

اثر دریافت آب انار بر پروفایل چربی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

کلناز اخلاسی: کارشناس ارشد تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. g.ekhlasi@yahoo.com
***دکتر فرزاد شیدفر:** استاد و متخصص تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (نویسنده مسئول). farzadshidfar@yahoo.com
دکتر شهرام آگاه: دانشیار و فوق تخصص گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. shahramagah8931@yahoo.com
دکتر شاهین مرآت: دانشیار و فوق تخصص گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. merat@tums.ac.ir
خانم آغا فاطمه حسینی: کارشناس ارشد آمار، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. hosseini-f@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۰/۲

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد کبد چرب غیر الکلی و کاهش آنتی اکسیدان های سرم در این بیماران، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر دریافت آب انار به همراه رژیم کاهش وزن، در این بیماران انجام گرفت.
روش کار: در این کارآزمایی نیمه تجربی (IRCT: 201102232709N17)، ۳۵ بیمار داوطلب با تشخیص کبد چرب غیر الکلی انتخاب شدند. برای هر فرد در ابتدای مطالعه رژیم کاهش وزن تنظیم گردید. به مدت ۳ ماه ۱ لیوان آب انار (۲۵۰ میلی لیتر) جایگزین ۲ واحد میوه مورد نیاز افراد شد. دریافت های غذایی، فعالیت فیزیکی، شاخص های تن سنجی، غلظت لیپیدهای سرم و آنزیم های کبدی در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS شماره ۱۹ و آزمون های *paired t test* و *Wilcoxon* انجام شد.
یافته ها: از بین ۳۵ فردی که وارد پژوهش شدند، ۳۳ نفر (۹ زن و ۲۴ مرد) مطالعه را به پایان رساندند. در پایان مطالعه کاهش معنی دار در وزن و نمایه توده بدن بیماران مشاهده گردید. دریافت آب انار به همراه رژیم غذایی منجر به کاهش معنی دار در آنزیم های کبدی و افزایش معنی دار در غلظت HDL-C ($p=0/01$) گردید. سایر متغیر های پروفایل چربی تغییر معنی دار نداشت.
نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت آب انار به همراه رژیم غذایی کاهش وزن می تواند در بهبود وضعیت این بیماران و کاهش خطر بیماری های قلبی-عروقی در آنها موثر باشد.

کلیدواژه ها: کبد چرب غیر الکلی، لیپوپروتئین ها، رژیم غذایی

مقدمه

کبد چرب غیر الکلی نخستین بار در سال ۱۹۸۰ توسط لودویگ و همکاران در افرادی که تاریخچه مصرف الکل را نداشتند شناسایی شد. در واقع این بیماری طیف وسیعی از اختلالات را از یک تجمع چربی ساده به صورت وزیکول های درشت چربی تا تجمع چربی به همراه التهاب، آسیب سلول های کبدی و سیروز را در بر می گیرد (۱). امروزه NAFLD به عنوان تظاهر کبدی سندروم متابولیک در نظر گرفته می شود و با تظاهرات بالینی آن مانند دیابت نوع ۲، چاقی، دیس لیپیدمی و پرفشاری خون مرتبط است (۲). شیوع این بیماری در جمعیت عمومی ۳۰-۲۰٪ تخمین زده می شود و با توجه به افزایش سریع در شیوع فاکتورهای خطر سندروم متابولیک، این بیماری به عنوان شایع ترین علت شناخته شده بیماری های

کبدی در جامعه غربی می باشد (۳). مطالعات همه گیر شناسی در زمینه میزان شیوع بیماری کبد چرب غیر الکلی در کل جمعیت ایران، شیوع ۲/۸٪ را گزارش کرده اند (۴). علت کبد چرب غیر الکلی به طور کامل شناخته شده نمی باشد. مقاومت انسولین، چاقی، استرس اکسیداتیو و آبشار التهابی نقش های مرتبطی را در ایجاد و پیشرفت بیماری ایفا می کنند (۵). تا به امروز فرضیه مورد قبول برای توضیح بیماری زایی کبد چرب غیر الکلی، فرضیه دو ضربه می باشد که نخستین بار توسط Day و James بیان شد. این فرضیه بیان می کند که مقاومت انسولین به عنوان اولین ضربه منجر به تجمع چربی در کبد می شود و در پی آن کبد نسبت به ضربه دوم که به صورت استرس اکسیداتیو از منابع مختلف است، حساس تر می شود (۶). استرس ناشی از گونه های فعال

غلظت کلسترول تام و LDL-C آن‌ها نداشت (۱۵). همچنین مطالعات سلولی نشان داده است که انکوبه کردن ماکروفاژها با آب انار می‌تواند منجر به کاهش سنتز کلسترول در این سلول‌ها گردد (۱۶). با توجه به اثر پلی‌فنل‌ها بر جذب کلسترول کبدی، لیپوپروتئین‌های پلازما، تجمع تری‌گلیسرید و ترشح آن، مطالعه حاضر برای نخستین بار به بررسی اثر دریافت آب انار به همراه رژیم غذایی بر پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی پرداخت.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه نیمه تجربی می‌باشد که پس از تایید در کمیته اخلاق دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ایران و ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران، انجام شد. از بین بیماران مراجعه کننده داوطلب به درمانگاه گوارش و کبد مرکز آموزشی درمانی حضرت رسول اکرم (ص) دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۱۳۹۰، ۳۵ زن و مرد ۳۰ تا ۶۰ سال مبتلا به کبدچربی‌الکلی انتخاب شدند. برای بیماران سونوگرافی و آزمایش‌های بیوشیمیایی انجام شد و توسط پزشک فوق تخصص گوارش، مبتلایان به بیماری کبد چرب غیر الکلی گزارش شدند.

معیارهای ورود به پژوهش عبارت است از تمایل به همکاری، تشخیص کبد چرب غیر الکلی بر اساس بالا بودن آنزیم AST و ALT ($< 30 \text{ U/L}$) در آقایان و $< 20 \text{ U/L}$ در خانم‌ها) و سونوگرافی کبد، سن بین ۳۰ تا ۶۵ سال، نمایه‌توده‌بدن (Index Body Mass) بیشتر از ۲۵، عدم استفاده از مکمل آنتی‌اکسیدانی در طول یک ماه قبل از نمونه‌گیری، عدم ابتلا به بیماری حاد قلبی، کلیوی، عفونی، دیابت، کلیوی، هیپاتیت B و یا C و سایر بیماری‌های کبدی، نداشتن رژیم افزایش یا کاهش وزن شدید در طی ۳ ماه قبل از نمونه‌گیری، عدم استفاده از داروهای موثر بر وزن در طی ۳ ماه قبل از نمونه‌گیری، عدم استفاده از داروهایی که احتمالاً با این بیماری مرتبط می‌باشند (متوتروکسات، آمیودارون، تاموکسی‌فن، کورتیکواستروئیدها، والپروئیک اسید). معیارهای

اکسیرژن میتوکندریایی، اندوتوکسین‌ها، سیتوتوکسین و توکسین‌های محیطی است. بدون توجه به منبع این ترکیبات، استرس اکسیداتیو می‌تواند پیراکسیداسیون چربی را در غشای سلول‌های کبدی افزایش دهد. محصولات جانبی اکسیداسیون مضر هستند و قادر هستند برنوکلئوتید و سنتز پروتئین اثر گذارند. هم‌چنین این ترکیبات منجر به افزایش ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی و فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای کبد می‌شوند و در نهایت منجر به فیروز، التهاب بیشتر و آپوپتوز می‌گردند (۷-۸).

تا به امروز درمان انحصاری برای این بیماران شناخته نشده است ولی با توجه به اینکه اکثر این بیماران دچار درجاتی از چاقی و یا اضافه وزن می‌باشند، به نظر می‌رسد که کاهش وزن یکی از راهکارهای اصلی در بهبود این بیماران می‌باشد (۹). همچنین با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در بیماری‌زایی این بیماری و سطوح پایین آنتی‌اکسیدان‌ها در این بیماران، امروزه توجه محققین بر استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان این بیماران متمرکز می‌باشد (۱۰).

یکی از میوه‌ها با محتوای پلی‌فنی بالا انار می‌باشد. این میوه بومی کشور ایران است و خواص درمانی متعدد آن در اکثر ادیان اشاره شده است (۱۱). محتوای پلی‌فنلی آب انار بر اساس وارپته آن ۰/۲ تا ۰/۱٪ است و عمدتاً شامل آنتوسیانین‌ها و تانن‌ها می‌باشد یعنی گروهی از پلی‌فنل‌ها که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد‌التهابی می‌باشند (۱۲).

اثر دریافت مواد غذایی غنی از پلی‌فنل بر پروفایل چربی در مطالعات متعدد بررسی شده است. برخی ترکیبات پلی‌فنلی دارای اثرات مثبت و برخی هیچ‌گونه اثری را نشان نداده‌اند (۱۳). در زمینه اثر دریافت آب انار بر پروفایل لیپیدی نتایج متفاوتی مشاهده شده است. به عنوان مثال دریافت ۴۰ گرم عصاره انار به مدت ۸ هفته در افراد دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی منجر به کاهش معنی‌دار در کلسترول تام و LDL-C شد (۱۴) در حالیکه دریافت ۵۰ میلی‌لیتر آب انار به مدت ۱۲ ماه در بیماران مبتلا به انسداد شریان کاروتید اثری بر

(تهیه شده از شرکت سن ایچ) به صورت ماهانه به بیماران داده می شد و از افراد خواسته می شد روزانه ۲۵۰ میلی لیتر پس از وعده ناهار خود مصرف کنند. پیگیری بیماران به منظور کنترل مصرف آبمیوه ها و جلوگیری از ریزش نمونه ها هر ۱۵ روز یک بار از طریق تماس تلفنی صورت می گرفت. در پایان هر ماه آبمیوه های مصرف نشده از بیماران گرفته می شد تا درصد پذیرش محاسبه گردد. در صورتیکه بیماران بیش از ۲۰٪ آبمیوه های خود را مصرف نکرده بودند از مطالعه کنار گذاشته می شدند. تجزیه و تحلیل یادآمدهای خوراک ۲۴ ساعته و بسامد خوراک نیمه کمی، در ابتدا و انتهای مطالعه، پس از تبدیل مواد خام و پخته مصرفی به گرم و یا میلی لیتر با استفاده از نرم افزار تغذیه ای NUTRITIONIS IV مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از تمام افراد شرکت کننده در مطالعه در ابتدا و انتهای مطالعه ۱۰ سی سی خون وریدی پس از ۱۰ ساعت ناشتایی گرفته شد. برای اندازه گیری متغیرهای پروفایل لیپیدی از کیت های شرکت پارس آزمون استفاده شد.

داده ها به صورت میانگین (\pm انحراف معیار) و فراوانی به ترتیب برای متغیرهای کمی و کیفی بیان شده است. نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون Kolmogorof-Smirnof آرزوییابی شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی بین ابتدا و انتهای مطالعه برای داده هایی با توزیع نرمال از آزمون Pair t test و در صورت نرمال نبودن توزیع داده ها از آزمون Wilcoxon استفاده شد. در مورد متغیرهای کیفی نیز جهت مقایسه تغییرات بین ابتدا و انتهای مطالعه از آزمون آماری McNemar استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد. در این پژوهش مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۳۵ فردی که وارد پژوهش شدند، ۲ نفر از مطالعه خارج و ۳۳ نفر (۹ نفر زن و ۲۴ نفر مرد) آن را به پایان رساندند. دلایل خروج افراد از

خروج از پژوهش عبارت بودند از: عدم تمایل به ادامه مطالعه، استفاده از داروهای موثر بر کبد، ابتلا به بیماری هایی که نیاز به درمان ویژه داشته باشد، بارداری در طول مطالعه.

حجم نمونه در مطالعه حاضر با استفاده از داده های مطالعه اسماعیل زاده و همکاران بدست آمد (۱۴). با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و توان آزمون ۸۰٪ و با احتساب احتمال ۱۰٪ ریزش نمونه در طی مطالعه، ۳۵ نفر برآورد شد.

در صورتی که افراد دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، اهداف و روش انجام پژوهش برای آن ها توضیح داده می شد و سپس از کلیه افراد داوطلب رضایتنامه کتبی گرفته شد. پرسشنامه های مربوط به اطلاعات عمومی، یادآمد ۲۴ ساعت خوراک (مربوط به دو روز معمول و یک روز تعطیل)، بسامد خوراک نیمه کمی و پرسشنامه فعالیت فیزیکی از طریق محاسبه با افراد تکمیل شد. برای جمع آوری داده های تن سنجی، وزن افراد با لباس سبک با استفاده از ترازوی عقربه ای سکا با دقت ۱۰۰ گرم و قد بدون کفش با استفاده از متر نواری متصل به دیوار با دقت ۰/۵ سانتی متر اندازه گیری شد و در نهایت نمایه توده بدن با استفاده از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر مربع) محاسبه گردید.

با توجه به آنکه کاهش وزن اولین گام در درمان بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می باشد لذا به منظور رعایت اخلاق در پژوهش، در ابتدای مطالعه برای هر فرد رژیم کاهش وزن به گونه ای تنظیم گردید که فرد در طی مدت مطالعه ۵٪ کاهش وزن داشته باشد. میزان انرژی پایه برای افراد براساس فرمول Mifflin محاسبه گردید. میزان کالری مورد نیاز برای کاهش ۵٪ وزن بیمار در طی ۳ ماه مطالعه محاسبه و از میزان انرژی مورد نیاز او کم شد. رژیم غذایی بر اساس تعداد واحدهای مورد نیاز از گروه های مختلف غذایی برای هر فرد تنظیم گردید و جدول جانشینی مواد غذایی برای آنها توضیح داده شد. یک لیوان آب انار مطالعه، جایگزین ۲ واحد میوه مورد نیاز افراد در رژیم کاهش وزن شد. مدت این مطالعه ۳ ماه بود. آب انار طبیعی بدون قند و مواد نگهدارنده

کاهش معنی دار در آنزیم های کبدی افراد مشاهده شد. تغییرات در شاخص های تنسجی و بیوشیمیایی در جدول ۲ آورده شده است. نتایج نشان می دهد که در پایان مطالعه غلظت HDL-C افزایش معنی دار نسبت به ابتدای مطالعه داشته است ($p=0/01$). تغییرات مشاهده شده در غلظت LDL-C، کلسترول تام، تری گلیسرید، نسبت LDL-C به HDL-C، کلسترول تام به HDL-C و تری گلیسرید به HDL-C از نظر آماری معنی دار نبود.

بحث و نتیجه گیری

با توجه به نقش استرساکسیداتیو در ایجاد کبد چرب غیرالکلی، امروزه مطالعات زیادی در زمینه اثر آنتی اکسیدان ها بر شاخص های بیوشیمیایی این بیماران صورت می گیرد تا بتوان با استفاده از اینترکیبات در کنار سایر روشهای درمانی، در بهبود این بیماران کمک کرد. به دلیل آنکه

میانگین سن (\pm انحراف معیار)، طول مدت ابتلا، وزن و نمایه توده بدن افراد به ترتیب $39/27 \pm 8/14$ سال، $4/2 \pm 1/57$ هفته، $29/73 \pm 2/74$ کیلوگرم و $87/53 \pm 12/20$ کیلوگرم بر مترمربع می باشد. از نظر داروهای مصرفی تنها ۵ نفر از داروهای موثر بر معده استفاده می کردند. میزان فعالیت بدنی و مقدار داروهای مصرفی در طول مطالعه ثابت بود. مقایسه میزان انرژی و مواد مغذی دریافتی افراد نشان می دهد که دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب MUFA و فیبر کاهش معنی دار داشته است (جدول ۱). مداخله تغذی های منجر به کاهش معنی دار در وزن ($3/37 \pm 1/47$ کیلوگرم) و نمایه توده بدن ($1/18 \pm 0/57$ کیلوگرم بر متر مربع) گردید ($p < 0/001$). میانگین درصد تغییرات وزن افراد $3/86$ درصد می باشد. در انتهای مطالعه

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار دریافت کالری و درشت مغذی ها

آنالیز رژیم غذایی	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	p
کالری	$223/73 \pm 240/79$	$2053/03 \pm 275/91^*$	$< 0/001$
کربوهیدرات (گرم)	$275/72 \pm 40/09$	$236/24 \pm 26/78^*$	$< 0/001$
پروتئین (گرم)	$94/18 \pm 25/84$	$85/16 \pm 20/27^*$	$< 0/003$
چربی (گرم)	$75/43 \pm 14/59$	$63/14 \pm 14/73^*$	$< 0/001$
اسیدهای چرب اشباع (گرم)	$24/11 \pm 6/85$	$19/37 \pm 6/26^*$	$< 0/001$
اسیدهای چرب PUFA (گرم)	$20/39 \pm 6/25$	$18/08 \pm 5/74$	$0/1$
اسیدهای چرب MUFA (گرم)	$21/73 \pm 3/8$	$17/19 \pm 4/36^*$	$< 0/001$

*تفاوت معنی دار نسبت به ابتدای مطالعه در سطح $0/05$ با استفاده از آزمون paired t test

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار شاخص های تن سنجی و بیوشیمیایی افراد در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	میزان پایه	پس از ۳ ماه	p
وزن (کیلوگرم)	$87/53 \pm 12/20$	$84/15 \pm 12/61^*$	$0/001$
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	$29/73 \pm 2/74$	$28/55 \pm 2/31^*$	$0/001$
کلسترول تام (mg/dl)	$195/57 \pm 39/31$	$198/24 \pm 31/66$	$0/54$
HDL کلسترول (mg/dl)	$34/39 \pm 6/98$	$36/33 \pm 7/01^*$	$0/01$
LDL کلسترول (mg/dl)	$114/36 \pm 24/$	$114/87 \pm 24/30$	$0/84$
تری گلیسرید (mg/dl)	$155/8 \pm 61/72$	$166/9 \pm 62/87$	$0/11$
LDL-C/HDL-C	$3/44 \pm 0/94$	$3/28 \pm 0/92$	$0/14$
TG/HDL-C	$4/8 \pm 2/38$	$4/93 \pm 2/96$	$0/65$
TC/HDL-C	$5/9 \pm 1/53$	$5/7 \pm 1/51$	$0/52$
AST (IU/L)	$35/44 \pm 12/77$	$30/33 \pm 10/37^*$	$0/003$
ALT (IU/L)	$38/17 \pm 12/82$	$33/17 \pm 9/92^*$	$0/001$

*تفاوت معنی دار نسبت به ابتدای مطالعه در سطح $0/05$ با استفاده از آزمون paired t test

تنهایی ندارد. البته این مطالعه تنها بر روی حجم کوچکی از بیماران انجام شده بود (۲۶). همچنین در مطالعه ای که بر روی کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام شده است نیز دریافت ویتامین E (۶۰۰ IU/day) و C (۵۰۰ mg/day) به همراه رژیم غذایی و ورزش در طی ۱۲ ماه هم داخله موجب تاثیر بیشتر نسبت به گروه شاهد که تنها از رژیم غذایی و ورزش پیروی می کردند، نشد (۲۷).

یافته ها نشان می دهند که هر میلی گرم/دسی لیتر افزایش در غلظت HDL-C می تواند منجر به ۲ تا ۳ درصد کاهش خطر بیماری های قلبی-عروقی شود (۲۸). بنابراین افزایش حدود ۲ میلی گرم در غلظت HDL-C در مطالعه حاضر، مسئول ۴ تا ۶ درصد کاهش خطر بیماری های قلبی-عروقی در این بیماران می باشد. اثر رژیم غذایی و کاهش وزن بر روی غلظت HDL-C یک موضوع بحث برانگیز می باشد. در حالی که بسیاری مطالعات نشان داده اند که کاهش دریافت کلسترول و چربی با کاهش غلظت HDL کلسترول همراه است (۲۹)، Asztalos بیان کرد که پاسخ افراد به رژیم کم چربی در افراد با غلظت پایین و طبیعی HDL-C متفاوت می باشد (۳۰) و با توجه به اینکه میانگین غلظت این متغیر در افراد مطالعه ما پایین بود، رژیم کاهش وزن منجر به پایین آوردن سطح HDL-C در این بیماران نشده است. همسو با مطالعه ما، رعایت رژیم کاهش وزن به مدت ۶ ماه در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی منجر به افزایش غلظت HDL-C گردید (۲۳). همچنین مطالعات نشان داده است که مصرف برخی ترکیبات حاوی فلاونوئیدها می توانند منجر به افزایش HDL-C گردند (۳۱-۳۳). گفته می شود که فلاونوئیدها با مکانیسم های مختلف از جمله خواص آنتی اکسیدانی خود باعث تثبیت این لیپوپروتئین می شوند و بدینوسیله از کاتابولیسم آن جلوگیری می کنند (۳۲). مطالعات انسانی و سلولی نشان داده است آب انار می تواند منجر به افزایش بیان و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ (Paraoxonase 1) گردد. این آنزیم دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشد و از LDL-C و HDL-C

محتوای پلی فنلی و توان آنتی اکسیدانی آب انار بالا می باشد و با توجه به اینکه کاهش وزن یک گام اساسی در درمان این بیماران می باشد، این پژوهش با هدف بررسی اثر دریافت آب انار همراه با رژیم کاهش وزن، بر پروفایل چربی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی صورت گرفت.

رژیم کاهش وزن به همراه دریافت روزانه ۲۵۰ میلی لیتر آب انار (جایگزین ۲ واحد میوه مورد نیاز افراد)، می تواند منجر به کاهش در وزن، نمایه توده بدن و افزایش معنی دار در ظرفیت کل آنتی اکسیدانی سرم و غلظت HDL-C گردد. آب انار منبع غنی پلی فنل ها می باشد. مطالعات نشان داده است محتوای آنتیاکسیدانی و قدرت آنتی اکسیدانی انار بالاتر از بسیاری از میوه های معمول مصرفی می باشد (۱۷-۱۸). داده های مطالعه حاضر نشان می دهد که در انتهای مطالعه آنزیم های کبدی AST و ALT کاهش معنی دار نسبت به ابتدای مطالعه داشتند. رژیم غذایی، کاهش وزن و ورزش از جمله عوامل موثر در بهبودی قابل توجه تستهای کبدی می باشند به گونه ای که اصلا حشویه زنده گیاولینگام در درمان بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می باشد (۱۹-۲۱). مطالعات نشان داده اند که محدود کردن رژیم غذایی از نظر کالری دریافتی می تواند منجر به کاهش قابل توجه در آنزیم ALT گردد (۲۲-۲۴). Rodrigue و همکاران مشاهده کردند که کاهش وزن بدون توجه به نوع رژیم غذایی دریافتی (پرکربوهیدرات و کم چرب/کم کربوهیدرات و پر چرب) منجر به کاهش آمینوترانسفرازها در زنان چاق می شود (۲۵). با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز NAFLD، مشابه با مطالعه ما تحقیقاتی در زمینه اثر دریافت آنتی اکسیدان ها به همراه رژیم کاهش وزن در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام شده است. نتایج مطالعات در این زمینه متفاوت می باشد. Kugelemas مشاهده کرد که در بیماران دچار Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) دریافت ویتامین E (۸۰۰ IU) همراه با رژیم غذایی و فعالیت بدنی اثر بیشتری بر کاهش آنزیم های کبدی و کلسترول نسبت به رژیم و ورزش به

افراد مبتلا به انسداد شریان کاروتید دیده شده است (۱۵). یافته‌های کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل دار در افراد مبتلا به بیماری قلبی-عروقی افزایش غیر معنی دار در غلظت این متغیر را پس از دریافت روزانه ۲۴۰ میلی لیتر آب انار به مدت ۳ ماه نشان می‌دهد (۳۹). در مطالعه شبه تجربی انجام شده بر روی افراد دیابتی، دریافت ۴۰ گرم عصاره انار اثری بر غلظت تری‌گلیسرید سرم نداشت (۱۴). Cerda و همکاران مشاهده کردند که دریافت ۴۰۰ ml/d آب انار به مدت ۵ هفته در بیماران دچار انسداد مزمن ریوی Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) تائیری بر غلظت تری‌گلیسرید سرم آن‌ها ندارد (۴۰). عدم تاثیر رژیم کاهش وزن بر غلظت تری‌گلیسرید در مطالعه حاضر، احتمالاً نمی‌تواند به علت قند طبیعی موجود در آبمیوه باشد. زیرا در کارآزمایی‌های بالینی افزایش در غلظت تری‌گلیسرید سرم توسط فروکتوز و ساکارز با کاهش غلظت HDL-C همراه است و نه با افزایش آن (۳۱).

دریافت ۲۵۰ میلی لیتر آب انار در رژیم کاهش وزن، اثری بر غلظت کلسترول تام و LDL-C نداشت. یکی از اجزای غذایی که می‌تواند بر غلظت کلسترول اثر گذار باشد، فیبر غذایی می‌باشد. همسو با مطالعه ما در مطالعه Kurowska نیز دریافت آب پرتقال به مدت ۴ هفته، منجر به کاهش معنی دار در میزان فیبر دریافتی افراد شد (۳۱). بنابراین شاید در مطالعه ما نیز عدم تاثیر مداخله بر سطوح کلسترول تام و LDL-C به علت کاهش دریافت فیبر غذایی به دنبال جایگزین شدن ۱ لیوان آبمیوه به جای ۲ واحد میوه مورد نیاز افراد باشد.

برخی فلاونوئیدها از طریق اثر بر جذب و یا متابولیسم کلسترول می‌توانند بر غلظت آن اثر گذارند (۱۳). در مطالعه نیمه تجربی اسماعیل زاده و همکاران، دریافت ۴۰ گرم عصاره انار در روز به مدت ۸ هفته در افراد دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی، منجر به کاهش معنی دار در غلظت این دو متغیر شد. البته عصاره انار به کار رفته در این مطالعه حاوی مقدار قابل توجهی فیبر

در برابر اکسیداسیون محافظت می‌کند (۱۵، ۳۴). فعالیت سرمی این آنزیم در افراد دچار دیابت، هیپرکلسترولمی و مشکلات قلبی-عروقی کاهش می‌یابد. آب انار از طریق کاهش پراکسیدهای چربی و یا اثر مستقیم بر این آنزیم، منجر به افزایش فعالیت آن می‌شود (۱۵). در مطالعه Khosravi و همکاران ارتباط مثبت بین فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ و غلظت HDL-C مشاهده شده است (۳۵).

با توجه به اینکه یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم وجود گروه شاهد که تنها رژیم کاهش وزن دریافت کرده باشد می‌باشد لذا نمی‌توان به طور قطعی گفت که افزایش در غلظت HDL-C به علت رعایت رژیم غذایی بوده است و یا به علت دریافت آب انار می‌باشد و تنها می‌توان گفت که دریافت آب انار در رژیم کاهش وزن می‌تواند در افزایش غلظت این متغیر موثر باشد. البته همانطور که در بالا بحث شد اکثر مطالعات کاهش در غلظت HDL-C به دنبال کاهش دریافت چربی غذایی را نشان داده‌اند.

داده‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که دریافت آب انار منجر به تغییر معنی دار در غلظت تری‌گلیسرید سرم نشده است. عوامل متعددی می‌توانند بر سطح تری‌گلیسرید سرم اثر گذار باشند که از آنجمله می‌توان به نوع رژیم غذایی و چاقی اشاره کرد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است انواع متفاوت چربی غذایی نقش مهمی را در تنظیم متابولیسم تری‌گلیسرید کبدی و تجمع چربی در کبد ایفا می‌کنند (۳۶). تجمع اسیدهای چرب در کبد به دنبال دریافت مقادیر بالای اسیدهای چرب اشباع از رژیم غذایی و یا دریافت بالای فروکتوز می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد کبد شود (۳۷). دریافت بالای قند‌های ساده، خصوصاً در افراد دچار اضافه وزن، موجب تحریک سنتز de novo اسیدهای چرب می‌شوند (۳۸). نتایج مطالعات در زمینه اثر دریافت آب انار بر غلظت تری‌گلیسرید متفاوت می‌باشد. در مطالعه شبه تجربی Aviram و همکاران، افزایش در غلظت تری‌گلیسرید در نتیجه ۱۲ ماه دریافت ۵۰ میلی لیتر آب انار در

the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; 37(4):917-23.

3. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005; 42(1):44-52.

4. Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Kalhori AB, et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008; 14(18):2867.

5. Jou J, Choi SS, Diehl AM, editors. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease 2008.

6. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114(4):842-5.

7. Edmison J, Mc Cullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clinics in liver disease*. 2007; 11(1):75-104.

8. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Journal of clinical gastroenterology*. 2006; 40(10):930-5.

9. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 11(6):430-45.

10. Younossi Z. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008; 28(1):2-12.

11. Langley P. Why a pomegranate? *BMJ*. 2000; 321(7269):1153-4.

12. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000; 48(10):4581-9.

(۲/۱ gr/۱۰۰ gr) بود که می تواند بر غلظت کلسترول اثر گذار باشد. همچنین بر اساس نتایج بدست آمده از برخی مطالعات، به نظر می رسد بالا بودن سطح کلسترول پلاسما در ایجاد اثرات مثبت مواد غنی از فلاونوئید بر این متغیر اثر گذار باشد (۱۴). در این زمینه می توان به مطالعه Cesar و همکاران نیز اشاره کرد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که در افراد دچار هیپرکلسترولمی ($LDL-C < 130$)، دریافت ۷۵۰ ml/d آب پرتقال به مدت ۲ ماه منجر به کاهش معنی دار در غلظت کلسترول تام و LDL-C شد ولی در گروه دیگر با سطح طبیعی کلسترول تغییری مشاهده نشد (۴۱) از محدودیت های مطالعه حاضر عدم وجود گروه های شاهد می باشد تا بتوان اثر آب انار و اثر رژیم غذایی کاهش وزن به تنهایی را با نتایج مطالعه فعلی مقایسه کرد. هم چنین با توجه به کاهش محتوای ویتامین C و ترکیبات پلی فنلی آبمیوه در طول زمان (۴۲)، تهیه ماهانه آبمیوه ها از کارخانه می توانست در حفظ کیفیت آن ها در طول مطالعه موثر باشد.

پژوهش حاضر نشان داد که دریافت آب انار در رژیم کاهش وزن در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، شاید بتواند با بهبود برخی متغیر های پروفایل چربی، در پیشگیری از بیماری های قلبی-عروقی در این بیماران موثر باشد. البته نتیجه گیری قطعی نیازمند کارآزمایی های بالینی کنترل شده بیشتری در این زمینه می باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از همه بیماران که در این طرح شرکت کردند اعلام می دارند.

منابع

1. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*. 2004; 8:521-34.

2. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and

23. Elias MC, Parise ER, Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2010; 26(11):1094-9.
24. Sato F, Tamura Y, Watada H, Kumashiro N, Igarashi Y, Uchino H, et al. Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular triglycerides and glucose metabolism in obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(8):3326-9.
25. Rodríguez MC, Parra MD, Marques-Lopes I, De Morentin BEM, González A, Martínez JA. Effects of two energy-restricted diets containing different fruit amounts on body weight loss and macronutrient oxidation. *Plant Foods for Human Nutrition (Formerly Qualitas Plantarum)*. 2005; 60(4):219-24.
26. Kugelman M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*. 2003; 38(2):413-9.
27. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008; 48(1):119-28.
28. Gotto Jr AM. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *American heart journal*. 2002; 144(6 Suppl):S33.
29. Aicher BO, Haser EK, Freeman LA, Carnie AV, Stonik JA, Wang X, et al. Diet-Induced Weight Loss in Overweight or Obese Women and Changes in High-Density Lipoprotein Levels and Function. *Obesity*. 2012.
30. Asztalos B, Lefevre M, Wong L, Foster TA, Tulley R, Windhauser M, et al. Differential response to low-fat diet between low and normal HDL-cholesterol subjects. *Journal of lipid research*. 2000; 41(3):321-8.
13. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *The Journal of nutrition*. 2005; 135(10):2291-4.
14. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *Journal of medicinal food*. 2004; 7(3):305-8.
15. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr*. 2004; 23(3):423-33.
16. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages. *Journal of nutritional biochemistry*. 2005; 16(9):570.
17. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MCW, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *The Journal of nutrition*. 2002; 132(3):461-71.
18. Mahdavi R, Nikniaz Z, Rafrat M, Jouyban A. Determination and comparison of total polyphenol and vitamin C contents of natural fresh and commercial fruit juices. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2010; 9(10):968-72.
19. Mouralidarane A, Oben JA, Soeda J. Pathophysiology and clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine*. 2011; 39(10):592-6.
20. Adams L, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical journal*. 2006; 82(967):315-22.
21. Rafiq N, Younossi ZM. Effects of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *Health*. 2008; 18:4.
22. Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, et al. Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition*. 2001; 17(7):542-7.

G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2005; 96(6):810-4.

40. Cerdá B, Soto C, Albaladejo M, Martínez P, Sanchez-Gascon F, Tomás-Barberán F, et al. Pomegranate juice supplementation in chronic obstructive pulmonary disease: a 5-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2005; 60(2):245-53.

41. Cesar TB, Aptekmann NP, Araujo MP, Vinagre CC, Maranhão RC. Orange juice decreases low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic subjects and improves lipid transfer to high-density lipoprotein in normal and hypercholesterolemic subjects. *Nutrition Research*. 2010; 30(10):689-94.

42. Klimczak I, Małeczka M, Szlachta M, Gliszczyńska-Świgło A. Effect of storage on the content of polyphenols, vitamin C and the antioxidant activity of orange juices. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2007; 20(3):313-22.

31. Kurowska EM, Spence JD, Jordan J, Wetmore S, Freeman DJ, Piché LA, et al. HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 72(5):1095-100.

32. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995; 61(3):549-54.

33. Ruzaidi A, Amin I, Nawalyah A, Hamid M, Faizul H. The effect of Malaysian cocoa extract on glucose levels and lipid profiles in diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2005; 98(1):55-60.

34. Khateeb J, Gantman A, Kreitenberg AJ, Aviram M, Fuhrman B. Paraoxonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR- γ pathway. *Atherosclerosis*. 2010; 208(1):119-25.

35. Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR, Yazd I. Effect of Pomegranate Juice on Paraoxonase Enzyme Activity in Patients with type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2012; 11:11.

36. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37(4):909-16.

37. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86(2):285-300.

38. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 77(1):43-50.

39. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner

Effect of pomegranate juice intake on lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Golnaz Ekhlesi, MSc. of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. g.ekhlesi@yahoo.com

***Farzad Shidfar**, MD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. farzadshidfar@yahoo.com

Shahram Agah, MD, Associate Professor of Hepatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. shahramagah8931@yahoo.com

Shahin Merat, MD, Associate Professor of Hepatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. merat@tums.ac.ir

Khanom Agha Fatemeh Hosseini, MSc. of Statistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. hosseini-f@tums.ac.ir

Abstract

Background: Regarding the role of oxidative stress in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease and decrease of serum antioxidants concentration in these patients, this study was conducted to investigate the effect of pomegranate juice intake in weight loss diet of these patients.

Methods: In this quasi-experimental trial (IRCT: 201102232709N17), 35 patients with the diagnosis of non alcoholic fatty liver disease were selected. Initially, a weight loss diet was designed for each participant. One glass of pomegranate juice (250 mililiter) was substituted for required 2 servings of fruit for 3 months. Dietary intake, physical activity, anthropometric indices, and lipid profile before and after the study were measured. Statistical analysis were carried out using SPSS 19.0 by Wilcoxon and paired t tests.

Results: From 35 participants, 33 (9 women and 24 men) completed the study. Pomegranate juice intake along with weight loss diet resulted in significant decrease in liver enzymes and increase in HDL-cholesterol ($p= 0.01$). Other lipid profile variables had no significant changes.

Conclusions: According to the results of this study, pomegranate juice intake along with weight loss diet can be effective in improving clinical status of these patients and decreasing cardio-vascular risk.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, lipoproteins, diet.