ۰/۰۰۱	۰/۳۴		
HOMA-IR (میکرو واحد بر میلی لیتر)	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۲/۴ ± ۱/۳	۲/۳ ± ۱/۴	۰/۰	۰/۹۱
	بعد از ۳۰ روز	۱/۴ ± ۰/۲	۲/۴ ± ۱/۴	-۱/۰	۰/۰۱
	تغییرات	-۰/۹ ± ۰/۶	۰/۰۵ ± ۰/۰۱	-۱/۰	< ۰/۰۰۰۱
pvalue		۰/۰۰۱	۰/۲۱		
کلسترول تام (میلی گرم بردسی لیتر)	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۲۰۵/۵ ± ۳۹/۹	۲۱۸/۵ ± ۴۳/۳	-۱۳/۰	۰/۳۱
	بعد از ۳۰ روز	۱۸۹/۸ ± ۳۲/۳۲	۲۱۹/۹ ± ۴۲/۳	-۳۰/۱	۰/۰۱
	تغییرات	-۱۵/۶ ± ۲۱/۴	۵/۷ ± ۱/۳	-۱۷/۰	۰/۰۰۲
pvalue		۰/۰۰۳	۰/۲۸		
کلسترول LDL (میلی گرم بردسی لیتر)	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۱۱۰/۷ ± ۳۰/۶	۱۱۴/۷ ± ۲۹/۷	-۴/۰	۰/۶۷
	بعد از ۳۰ روز	۹۹/۶ ± ۲۳/۴	۱۱۵/۶ ± ۳۰/۱	-۱۸/۰	۰/۰۳
	تغییرات	-۱۱/۱ ± ۱۷/۶	۵/۸ ± ۲/۹	-۱۴/۰	۰/۰۰۲
pvalue		۰/۰۰۹	۰/۳		
کلسترول HDL (میلی گرم بر سی لیتر)	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۴۶/۴ ± ۱۰/۲	۴۹/۴ ± ۸/۷	-۳/۰	۰/۳۰
	بعد از ۳۰ روز	۴۹/۵ ± ۱۰/۱۴	۴۸/۷ ± ۸/۶	۰/۹	۰/۴۰
	تغییرات	۳/۱ ± ۲/۹	-۰/۷ ± ۱/۷	۳/۹	< ۰/۰۰۰۱
pvalue		۰/۰۰۱	۰/۰۶		
نسبت LDL به HDL	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۲/۵ ± ۰/۸	۲/۳ ± ۰/۷	۰/۱	۰/۶۶
	بعد از ۳۰ روز	۲/۰ ± ۰/۶	۲/۴ ± ۰/۸	-۴/۰	۰/۰۷
	تغییرات	-۰/۴ ± ۰/۴	۰/۱ ± ۰/۰۹	-۰/۵	< ۰/۰۰۰۱
pvalue		۰/۰۰۱	۰/۰۰۱		
تری گلیسرید (میلی گرم بردسی لیتر)	عصاره انار	دارونما			
	ابتدای مطالعه	۱۷۸/۳ ± ۱۱۳	۱۶۴ ± ۸۵/۶	۱۴/۲	۰/۶۴
	بعد از ۳۰ روز	۱۴۲/۴ ± ۹۸/۵	۱۶۶/۵ ± ۸۳/۷	-۲۴/۱	۰/۴۰
	تغییرات	-۳۵/۹ ± ۳۶/۰	۵/۹ ± ۲/۴	-۳۸/۴	< ۰/۰۰۰۱
pvalue		۰/۰۰۱	۰/۰۷		

-اختلاف بین گروهی قبل از مداخله با استفاده از unpaired t-test؛

-اختلاف بین گروهی بعد از مداخله با استفاده از unpaired t-test؛

-اختلاف درون گروهی با استفاده از paired t-test؛

-اختلاف تغییرات قبل و بعد از مداخله با استفاده از unpaired t-test.

جدول شماره ۳: سطح پلاسمایی بیومارکرهای التهابی و تغییرات آن‌ها در دو گروه عصاره انار و دارونما (قبل و بعد از مداخله)

متغیر	گروه	تغییرات	۹۵٪ فاصله اطمینان		pvalue
			حد پایینی	حد بالایی	
MDA (میکرومول بر لیتر)	ابتدای مطالعه	۳/۳ ± ۱	۳/۴ ± ۱/۷	۰/۰	۰/۹۵۴ ^۱
	بعد از ۳۰ روز	۲/۱ ± ۰/۷	۳/۴ ± ۱/۷	-۱/۳	<۰/۰۰۰۱ ^۲
	تغییرات	۱/۲ ± ۰/۸	۰/۵ ± ۰/۲	۱/۳	<۰/۰۰۰۱ ^۴
	pvalue	۰/۰۰۱	۰/۲		
hs-CRP (میلی گرم بر لیتر)	ابتدای مطالعه	۵/۱ ± ۲/۷	۵/۲ ± ۲/۸	-۰/۲	۰/۸۳۶
	بعد از ۳۰ روز	۳/۰۳ ± ۲/۴	۵/۵ ± ۲/۹	-۲/۵	۰/۰۰۵
	تغییرات	-۱/۱۵ ± ۲/۵۳	۰/۱۶ ± ۰/۲۲	۱	<۰/۰۰۰۱ ^۵
	pvalue	۰/۰۰۱	۰/۰۶		
IL-6 (میلی لیتر)	ابتدای مطالعه	۱۰/۹ ± ۴/۶	۱۱/۳ ± ۳/۷	-۰/۲	۰/۸۸۰
	بعد از ۳۰ روز	۸/۲ ± ۲/۷	۱۱/۱ ± ۳/۹	-۳/۱	۰/۰۰۴
	تغییرات	-۱/۶۵ ± ۲/۸	-۰/۲۲ ± ۰/۴۸	۱/۴	<۰/۰۰۰۱ ^۵
	pvalue	۰/۰۰۰۱	۰/۱		

-اختلاف بین گروهی قبل از مداخله با استفاده از unpaired t-test؛

-اختلاف بین گروهی بعد از مداخله با استفاده از unpaired t-test؛

-اختلاف درون گروهی با استفاده از paired t-test؛

-اختلاف تغییرات قبل و بعد از مداخله با استفاده از unpaired t-test؛

-اختلاف تغییرات قبل و بعد از مداخله با استفاده از Mann-Whitney test.

بحث

براساس یافته‌های این مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت مصرف عصاره انار تأثیر مثبتی بر استرس اکسیداتیو، التهاب سیستمیک و فاکتورهای گلیسمی، همچنین پروفایل لیپیدی دارد. اگرچه مطالعاتی وجود دارد که در آن‌ها اثرات آب انار بر التهاب، استرس اکسیداتیو و فشارخون به اثبات رسیده است، اما این اولین مطالعه‌ای بود که در مورد تأثیر مصرف ۳۰ روزه عصاره انار بر روی نشانگرهای پراکسیداسیون لیپیدی، التهاب و متابولیسم در میان افراد چاق و دارای اضافه‌وزن صورت گرفت.

در مطالعه حاضر مصرف کل انرژی، مصرف مکمل و سلنیوم، ویتامین E و C، اختلاف معنی‌داری نشان نداد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ای که در آن مصرف مواد مغذی و غذاهای غنی از فلاونوئیدها (پس از مصرف روزانه ۴۰ گرم کنسانتره آب انار (CPJ) به مدت ۸ هفته) توسط بیماران دیابتی نوع ۲ تغییر نکرده بود، همخوانی داشت (۱۸). در همین راستا، سهراب و همکاران گزارش دادند هیچ‌کدام از عوامل رژیم غذایی در پی مصرف روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم عصاره انار در بیماران دیابتی به مدت ۱۲ هفته، اختلاف معنی‌داری نشان ندادند (۹).

در مطالعه دیگری که اخیراً انجام شده مشخص گردید مصرف *Punica granatum* (به میزان ۲۴۰ میلی‌لیتر در روز به مدت ۲ هفته) به میزان قابل توجهی مصرف غذای شرکت‌کنندگان را تغییر نمی‌دهد (۱۹)، ولی لازم به ذکر است که در تمامی مطالعات انجام‌شده، مصرف خوراک بررسی نشده تا بتوان اثرات انار را در شرایط مختلف مورد ارزیابی قرار داد.

در این مطالعه، میزان غلظت سرمی انسولین و HOMA-IR در گروه PE نسبت به گروه PL، کاهش معنی‌داری نشان داد؛ بنابراین با توجه به اینکه بین میانگین تغییرات انسولین سرم و میانگین تغییرات وزن بدن، رابطه معنی‌داری وجود داشت، احتمال دارد کاهش وزن باعث کاهش سطح انسولین سرم در گروه مداخله شده باشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ای که در آن ترشح انسولین و حساسیت به انسولین با مصرف آب انار اصلاح نشده بود، همخوانی نداشت (۱۳). علاوه بر این، در یک مطالعه دیگر مصرف ۱۲ لیتر آب انار در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داد گلوکز ناشتای پلازما و شاخص‌های مقاومت به انسولین با آب انار تغییر نمی‌کند (۹). همچنین مصرف سه ماهه عصاره انار بر روی گلوکز ناشتا و میزان HbA1C در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر اثر معنی‌داری نداشت (۲۰).

در مطالعات *in vitro*، توان بالقوه عصاره انار برای تغییر متابولیسم گلوکز نشان داده شده است. در پژوهش‌های متعدد مشخص گردید پانیسیک اسید مشتق‌شده از انار با کاهش غلظت گلوکز سرم ارتباط دارد (۲۲،۲۱). مطالعات متعددی نشان داده‌اند اسید گالیک (تشکیل‌دهنده عمده عصاره انار) می‌تواند باعث افزایش فعالیت گیرنده پروکسیزومی فعال‌شونده با پرولیفراسیون (PPAR- γ) گردد که حساسیت به انسولین حامل گلوکز نوع ۴ را افزایش می‌دهد (۲۴،۲۳). همچنین گزارش داده‌اند آب انار و الاژیک اسید منجر به کاهش میزان رزیستین در موش‌های فاقد تخمدان، با کاهش مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی همراه است (۲۵).

مطالعات، اثر مهارکنندگی گالیک اسید بر روی آلفا-گلوکوزیداز را نیز نشان داده‌اند که مشابه مکانیسم‌های داروهای درمان دیابت مانند آکاربوز و میگلیتول می‌باشد (۲۶). مطالعه حاضر برای اولین بار در نمونه‌های انسانی برای حمایت از این مشاهدات ارائه شده است.

در مطالعه حاضر، پروفایل چربی خون پس از مصرف عصاره انار در گروه مداخله برخلاف گروه دارونما بهبود یافت و کاهش معنی‌داری در مقدار تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL و افزایش کلسترول HDL در گروه مداخله مشاهده گردید. شایان‌ذکر است که بین تغییر وزن بدن و تغییر در هریک از این نشانگرهای زیستی، ارتباط معنی‌دار بوده است؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد کاهش وزن به این اثر کمک می‌کند. در راستای یافته‌های این مطالعه، نتایج یک کارآزمایی تصادفی که در آن بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی به‌طور روزانه ۴۰ گرم کنسانتره آب انار را به مدت ۵۶ روز مصرف کرده بودند، نشان داد غلظت کلسترول تام، LDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C اصلاح شده است (۲۷). علاوه‌براین، مصرف ۲۰۰ میلی‌لیتر آب انار در بیماران با سطوح کلسترول بالا به مدت ۴ هفته باعث کاهش چشمگیر LDL-C شد (۲۸). اثرات درمان انار بر روی پروفایل لیپیدی به مقدار بالای اسید گالیک، الاژیک اسید و اسید تانیک نسبت داده شده است (۲۹). از طرفی، مشخص شده است اسید گالیک می‌تواند بیان ژن *PPAR-a*، همچنین آنزیم‌های کبدی را که در اکسیداسیون اسیدهای چرب نقش دارند افزایش دهد (۲۹).

مطالعات نشان می‌دهند افزایش بیان ژن *PPAR-a*، منجر به کاهش میزان تری‌اسیل گلیسرول می‌شود (۳۰). اسید الاژیک و اسیدتانیک نیز اثرات مهاری بر فعالیت لیپاز کبدی دارند که در نتیجه باعث افزایش دفع چربی و کاهش چربی مدفوع می‌گردد (۲۹). این مکانیسم‌ها ممکن است در نتایجی که مشاهده شده، نقش داشته باشند.

شواهد تجربی نشان می‌دهند چاقی با افزایش استرس اکسیداتیو همراه است که می‌تواند منجر به افزایش فعالیت NAD(P)H افراد دارای اضافه‌وزن و چاق شود (۳۱). در این مطالعه سطح پلاسمایی MDA به میزان ۳۷٪ کاهش یافت که از نظر آماری در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود، همچنین ارتباط معنی‌داری بین تغییرات MDA پلاسما و تغییرات در وزن بدن مشاهده گردید که کاهش وزن موجب کاهش سطح MDA در گروه مداخله شده بود.

مصرف روزانه ۱۵۰۰ میلی‌گرم پلی‌فنول انار توسط بیماران دیابتی نوع ۲ منجر به کاهش معنی‌دار غلظت MDA پلاسما شد، درحالی‌که تغییرات قابل‌توجهی در افراد سالم مشاهده نشد (۳۲). در مطالعه دیگری، مصرف آب انار توسط افراد سالم به مدت دو هفته منجر به کاهش میزان قابل‌توجهی از Ox-LDL گردید (۳۳). در همین راستا، نقی‌زاده باقری و همکاران به این نتیجه رسیدند که مصرف ۲۴۰ میلی‌گرم عصاره انار توسط مردان سالم به مدت ۲ هفته که یک‌بار فعالیت بدنی شدید داشتند باعث افزایش غلظت آریل استراز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود؛ درحالی‌که MDA سرم کاهش می‌یابد (۱۹). از ترکیبات اصلی آنتی‌اکسیدانی در عصاره انار می‌توان به تانن‌های هیدرولیزشده، آنتوسیانین‌ها و مشتقات اسیدالاژیک اشاره کرد (۹). چند مکانیسم برای خواص آنتی‌اکسیدانی عصاره انار؛ ازجمله مهار فاکتور رونویسی هسته‌ای کاپا B (NF-KB)، پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد و افزایش فعالیت آنزیم‌های دخیل در پاسخ‌های ضد اکسیداتیو مانند پاراکسوناز (۳۴) وجود دارد. خواص آنتی‌اکسیدانی عصاره انار نیز با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی همراه است که در مطالعه حاضر این اثر مشاهده گردید.

اسید گالیک نیز می‌تواند منجر به افزایش سطح آدیپونکتین، کاهش سطح لپتین و در نتیجه باعث کاهش اشتها گردد (۳۹).
 با این حال، در مطالعه حاضر میزان مصرف انرژی در داخل و بین گروه‌ها در انتهای مطالعه، اختلاف معنی‌داری نداشت؛ بنابراین ممکن است چندین مکانیسم بیولوژیکی دیگر نیز وجود داشته باشد که به این نتیجه بالینی مهم منجر شود.
 با توجه به محدودیت منابع، در مطالعه حاضر این مکانیزم‌ها بررسی نشد؛ بنابراین می‌تواند موضوعاتی قابل بررسی در مطالعات آینده باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد عصاره انار که منبع خوبی از آنتی‌اکسیدان‌ها است، به‌طور معنی‌داری بر وزن بدن، گلوکز سرم، انسولین، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C در افراد با اضافه وزن و چاق تأثیر مثبت دارد. همچنین به‌عنوان یک عامل ضدالتهابی عمل کرده و باعث کاهش بیومارک‌های التهابی؛ از جمله IL-6، hs-CRP و پراکسیداسیون لیپیدی، به‌ویژه MDA می‌شود. تمام این موارد بر تأثیر مثبت انار در کاهش خطر در افراد مبتلا به اضافه وزن و چاقی دلالت دارند.

تشکر و قدردانی

از تمام شرکت‌کنندگان در این مطالعه و همکاران محترم دانشگاه علوم پزشکی تهران، نهایت تشکر و امتنان را داریم.

شماره ثبت بالینی:

IRCT=2015062722934N1

چاقی به‌عنوان یک اختلال التهابی مزمن، با افزایش غلظت سیستمیک سایتوکین‌ها مانند TNF- α ، IL-6 و CRP مشخص می‌شود (۹). در مطالعه حاضر، کاهش معنی‌داری در سطح hs-CRP و IL-6 در گروه مداخله مشاهده شد. همچنین ارتباط بین تغییرات IL-6 و CRP در پلاسما و تغییرات وزن بدن نشان داد کاهش وزن باعث کاهش التهاب سیستمیک در گروه مداخله می‌شود. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج پژوهش دیگری که کاهش سطح پلاسمای IL-6 و hs-CRP را پس از مصرف ۲۵۰ میلی‌لیتر آب انار به مدت سه ماه در افراد دیابتی گزارش کردند، همسو بود (۹). همچنین در مطالعه دیگری، مصرف یک‌ساله آب‌انار در بیماران همودیالیزی، کاهش قابل‌توجهی در میزان استرس اکسیداتیو و بیومارک‌های التهابی مانند IL-6 و TNF- α نشان داد (۳۵). با این وجود، در یک مطالعه دیگر میزان بالای سرمی hs-CRP و IL-6 در بیماران مبتلا به فشارخون بالا پس از مصرف آب انار، کاهش معنی‌داری نداشت که ممکن است به علت حجم نمونه کوچک (۲۱ نفر) و یا مدت‌زمان محدود مطالعه (۲ هفته) باشد (۳۶).

در مطالعه حاضر، کاهش معنی‌داری در وزن بدن در گروه مداخله و نه در گروه دارونما مشاهده گردید. در تحقیقی دیگر، کاهش وزن بدن و درصد کل چربی بدن بعد از ۳۰ روز مصرف ۱۲۰ میلی‌لیتر آب انار در مقایسه با دارونما گزارش شد (۱۳).
 مطالعات متعدد نشان داده‌اند مکانیسمی که از طریق آن وزن بدن می‌تواند توسط عصاره انار تحت تأثیر قرار گیرد شبیه به Xenical (Orlistat) بوده که باعث مهار لیپاز کبدی، کاهش جذب چربی و افزایش دفع چربی می‌شود (۳۸،۳۷،۲۹). علاوه بر این، عصاره انار مانند سیبوترامین عمل می‌کند، اشتها را کاهش داده و سبب کاهش وزن نیز می‌شود (۲۹).

References:

- Jen HC, Rickard DG, Shew SB, Maggard MA, Slusser WM, Dutson EP, et al. Trends and outcomes of adolescent bariatric surgery in California, 2005–2007. *Pediatrics* 2010;126(4):e746-e53. Link
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81. PubMed

3. Janghorbani M, Amini M, Willett WC, Gouya MM, Delavari A, Alikhani S, et al. First nationwide survey of prevalence of overweight, underweight, and abdominal obesity in Iranian adults. *Obesity* 2007;15(11):2797-808. PubMed
4. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res* 2012;159(2):118-24. PubMed
5. Gupta D, Krueger CB, Lastra G. Over-nutrition, obesity and insulin resistance in the development of β -cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(2):76-83. PubMed
6. Maachi M, Pieroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(8):993-7. PubMed
7. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, et al. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4569-74. PubMed
8. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278(46):45777-84. PubMed
9. Sohrab G, Nasrollahzadeh J, Zand H, Amiri Z, Tohidi M, Kimiagar M. Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci* 2014;19(3):215- 20. PubMed
10. Kesavulu M, Rao BK, Giri R, Vijaya J, Subramanyam G, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53(1):33-9. PubMed
11. Tohill BC, Seymour J, Serdula M, Kettel-Khan L, Rolls BJ. What epidemiologic studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and body weight. *Nutr Rev* 2004;62(10):365-74. PubMed
12. Yoon J-H, Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Med J* 2005;46(5):585-96. PubMed
13. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Espinel-Bermúdez MC, Pérez-Rubio KG. Effect of pomegranate juice on insulin secretion and sensitivity in patients with obesity. *Ann Nutr Metab* 2011;58(3):220-3. PubMed
14. Zhang L, Gao Y, Zhang Y, Liu J, Yu J. Changes in bioactive compounds and antioxidant activities in pomegranate leaves. *Scientia Horticulturae* 2010;123(4):543-6. Link
15. Gözlekçi Ş, Saraçoğlu O, Onursal E, Özgen M. Total phenolic distribution of juice, peel, and seed extracts of four pomegranate cultivars. *Pharmacogn Mag* 2011;7(26):161-4. PubMed
16. Althunibat OY, Al-Mustafa AH, Tarawneh K, Khleifat KM, Ridzwan B, Qaralleh HN. Protective role of Punica granatum L. peel extract against oxidative damage in experimental diabetic rats. *Process Biochem* 2010;45(4):581-5. Link
17. Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (Punica granatum) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 2002;50(17):4791-5. PubMed
18. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J Med Food* 2004;7(3):305-8. PubMed
19. Abbas Naghizadeh-Baghi MM, Shadman-Fard A, Nemati A. Punica granatum juice effects on oxidative stress in severe physical activity. *Mater Sociomedica* 2015;27(1):48. PubMed
20. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005;96(6):810-4. PubMed

21. Hontecillas R, O'Shea M, Einerhand A, Diguardo M, Bassaganya-Riera J. Activation of PPAR γ and α by puniceic acid ameliorates glucose tolerance and suppresses obesity-related inflammation. *J Am Coll Nutr* 2009;28(2):184-95. PubMed
22. Das AK, Mandal SC, Banerjee SK, Sinha S, Saha B, Pal M. Studies on the hypoglycaemic activity of Punica granatum seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytother Res* 2001;15(7):628-9. PubMed
23. Houseknecht KL, Cole BM, Steele PJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: a review. *Domest Anim Endocrinol* 2002;22(1):1-23. PubMed
24. Francis GA, Annicotte JS, Auwerx J. PPAR agonists in the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3(2):186-91. PubMed
25. Makino-Wakagi Y, Yoshimura Y, Uzawa Y, Zaima N, Moriyama T, Kawamura Y. Ellagic acid in pomegranate suppresses resistin secretion by a novel regulatory mechanism involving the degradation of intracellular resistin protein in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;417(2):880-5. PubMed
26. Huang THW, Peng G, Kota BP, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, et al. Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. *Br J Pharmacol* 2005;145(6):767-74. PubMed
27. Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S. Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food Chem Toxicol* 2009;47(1):50-4. PubMed
28. Eghdamkoorkabijari A, Eizadi M, Sadeghy F. Study the effect of juice of two variety of pomegranate on decreasing plasma LDL cholesterol. *Procedia-Social Behav Sci* 2010;2(2):620-3. Link
29. Al-Muammar MN, Khan F. Obesity: the preventive role of the pomegranate (Punica granatum). *Nutrition* 2012;28(6):595-604. PubMed
30. Huang TH, Peng G, Kota BP, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, et al. Anti-diabetic action of Punica granatum flower extract: activation of PPAR- γ and identification of an active component. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207(2):160-9. PubMed
31. Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8 suppl 3):S241-S5. PubMed
32. Basu A, Newman ED, Bryant AL, Lyons TJ, Betts NM. Pomegranate polyphenols lower lipid peroxidation in adults with type 2 diabetes but have no effects in healthy volunteers: a pilot study. *J Nutr Metabol* 2013;2013. Link
33. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1062-76. PubMed
34. Banihani S, Swedan S, Alguraan Z. Pomegranate and type 2 diabetes. *Nutr Res* 2013;33(5):341-8. Link
35. Shema-Didi L, Sela S, Ore L, Shapiro G, Geron R, Moshe G, et al. One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Free Radic Biol Med* 2012;53(2):297-304. PubMed
36. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytother Res* 2014;28(2):193-9. PubMed
37. Lei F, Zhang XN, Wang W, Xing DM, Xie WD, Su H, et al. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int J Obes* 2007;31(6):1023-9. PubMed
38. Xu KZ, Zhu C, Kim MS, Yamahara J, Li Y. Pomegranate flower ameliorates fatty liver in an animal model of type 2 diabetes and obesity. *J Ethnopharmacol* 2009;123(2):280-7. PubMed
39. Guo C, Wei J, Yang J, Xu J, Pang W, Jiang Y. Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects. *Nutr Res* 2008;28(2):72-7. PubMed