

## تاثیر مصرف مکمل عصاره‌ی هسته‌ی انگور (*Vitis Vinifera*) بر

### پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی نوع ۲

سمیه عابدینی<sup>۱،۲</sup>، دکتر بهرام پورقاسم گرگری<sup>۱</sup>، دکتر حسین بابایی<sup>۲</sup>، دکتر اکبرعلی عسگرزاده<sup>۲</sup>،

دکتر پروین پورعبداللهی<sup>۱</sup>

(۱) مرکز تحقیقات تغذیه، گروه بیوشیمی و رژیم درمانی، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، (۲) مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، (۳) بخش غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده‌ی تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دکتر بهرام پورقاسم گرگری؛ e-mail: bahrampg@yahoo.com

#### چکیده

**مقدمه:** ناهنجاری‌های لیپیدی یکی از اصلی‌ترین عوامل ایجادکننده‌ی بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد. پژوهش حاضر برای بررسی اثرات مکمل عصاره‌ی هسته‌ی انگور [(GSE) grape seed extract] بر پروفایل لیپیدی سرم در بیماران دیابتی نوع ۲ طراحی گردید. مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی سه سو کور انجام شد. ۴۸ بیمار دیابتی به شکل تصادفی به دو گروه مکمل عصاره‌ی هسته‌ی انگور و دارونما تقسیم شدند. بیماران در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور، ۲۰۰ میلی‌گرم در روز عصاره‌ی هسته‌ی انگور به مدت ۸ هفته دریافت کردند، در حالی‌که گروه دارونما، دارونمای مشابه دریافت نمودند. در ابتدا و انتهای ۸ هفته، پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی ۵ میلی‌لیتر خون از بیماران مورد پژوهش گرفته شد و سپس تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول - HDL و کلسترول - LDL سرم اندازه‌گیری گردید. یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری از نظر میانگین تغییرات تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول - HDL و کلسترول - LDL سرم بین دو گروه دیده نشد. نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، مکمل عصاره‌ی هسته‌ی انگور اثری بر پروفایل لیپیدی سرم در بیماران دیابتی نوع ۲ ندارد.

**واژگان کلیدی:** عصاره‌ی هسته‌ی انگور، پروفایل لیپیدی، دیابت نوع ۲

دریافت مقاله: ۹۱/۳/۹ - دریافت اصلاحیه: ۹۱/۷/۲ - پذیرش مقاله: ۹۱/۷/۵

#### مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در جهان است<sup>۱،۲</sup> و شیوع بالای این بیماری در جوامع مختلف، اهمیت انجام پژوهش‌های بیشتر را برای شناسایی راه‌های جلوگیری از ابتلا یا پیشرفت این بیماری نشان می‌دهد.<sup>۳</sup> بر اساس پیش‌بینی سازمان جهانی بهداشت<sup>۱</sup>، تا سال ۲۰۲۵،

شیوع دیابت تا ۳۵٪ و تعداد افراد دیابتی تا ۱۲۲٪ افزایش خواهد یافت که بیشتر در کشورهای در حال توسعه خواهد بود.<sup>۴</sup> بیش از ۹۰٪ مبتلایان به دیابت، مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند<sup>۲</sup> و شیوع دیابت نوع ۲ در ایران، ۱/۳٪ تا ۱۴/۵٪ می‌باشد.<sup>۴،۵</sup> دیابت با تغییرات اساسی در لیپید و اجزای آن در پلاسما همراه است. در دیابتی‌های نوع ۲ غیر کنترل شده، افزایش در کلسترول تام، کلسترول - LDL و تری‌گلیسرید با کاهش در کلسترول - HDL مشاهده می‌شود که در نهایت بیماری‌های عروق کرونری را ایجاد می‌نمایند.<sup>۶</sup> تری‌گلیسرید

بالا عامل مهمی در آترواسکلروز بوده و به طور غیر مستقیم در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی موثر است.<sup>۷</sup> مصرف طولانی مدت فلاونوئیدهای غذایی همراه با کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی است.<sup>۸</sup> اثرات مفید فلاونوئید بر بهبود الگوی لیپیدی به صورت *in vivo* و *in vitro* نشان داده شده است.<sup>۹-۱۱</sup> عصاره‌ی هسته‌ی انگور، بسته به نوع گونه و کشت آن، حاوی ۵ تا ۸٪ پلی فنل (شامل: گالیک اسید، اپی گالوکاتچین، فلاوان-۳-اولهای مونومر: کاتچین، اپی کاتچین، گالوکاتچین، اپی گالوکاتچین و اپی کاتچین-۳-اوال گالات) است.<sup>۱۲،۱۳</sup> از میان تمام کشت‌ها، گونه‌های متعلق به *Vitis Vinifera* بالاترین محتوای کاتچین را دارند.<sup>۱۴</sup> عصاره‌ی هسته‌ی انگور علاوه بر مهار آنزیم‌های لیپاز پانکراسی و کلسترول استراز و باند شدن با اسیدهای صفاوی، سبب کاهش سطح تری‌گلیسرید و کلسترول سرم می‌گردد.<sup>۱۵</sup> اما یافته‌های پژوهش‌ها در این زمینه متناقض می‌باشند. در پژوهشی تجویز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن پروآنتوسیانیدین به موش‌های دیابتی اثر قوی روی افزایش لیپید خون از راه کاهش تری‌گلیسرید و کلسترول داشت.<sup>۱۱</sup> در برخی پژوهش‌ها اثری از عصاره‌ی هسته‌ی انگور روی چربی‌های خون دیده نشده است.<sup>۱۶-۱۹</sup> بر خلاف این بررسی‌ها در پژوهش‌های دیگر اثراتی از عصاره‌ی هسته‌ی انگور روی چربی‌های خون گزارش شده است.<sup>۲۰-۱۷</sup> با توجه به تناقضات موجود و کم بودن تعداد بررسی‌های انجام گرفته در این پیرامون، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر دریافت مکمل عصاره‌ی هسته‌ی انگور بر پروفایل لیپیدی [تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول - LDL و کلسترول - HDL] سرم افراد دیابتی نوع ۲ صورت گرفت.

## مواد و روش‌ها

عصاره‌ی الکی هسته‌ی انگور و دارونمای آن توسط مرکز تحقیقات کاربردی دارویی تبریز تهیه و به صورت کپسول‌های نام‌گذاری شده به صورت A و B در اختیار پژوهش‌گر قرار گرفت. بر اساس گزارش آن مرکز، پودر دانه‌های آسیاب شده انگور قرمز (*Vitis Vinifera*) با اتانول ۹۵٪ همراه با بهم زدن مکانیکی به مدت دو ساعت و در دو مرحله استخراج گردید. سپس اتانول تبخیر و عصاره‌ی به دست آمده برای چربی زدایی وارد مخلوط آب و N-هگزان شد. محلول نهایی جداسازی شده و در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد در Evaporator Rotary با راندمان ۲/۶ گرم بر

۱۰۰ گرم دانه خشک گردید.<sup>۲۱</sup> عصاره‌ی خشک به دست آمده بعد از استاندارد کردن و برای اطمینان از یکنواختی دوزهای تجویزی و راحتی مصرف بیمار، همراه با مواد افزودنی لازم به شکل کپسول ۲۰۰ میلی‌گرمی فرموله و در پروژه مورد استفاده قرار گرفت. در بررسی حاضر که به روش کارآزمایی بالینی سه سوکور انجام شد، به ۶۰ بیمار داوطلب دیابتی مراجعه‌کننده به مرکز غدد بیمارستان امام رضا تبریز با کمینه ۵ سال سابقه‌ی دیابت و سن بین ۶۵-۳۰ که تمایل به همکاری داشته و از داروهای پایین‌آورنده‌ی قند خون استفاده کرده و از انسولین استفاده نکرده‌اند، و فاقد معیارهای خروج از پژوهش، شامل: استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در سه ماه گذشته، درمان مداوم معده‌ی یا مدر، بارداری یا شیردهی، ابتلا به نارسایی حاد کلیوی، ابتلا به بیماری‌های کبدی، پرکاری و کم‌کاری تیروئیدی، سلیاک، اسهال و عفونت حاد، جراحی اخیر یا عفونت حاد، مصرف داروهای ضد انعقاد خون، شامل آسپرین، وارفارین بودند، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، به طور تصادفی مکمل ۲۰۰ میلی‌گرمی عصاره‌ی هسته‌ی انگور یا دارونمای هم شکل و هم رنگ داده شد. قبل و انتهای پژوهش به صورت ناشتا ۵ سی‌سی خون از بیماران گرفته شد و پروفایل لیپیدی شامل تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول - HDL و کلسترول - LDL اندازه‌گیری شد. هم‌چنین قبل و انتهای مداخله قد، وزن، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) و فشارخون بیماران اندازه‌گیری گردید. ۳ روز یاد آمد غذایی (یک روز تعطیل و ۲ روز غیر تعطیل) از بیماران گرفته شد و توسط نرم‌افزار Nutritionist4 آنالیز گردید. پیگیری بیماران به منظور کنترل آن‌ها از نظر مصرف کپسول‌های مورد نظر و جلوگیری از ریزش آن‌ها به طور تقریبی هر ۱۵ روز یکبار از راه تماس تلفنی با بیماران صورت گرفت. در پژوهش حاضر ارزش‌یابی میزان رعایت بیماران از نظر مصرف مکمل عصاره‌ی کپسول‌ها با تعیین تعداد کپسول‌های باقیمانده در پایان هفته‌ی هشتم پژوهش انجام شد. بررسی حاضر توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب، و توسط مرکز تحقیقات کاربردی دارویی تبریز و مرکز تحقیقات تغذیه حمایت مالی گردید. سرم خون در مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ تهیه شد. سپس نمونه‌ها تا زمان اندازه‌گیری در اولترافریزر ۷۵- درجه‌ی سانتی‌گراد تا

گروه از آزمون تی استفاده گردید. برای از بین بردن اثرات کربوهیدرات، پروتئین، ویتامین ث و سلنیوم دریافتی به عنوان عوامل مخدوش‌گر و اثرگذار بر سطح لیپیدهای خون، از آنالیز کوواریانس استفاده گردید.

### یافته‌ها

از ۶۰ بیمار، ۱۲ نفر از نمونه‌ها (۸ نفر از گروه دارو و ۴ نفر از گروه دارونما) به علت عدم مراجعه مجدد به آزمایشگاه از پژوهش خارج شدند. ۴۸ نفر (۲۶ نفر دارو، ۲۲ نفر دارونما) بررسی را به اتمام رساندند. در پژوهش حاضر میانگین سن بیماران دیابتی در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هسته‌ی انگور و دارونما، به ترتیب  $52 \pm 9$  و  $51 \pm 10$  سال بود و بین دو گروه از نظر میانگین سن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. دو گروه از نظر جنسیت، وضعیت یائسگی و مصرف داروهای چربی و فشار خون نیز تفاوت معنی‌داری نداشتند.

زمان اندازه‌گیری فریز گردید. اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول - HDL به روش رنگسنجی آنزیمی توسط دستگاه اتوآنالایزر (آمریکا، Abbott, model Alcyon 300) و با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (GPO-PAP) صورت گرفت. غلظت سرمی کلسترول - LDL توسط معادله Friedewald

$$HDL = \text{کلسترول تام} - (HDL + \text{تری‌گلیسرید} / 5)$$

(میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) محاسبه شد. در پژوهش حاضر، تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ صورت گرفت. برای مقایسه‌ی متغیر کیفی مخدوش‌کننده‌ی جنسیت، یائسگی و مصرف داروهای چربی و فشار خون بین دو گروه از آزمون مجذور خی استفاده شد. در مورد متغیرهای کمی، ابتدا توزیع آن‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت و در صورتی‌که توزیع آن‌ها نرمال نبود از آزمون‌های غیرپارامتری برای آنالیز داده‌ها استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین انرژی و اجزا رژیم غذایی در هر گروه مورد بررسی از آزمون تی زوجی و برای مقایسه‌ی میانگین آن‌ها بین دو

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران دیابتی مورد مطالعه بر حسب ویژگی‌های عمومی آن‌ها\*

ویژگی‌های عمومی بیماران	عصاره‌ی هسته انگور (۲۶=تعداد)	دارونما (۲۲=تعداد)
	فراوانی مطلق (نسبی.%)	فراوانی مطلق (نسبی.%)
جنس		
مرد	۴(۱۵/۴)	۲(۹/۱)
زن	۲۲(۸۴/۶)	۲۰(۹۰/۹)
جمع	۲۶(۱۰۰)	۲۲(۱۰۰)
وضعیت یائسگی		
یائسه	۱۱(۴۲/۳)	۱۲(۵۴/۵)
غیر یائسه	۱۱(۴۲/۳)	۸(۳۶/۹)
مرد	۴(۱۵/۴)	۲(۹/۱)
جمع	۲۶(۱۰۰)	۲۲(۱۰۰)
داروی فشار خون		
بلی	۱۶(۶۱/۵)	۱۳(۵۹/۱)
خیر	۱۰(۳۸/۵)	۹(۴۰/۹)
جمع	۲۶(۱۰۰)	۲۲(۱۰۰)
داروی چربی خون		
بلی	۱۲(۴۶/۲)	۸(۳۶/۴)
خیر	۱۴(۵۳/۸)	۱۴(۶۳/۶)
جمع	۲۶(۱۰۰)	۲۲(۱۰۰)

\*با استفاده از آزمون مجذور خی بین دو گروه تفاوتی در شاخص‌های یاد شده دیده نشد.

در شروع پژوهش دو گروه از نظر وزن، BMI، فشار سیستولی، فشار دیاستولی، گلوکز ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله تفاوت معنی‌داری نداشتند و پس از ۲ ماه نیز تغییر

جدول ۲- مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار وزن، نمایه‌ی توده‌ی بدن، فشار خون، قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بیماران مورد مطالعه

گروه	شروع مطالعه	انتهای مطالعه	P*
وزن (کیلوگرم)			
عصاره هسته انگور (تعداد=۲۶)	۷۵/۵۴±۱۷/۴۵	۷۵/۵±۱۸/۰۵	۰/۸۶
دارونما (تعداد=۲۲)	۷۳/۳۲±۱۱/۰۴	۷۳/۰۵±۱۰/۷۲	۰/۵۴
Po <sup>†</sup>	۰/۶۱	۰/۵۸	
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)			
عصاره هسته انگور (تعداد=۲۶)	۳۰/۸۲±۵/۶۷	۳۰/۸±۵/۹۲	۰/۸۲
دارونما (تعداد=۲۲)	۳/۵۸±۲۹/۶۹	۳/۵۵±۲۹/۵۹	۰/۵۷
Po	۰/۴۳	۰/۴۱	
فشار خون سیستول (سانتی‌متر جیوه)			
عصاره هسته انگور (تعداد=۲۶)	۱۳/۲۷±۲/۰۷	۱۲/۵±۲/۸۷	۰/۲۷
دارونما (تعداد=۲۲)	۱۲/۸۲±۱/۵۹	۱۲/۴۵±۱/۶۲	۰/۴۳
Po	۰/۳۷	۰/۲۹	
فشار خون دیاستول (سانتی‌متر جیوه)			
عصاره هسته انگور (تعداد=۲۶)	۸/۴۶±۰/۸۶	۸/۲۳±۰/۶۵	۰/۱۸
دارونما (تعداد=۲۲)	۸/۲۳±۰/۶۱	۸/۱۸±۰/۵۹	۰/۷۰
Po	۰/۳۶	۰/۷۸	
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)			
عصاره هسته انگور (تعداد=۲۶)	۱۲۰/۸۱±۳۸/۹۵	۱۲۲/۰۸±۴۴/۹	۰/۸۵
دارونما (تعداد=۲۲)	۱۱۵/۵۵±۳۰/۵۴	۱۰۹/۶۴±۳۶/۳۱	۰/۳۵
Po	۰/۳۳	۰/۲۰	
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)			
عصاره‌ی هسته انگور (تعداد=۲۶)	۶/۵۲±۱/۱۱	۶/۶۶±۱/۲۱	۰/۴۱
دارونما (تعداد=۲۲)	۶/۵۴±۰/۹۸	۶/۴۱±۱/۰۹	۰/۶۳
Po	۰/۵۲	۰/۱۵	

\* اختلاف میانگین هر گروه را طی دو مرحله آزمایش نشان می‌دهد (مقایسه‌ی قبل و بعد با استفاده از آزمون تی زوجی در مورد فشار خون با استفاده از آزمون Wilcoxon)، † اختلاف میانگین دو گروه را در مقایسه با هم در دو مرحله آزمایش نشان می‌دهد (مقایسه بین دو گروه با استفاده از آزمون تی و در مورد فشار خون با استفاده از آزمون من-ویتنی).

انگور بالاتر از گروه دارونما بود. برای از بین بردن اثر این فاکتورهای مخدوش‌کننده از آنالیز کوواریانس استفاده شد. همان‌طور که در جدول ۳ دیده می‌شود، در شروع پژوهش تفاوت معنی‌داری در سطح تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول - LDL و کلسترول - HDL بین گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور و دارونما دیده نشد و در انتهای

دو گروه از نظر دریافت درشت‌مغذی‌ها و ریزمغذی‌ها مقایسه شدند و فقط دریافت غذایی کربوهیدرات ( $P=۰/۰۴۶$ )، پروتئین ( $P=۰/۰۱۲$ )، کل فیبر ( $P=۰/۰۰۲$ ) و سلنیوم ( $P=۰/۰۰۲$ ) در ابتدای پژوهش و ویتامین ث ( $P=۰/۰۰۴$ ) و سلنیوم ( $P=۰/۰۰۴$ ) در انتهای بررسی در گروه عصاره‌ی هسته‌ی

پژوهش نیز تفاوت معنی‌داری در سطح، کلسترول تام، کلسترول - LDL و کلسترول - HDL بین دو گروه دیده نشد. تغییراتی در فاکتورهای تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول - LDL نیز پس از دو ماه مکمل‌یاری با عصاره‌ی

هسته‌ی انگور یا دارونما دیده نشد، تنها در گروه دارو، کاهش معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) در کلسترول - HDL از  $46/46 \pm 3/93$  به  $44/38 \pm 3/35$  مشاهده شد.

جدول ۳- مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار الگوی لیپیدهای سرم دو گروه مورد بررسی در شروع و انتهای مطالعه

گروه	شروع مطالعه	انتهای مطالعه	P*
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)			
عصاره‌ی هسته انگور (تعداد=۲۶)	۱۶۲/۰۴±۶۱/۰۴	۱۷۲/۵±۷۲/۶۶	۰/۳۲
دارونما (تعداد=۲۲)	۱۴۴/۰۹±۴۲/۴۶	۱۳۶/۳۲±۲۷/۲۵	۰/۳۷
Po <sup>†</sup>	۰/۲۴	۰/۱۱	
کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)			
عصاره‌ی هسته انگور (تعداد=۲۶)	۱۵۷/۸۱±۲۵/۷۱	۱۵۸/۷۷±۳۱/۳۶	۰/۸۸
دارونما (تعداد=۲۲)	۱۴۵/۵۵±۱۸/۲۷	۱۵۴/۱۸±۱۹/۲	۰/۱۶
Po	۰/۵۹	۰/۶۳	
کلسترول - LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)			
عصاره‌ی هسته انگور (تعداد=۲۶)	۷۸/۹±۲۷/۳۱	۷۹/۸۸±۳۵/۰۴	۰/۸۸
دارونما (تعداد=۲۲)	۷۰/۷۷±۱۹/۰۲	۸۲/۵۹±۲۱/۱۴	۰/۵۱
Po	۰/۲۲	۰/۷۶	
کلسترول - HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)			
عصاره‌ی هسته انگور (تعداد=۲۶)	۴۶/۴۶±۳/۹۳	۴۴/۳۸±۳/۳۵ <sup>a</sup>	۰/۰۲۴
دارونما (تعداد=۲۲)	۴۵/۹۱±۳/۷۳	۴۵/۶۴±۲/۸	۰/۷۳
Po	۰/۶۳	۰/۱۱	

\* اختلاف میانگین هر گروه را طی دو مرحله آزمایش نشان می‌دهد (مقایسه قبل و بعد با استفاده از آزمون تی زوجی، a) تفاوت آماری معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) در مقایسه با شروع مطالعه، † اختلاف میانگین دو گروه را در مقایسه با هم در دو مرحله آزمایش نشان می‌دهد (مقایسه بین دو گروه با استفاده از آزمون تی، و تعدیل فاکتورهای مخدوش کننده با استفاده از آنالیز کوواریانس).

## بحث

در پژوهش حاضر، در آغاز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری در تری‌گلیسرید دیده نشد. پس از دو ماه مداخله نیز تفاوت معنی‌داری به دست نیامد و در هر دو گروه نیز در پایان بررسی تغییر معنی‌داری نسبت به شروع مطالعه مشاهده نگردید. در مورد تری‌گلیسرید نتیجه‌ی پژوهش حاضر با تعدادی از بررسی‌ها همسو بود.<sup>۱۶،۱۹</sup> تعداد پژوهش‌های انسانی در این مورد محدود است به احتمال زیاد عصاره‌ی هسته‌ی انگور تاثیری بر نمونه‌های انسانی ندارد. ممکن است یکی از دلایل این باشد که دوزهای مورد استفاده در نمونه‌های حیوانی بالا و به ازای کیلوگرم وزن بدن داده شده است. بررسی حاضر با پژوهش لی و همکاران غیر همسو بود که در این بررسی با تجویز پرو

آنتوسیانیدین‌های پوست خرمالو، نوع الیگومر آن، (۱۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به موش‌های دیابتی به مدت ۱۲ هفته، کاهش معنی‌داری در سطح تری‌گلیسرید مشاهده شد.<sup>۱۱</sup> از نظر نوع مکمل مصرفی، دوز مکمل، مدت بررسی و نوع نمونه مورد بررسی بین پژوهش یاد شده با پژوهش حاضر تفاوت وجود داشت.

در بررسی کنونی، در آغاز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری در کلسترول تام و کلسترول - LDL دیده نشد. پس از دو ماه مداخله نیز تفاوت معنی‌داری در هیچ‌یک از فاکتورها به دست نیامد و در هر دو گروه نیز در پایان مطالعه تغییر معنی‌داری نسبت به شروع مطالعه مشاهده نگردید. پس از دو ماه مکمل‌یاری میزان تغییرات کلسترول تام و کلسترول - LDL در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور کمتر از گروه دارونما بود. البته میزان تغییرات معنی‌دار نبود

کاهش کلسترول - HDL در افراد دچار افزایش کلسترول خون و غیر دیابتی شد.<sup>۱۸</sup>

سوخت و ساز غیر طبیعی کلسترول - HDL در دیابت نوع ۲ منجر به کاهش کلسترول - HDL می‌شود،<sup>۲۴</sup> این سوخت و ساز غیر طبیعی عامل مهمی در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد.<sup>۲۵</sup> نسبت کاهش یافته‌ی لیپوپروتئین لیپاز (آنزیمی که تری‌گلیسرید را هیدرولیز کرده و به تولید کلسترول - HDL کمک می‌کند)<sup>۲۶</sup> در پلاسما به لیپاز کبدی (آنزیمی که اندازه کلسترول - HDL را با هیدرولیز تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدهایش کاهش می‌دهد)، یکی از سازوکارهای توضیح‌دهنده‌ی کلسترول - HDL پایین در دیابت نوع ۲ است.<sup>۲۷</sup> افزایش عملکرد کلسترل استر حمل‌کننده پروتئین<sup>۱</sup> (پروتئینی که استرهای کلسترل را از کلسترول - HDL به لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسرید حمل می‌نماید) که اندازه‌ی کلسترول - HDL را کاهش می‌دهد، سازوکار دیگر است.<sup>۲۸</sup> لستین کلسترول اسیل ترانسفراز (LCAT<sup>ii</sup>) آنزیم مهم درگیر در سوخت و ساز کلسترول - HDL است. لستین کلسترول اسیل ترانسفراز اندازه‌ی کلسترول - HDL را با انتقال گروه‌های ۲-اسیل از لستین یا فسفاتیدیل اتانول آمین به کلسترول آزاد افزایش می‌دهد. فعالیت لستین کلسترول اسیل ترانسفراز منجر به تولید استرهای کلسترول در مرکز ذرات کلسترول - HDL می‌شود.<sup>۲۹</sup> به نظر می‌آید لستین کلسترول اسیل ترانسفراز در بیماران دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم بالا باشد.<sup>۳۰</sup> احتمال دارد عصاره‌ی هسته‌ی انگور با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم در روز منجر به تشدید این سوخت و سازها شده و کلسترول - HDL را در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور پایین آورده باشد که این در حد فرضیه است و نیاز به پژوهش‌های بیشتر احساس می‌شود.

به احتمال زیاد علت تفاوت یافته‌های پژوهش حاضر با سایر بررسی‌ها، شامل تفاوت در دوز و نوع مکمل (عصاره‌ی هسته‌ی انگور یا سایر پروآنتوسیانیدین‌ها)، نوع پژوهش از نظر تجربی و غیر تجربی بودن، زمان پژوهش و نوع بیماری بود. در ضمن محتوای فلاونوئیدی مکمل می‌تواند تحت تاثیر عوامل زیادی مانند: محیط، فرایند، شرایط ذخیره، تازه یا خشک بودن میوه و تفاوت‌های محیطی باشد.<sup>۳۱</sup> جذب فلاونوئیدها وابسته به شکل شیمیایی، وزن ملکولی، درجه

اما افزایش در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور نسبت به دارونما ناچیز بوده است و می‌تواند بیانگر این مورد باشد که عصاره‌ی هسته‌ی انگور توانسته تا حدی در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور از افزایش کلسترول تام و کلسترول - LDL ممانعت نماید. در مورد کلسترول تام پژوهش حاضر با تعدادی از بررسی‌های انسانی<sup>۱۶،۱۹،۲۲</sup> همسو و با مطالعه‌ی حیوانی لی و برخی دیگر از بررسی‌های انسانی<sup>۱۷-۲۰</sup> ناهمسو بود. به نظر می‌رسد علت تفاوت یافته‌های پژوهش حاضر بیشتر مربوط به دوز باشد زیرا دوز مورد استفاده در پژوهش حیوانی بالا (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و دوز مورد استفاده در دو پژوهش انسانی یاد شده نیز ۳ برابر دوز مورد استفاده در بررسی حاضر (۲۰۰ میلی‌گرم) بوده است. همان‌طور که در بالا اشاره شد در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور در پژوهش حاضر میزان تغییرات کلسترول تام ناچیز بود و با این دوز هم از افزایش کلسترول ممانعت شد، چه بسا اگر دوز بالاتر بود اثر کاهشی بر کلسترول تام نیز مشاهده می‌شد. در مورد کلسترول - LDL نتیجه پژوهش حاضر با پژوهش‌های انسانی Sano و Vigna<sup>۱۶،۱۷</sup> همسو و با یافته‌های پژوهش‌های Preuss و Vinson<sup>۱۸،۲۳</sup> ناهمسو بود. به احتمال زیاد عصاره‌ی هسته‌ی انگور بر کلسترول - LDL افراد دارای افزایش کلسترول خون موثر است و شاید اگر همه‌ی بیماران دیابتی دارای افزایش کلسترول خون بودند نتیجه معنی‌دار می‌شد.

در مورد کلسترول - HDL نیز در شروع و پایان بررسی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت، اما در پایان بررسی در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور کاهش معنی‌داری نسبت به شروع بررسی ایجاد شد. در برخی پژوهش‌های انسانی<sup>۱۶-۲۳،۲۰</sup> مانند پژوهش حاضر، مصرف عصاره‌ی هسته‌ی انگور تاثیری بر کلسترول - HDL نداشت. به طور کلی به دلیل این که تغییرات کلسترول - HDL در پژوهش حاضر در مقایسه با دارونما معنی‌دار نبود، می‌تواند با این پژوهش‌ها همسو باشد. لازم به یادآوری است در پژوهش Kar و همکاران<sup>۶۰۰</sup> میلی‌گرم عصاره‌ی هسته‌ی انگور به مدت ۴ هفته در افراد دیابتی با خطر بالای قلبی - عروقی داده شد، که اثری بر کلسترول - HDL دیده نشد.<sup>۲۰</sup> می‌توان نتیجه‌گیری نمود در افراد دیابتی، دوز پایین عصاره‌ی هسته‌ی انگور اثر منفی بر کلسترول - HDL دارد و دوز بالاتر بی اثر است. البته در بررسی Vinson و همکاران<sup>۶۰۰</sup> میلی‌گرم عصاره‌ی هسته‌ی انگور مانند پژوهش حاضر سبب

i- Cholesteryl ester transfer protein  
ii -Lecithin cholesterol acyltransferase

از ۷/۵٪ و یا کلسترول - LDL بالاتر از ۱۰۰ هستند و همچنین بررسی اثر ترکیبی فلاونوئیدها بر پروفایل لیپیدی در این بیماران توصیه می‌گردد.

سپاسگزاری: نویسندگان مراتب تشکر خود را از مرکز تحقیقات کاربردی دارویی و مرکز تحقیقات تغذیه به دلیل تامین هزینه‌ی این طرح و جناب آقای امیرمنصور وطن‌خواه به دلیل راهنمایی‌های تکنیکی در طی پژوهش اعلام می‌دارند. این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد علوم تغذیه است.

پلیمریزاسیون و تفاوت‌های فردی در پاسخ به جذب است،<sup>۱۶</sup> بنابراین مکمل‌های تولید شده در ایران با سایر کشورها تفاوت دارد و پاسخ افراد به مکمل‌ها متفاوت است.

در کل مکمل‌یاری با عصاره‌ی هسته‌ی انگور، تأثیری بر پروفایل لیپیدی نداشت. تنها سبب کاهش معنی‌دار در کلسترول - HDL در گروه عصاره‌ی هسته‌ی انگور شد که در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود. انجام پژوهش‌هایی روی افراد دیابتی نوع ۲ که دارای عوارض بیوشیمیایی و بالینی واضح چون هموگلوبین گلیکوزیله بالاتر

## References

- Passa P. Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res* 2002; 18: S3-S8.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation 2007.
- Kao W, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2151-9.
- Azizi F, Gouya M, Vazirian P, Dolatshahi P, Habbibian S. The diabetes prevention and control programme of the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2003; 9: 1114-21.
- Azizi F, Guoya M, Vazirian P, Dolatshahi P, Habbibian S. Screening for type 2 diabetes in the Iranian national programme: a preliminary report. *East Mediterr Health J* 2003; 9: 1122-7.
- Arvind K, Pradeepa R, Deepa R, Mohan V. Diabetes and coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2002; 116: 163-76.
- Bersot T, Haffner S, Harris WS, Kellick KA, Morris CM. Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Pract* 2006; 55: S1-8.
- Crozier A, Burns J, Aziz AA, Stewart AJ, Rabiasz HS, Jenkins GI, et al. Antioxidant flavonols from fruits, vegetables and beverages: measurements and bioavailability. *Biol Res* 2000; 33: 79-8.
- Auger C, Caporiccio B, Landrault N, Teissedre PL, Laurent C, Cros G, et al. Red wine phenolic compounds reduce plasma lipids and apolipoprotein B and prevent early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic golden Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Nutr* 2002; 132: 1207-13.
- Pal S, Ho N, Santos C, Dubois P, Mamo J, Croft K, et al. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr* 2003; 133: 700-6.
- Lee YA, Cho EJ, Yokozawa T. Effects of proanthocyanidin preparations on hyperlipidemia and other biomarkers in mouse model of type 2 diabetes. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 7781-9.
- Arora P, Ansari S. Bio-functional aspects of grape seeds-a review. *Int J Phytomed* 2010; 2: 177-85.
- Thorngate J, Singleton V. Localization of procyanidins in grape seeds. *Am J Enol Viticult* 1994; 45: 259-62.
- Revilla E, Escalona J, Alonso E, Kovac V. The phenolic composition of table grapes. *Dev Food Sci* 1995; 37: 1579-96.
- Adisakwattana S, Moonrat J, Srichairat S, Chanasit C, Tirapongporn H, Chanathong B, et al. Lowering mechanisms of grape seed extract (*Vitis vinifera* L) and its antihyperlipidemic activity. *J Med Plant Res* 2010; 4: 2113-20.
- 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.
- 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: 174-82.
- Vinson J, Proch J, Bose P. MegaNatural((R)) grapeseed extract: in vitro antioxidant and in vivo human supplementation studies. *J Med Food* 2001; 4: 17-26.
- Clifton P. Effect of grape seed extract and quercetin on cardiovascular and endothelial parameters in high-risk subjects. *J Biomed Biotechnol* 2004; 5: 272-8.
- Kar P, Laight D, Rooprai H, Shaw K, Cummings M. Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabet Med* 2009; 26: 526-31.
- Najafi M, Zahednezhad F, Samadzadeh M, Babaei H. Study the effects of hydroalcoholic extract of grape seed (*Vitis vinifera*) on infarct size and cardiac arrhythmias in ischemic-reperfused isolated rat heart. *Pharmaceut Sci* 2011; 16: 187-94.
- Decorde K, Teissedre PL, Sutra T, Ventura E, Cristol JP, Rouanet JM. Chardonnay grape seed procyanidin extract supplementation prevents high-fat diet-induced obesity in hamsters by improving adipokine imbalance and oxidative stress markers. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 659-66.
- 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: 227-46.
- Borggreve S, De Vries R, Dullaart R. Alterations in high density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 1051-69.

25. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124 Suppl: S11-20.
26. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25: 1017-58.
27. Riemens S, Van Tol A, Scheek L, Dullaart R. Plasma cholesteryl ester transfer and hepatic lipase activity are related to high-density lipoprotein cholesterol in association with insulin resistance in type 2 diabetic and non-diabetic subject. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 1-9.
28. Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahanian F, Ghanei A, Rashidi A, Hashemi S. HbA1c negatively correlates with LCAT activity in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 38-41.
29. Fielding CJ, Fielding P. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; 36: 211-28
30. Riemens S, van Tol A, Sluiter W, Dullaart R. Elevated plasma cholesteryl ester transfer in NIDDM: relationships with apolipoprotein B-containing lipoproteins and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis* 1998; 140: 71-9.
31. Aron PM, Kennedy JA. Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 79-104.



Original Article

## Effect of Supplementation with Grape Seed Extract (*Vitis vinifera*) on Serum Lipid Profiles in Patient with Type 2 Diabetes

Abedini S<sup>1,2</sup>, Pourghassem Gargari B<sup>1</sup>, Babaei H<sup>2</sup>, Aliasgarzadeh A<sup>3</sup>, Pourabdollahi P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nutrition Research Center, Department of Biochemistry and Diet Therapy, Faculty of Nutrition, & <sup>2</sup>Drug Applied Research Center, Faculty of Pharmacy, & <sup>3</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Emam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran

e-mail: [bahrampg@yahoo.com](mailto:bahrampg@yahoo.com)

Received: 29/05/2012 Accepted: 26/09/2012

### Abstract

**Introduction:** Lipid abnormalities are a major cause of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. The present study was therefore designed to investigate the supplemental effects of grape seed extract on serum lipid profiles of patients with type 2 diabetes. **Materials and Methods:** The study was a randomized, triple-blind, clinical trial in which 48 patients with type 2 diabetes were randomly assigned to 2 groups, the grape seed extract supplement and the placebo group. The patients in the grape seed extract group received 200 mg/d grape seed extract for 8 weeks while the placebo group received a corresponding placebo. At baseline and or the end of the 8th week of the study, 5 ml blood was collected after a 12 to 14-hour fast from each patient and serum triglycerides, total cholesterol, HDL-C, and LDL-C were measured. **Results:** There were no significant differences between the two groups with regard to mean changes of serum triglycerides, total cholesterol, HDL-C, and LDL-C. **Conclusion:** The results of the present study indicate that grape seed extract supplement has no effect on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** Grape seed extract, Lipid profile, Type 2 diabetes