

## بررسی اثر مصرف کشمش بر برخی فاکتورهای انعقادی و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی: کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده

دکتر فریده شیشه‌بر<sup>۱</sup>، پروین جولا<sup>۲</sup>، دکتر نوشین اسد مسجدی<sup>۳</sup>، دکتر اعظم صادقی نیا<sup>۴</sup>، دکتر امل ساکی مالچی<sup>۵</sup>،  
دکتر محمد علی جلالی‌فر<sup>۶</sup>، اعظم دهیوری<sup>۷</sup>

۱) گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران، ۲) گروه تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران، ۳) دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، اهواز، ایران، ۴) گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، اهواز، ایران، ۵) گروه آمار حیاتی، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران، ۶) انستیتو سلامت، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران، ۷) کارشناس علوم آزمایشگاه، بیمارستان شفا، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: خوزستان، اهواز، بلوار گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز دانشکده پیراپزشکی، گروه تغذیه، کدپستی ۶۱۳۵۷۱۵۷۹۴، پروین جولا؛  
e-mail: p.joola@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** سطوح بالای فاکتورهای هموستاتیک در خون با خطر افزایش یافته‌ی بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط هستند. کشمش حاوی ترکیبات پلی‌فنلی است که می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش دهد. در این مطالعه، تاثیر کشمش سیاه هسته‌دار بر برخی فاکتورهای انعقادی، پروفایل لیپیدی و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی، ۴۰ بیمار مبتلا به هایپرلیپیدمی (۲۵ زن، ۱۳ مرد) با میانگین سنی  $41.05 \pm 1.04$  شرکت داشتند که به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مداخله روزانه ۹۰ گرم کشمش مصرف کردند و گروه شاهد، مداخله‌ای دریافت نکردند. سطوح پلاسمایی فیبرینوژن، فاکتورهای انعقادی، پروفایل لیپیدی و TAC در ابتدا و بعد از ۵ هفته مصرف کشمش اندازه‌گیری شد. فعالیت بدنی و یادآمد ۲۴ ساعته در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی شد. داده‌ها با آزمون تی مستقل و تی زوجی تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** سطح فعالیت فیزیکی و دریافت انرژی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. بعد از ۵ هفته دریافت روزانه‌ی کشمش، TAC به طور معنی‌داری در گروه کشمش نسبت به گروه شاهد افزایش یافت ( $P=0.001$ ). اگر چه سطوح فیبرینوژن و فاکتور هفت در گروه کشمش کاهش یافت، اما در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار نبود ( $P=0.633$ ،  $P=0.459$ ). در گروه مصرف‌کننده‌ی کشمش، میانگین کلسترول تام سرم ( $P=0.018$ ) و LDL-C ( $P=0.01$ ) نسبت به ابتدای مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت، اما بین دو گروه در انتهای مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0.797$ ،  $P=0.855$ ). **نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه‌ی حاضر حاکی از این است که مصرف کشمش سیاه دانه‌دار که غنی از ترکیبات پلی‌فنلی است، اثرات مطلوبی بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی دارد.

**واژگان کلیدی:** کشمش سیاه، فیبرینوژن، فاکتور هفت، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، پروفایل لیپیدی

دریافت مقاله: ۹۵/۱۰/۲۰ - دریافت اصلاحیه: ۹۵/۱۲/۱۶ - پذیرش مقاله: ۹۵/۱۲/۲۲

## مقدمه

آترواسکلروز<sup>۱</sup> علت اصلی بروز بیماری‌های قلبی عروقی و هیپرلیپیدمی، از مهم‌ترین عوامل ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز است.<sup>۲-۱</sup> و افزایش سطوح پلاسمایی عوامل انعقادی از دیگر عوامل خطر آترواسکلروز شناخته شده‌اند.<sup>۴</sup> رادیکال‌های آزاد و عدم تعادل وضعیت اکسیدان/آنتی‌اکسیدانی سلول نیز می‌توانند باعث فرآیندهای پیش التهابی و توسعه‌ی آترواسکلروز شوند.<sup>۵</sup> بنابراین بهبود پروفایل لیپیدی، کاهش فرآیندهای انعقادی و بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی از راهکارهای رایج برای کاهش خطر آترواسکلروز هستند.<sup>۱</sup> از جمله توصیه‌های تغذیه‌ای که در این خصوص مورد توجه قرار گرفته است، مصرف مواد غذایی حاوی ترکیبات فنلی<sup>۶</sup> است. ترکیبات فنلی از جمله فلاونوئیدها<sup>۷</sup> که به طور گسترده‌ای در گیاهان وجود دارند، با خواص ضد آتروژنیک، آنتی‌اکسیدانی و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد در کاهش عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی موثر هستند.<sup>۸،۷</sup> میوه‌ی انگور از گونه‌ی ویتیس وینیفر<sup>۹</sup> غنی از ترکیبات فلاونوئیدی است که اثرات مفید آن در کاهش فشار خون و کلسترول<sup>۱۰</sup>، کاهش چسبندگی پلاکت‌ها و برخی فاکتورهای انعقادی و بیماری‌های قلبی-عروقی گزارش شده است.<sup>۱۱-۹</sup> کشمش میوه‌ی خشک شده‌ی انگور است که در اکثر نقاط دنیا از جمله ایران تولید و مصرف می‌شود.<sup>۱۲</sup> کشمش سیاه که از خشک کردن انگور سیاه تهیه می‌شود، علاوه بر درشت مغذی‌ها، ویتامین‌ها و مواد معدنی، حاوی فلاونوئیدهای مهم از جمله کوئرستین<sup>۱۳</sup>، کامفرول<sup>vii</sup>، کاتچین<sup>viii</sup> و رزوراترول<sup>ix</sup> است که به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کنند.<sup>۴</sup>

گرچه اثر میوه، آب و یا عصاره‌ی انگور بر پروفایل لیپیدی، وضعیت آنتی‌اکسیدانی و عوامل انعقادی در برخی مطالعات بررسی شده است،<sup>۱۱-۹</sup> اما بر اساس جستجوی انجام شده مطالعات اندکی به بررسی اثر کشمش بر پروفایل لیپیدی و وضعیت آنتی‌اکسیدانی پرداخته‌اند.<sup>۲۰-۲۲</sup> هسته‌ی

انگور منبع غنی از ترکیبات فعال شامل فلاونوئیدها، پلی‌فنل‌ها، آنتوسیانین‌ها، پرو آنتوسیانیدین‌ها و رزوراترول است که خواص درمانی مختلفی از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد میکروبی و ضد سرطانی برای آن‌ها شناخته شده است. به علاوه، اثرات آن‌ها در بهبود بیماری‌ها از جمله هیپرلیپیدمی، هیپرگلیسمی، فشارخون بالا و بهبود عملکرد کبد گزارش شده است.<sup>۲۳،۲۴</sup> در دو مطالعه‌ای که اثر کشمش بی‌دانه را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و زنان یائسه بررسی کرده‌اند، نتایج متناقضی گزارش شده است.<sup>۲۵،۲۱</sup> در تنها مطالعه‌ای که اثر کشمش بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالقوه (TAP)<sup>x</sup> بررسی شده از کشمش کشمش بی‌دانه استفاده شده است<sup>۲۱</sup> و در هیچ مطالعه‌ای تاکنون اثر انگور یا کشمش بر عوامل انعقادی فیبرینوژن<sup>xi</sup> و فاکتور هفت انعقادی مطالعه نشده است. با توجه به اندک بودن مطالعات در خصوص اثرات کشمش بر سلامتی و خواصی که برای هسته‌ی انگور ذکر شد، در این مطالعه اثر مصرف کشمش دانه‌دار (هسته‌دار) بر پروفایل لیپیدی، سطوح پلاسمایی فیبرینوژن، فاکتور هفت انعقادی و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC)<sup>xii</sup> بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی بررسی شد.

## مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده، ۴۰ بیمار مبتلا به هیپرلیپیدمی (۲۵ زن و ۱۳ مرد) با میانگین سنی ۴۱/۰۵±۱۰/۴ سال از آزمایشگاه تشخیص طبی و پاتولوژی واقع در شهرستان دزفول شرکت کردند. روش نمونه‌گیری اولیه آسان و مبتنی بر هدف بود و بیماران بر اساس آزمایش چربی خونی که در زمان نمونه‌گیری انجام شده بود انتخاب شدند. افراد بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. تشخیص هیپرلیپیدمی براساس معیارهای انجمن قلب آمریکا<sup>xiii</sup> AHA صورت گرفت. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از کلسترول تام<sup>xiv</sup> سرم بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا تری-گلیسرید<sup>xv</sup> بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر. معیارهای

- i- Atherosclerosis
- ii- Phenolic compounds
- iii- Flavonoids
- iv- Vitis vinifera
- v- Low Density Lipoprotein Cholesterol
- vi- Quercetin
- vii- kaempferol
- viii- Catechin
- ix- Resveratrol

- x - Total antioxidant potential
- xi- Fibrinogen
- xii- Total antioxidant capacity
- xiii- American Heart Association
- xiv- Total cholesterol
- xv- Triglyceride

(Fullerton, Beckman Coulter ۸۰۰۰ ACL) ساخت آمریکا اندازه‌گیری شدند. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم با استفاده از کیت زلیبو<sup>vi</sup> ساخت کشور آلمان و به روش رنگ-رنگ‌سنجی و بر مبنای کاهش  $Fe^{2+}$  به  $Fe^{3+}$  اندازه‌گیری شد.<sup>۲۸</sup> کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL-C به روش آنزیمی و با کیت شرکت پارس آزمون و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر آلفا کلاسیک<sup>vii</sup> اندازه‌گیری شدند و سطح سرمی LDL-C با استفاده از فرمول فرید والد<sup>viii</sup> محاسبه شد.

پس از کسب رضایت، بیماران به طور تصادفی به دو گروه مداخله (۱۲ زن و ۸ مرد) و شاهد (۱۳ زن و ۵ مرد) تقسیم شدند و به مدت ۵ هفته مورد بررسی قرار گرفتند. گروه مداخله، روزانه ۹۰ گرم کشمش سیاه هسته‌دار مصرف می‌کردند و گروه شاهد مداخله‌ای دریافت نکردند. کشمش دانه‌دار رقم سیاه سمرقندی که در مطالعه‌ی حاضر مورد استفاده قرار گرفت از شهر نورآباد شیراز خریداری شد و توسط کارشناس کشاورزی گروه باغبانی دانشگاه شهید چمران اهواز، تایید شد. از شرکت‌کنندگان خواسته شد در طول مطالعه تغییری در سطح فعالیت فیزیکی خود ایجاد نکنند و در هفته‌ی اول و پنجم مطالعه، تمام فعالیت بدنی روزمره خود را در طول ۲۴ ساعت به طور دقیق در "فرم ثبت فعالیت فیزیکی" یادداشت کنند. اطلاعات ثبت‌های فیزیکی به معادل متابولیکی (METs)<sup>ix</sup> بسته به نوع، شدت و مدت هر فعالیت تبدیل و انرژی مصرفی حاصل از فعالیت بدنی روزانه در ابتدا و پایان مطالعه محاسبه شد.<sup>۳۱</sup> برنامه‌ی غذایی افراد با استفاده از پرسش‌نامه‌ی یادآمد ۲۴ ساعته<sup>x</sup> در سه روز متوالی (دو روز غیر تعطیل و یک روز تعطیل) درابتدا و انتهای مطالعه ثبت شد و با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV تحلیل شد.

تمام شرکت‌کنندگان در ابتدای مطالعه در مورد چگونگی مصرف کشمش، مفهوم سهم و واحد میوه‌ها و رعایت رژیم غذایی سالم توسط کارشناس تغذیه مشاوره شدند و اندازه‌ی هر سهم و واحد میوه به صورت عملی و با به کارگیری میوه‌های مختلف آموزش داده شد.

عدم ورود به مطالعه عبارت بودند از ابتلا به بیماری‌های التهابی مانند نقرس<sup>i</sup> و آرتریت روماتوئید<sup>ii</sup>، اختلالات انعقادی، انعقادی، کبدی، کلیوی، کم‌کاری تیروئید و پرکاری تیروئید، آنفارکتوس قلبی<sup>iii</sup> و دیابت (در ۶ ماه گذشته). مصرف دخانیات، مصرف داروهای کاهنده‌ی چربی خون، مصرف داروهای ضد التهاب، مصرف مکمل‌های غذایی، مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها، رژیم کاهش وزن در ۶ ماه گذشته، شیردهی، بارداری و هورمون‌تراپی در مورد زنان. از کلیه‌ی افراد شرکت‌کننده قبل از ورود به مطالعه رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. این مطالعه در کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز با کد REC۱۳۹۶.۱۰۳ IR.AJUMS به تصویب رسیده است و در پایگاه ثبت کارآزمایی بالینی با شماره‌ی NI IRCT۲۰۱۵۰۹۱۶۲۴۰۴۹ ثبت شده است.

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار NCSS، با توان ۸۸ درصد و با استفاده از میانگین و انحراف معیار کلسترول تام در مطالعات قبلی<sup>۱۱</sup> و با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه و در نظر گرفتن  $\alpha=0/01$  (خطای نوع اول) و  $\beta=0/02$  (خطای نوع دوم)، در هر گروه ۱۰ نفر محاسبه شد که به منظور افزایش قدرت آماری و احتمال ریزش نمونه‌ها، به ۲۰ نفر در هر گروه افزایش یافت.

وزن افراد بدون کفش و با حداقل لباس با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد. قد بدون کفش با استفاده از متر در حالت ایستاده اندازه‌گیری شد و نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI)<sup>iv</sup> از تقسیم وزن بر مربع قد برحسب متر محاسبه شد.

در شروع و پایان مطالعه، از نمونه‌ها ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد و در لوله‌های حاوی سدیم سیترات جهت جدا سازی پلاسما و لوله‌های بدون ضد انعقاد برای جداسازی سرم ریخته شد. سرم و پلاسما جدا شده تا زمان انجام آزمایشات در ۷۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. با استفاده از کیت PT-Fibrinogen HS PLUS غلظت فیبرینوژن و توسط کیت Factor deficient plasma VII غلظت فاکتور VII (شرکت هموسیل<sup>v</sup>، ایتالیا) با روش اندازه‌گیری زمان لخته شدن و با استفاده از دستگاه آنالیزر

vi- Zellbio

vii- Auto Analyzer Alpha-Classic

viii- Friedewald Formula

ix - Metabolic Equivalents

x -24-hour dietary recall

i- Gout

ii- Rheumatoid arthritis

iii- Myocardial infarction

iv- Body mass index

v- Hemosil

میزان کل ترکیبات فنلی کشمش با روش رنگ‌سنجی فولین سیوکالتو<sup>iii</sup> و با استفاده از استاندارد اسید گالیک در آزمایشگاه دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز سنجش شد. جهت رسم منحنی استاندارد از اسیدگالیک استفاده شد و نتایج بر حسب میلی‌گرم گالیک اسید در هر گرم عصاره‌ی خشک بیان شد.<sup>۳۳</sup>

#### تحلیل آماری:

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار آورده شده‌اند. توزیع داده‌ها از نظر نرمال بودن با استفاده از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف تعیین شد که توزیع متغیرهای فاکتور هفت، تری‌گلیسرید، کربوهیدرات، سطح فعالیت بدنی، دریافت پروتئین و چربی غیر نرمال بود. برای آزمون تفاوت بین میانگین متغیرهای کمی در گروه مداخله با گروه شاهد در صورت توزیع نرمال، از آزمون تی مستقل<sup>iv</sup> و در صورت غیرنرمال بودن از آزمون من ویتنی<sup>v</sup> استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین‌های یک متغیر قبل و بعد از مطالعه در صورت نرمال بودن داده‌ها از تی زوجی<sup>vi</sup> و در صورت غیرنرمال بودن از ویلکاکسون<sup>vii</sup> استفاده شد. با توجه به این که سطح کلسترول HDL در ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت داشت، با استفاده از آزمون آماری آنکوا<sup>viii</sup> تعدیل شد و آنالیز آماری انجام گرفت. برای مقایسه ویژگی‌های عمومی شرکت‌کنندگان از تی مستقل و یا آزمون کای دو استفاده شد. در این مطالعه ۰/۰۵ <P معنی‌دار تلقی شد.

#### یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۰ بیمار مبتلا به هایپرلیپیدمی شرکت کردند. ۲ نفر از گروه شاهد به علت عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری از مطالعه خارج شدند و در نهایت داده‌های مربوط به ۳۸ نفر تحلیل شد (شکل ۱). به منظور کنترل فاکتورهای مخدوش‌گر در ابتدای مطالعه دو گروه از نظر ویژگی‌های عمومی با هم مقایسه شدند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۲).

از افراد گروه مداخله خواسته شد که از انگور و محصولات آن در طول ۵ هفته استفاده نکنند. از افراد گروه کنترل نیز درخواست شد که میزان مصرف انگور و محصولات آن را در طول ۵ هفته به حداقل برسانند. از افراد گروه مداخله خواسته شد که به ازای مصرف ۹۰ گرم کشمش، سه واحد از مصرف سایر میوه‌ها را در طول روز کم کنند.<sup>۲۱</sup> به مدت ۵ هفته، در هر هفته ۷ بسته ۹۰ گرمی کشمش در اختیار افراد گروه مداخله قرار می‌گرفت و پاکت‌های خالی مربوط به هفته‌ی قبل دریافت می‌شد. بر روی هر بسته، نحوه‌ی مصرف و همچنین شماره‌ی هفته و روز مصرفی درج شده بود. افراد گروه مداخله باید هر بسته کشمش را در طول یک روز به تنهایی یا در کنار چای یا شیر مصرف می‌کردند. به افراد توصیه شد که در صورتی که مایل باشند کشمش‌ها را به صورت خرد شده مصرف کنند. جهت اطمینان از مصرف منظم کشمش‌ها، افراد هر هفته از طریق تلفن پیگیری شدند. میزان پیروی افراد از طریق شمارش بسته‌های خالی کشمش سنجیده می‌شد. اگر تبعیت افراد کمتر از ۸۰ درصد میزان کل کشمش مصرفی (۳۱۵۰ گرم) در طول ۵ هفته بود، نشانه‌ی عدم پیروی افراد از رژیم و خروج آن‌ها از مطالعه تعریف شد.<sup>۲۷</sup>

ترکیبات کشمش مورد بررسی شامل میزان رطوبت، خاکستر، چربی (روش سوکسله<sup>i</sup>)، پروتئین (روش کلدال<sup>ii</sup>) و فیبر خام با استفاده از روش‌های استاندارد در آزمایشگاه شیمی مواد غذایی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تعیین شدند.<sup>۲۹-۳۲</sup> میزان کربوهیدرات از تفاوت مجموع درصد‌های اندازه‌گیری شده از ۱۰۰ محاسبه شد (جدول ۱).

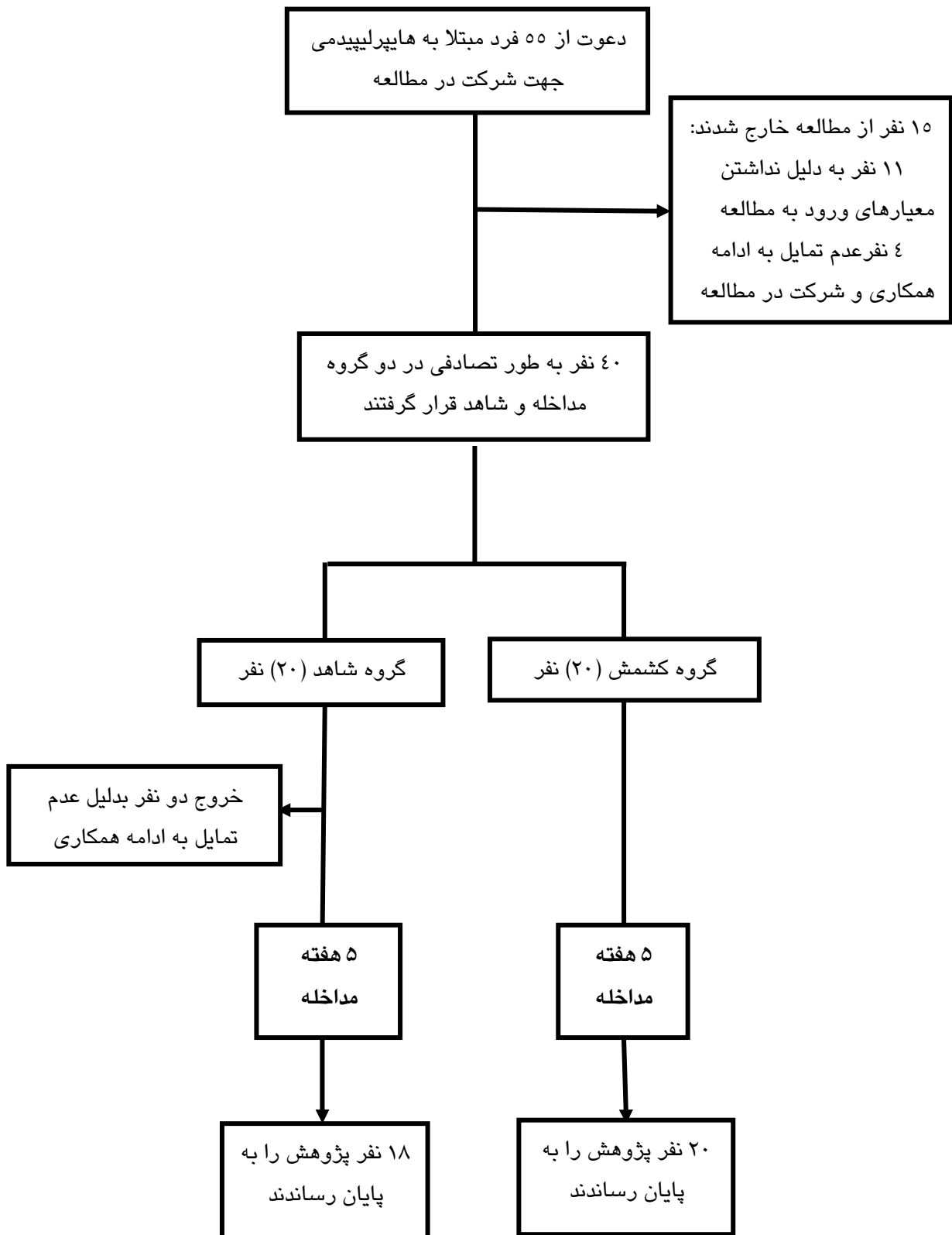
جدول ۱- ترکیبات شیمیایی در ۱۰۰ گرم کشمش سیاه دانه‌دار رقم سمرقندی

انرژی (کیلوکالری)	۳۰۷/۷۸
کربوهیدرات (درصد)	۷۴/۵۹
پروتئین (درصد)	۲/۳۱
چربی (درصد)	۲
فیبر (درصد)	۵/۱
رطوبت (درصد)	۱۵
خاکستر (درصد)	۲
پلی‌فنل (میلی‌گرم بر گرم)*	۱۰/۱۸

\* میلی‌گرم گالیک اسید در هر گرم عصاره‌ی خشک

i- Soxhlet  
ii- MicroKjeldahl

iii- Folin-Ciocalteu  
iv- Independent Sample T-Test  
v- Mann-Whitney  
vi- Paired-Sample T-Test  
vii- Wilcoxon  
viii- ANCOVA



شکل ۱- نحوه‌ی انتخاب و وضعیت بیماران در طول مطالعه

جدول ۲- ویژگی‌های عمومی افراد مورد مطالعه در دو گروه مصرف‌کننده‌ی کشمش و گروه شاهد

متغیر	گروه کشمش (۲۰ نفر)	گروه کنترل (۱۸ نفر)	P*
سن (سال)	۴۲/۸۰±۹/۰۰۶	۳۹/۱۱±۱۱/۷۳	۰/۳۸۱
جنس [تعداد (درصد)]			۰/۴۲۸
زن	۱۲ (۶۰)	۱۳ (۷۲/۲)	
مرد	۸ (۴۰)	۵ (۲۷/۸)	
نمایه‌ی توده‌ی بدنی [تعداد (درصد)]			۰/۶۹۰
طبیعی	۶ (۳۰)	۶ (۳۳/۳)	
اضافه وزن	۶ (۳۰)	۷ (۳۸/۹)	
چاق	۸ (۴۰)	۵ (۳۷/۸)	
کلسترول تام [تعداد (درصد)]			۰/۴۰۸
مطلوب	۲ (۱۰)	۵ (۲۷/۸)	
حاشیه بالا	۱۳ (۶۵)	۱۰ (۵۵/۶)	
بالا	۵ (۲۵)	۳ (۱۶/۷)	
کلسترول LDL [تعداد (درصد)]			۰/۵۴۸
مطلوب	۲ (۱۰)	۴ (۲۲/۲)	
حاشیه پایین	۴ (۲۰)	۳ (۱۶/۷)	
حاشیه بالا	۱۰ (۵۰)	۷ (۳۸/۹)	
بالا	۴ (۲۰)	۳ (۱۶/۷)	
خیلی بالا	-	۱ (۵/۶)	
کلسترول HDL [تعداد (درصد)]			۰/۰۱۶
زن: کلسترول HDL زیر ۵۰	۹ (۷۵)	۳ (۲۳/۰۷)	
مرد: کلسترول HDL زیر ۴۰	۱ (۱۲/۵۰)	۰ (۰)	
تری‌گلیسرید [تعداد (درصد)]			۰/۱۳
مطلوب	۶ (۳۰)	۱۰ (۵۵/۶)	
حاشیه بالا	۴ (۲۰)	۳ (۱۶/۷)	
بالا	۹ (۴۵)	۵ (۲۷/۸)	
خیلی بالا	۱ (۵)	-	

\* اعداد به صورت میانگین± انحراف معیار بیان شده‌اند. † آزمون تی مستقل یا کای دو

بین دو گروه در ابتدای مطالعه از نظر میانگین غلظت سرمی فیبرینوژن، فاکتور هفت انعقادی، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، دریافت‌های غذایی و میزان فعالیت فیزیکی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. داده‌های مربوط به دریافت‌های غذایی و سطح فعالیت فیزیکی در اولین هفته‌ی شروع مطالعه و هفته‌ی ششم در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳- اطلاعات دریافت غذایی و فعالیت فیزیکی بیماران هایپرلیپیدمی در هفته اول و هفته پنجم مداخله با کشمش سیاه

P۵	گروه کنترل (۱۸ نفر)		گروه کشمش (۲۰ نفر)		P۱	گروه کنترل (۱۸ نفر)		P۱
	تغییرات % درون گروهی %	هفته پنجم	هفته اول	تغییرات % درون گروهی %		هفته پنجم	هفته اول	
انرژی (کیلوکالری)	۰/۸۰۶	۲۱۷۹/۲۸±۵۲۶/۴۷	۲۲۲۷/۸۳±۵۶۱/۷۰	۰/۷۹۶	۲۲۲۷/۲۰±۵۳۴/۴۷	۲۱۸۱/۱۵±۵۴۲/۲۲	۰/۷۹۶	۲۲۲۷/۲۰±۵۳۴/۴۷
کربوهیدرات (گرم)	۰/۸۷۴	۲۴۹/۹۸±۲۲/۸۵	۲۵۶/۴۹±۲۴/۷۰	۰/۱۵۴	۲۴۹/۷۳±۲۰/۴۱	۲۲۴/۴۲±۲۶/۲۹	۰/۱۵۴	۲۴۹/۷۳±۲۰/۴۱
پروتئین (گرم)	۰/۰۰۹	۴۲/۱۶±۵/۶۶	۴۲/۹۶±۷/۵۴	۰/۶۵۴	۴۲/۹۳±۷/۹۹	۴۳/۱۰±۷/۰۳	۰/۶۵۴	۴۲/۹۳±۷/۹۹
چربی (گرم)	۰/۲۸۶	۷۲/۲۲±۷/۶۹	۷۰/۵۹±۷/۹۱	۰/۶۱۳	۶۹/۵۸±۸/۱۹	۶۹/۰۴±۷/۵۲	۰/۶۱۳	۶۹/۵۸±۸/۱۹
فعالیت فیزیکی (کیلوکالری/ساعت در روز)	۰/۵۳۴	۲۲۹۳/۸۹±۳۱۴/۵۳	۲۲۴۶/۸۹±۲۷۴/۵۷	۰/۹۴۲	۲۲۳۳/۳۰±۲۹۷/۸۱	۲۲۴۳/۶۵±۳۰۷/۱۲	۰/۹۴۲	۲۲۳۳/۳۰±۲۹۷/۸۱

اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند. \*معناداری درون گروهی: داده‌های نرمال از آزمون تی زوجی، داده‌های غیر نرمال از آزمون ویلکاکسون†: \* معناداری بین گروهی در ابتدای مطالعه P۱: \*معناداری بین گروهی پس از ۵ هفته مداخله P۵: داده‌های نرمال با آزمون تی مستقل، داده‌های غیرنرمال با آزمون من ویتنی‡. §آنالیز کواریانس با تعدیل اثر اندازه‌ی اولیه متغیر در مدل.

گروه شاهد افزایش معنی‌دار فعالیت فیزیکی ( $P=0/016$ ) و دریافت کربوهیدرات ( $P=0/039$ ) مشاهده شد.

مقایسه‌ی سطوح لیپیدهای سرم، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم و سطوح پلاسمایی فیبرینوژن و فاکتور هفت انعقادی در جدول ۴ آورده شده است.

در پایان مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری از نظر میزان فعالیت فیزیکی، انرژی دریافتی و دریافت مواد مغذی به جز پروتئین بین دو گروه مشاهده نشد. آنالیز دریافت‌های غذایی نشان داد که در پایان مطالعه میزان دریافت پروتئین و انرژی در گروه کشمش نسبت به ابتدای مطالعه به طور معنی‌داری افزایش داشته است (به ترتیب  $P=0/002$ ,  $P<0/001$ ). اما در

#### جدول ۴ - مشخصات بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی در ابتدا و پایان مطالعه در گروه مصرف‌کننده کشمش سیاه و گروه شاهد

P5	گروه کنترل (۱۸ نفر)		P1		گروه کشمش (۲۰ نفر)	
	تغییرات درون گروهی %	بعد از مداخله	قبل از مداخله	تغییرات درون گروهی %	بعد از مداخله	قبل از مداخله
۰/۰۵۴	-۰/۱	۱۴/۲۲±۷۶/۲۷	۱۳/۹۷±۷۶/۳۵	۰/۶	-۰/۵۱	۱۱/۹۶±۷۳/۶۸
۰/۰۲۲	+۲/۳۱	۳/۷۱±۲۸/۴۵	۳/۶۶±۲۷/۷۹	۰/۶۹	-۱/۰۶	۳/۰۷±۲۶/۹۹
۰/۴۵۹	+۰/۵۹	۰/۵۶±۳/۷۲	۰/۶۲±۳/۵۶	۰/۴۰۹	-۰/۱۹	۰/۸۲±۳/۵۵
‡۰/۶۳۳	‡+۰/۱۹	۴۶/۱۷±۱۱۳/۴۶	۲۰/۰۹±۱۱۳/۲۴	۰/۴۵۳	‡-۰/۶۶	۲۰/۰۵±۱۱۲/۱۱
۰/۰۰۱	*-۱/۷	۱۱۶/۳±۳۵۸/۱۷	۱۱۵/۶۸±۳۶۴/۳۹	۰/۴۳۳	*+۲۰/۷۸	۱۲۲/۳۱±۴۷۹/۸۵
۰/۷۹۷	*-۳/۱۷	۴۴/۳۳±۲۱۱/۵۰	۴۲/۲۷±۲۱۸/۴۴	۰/۴۰۸	*-۵/۶۹	۲۴/۰۲±۲۱۴/۴۵
۰/۸۵۰	-۵/۹۱	۳۹/۰۱±۱۲۶/۲۸	۳۸/۷۳±۱۳۴/۲۲	۰/۵۴۸	*-۸/۷۴	۳۰/۰۴±۱۲۸/۳۵
§۰/۰۹۳	+۲/۲۲	۹/۵۶±۵۵/۱۷	۱۱/۴۱±۵۳/۹۴	۰/۰۱۶	+۰/۵۲	۸/۵۳±۴۶
۰/۵۷۷	‡-۱/۱۲	۷۴/۴۶±۱۵۳/۳۹	۷۷/۴۶±۱۵۱/۶۷	۰/۱۳	‡-۲/۴۸	۹۵/۰۶±۲۰۰/۰۵

اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند. \*معناداری درون گروهی: داده‌های نرمال از آزمون تی زوجی، داده‌های غیر نرمال از آزمون ویلکاکسون؛ †معناداری بین گروهی در ابتدای مطالعه P1: معناداری بین گروهی پس از ۵ هفته مداخله؛ P: داده‌های نرمال با آزمون تی مستقل، داده‌های غیرنرمال با آزمون من ویتنی؛ ‡ آنالیز کواریانس با تعدیل اثر اندازه‌ی اولیه متغیر در مدل که برای متعادل‌سازی کلسترول HDL استفاده شد. § μmol/L of ascorbic acid equivalents

(۳۵۸/۱۷±۱۱۶/۳) نسبت به گروه شاهد ( $P=0/001$ ) به طور معنی‌داری بالاتر بود.

در انتهای مطالعه، میانگین کلسترول تام سرم در گروه مصرف‌کننده کشمش ( $211/45 \pm 21/44$ ) نسبت به ابتدای مطالعه ( $214/03 \pm 24/03$ ) به طور معنی‌داری کاهش یافته بود ( $P=0/01$ ). اما در انتهای مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/797$ ). میانگین LDL-C نیز در انتهای مطالعه در گروه کشمش به طور معنی‌داری کاهش داشت ( $P=0/018$ ), اما این کاهش نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبود ( $P=0/850$ ). کاهش سطح HDL-C در گروه کشمش معنی‌دار نبود ( $P=0/839$ ). این کاهش نسبت به گروه شاهد نیز معنی‌دار نبود ( $P=0/093$ ). میانگین TG در گروه

پس از ۵ هفته مداخله با کشمش سطوح پلاسمایی فیبرینوژن و فاکتور هفت انعقادی در گروه مصرف‌کننده کشمش کاهش داشت، اما این کاهش معنی‌دار نبود (به ترتیب  $P=0/176$ ,  $P=0/444$ ). میانگین فیبرینوژن و فاکتور هفت در انتهای مطالعه در گروه کشمش کمتر از گروه شاهد بود، اما به حد معنی‌داری نرسید، (به ترتیب  $P=0/633$ ,  $P=0/459$ ). در گروه مصرف‌کننده کشمش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم در انتهای مطالعه ( $122/31 \pm 479/85$ ) نسبت به ابتدای مطالعه ( $116/93 \pm 394/35$ ) افزایش معنی‌داری داشت ( $P<0/001$ ). همچنین میانگین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم در گروه مصرف‌کننده کشمش

حیوانی نیز افزایش سطح سرمی TAC در رت‌های تغذیه شده با پوست انگور و کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو با مصرف آب انگور در رت‌های تغذیه شده با رژیم پر چرب مشاهده شده است.<sup>۲۶،۲۷</sup> بر اساس این نتایج به نظر می‌رسد تمام قسمت‌های میوه‌ی انگور خواص آنتی‌اکسیدانی را دارا باشند.

رادیکال‌های آزاد از طریق اکسید کردن لیپیدها به خصوص LDL، نقش مهمی در ایجاد و توسعه‌ی آترواسکلروز دارند.<sup>۲۸</sup> نتایج برخی مطالعات حاکی از اثرات مفید ترکیبات انگور بر اکسیداسیون LDL است.<sup>۱۰،۲۹</sup> میوه‌ی انگور حاوی فیتوکمیکال‌های متعددی از جمله رزوراترول، فلاونوئیدها، فلاون‌ها و آنتوسیانیدها است که دارای اثرات ضد اکسایشی بسیار قوی و فعالیت‌های بیولوژیکی مفید برای سلامتی هستند.<sup>۱</sup> با توجه به این که غلظت ترکیبات موجود در انگور با تبدیل آن به کشمش افزایش می‌یابد، خاصیت آنتی‌اکسیدانی کشمش نسبت به انگور بیشتر است.<sup>۳۰،۴۱</sup> به علاوه پلی‌فنل‌های موجود در هسته‌ی انگور به خصوص پروآنتوسیانیدین‌های<sup>۷</sup> موجود در دانه‌ی انگور از مؤثرترین ترکیبات ضد اکسایشی هستند.<sup>۴۱،۴۲</sup> کشمش مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر از نوع دانه‌دار و حاوی مقادیر قابل توجهی ترکیبات فنلی بود. لذا افزایش ۸۷٪ / ۲۰ درصدی TAC که حاکی از بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی بیماران است را می‌توان به اثرات پلی‌فنل‌های مختلف، از جمله آنتوسیانیدین‌های هسته‌ی کشمش، نسبت داد.<sup>۳۹</sup> از ویژگی‌های مطالعه حاضر بررسی اثرات مصرف کشمش بر سطح سرمی فیبرینوژن و فعالیت فاکتور هفت انعقادی است. این دو فاکتور از عوامل تاثیرگذار در مسیر فرآیندهای انعقاد خون هستند و بر اساس نتایج مطالعات سال‌های اخیر به عنوان عوامل خطر جدید بیماری‌های عروق کرونر مطرح شده‌اند.<sup>۴۳-۴۵</sup> در مطالعه‌ی حاضر با مصرف کشمش تغییر معنی‌داری در فعالیت فاکتور انعقادی هفت و سطح پلاسمایی فیبرینوژن مشاهده نشد. براساس جستجوی انجام شده تاکنون اثرات مصرف کشمش بر فاکتور انعقادی هفت و فیبرینوژن بررسی نشده است و مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه‌ی است که اثرات یکی از محصولات انگور را بر فیبرینوژن و فاکتور انعقادی هفت بررسی کرده است. نتایج اغلب مطالعاتی که اثر انگور و ترکیبات آن بر تجمع پلاکتی را

کشمش در انتهای مطالعه کاهش یافته بود اما به حد معنی‌داری نرسید ( $P=0/896$ ). میانگین TG بین دو گروه نیز تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0/0577$ ).

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف روزانه‌ی ۹۰ گرم کشمش سیاه دانه‌دار ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی را افزایش می‌دهد، اما تاثیر معنی‌داری بر سطوح لیپیدهای سرم و فاکتورهای انعقادی فیبرینوژن و فاکتور هفت ندارد. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم نیز که به عنوان برآوردی از پتانسیل آنتی‌اکسیدان‌های مختلف بدن و نتیجه‌ی خالص فعل و انفعالات آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و عوامل اکسیدان است، با مصرف کشمش ۲۰/۷۸ درصد افزایش داشت. همسو با یافته مطالعه‌ی حاضر، در مطالعات پیشین اثرات آنتی‌اکسیدانی انگور و محصولات تهیه شده از آن (کشمش، عصاره‌ی انگور و هسته‌ی انگور) با افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، مهار رادیکال‌های آزاد، پیشگیری از استرس اکسیداتیو و یا بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در انسان و نمونه‌های حیوانی گزارش شده‌اند.<sup>۱،۷،۲۱،۳۴،۳۵</sup> همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر در مطالعه‌ی کانلوس<sup>۱</sup> و همکارانش با مصرف ۳۶ گرم کشمش بی‌دانه به مدت ۲۴ هفته افزایش قابل توجهی در ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بالقوه (TAP) در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مشاهده شد.<sup>۲۱</sup> در مطالعه‌ی پارکر<sup>۱۱</sup> و همکارانش نیز افزایش ظرفیت جذب رادیکال‌های اکسیژن (ORAC)<sup>۱۱</sup> با مصرف ۵۰ گرم کشمش بی‌دانه در افراد سالم گزارش شده است.<sup>۲۲</sup> همچنین مصرف روزانه‌ی آب انگور بنفش دانه‌دار به میزان ۷ میلی‌لیتر به ازای کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز فعالیت آنتی‌اکسیدانی افراد سالم را تا ۵۰٪ افزایش داد.<sup>۱۵</sup> به علاوه بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی افراد سالم با مصرف عصاره و ترکیبات فنلی هسته‌ی انگور و در مردان سیگاری و ورزشکار با مصرف آب انگور گزارش شده است.<sup>۱۱،۱۶</sup> همچنین افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی معادل ترلکس (TEAC)<sup>۱۷</sup> هم‌زمان با کاهش اکسیداسیون LDL، با مصرف آب انگور به مدت ۱۴ روز در بیماران همودیالیزی مشاهده شده است.<sup>۳۵</sup> در مطالعات

i- Kanellos

ii - Parker

iii- Oxygen radical absorbance capacity

iv- Trolox equivalent antioxidant capacity

v -Proanthocyanidin

انگور نرسیده (آبغوره) مشاهده شده است.<sup>۵۴-۵۲</sup> از دلایل تفاوت نتایج مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های برخی مطالعات می‌توان به تفاوت افراد مورد بررسی از نظر وضعیت بیماری و نوع مداخله اشاره نمود. به علاوه سطوح لیپیدهای سرمی بیماران در مطالعه حاضر از محدوده‌ی نرمال مقدار اندکی بالاتر بود و ممکن است به همین دلیل تغییر معنی‌داری در سطح لیپیدهای سرم ایجاد نشده باشد.

گرچه بین گروه مداخله و شاهد از نظر دریافت انرژی و اغلب مواد مغذی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت اما عدم یکسان‌سازی دریافت‌های غذایی بین دو گروه یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشد. عدم بررسی دیگر متغیرهای مرتبط با وضعیت آنتی‌اکسیدانی و تجمع پلاکتی از دیگر محدودیت‌های این مطالعه است. حجم نمونه در این مطالعه با توجه به مطالعه‌ی مشابه محاسبه گردید و برای اطمینان به دو برابر افزایش یافت. اما می‌تواند از دلایل معنی‌دار نشدن تفاوت‌ها باشد. بررسی اثر کشمش بر فیبریوزن و فاکتور هفت انعقادی که تاکنون بررسی نشده است از نقاط قوت مطالعه حاضر به شمار می‌رود.

کشمش یکی از میوه‌های خشک است که به آسانی در تمام فصول سال در دسترس است و با داشتن ترکیبات مفید آنتی‌اکسیدان، فیبر، ویتامین و مواد معدنی می‌تواند به عنوان یک میان وعده‌ی مفید در رژیم غذایی افراد گنجانده شود.

نتایج حاصل از این کارآزمایی بالینی نشان داد که مصرف ۵ هفته کشمش سیاه دانه‌دار که از منابع غنی از ترکیبات پلی‌فنلی است، گرچه تاثیر معنی‌داری بر پروفایل لیپیدی، سطح فیبریوزن پلاسما و فاکتور هفت انعقادی بیماران هیپرلیپیدمی نداشت، اما با افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی می‌تواند اثرات مفیدی در بهبود وضعیت سلامتی بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی داشته باشد. با توجه به نتایج این مطالعه و اندک بودن مطالعاتی که اثرات کشمش را بررسی کرده‌اند، پیشنهاد می‌شود بررسی‌هایی جهت تعیین اثرات کشمش در بیماران مبتلا به فشارخون، دیابت و بیماران دیگری که در معرض استرس اکسیداتیو هستند، صورت گیرد. همچنین با توجه به تنوع ارقام مختلف کشمش مصرفی در ایران، مطالعاتی در خصوص مقایسه‌ی اثرات انواع کشمش‌های مصرفی در ایران انجام گیرد.

سپاسگزاری: پژوهش حاضر نتیجه‌ی بخشی از پایان‌نامه‌ی خانم پروین جولا دانشجوی کارشناسی ارشد رشته‌ی علوم تغذیه (طرح تحقیقاتی به شماره‌ی NRC-۹۴۰۴) دانشگاه علوم پزشکی جندی

بررسی کرده‌اند، نشان‌دهنده‌ی خواص ضد انعقادی انگور است. کاهش تجمع پلاکتی با مصرف روزانه‌ی ۷/۵-۵ میلی‌لیتر آب انگور به ازای کیلوگرم وزن بدن به مدت یک هفته و همچنین مصرف روزانه ۷ میلی‌لیتر آب انگور دانه‌دار به ازای کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز در افراد سالم گزارش شده است.<sup>۴۷، ۱۰</sup> همچنین مصرف روزانه ۲/۵ میلی‌گرم آب انگور به ازای کیلوگرم وزن بدن، میانگین تجمع پلاکتی افراد سالم را کاهش داده است.<sup>۴۸</sup> این اثرات در یک مطالعه‌ی حیوانی در خرگوش‌های تغذیه شده با آب انگور بنفش و در دو مطالعه در محیط آزمایشگاهی<sup>۱</sup> با عصاره‌ی انگور نیز مشاهده شده است.<sup>۵۱-۴۹</sup> مکانیسم‌هایی که انگور از طریق آن فعالیت‌های پلاکتی را مهار می‌کند کاملاً شناخته شده نیست. اما یکی از مکانیسم‌هایی که در مطالعات متعدد به آن اشاره شده این است که فلاونوئیدهای انگور با مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و فسفو دی استراز تجمع پلاکتی را کاهش می‌دهند.<sup>۵۲</sup> بنابر این با توجه به نتایج مطالعات پیشین انتظار می‌رفت که عوامل انعقادی بررسی شده در مطالعه‌ی حاضر با مصرف کشمش کاهش یابند. اما مصرف کشمش اثری بر فیبریوزن و فاکتور انعقادی هفت نداشت. از جمله دلایل تفاوت نتایج مطالعه‌ی حاضر با مطالعات مذکور می‌تواند این باشد که انگور و ترکیبات آن بر برخی از عوامل انعقادی به جز فیبریوزن و فاکتور هفت اثر داشته باشد. البته این احتمال نیز وجود دارد که با افزایش حجم نمونه تفاوت‌ها معنی‌دار می‌شدند.

در مطالعه‌ی حاضر با مصرف کشمش سیاه دانه‌دار تغییر معنی‌داری در سطوح لیپیدهای سرم بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی مشاهده نشد. همسو با نتایج مطالعه حاضر کانلوس و همکاران نیز با مصرف ۳۶ گرم کشمش بی‌دانه به مدت ۲۴ هفته تغییر معنی‌داری در پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده نکردند.<sup>۲۱</sup> همچنین در مطالعه‌ی دیگری مصرف ۴ هفته عصاره‌ی هسته‌ی انگور اثری بر پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به سندرم متابولیک نداشت.<sup>۵۳</sup> با این حال مغایر با یافته‌های مطالعه حاضر کاهش TC و LDL-C با مصرف انگور و کاهش TG با مصرف روغن انگور در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی در برخی مطالعات گزارش شده است.<sup>۵۴، ۱۱</sup> همچنین افزایش سطوح سرمی HDL-C در برخی مطالعات با مصرف انگور، هسته انگور و

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، جناب آقای شیری نسب کارشناس آزمایشگاه مواد غذایی دانشکده پیراپزشکی و تمام افراد شرکت‌کننده در این مطالعه قدردانی می‌شود.

شاپور اهواز است. بدین‌وسیله از معاونت توسعه پژوهش و فن-آوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز جهت حمایت مالی طرح، خانم دکتر مهرانگیز چهرازی عضو هیأت علمی گروه باغبانی دانشگاه شهید چمران اهواز، آقای دکتر عازمی عضو هیأت علمی

## References

- Grases F, Prieto RM, Fernández-Cabot RA, Costa-Bauzá A, Sánchez AM, Prodanov M. Effect of consuming a grape seed supplement with abundant phenolic compounds on the oxidative status of healthy human volunteers. *Nutr J* 2015; 14: 94.
- Kathleen M, Sylvia Es. Kraus's Food Nutrition and Diet Therapy. 12 ed. Philadelphia: W B- Saunders Company 2004; 878-83.
- Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors. *Prev Cardiol* 2002; 5: 188-99.
- Lowe G, Rumley A. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? *Thromb Haemost* 2014; 112: 860-70.
- Schwenke DC. Antioxidants and atherogenesis. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1998; 9: 424-45. Available from: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286398000461>
- Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clin Belg* 2014; 69: 407-11.
- Woodman OL, Chan ECh. Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 786-900.
- Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 38-50.
- Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li HB. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 622-46.
- Folts JD. Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. *Adv Exp Med Biol* 2002; 505: 95-111.
- Fattahi SH, Shakoori M, Aminpour A, Golestan B, Shafiqhi A. The effect of red-seed grapes on the serum lipid levels of hypercholesterolemic subjects. *Iranian Journal of Nutrition Sciences and Food Technology* 2007; 1: 19-24.[Farsi]
- Bahreynian M, Entezari M, Adelnia E, Shirani F, Yaran M, Hasanzadeh A. Effect of Red Grape Consumption on Blood Pressure of Healthy Students. *JRUMS* 2012; 11: 67-78.[Farsi]
- Williamson G, Carughi A. Polyphenol content and health benefits of raisins. *Nutr Res* 2010; 30: 511-9.
- Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2012; 110: 356-63.
- Freedman JE, Parker C, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation* 2001; 103: 2792-8.
- Lafay S, Jan C, Nardon K, Lemaire B, Ibarra A, Roller M, et al. Grape extract improves antioxidant status and physical performance in elite male athletes. *J Sports Sci Med* 2009; 8: 468-80.
- Cho MR, Han JH, Lee HJ, Park YK, Kang MH. Purple grape juice supplementation in smokers and antioxidant status according to different types of GST polymorphisms. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 56: 49-56.
- Mohammadipour F, cheraghipour J. The effect of grape seed extract on lipid profile and blood pressure on patients with hyperlipidemia: A randomized double blind clinical trial study. *J Urmia Nurs Midwifery Fac* 2016; 14: 1-9. [Farsi]
- Razavi S-M, Gholamin S, Eskandari A, Mohsenian N, Ghorbanihaghjo A, Delazar A, et al. Red grape seed extract improves lipid profiles and decreases oxidized low-density lipoprotein in patients with mild hyperlipidemia. *J Med Food* 2013; 16: 255-8.
- Puglisi MJ, Vaishnav U, Shrestha S, Torres-Gonzalez M, Wood RJ, Volek JS, et al. Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 14.
- Kanellos PT, Kaliora AC, Tentolouris NK, Argiana V, Perrea D, Kalogeropoulos N, et al. A pilot, randomized controlled trial to examine the health outcomes of raisin consumption in patients with diabetes. *Nutrition* 2014; 30: 358-64.
- Parker TL, Wang X-H, Pazmiño J, Engeseth NJ. Antioxidant capacity and phenolic content of grapes, sun-dried raisins, and golden raisins and their effect on ex vivo serum antioxidant capacity. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 8472-7.
- Akaberi M, Hosseinzadeh H. Grapes (*Vitis vinifera*) as a Potential Candidate for the Therapy of the Metabolic Syndrome. *Phytother Res* 2016; 30: 540-56.
- Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the Pharmacological Effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its Bioactive Constituents: An Update. *Phytother Res* 2016; 30: 1392-403.
- Ghraiiri F, Amira EA, Henda C, LahouarL, AchourL, SaidS. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of raisin aqueous extract "Karkni" in Alloxan-induced diabetic rats. *J Diabetes Metab* 2012; 3: 217.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 498-516.
- Barona J, Aristizabal JC, Blesso CN, Volek JS, Fernandez ML. Grape polyphenols reduce blood pressure and increase flow-mediated vasodilation in men with metabolic syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1626-32.
- Benzie IF, Strain J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239: 70-6.
- Luque-Garcia J, De Castro ML. Ultrasound-assisted soxhlet extraction: an expeditive approach for solid sample treatment: application to the extraction of total fat from oleaginous seeds. *J Chromatogr* 2004; 15: 237-42.
- Miller L, Houghton JA. The microKjeldahl determination of the nitrogen content of amino acids and proteins. *Journal of Biological Chemistry* 1945; 169: 373-83.
- Proskey L, Asp NG, Schweizer T, DeVries J, Furda I. Determination of insoluble, soluble, and total dietary

- fiber in foods and food products: interlaboratory study. *J Assoc off Anal Chem* 1988; 71: 1017-23.
32. Sadasivam AM. *Biochemical Methods*. first ed. New Dehli: New Age International (P) Limited; 1996.
  33. Kukić J, Popović V, Petrović S, Mucaji P, Ćirić A, Stojković D, et al. Antioxidant and antimicrobial activity of *Cynara cardunculus* extracts. *Food chemistry* 2008; 107: 861-8.
  34. Rankin JW, Andrae MC, Oliver Chen CY, O'Keefe SF. Effect of raisin consumption on oxidative stress and inflammation in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1086-96.
  35. O'Byrne DJ, Devaraj S, Grundy SM, Jialal I. Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids  $\alpha$ -tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1367-74.
  36. Leifert WR, Abeywardena MY. Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutr Res* 2008; 28: 729-37.
  37. Burns J, Gardner PT, O'Neil J, Crawford S, Morecroft I, Mc Phail DB, et al. Relationship among antioxidant activity, vasodilation capacity, and phenolic content of red wines. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 220-30.
  38. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 4026-37.
  39. Shafiee M, Carbonneau MA, Urban N, Descomps B, Leger CL. Grape and grape seed extract capacities at protecting LDL against oxidation generated by Cu 2+, AAPH or SIN-1 and at decreasing superoxide THP-1 cell production. A comparison to other extracts or compounds. *Free Radical Research* 2003; 37: 573-84.
  40. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 87: 838-45.
  41. Dohadwala MM, Vita JA. Grapes and cardiovascular disease. *The Journal of nutrition* 2009; 139: 1788S-93S.
  42. Landrault N, Poucheret P, Ravel P, Gasc F, Cros G, Teissedre PL. Antioxidant capacities and phenolics levels of French wines from different varieties and vintages. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3341-8.
  43. Aronson DC, Onkenhout W, Raben AM, Oudenhoven LF, Brommer EJP, van Bockel JH. Impaired homocysteine metabolism: a risk factor in young adults with atherosclerotic arterial occlusive disease of the leg. *Br J Surg* 1994; 81: 247-324.
  44. Barasch E, Benderly M, Graff E, Behar S, Reicher-Reiss H, Caspi A, et al. Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 757-65.
  45. Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen, and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first-degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation* 1996; 94: 2171-6.
  46. Keevil JG, Osman HE, Reed JD, Folts JD. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J Nutr* 2000; 130: 53-6.
  47. Horne BD, Muhlestein JB, Gupta NC, Sukavaneshvar S, May HT, Lappé DL, et al. Randomized Double-Blind Parallel-Arm Placebo-Controlled 3-Month Trial of Purple Grape Juice for the Inhibition of Platelet Aggregation in Apparently Healthy People. *Circulation* 2011; 124: A10529-A. Available from: URL: [http://circ.ahajournals.org/content/124/Suppl\\_21/A10529](http://circ.ahajournals.org/content/124/Suppl_21/A10529).
  48. Shanmuganayagam D, Warner TF, Krueger CG, Reed JD, Folts JD. Concord grape juice attenuates platelet aggregation, serum cholesterol and development of atheroma in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 2007; 190: 135-42.
  49. Olas B, Wachowicz B, Tomczak A, Erler J, Stochmal A, Oleszek W. Comparative anti-platelet and antioxidant properties of polyphenol-rich extracts from: berries of *Aronia melanocarpa*, seeds of grape and bark of *Yucca schidigera* in vitro. *Platelets* 2008; 19: 70-7.
  50. Torres-Urrutia C, Guzman L, Schmeda-Hirschmann G, Moore-Carrasco R, Alarcon M, Astudillo L, et al. Anti-platelet, anticoagulant, and fibrinolytic activity in vitro of extracts from selected fruits and vegetables. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 197-205.
  51. Havsteen B. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochemical Pharmacol* 1983; 32: 1141-8.
  52. Sivaprakasapillai B, Edirisinghe I, Randolph J, Steinberg F, Kappagoda T. Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism* 2009; 58: 1743-6.
  53. Kaseb F, Biregani AN. Effects of Olive Oil and Grape Seed Oil on Lipid Profile and Blood Pressure in Patients with Hyperlipidemia: A Randomized Clinical Trial. *Food and Nutrition Sciences* 2016; 7: 682-8. Available from: URL: <http://www.scirp.org/journal/fns>.
  54. Zibaenezhad MJ, Mohammadi E, Babaie Beigi MA, Mirzamohammadi F, Salehi O. The effects of unripe grape juice on lipid profile improvement. *Cholesterol* 2012; 2012: 890262.
  55. Khadem-Ansari MH, Rasmi Y, Ramezani F. Effects of red grape juice consumption on high density lipoprotein-cholesterol, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and homocysteine in healthy human volunteers. *Open Biochem J* 2010; 4: 96-9.

## Original Article

# Effect of Raisin Consumption on Some Coagulation Factors and Total Serum Antioxidant Capacity in Hyperlipidemic Patients: A Randomized Clinical Controlled Trial

Shishehbor F<sup>1</sup>, Joola P<sup>2</sup>, Aasad Masjedi N<sup>3</sup>, Sadeghinia A<sup>4</sup>, Saki Malehi A<sup>5</sup>, Jalali Far MA<sup>6</sup>, Dehyouri A<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Nutrition and Metabolic Disease Research Center, School of Para-Medicine, & <sup>2</sup>Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, <sup>3</sup>Faculty of Paramedical, & <sup>4</sup>Faculty Member of Cardiology Department, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, <sup>5</sup>Health Research Institute, Thalassemia and Hemoglobinopathy Research, & <sup>6</sup>Health Research Institute, Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, & <sup>7</sup>Expert of Medical Laboratory, Shafa Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I. R. Iran

e-mail: p.joola@yahoo.com

Received: 09/01/2017 Accepted: 12/03/2017

### Abstract

**Introduction:** High circulating levels of hemostatic factors are associated with increased CVD risk. Raisins contain polyphenolic compounds which can reduce risk factors for cardiovascular disease. In this study the effect of black raisin consumption on some coagulation factors, lipid profile and serum Total Antioxidant Capacity (TAC) in hyperlipidemic patients was evaluated. **Materials and Methods:** In this randomized clinical trial, 40 hyperlipidemic patients (25 women, 13 men), mean age of  $41.05 \pm 10.4$  years, participated and were randomly divided into two groups. The intervention group consumed 90 gr black raisins for 5 weeks while the control group received no intervention. Plasma levels of fibrinogen and factor VII, lipid profile and TAC were determined at baseline and after 5 weeks of intervention. Physical activity and 24-hour recall were also evaluated questionnaire at baseline and at end of the study. Data were analyzed using independent T-test and paired T-test and significant was set at P values < 0.05. **Results:** Physical activity and energy intake did not differ significantly between the two groups. After 5 weeks of daily intakes of raisin, TAC was significantly increased in the raisin group compared to the control group (P=0.001). Although levels of lipid profile, factor VII and fibrinogen were decreased in the raisin group, they were not significant compared with control group (P=0.459, P=0.633). Mean serum total cholesterol (P=0.018) and LDL-C (P=0.01) was significantly reduced, compared to baseline, but no significant difference was observed between the two groups (P=0.797, P=0.855). **Conclusion:** These results indicate that consumption of black raisin which is rich in polyphenolic compounds has beneficial effects on serum antioxidant capacity in patients with hyperlipidemia.

**Keywords:** Black raisin, Fibrinogen, Factor VII, Antioxidant capacity, Lipid profile