

بررسی تاثیر مکمل یاری خوراکی الاژیک اسید بر شاخص گلیسمی و مقاومت انسولینی در افراد دیابتی نوع دو: یک کار آزمایشی بالینی تصادفی دوسوکور

مهناز قدیمی یاری^۱ (M.Sc)، فرشاد فروغی^۲ (Ph.D)، سیما هاشمی پور^۳ (M.D)، محمدرضا رشیدی نوش آبادی^۴ (Ph.D)، محمد حسین احمدی^۵ (Ph.D)، بهمن احدی نژاد^۶ (Ph.D)، حسین خادم حقیقیان^۷ (Ph.D)

۱- گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۲- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۴- گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۶- گروه مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۸

khademnut@yahoo.com

نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۴۸۳۷۵۲۸۳

چکیده

هدف: اثرات مفید پلی فنول‌ها در کمک به بهبود وضعیت گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مطالعات علمی گزارش شده است. این مطالعه باهدف بررسی تأثیر مکمل خوراکی الاژیک اسید (EA) بر شاخص گلیسمی و مقاومت انسولینی در افراد دیابتی نوع دو انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کار آزمایشی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما، ۴۴ فرد دیابتی انتخاب شدند. بیماران به طور تصادفی در گروه مداخله (۲۲ نفر) و دارونما (۲۲ نفر) قرار گرفته و به ترتیب کپسول حاوی ۱۸۰ میلی گرم EA در روز یا دارونما را به مدت ۸ هفته دریافت کردند. در ابتدا و انتهای مطالعه اطلاعات دموگرافیک، شاخص‌های تن سنجی، دریافت مواد غذایی و میزان فعالیت بدنی، فاکتورهای بیوشیمیایی قند خون ناشتا و دوساعته، سطح انسولین پلاسما، درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و مقاومت انسولینی (IR) اندازه گیری شد.

یافته‌ها: در ابتدا و انتهای مطالعه به لحاظ فاکتورهای تن سنجی، دریافت مواد غذایی و میزان فعالیت بدنی در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت. در انتهای مطالعه، دریافت EA در گروه مداخله باعث کاهش معنی داری در میانگین قند خون ناشتا و دوساعته، سطح انسولین پلاسما، درصد HbA1c و میزان IR در مقایسه با گروه دارونما گردید ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: مکمل EA می تواند به عنوان یک مکمل آنتی اکسیدانی با منشأ غذایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ از طریق بهبود عوارض جانبی مزمن مفید باشد. علت این امر شاید مربوط به قدرت آنتی اکسیدانی این پلی فنول باشد.

واژه‌های کلیدی: الاژیک اسید، شاخص گلیسمی، مقاومت به انسولین، دیابت شیرین نوع دو

مقدمه

بیش‌بینی مطالعات علمی، در سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر افزایش می‌یابد. شیوع جهانی دیابت از سال ۱۹۸۰ تقریباً دو برابر شده است و از ۴/۷٪ به ۸/۵٪ در بزرگسالان افزایش یافته است [۳،۲]. به طور کلی، اثرات زیان‌آور هیپرگلیسمی به عوارض ماکروواسکولار (بیماری عروق کرونر، بیماری شریان محیطی و سکنه مغزی) و عوارض میکروواسکولار (نفروپاتی دیابتی، نوروپاتی و رتینوپاتی) تقسیم می‌شوند [۴]. در کنار عوامل خطر ژنتیکی در احتمال بروز دیابت عواملی چون سبک زندگی، رژیم غذایی، کم تحرکی، چاقی (به ویژه چاقی شکمی)،

دیابت ملیتوس (DM) Diabetes mellitus یک گروه از بیماری‌های متابولیکی است که توسط هیپرگلیسمی ناشی از نقص در ترشح انسولین، فعالیت انسولین یا هر دو مشخص شده است. دیابت شایع‌ترین اختلال متابولیک است که یکی از پنج علت اصلی مرگ در جهان محسوب می‌شود. DM به دو دسته عمده تقسیم می‌شود: دیابت نوع ۱ و نوع ۲ [۱]. دیابت نوع ۲ یک بیماری متابولیک مزمن است که به طور کلاسیک توسط هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود که طبق

ضد دیابتی EA موجود در عصاره *Emblca officinalis* را بررسی کردند. موش‌های دیابتی با EA با دوز ۲۵۰-۵۰۰ میلی‌گرم به مدت ۲۸ روز تحت درمان قرار گرفتند. میزان گلوکز خون، انسولین سرم، میزان آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما شامل سطح آنتی‌اکسیدان تام و سطح فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون S-ترانسفراز اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که درمان با عصاره EO باعث کاهش قند خون و مقاومت به انسولین و افزایش سطح آنتی‌اکسیدان و فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون S-ترانسفراز می‌شود [۱۳].

بابائیان و همکاران در سال ۱۳۹۵ تأثیر مصرف آب انار بدون قند افزوده شده بر روی کنترل گلیسمی، میزان چربی خون و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را به مدت ۸ هفته ارزیابی کردند. گروه مداخله روزانه ۲۴۰ سی‌سی آب انار شیرین نشده و گروه کنترل روزانه ۲۴۰ سی‌سی آب مصرف کردند. شاخص‌های تن‌سنجی، الگوی قندی و لیپیدی، فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی و فشار سیستولی و دیاستولی را مورد ارزیابی قرار دادند. در ابتدا افراد از نظر نمایه توده بدنی، فشار خون، قند خون، الگوی لیپیدی تفاوت معنی‌داری نداشتند. در پایان مطالعه، در گروه مداخله شاخص مقاومت انسولینی، فشار خون سیستولی و دیاستولی، وزن بدن، دور کمر و دور باسن به صورت معنی‌دار کاهش و غلظت گلوکوتاتیون پراکسیداز به صورت معنی‌دار افزایش یافت. سطح قند خون، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول تام، لیپوپروتئین با دانسیته پایین و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروه مداخله تغییر معنی‌داری نیافت [۱۴]. با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدان EA، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مکمل الاژیک اسید بر کنترل گلیسمیک و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، دو سو کور، کنترل‌شده با پلاسبو با هدف ارزیابی تاثیر ۱۸۰ میلی‌گرم اسید الاژیک روزانه به مدت ۸ هفته بر بر وضعیت گلیسمی و مقاومت به انسولین بر روی ۴۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به کلینیک غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با شماره IR.QUMS.REC.1398.079 تأیید شده و همچنین با کد شناسایی IRCT20141025019669N13 در سایت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است. این مطالعه از مرداد ۹۸ تا دی ۹۸ در کلینیک غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد.

سالمندی، پیشینه دیابت دوران بارداری، عدم تحمل گلوکز، وزن کم هنگام تولد و نژاد نیز در خطر بروز و شدت بیماری سهیم هستند [۵].

ارتباط بین استرس اکسیداتیو و بدتر شدن وضعیت این بیماری به شکل دو طرفه است [۶]. همان‌طوری که هایپرگلیسمی و مقاومت انسولینی می‌تواند باعث افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن Reactive oxygen species (ROS) گردند، افزایش استرس اکسیداتیو نیز به‌طور گسترده‌ای در توسعه و پیشرفت دیابت و عوارض آن مؤثر است. دیابت معمولاً با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد یا کمبودهای آنتی‌اکسیدانی همراه است. مکانیسم‌هایی که نشانگر نقش استرس اکسیداتیو در عوارض دیابتی هستند، تا حدی شناخته شده‌اند، از جمله فعال شدن فاکتورهای رونویسی (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of NF-kB activated B cells)، افزایش تولید محصولات پیشرفته گلیکوز شده Advanced glycation end products (AGEs) و پروتئین کیناز C [۷]. شواهد اخیر نشان می‌دهد که مسیرهای سیگنالینگ فعال‌شده با استرس اکسیداتیو، از جمله فاکتور هسته‌ای P38 mitogen-activated P38 MAPK، NF-KB (protein kinases) مبتنی بر توسعه عوارض دیابتی هستند [۸]. در این میان سیستم آنتی‌اکسیدانی با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد می‌تواند به بهبود این وضعیت کمک کند. هم‌چنین دریافت آنتی‌اکسیدان‌ها با منشأ غذایی می‌تواند به سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن کمک نماید. یکی از گروه آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، فلاونوئیدها هستند که بیش‌تر در میوه‌ها به عنوان بخشی از مصرف روزانه غذاها یافت می‌شوند [۹]. اسید الاژیک Ellagic acid (EA) یک پلی‌فنول طبیعی است که در برخی از میوه‌ها و آجیل‌ها یافت می‌شود، از جمله انواع توت‌ها، انار، انگور و گردو [۱۰].

فرمول شیمیایی EA به صورت (2,3,7,8-tetrahydroxychromeno[5,4,3-cde]chromene-5,10-dione) می‌باشد. شواهد علمی نشان می‌دهند که مصرف EA در کاهش وزن در چاقی و کاهش عوارض متابولیسی ناشی از چاقی، از جمله مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیرالکلی و آترواسکلروز مؤثر است [۱۰]. این خاصیت اسید الاژیک به قدرت آنتی‌اکسیدانی آن مربوط می‌شود. هم‌چنین EA باعث کاهش فاکتورهای التهابی مثل اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱ بتا (IL-1b) و فاکتور نکروز تومور (TNF a) می‌شود [۱۱]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که EA عوارض دیابت را از طریق کاهش گلوکز خون و مسیر پلی اول به تأخیر می‌اندازند [۱۲]. در سال ۲۰۱۵، N Fatima و همکاران، در یک مطالعه حیوانی روی موش‌های دیابتی، فعالیت

پرسش‌نامه‌های یادآمد خوراک با استفاده از نرم‌افزار نوتریشن فور انجام شد. میزان فعالیت بدنی افراد ابتدا و در پایان هفته هشتم با تکمیل پرسش‌نامه روا و پایا (IPAQ) International Physical Activity Questionnaire [۱۶] از طریق مصاحبه با افراد اندازه‌گیری شد. داده‌های IPAQ با استفاده از دستورالعمل‌های موجود به معادل متابولیک دقیقه / هفته تبدیل شدند [۱۷]. پیگیری بیماران به منظور کنترل آن‌ها از نظر مصرف کپسول‌های الاژیک اسید و جلوگیری از ریزش آن‌ها هر ۷ روز یک‌بار از طریق تماس تلفنی با بیماران صورت گرفت. در این مطالعه ارزشیابی میزان رعایت بیماران از نظر مصرف کپسول‌های الاژیک اسید با تعیین تعداد کپسول‌های باقی‌مانده در پایان هفته هشتم مطالعه انجام گرفت و بیمارانی که بیش از ۱۰٪ مکمل دریافتی خود را مصرف نکرده بودند از روند بررسی حذف گردیدند.

در ابتدا و پایان مطالعه ده سی‌سی نمونه خون وریدی گرفته شد و پس از جداسازی سرم شاخص‌های بیوشیمیایی وضعیت گلاسمیک شامل قند خون ناشتا، قند دو ساعته، درصد هموگلوبین گلیکوزیله خون (Hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}), انسولین سرم در پلاسمای افراد شرکت‌کننده اندازه‌گیری شد. به منظور سنجش مقاومت به انسولین از شاخص‌هایی مانند آزمون مدل هموستازی مقاومت به انسولین (HOMA-IR) Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance و درصد فعالیت سلول‌های بتا پانکراس (HOMA-β) استفاده شده است. آزمون مدل هموستازی عملکرد سلول‌های بتا یک شاخص عملکرد ترشحی انسولین حاصل از میزان انسولین و گلوکز پلاسمای ناشتا می‌باشد. شاخص HOMA-IR و شاخص HOMA-β نیز شاخص کمی بررسی حساسیت به انسولین (QUICKI) Quantitative insulin sensitivity check index توسط معادلات زیر محاسبه می‌شوند [۱۸].

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{fasting insulin (mu/ml)} * \text{FBS (mmol/l)}}{22.5}$$

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{FBS (mmol/l)} + \log \text{fasting plasma insulin (mU=ml)})$$

$$\text{HOMA-B: } 20 \times \text{fasting insulin (}\mu\text{IU/ml)} / \text{fasting glucose (mmol/ml)} - 3.5$$

نمونه‌ها بلافاصله در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) به عنوان یک اندازه‌گیری ساده، ارزان و قابل اعتماد برای مقاومت به انسولین در نظر گرفته می‌شود. در حالی که شاخص HOMA-β اندازه‌گیری خوبی از عملکرد سلول‌های بتای پانکراس است. غلظت قند خون توسط روش آنزیمی با استفاده دستگاه آنالایزر خودکار Abbot مدل Aclyon 300، ساخت ایالت

معیارهای ورود به این مطالعه شامل: ابتلا به دیابت نوع ۲، تمایل به همکاری؛ سطح فعالیت بدنی متوسط؛ عدم تغییر در درمان و دارو برای حداقل ۲ ماه، سن ۲۴-۵۵ سال و معیارهای خروج از این مطالعه شامل: مصرف انسولین؛ ابتلا به دیابت بیش از ده سال، بارداری و شیردهی، نمایه توده بدنی کم‌تر از ۳۰، بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی و کبدی، هر گونه بیماری حاد (بیماران قلبی و عروقی، بیماران ریوی، کلیوی، سرطان) که ممکن است مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد، تغییر دوز داروهای پایین‌آورنده قند خون، تغییر رژیم غذایی، تغییر در فعالیت فیزیکی، مصرف هرگونه مکمل رژیمی غذایی از ۲ ماه پیش تا پایان مطالعه، سابقه هر گونه آرژی؛ مصرف الکل، مسافرت، بروز هر گونه عارضه جانبی ناشی از مداخله، عدم تمایل به مشارکت یا ادامه همکاری بودند. شرکت‌کنندگان در این مطالعه بیماران از هر دو جنس مرد و زن مبتلا به دیابت نوع ۲ در سن ۲۴-۵۵ سال بودند. در این مطالعه ابتدا ۵۴ بیمار دیابتی با تأیید مشاور بالینی طرح به مطالعه دعوت شدند که از این تعداد ۱۰ نفر به دلیل عدم تمایل برای شرکت در مطالعه خارج شدند و در نهایت ۴۴ بیمار وارد مطالعه شدند. سپس رضایت‌مندی آگاهانه از این افراد برای مشارکت در تحقیق به دست آمد.

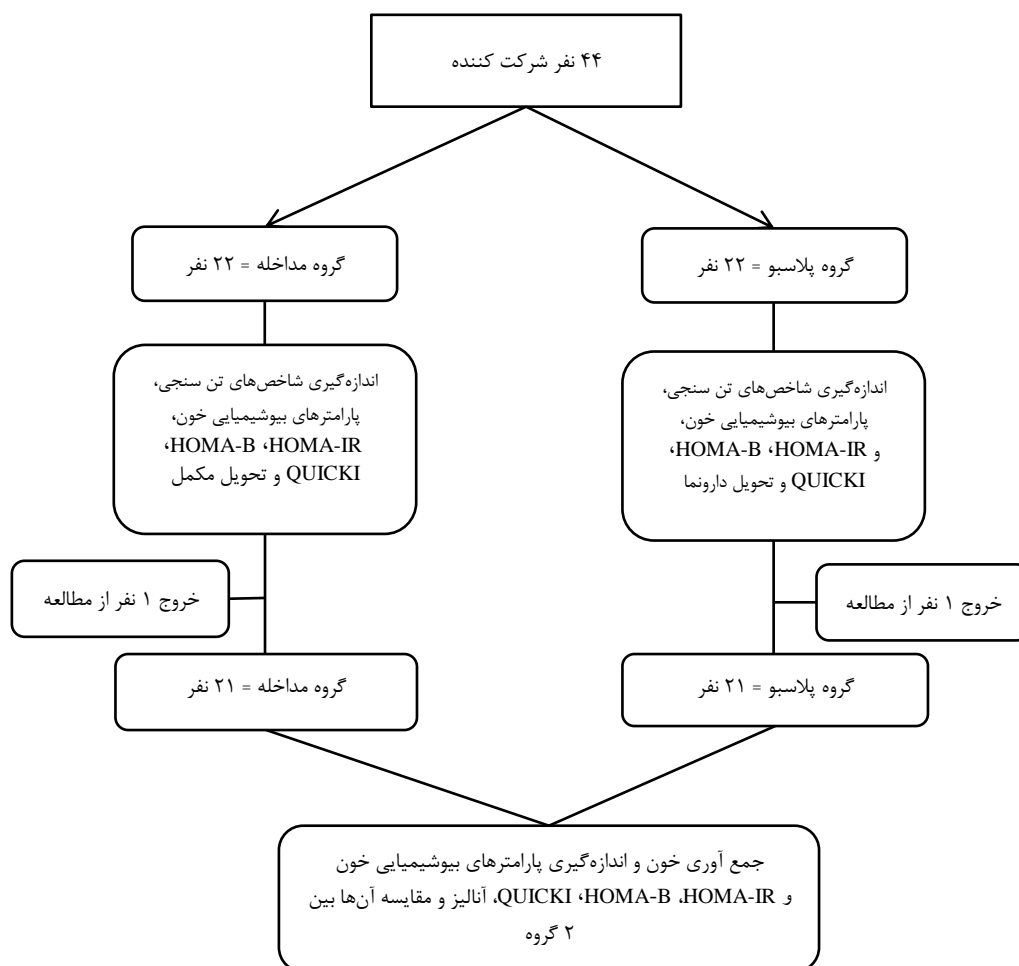
در ابتدا پس از توجیه افراد، مشخصات دموگرافیک و تاریخچه پزشکی و داروهای فعلی بیماران ثبت شد. سپس قد، وزن و شاخص توده بدنی اندازه‌گیری شد. بیماران واجد شرایط از لحاظ سن، جنس و وزن همسان‌سازی شده، سپس این افراد با استفاده از روش‌های بلوک تصادفی به طور تصادفی به دو گروه مداخله (۲۲ نفر) و دارونما (۲۲ نفر) تخصیص یافته و قرار گرفتند. هر فرد یک‌بار در روز همراه وعده‌های غذایی یک کپسول اسید الاژیک (۱۸۰ میلی‌گرم) یا کپسول دارونما حاوی آرد گندم دریافت می‌کرد. رنگ، شکل و اندازه کپسول مکمل شبیه به کپسول دارونما بود. در این مطالعه دوسوکور، عواملی که می‌تواند باعث منحرف شدن نتیجه آزمایش شوند، مانند اطلاع از دریافت مکمل یا دارونما، هم از دید شرکت‌کننده (بیماران) و هم از دید پژوهشگر مخفی ماند. دوز انتخابی موثر برای مکمل گیاهی الاژیک اسید از مقاله Mario Falsaperela [۱۵] و همکاران گرفته شد. مکمل از نماینده شرکت SupplementSpot در ایران خریداری شد و دارونما توسط دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز ساخته شده است. برای کنترل عوامل مخدوش‌گر مثل رژیم غذایی و فعالیت بدنی، در شروع و پایان هفته هشتم مطالعه برای بیماران، پرسش‌نامه یادآمد خوراک ۳ روز غیرمتوالی (۲ روز عادی و یک روز تعطیل) از طریق مصاحبه گرفته شد و نیز افراد با سطح فعالیت بدنی متوسط وارد مطالعه شدند. تجزیه و تحلیل

Mann- Wilcoxon, Paired t test, Student t-test و Whitney تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در این مطالعه، ۴۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو شرکت کردند که به طور تصادفی و با کورسازی دو طرفه در یکی از گروه‌های مداخله (۲۲ بیمار) و گروه دارونما (۲۲ بیمار) تخصیص داده شدند. در طول این تحقیق، دو نفر (یک بیمار از گروه مداخله و یک بیمار از گروه دارونما)، به دلایل شخصی نتوانستند مطالعه را ادامه دهند و از مطالعه خارج شدند که داده‌های آنها از تجزیه و تحلیل آماری نهایی حذف شدند (شکل ۱). میزان همکاری شرکت‌کنندگان در این مطالعه ۹۵/۴۵٪ بود. نمودار جریان انتخاب شرکت‌کنندگان در شکل ۱ نشان داده شده است. همچنین، هیچ عوارض جانبی ناشی از دریافت مکمل و یا دارونما در این مطالعه گزارش نگردید.

آمریکا با کیت پارس آزمون (تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. درصد HbA1c توسط دستگاه کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (High Performance Liquid (HPLC) Chromatography با استفاده از کیت آزمایشگاهی Bio-Rad مدل D-10 ساخت فرانسه تعیین شد. انسولین پلاسما توسط روش ایمنی‌سنجی نورافشانی شیمیایی اندازه‌گیری شد. (LIAISON ANALYZER مدل ۳۱۰۶۰ ساخت ایتالیا). برای محاسبه حجم نمونه از فاکتور میزان مالون دی آلدئید قبل و بعد از تجویز عصاره پوست انار در مطالعه حسینی و همکاران استفاده گردید [۱۹]. طبق محاسبه برای هر گروه ۱۸ نفر محاسبه می‌شود که به خاطر احتمال ریزش در هر گروه ۲۲ نفر در نظر گرفته شد. (MDA قبل تجویز عصاره پوست انار: $3/1 \pm 0/7$ و بعد از عصاره پوست انار: $2/1 \pm 0/7$) داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ شد و با استفاده از آمار توصیفی و بر پایه‌ی آزمون‌های



شکل ۱. فلوچارت پژوهش و نحوه‌ی تخصیص نمونه‌ها به گروه‌های مداخله و دارونما

شرکت‌کنندگان در گروه مداخله و دارونما به ترتیب $47 \pm 5/06$ و $46 \pm 6/88$ سال بود. در ابتدای مطالعه از نظر وزن، شاخص توده بدنی، میزان فعالیت بدنی، دوز متفورمین و طول مدت ابتلا

مشخصات شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در مشخصات پایه شرکت‌کنندگان بین دو گروه وجود نداشت. میانگین سنی

ناشتا، قند دو ساعته، HbA1c (%), انسولین و مقاومت انسولینی در گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما گردید. هم‌چنین مقایسه درون گروهی نشان داد که در انتهای مطالعه در گروه مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری نسبت به اول مطالعه وجود دارد. با این حال تغییرات آخر مطالعه، در گروه پلاسیبو نسبت به اول مطالعه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میانگین شاخص HOMA-IR قبل از مداخله بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما بعد از مداخله بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت. هم‌چنین، HOMA-B به عنوان معیار عملکرد سلول B در گروه دریافت‌کننده EA به طور معنی‌داری افزایش یافت. در نهایت، در گروه مداخله اگرچه افزایش در شاخص QUICKI مشاهده شد که نشان‌دهنده افزایش حساسیت به انسولین است، ولی این تغییر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

به دیابت بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. هم‌چنین، میانگین میزان دریافت انرژی، درشت مغذی‌ها و برخی ریزمغذی‌ها در شروع مطالعه و پایان مطالعه در جدول ۲ آورده شده است. همان‌طور که مشخص است، اختلاف معنی‌داری در دریافت انرژی روزانه، درشت مغذی‌ها و برخی دیگر از مواد مغذی مشاهده نشد. هم‌چنین در انتهای مطالعه میزان تغییرات این فاکتورها نسبت به اول مطالعه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

تأثیر مکمل EA بر وضعیت گلیسمی و مقاومت انسولینی در افراد شرکت‌کننده در جدول ۳ خلاصه شده است. داده‌های جدول نشانگر این است که، در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری بین این فاکتورها وجود نداشته است. در پایان مطالعه، دریافت مکمل باعث کاهش آماری معنی‌داری در میانگین قند خون

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار شاخص‌های تن‌سنجی و فعالیت بدنی افراد شرکت‌کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

P1	میانگین ± انحراف معیار الایژیک اسید (۲۱ نفر)	میانگین ± انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	متغیرها
۰/۷۰۱	۵/۰۶ ± ۴۶	۶/۸۸ ± ۴۶/۰۴	سن (سال)
۰/۸۱۴	۱۰/۵۹ ± ۱۶۲/۴۳	۹/۱۲ ± ۱۶۳/۷۱	قد (سانتیمتر)
۰/۶۲۱			ابتدای مطالعه
۰/۵۹	۱۰/۳۱ ± ۶۶/۹۸	۹/۲۱ ± ۶۸/۴۹	وزن (کیلوگرم) انتهای مطالعه
	۰/۶۱۹	۰/۷۸	P2
۰/۵۶۲	۱/۰۷ ± ۲۵/۳۲	۰/۸۶ ± ۲۵/۶۱	ابتدای مطالعه
۰/۶۰۴	۱/۰۹ ± ۲۵/۲۲	۰/۹۲ ± ۲۵/۴۳	شاخص توده بدنی انتهای مطالعه (کیلوگرم بر مجذور متر مربع)
	۰/۸۰۷	۰/۷۱۹	P2
۰/۱۳۲	۲/۹۹ ± ۳۶/۱۵	۲/۷۸ ± ۳۷/۲۷	ابتدای مطالعه
۰/۱۰۸	۲/۸۹ ± ۳۶/۴۳	۳/۳۱ ± ۳۷/۵	فعالیت فیزیکی انتهای مطالعه (مدت/هفته)
	۰/۴۹	۰/۴۲۹	P2

P1 مقایسه میانگین خصوصیات پایه بین دو گروه اسید الایژیک و دارونما (آزمون t مستقل). P2 مقایسه میانگین ویژگی‌های پایه در هر گروه در ابتدا و پایان مطالعه (آزمون t زوجی)

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار میزان دریافت مواد غذایی افراد شرکت‌کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

P1	میانگین ± انحراف معیار الایژیک اسید (۲۱ نفر)	میانگین ± انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	متغیرها
۰/۴۰۵	۲۸۶/۸۴ ± ۲۰۳۴/۴۱	۲۳۰/۵۴۶ ± ۲۰۵۷/۷۱	ابتدای مطالعه
۰/۳	۲۹۲/۲ ± ۲۰۲۶/۳۸	۲۴۱/۲۶۹ ± ۲۰۴۳/۴۹	انرژی (کیلوکالری) انتهای مطالعه
	۰/۴۸	۰/۵۸	P2
۰/۵۵	۲۳/۱۱ ± ۸۰/۸۱	۱۶/۳ ± ۸۲/۱۹	ابتدای مطالعه
۰/۴۱	۱۸/۰۱ ± ۷۸/۲۷	۲۱/۰۳ ± ۸۱/۰۷	پروتئین (گرم) انتهای مطالعه
	۰/۶	۰/۶۸	P2
۰/۵۹	۴۹/۱۳ ± ۲۶۰/۷۱	۶۲/۱۹ ± ۲۳۶/۶۱	ابتدای مطالعه
۰/۵۲	۵۲/۲ ± ۲۵۹/۱۴	۵۱/۰۹ ± ۲۶۱/۳۹	کربوهیدرات (گرم) انتهای مطالعه
	۰/۶۹	۰/۶۳	P2
۰/۸۰۱	۱۵/۰۷ ± ۷۶/۳	۱۶/۲۲ ± ۷۷/۵	ابتدای مطالعه
۰/۷۰۵	۱۵/۰۷ ± ۷۴/۱۷	۲۴/۱۸ ± ۷۵/۱۸	چربی (گرم) انتهای مطالعه
	۰/۴۱	۰/۳۰۹	P2
۰/۸۰۷	۷/۳ ± ۲۶/۴۵	۸/۱۴ ± ۲۸/۰۹	ابتدای مطالعه
۰/۵۹	۵/۳ ± ۲۶/۶۵	۷/۱۲ ± ۲۸/۲۲	MUFA (گرم) انتهای مطالعه
	۰/۷۴	۰/۶۳	P2

۰/۸۲	۷/۰۳±۲۵/۵۶	۷/۶۴±۲۵/۲۸	ابتدای مطالعه	PUFA (گرم)
۰/۸۶	۵/۱۸±۲۴/۲۷	۵/۱۸±۲۴/۱۵	انتهای مطالعه	
	۰/۲۹	۰/۳۵۴	P2	
۰/۴۸	۱±۸/۹۵	۱/۰۳±۹/۲۷	ابتدای مطالعه	فیبر (گرم)
۰/۴۰۱	۱/۲±۸/۰۷	۱/۴۴±۸/۶۵	انتهای مطالعه	
	۰/۲۵	۰/۲۸	P2	
۰/۷۴	۱۳/۲۷±۶۸/۴۷	۲۰/۱۹±۶۹/۱۴	ابتدای مطالعه	ویتامین ث (میلی گرم)
۰/۵۲	۱۴/۳۷±۶۸/۰۳	۲۳/۰۱±۶۷/۴۷	انتهای مطالعه	
	۰/۶۴۱	۰/۵۸۳	P2	
۰/۴۵۶	۱/۲۴±۷/۶۶	۱/۰۱±۸/۲۴	ابتدای مطالعه	ویتامین E (IU)
۰/۱۱	۱/۰۱±۷/۸۷	۱/۲۱±۷/۵۳	انتهای مطالعه	
	۰/۸۴	۰/۳۵۳	P2	
۰/۴۸۱	۲۵/۰۷±۱۲۰	۴۱/۰۲±۱۲۱/۷۷	ابتدای مطالعه	سلنیم
۰/۳	۱۹/۶۱±۱۱۹/۴۴	۴۴/۵۳±۱۲۰/۱۶	انتهای مطالعه	
	۰/۴۹۱	۰/۳۴۷	P2	

P1 مقایسه میانگین خصوصیات پایه بین دو گروه اسید الازیک و دارونما (آزمون t مستقل). P2 مقایسه میانگین ویژگیهای پایه در هر گروه در ابتدا و پایان مطالعه (آزمون t زوجی)

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار وضعیت گلیسمی و مقاومت انسولینی افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

P1	میانگین ± انحراف معیار الازیک اسید (۲۱ نفر)	میانگین ± انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	متغیرها	
			ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
۰/۸۱۱	۸/۹۴±۱۶۰/۸۰	۷/۹۰±۱۶۳/۲۸	ابتدای مطالعه	قند ناشتا (mg/dL)
۰/۰۲۲	۹/۷۳±۱۲۳/۴۷	۸/۵۴±۱۶۲/۵۲	انتهای مطالعه	
	۰/۰۱۱	۰/۹۱	P2	
۰/۸۳	۱۲/۱۶±۲۱۷/۲۸	۱۰/۷۳±۲۲۰/۵۷	ابتدای مطالعه	قند دو ساعته (mg/dL)
۰/۰۲	۱۳/۲۲±۱۶۶/۶۶	۱۱/۶۵±۲۱۹/۴۷	انتهای مطالعه	
	۰/۰۱	۰/۹۴	P2	
۰/۶۱	۰/۳۱±۷/۲۲	۰/۲۷±۷/۳۱	ابتدای مطالعه	HbA1c (%)
۰/۰۴۱	۰/۳۴±۵/۹۲	۰/۲۹±۷/۲۸	انتهای مطالعه	
	۰/۰۳۷	۰/۷۰۱	P2	
۰/۵۳	۰/۸۸±۱۵/۸۳	۰/۷۷±۱۶/۰۸	ابتدای مطالعه	انسولین (μU/ml)
۰/۰۳۱	۰/۹۶±۱۲/۱۶	۰/۸۴±۱۶/۰۰	انتهای مطالعه	
	۰/۰۳	۰/۷۷	P2	
۰/۴۵	۰/۷۲±۶/۳۰	۰/۶۳±۶/۴۹	ابتدای مطالعه	HOMA-IR
۰/۰۳۸	۰/۵۸±۳/۷۲	۰/۶۸±۶/۴۳	انتهای مطالعه	
	۰/۰۲	۰/۵۹	P2	
۰/۷۷	۰/۰۰۳±۰/۲۹	۰/۰۰۳۵±۰/۲۹	ابتدای مطالعه	QUICKI
۰/۰۶۹	۰/۰۰۶±۰/۳۱	۰/۰۰۳۸±۰/۲۹	انتهای مطالعه	
	۰/۰۷۳	۰/۶۹	P2	
۱/۷±۵۷/۸۷	۱/۹۲±۵۸/۴۸	۱/۷±۵۷/۸۷	ابتدای مطالعه	HOMA-B
۱/۹۲±۵۸/۰۷	۶/۳۲±۷۳/۳۶	۱/۹۲±۵۸/۰۷	انتهای مطالعه	
۰/۷۸	۰/۰۰۲	۰/۷۸	P2	

P1 مقایسه میانگین خصوصیات پایه بین دو گروه اسید الازیک و دارونما (آزمون t مستقل). P2 مقایسه میانگین ویژگیهای پایه در هر گروه در ابتدا و پایان مطالعه (آزمون t زوجی)

رادیکال‌های آزاد بسیار طولانی شده و ظرفیت تخریب سلولی را افزایش می‌دهد [۸]. به نظر می‌رسد که قند خون، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین باعث افزایش تولید رادیکال آزاد و استرس اکسیداتیو در دیابت نوع ۲ می‌شوند. قندخون بالا توسط دو مکانیسم ممکن است باعث افزایش تولید ROS شود که یکی از آنها فعال‌سازی مسیر پلی اول و دیگری

بحث و نتیجه گیری

رادیکال‌های آزاد در سلامت و بیماری نقش مهمی دارند. یک مولکول می‌تواند به یک رادیکال آزاد تبدیل شود هنگامی که یک الکترون را جذب کند یا از دست دهد. این مولکول‌ها با آزاد شدن الکترون بسیار فعال می‌شوند، بنابراین، واکنش

در ارتباط با اثرات دارویی الازیک اسید، کاهش تولید آنزیم آلدوز ردوکتاز و جلوگیری از تولید ترکیبات پروتئولیکانی در عروق خونی و در نتیجه جلوگیری از افزایش قندخون می‌باشد. علاوه بر این الازیک اسید اثر تحریک‌کننده‌ی قوی بر فسفوریلاز کیناز (PI3K) Phosphoinositide 3-kinases دارد که این به معنی تنظیم مثبت فرایند اتوفسفریلاسیون می‌باشد که با افزایش فرایند انتقال از غشای سلولی به سیتوسل باعث بهبود عملکرد حامل‌های گلوکز (Glucose GLUTs (1.2.4) transporters می‌شود [۲۲]. هم‌چنین KANCHANA و همکاران در سال ۲۰۱۱ تاثیر ضد دیابتی اسید الازیک در موش‌های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین را به مدت ۳۵ روز مورد مطالعه قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت، افزایش معنی‌داری در سطح گلوکز پلاسما، HbA1c و هگزوکیناز و کاهش در انسولین و پپتید C، گلیکوژن (کبد و ماهیچه) و فعالیت گلوکز - ۶ - فسفاتاز و فروکتوز ۶۱ بیس فسفاتاز در کبد و کلیه نسبت به موش‌های سالم دارند. تجویز خوراکی اسید الازیک به مدت ۳۵ روز به طور معنی‌داری باعث کاهش میزان سطح گلوکز خون، HbA1c، آنزیم هگزوکیناز، گلیکوژن (کبد و ماهیچه) و فعالیت گلوکز - ۶ - فسفاتاز و فروکتوز ۶۱ بیس فسفاتاز در کبد و کلیه گردید. هم‌چنین در این مطالعه میزان مقاومت انسولینی کاهش پیدا کرد. با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد گردیده که مکانیسم احتمالی برای کاهش قند خون ممکن است از طریق تقویت ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر پانکراس یا به دلیل انتقال بیش‌تر گلوکز خون به بافت محیطی باشد. در حیوانات دیابتی، ممکن است که اسید الازیک یا ترشح انسولین را تقویت یا جذب گلوکز را افزایش دهد [۲۳].

Najafzadeh و همکاران در سال ۲۰۱۰، اثر عصاره هیدروالکلی پوست انار بر روی دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین در رت را ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که عصاره پوست انار در دوزهای ۲۰۰ میلی‌گرم تزریقی و ۶۰۰ میلی‌گرم خوراکی اثر قابل ملاحظه و معنی‌داری در پایین آوردن قند خون دارد. هم‌چنین مشاهده شد که عصاره پوست انار در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم تزریقی اثر قابل ملاحظه و معنی‌داری در تنظیم انسولین دارد [۲۴]. بابائیان و همکاران در سال ۱۳۹۵ به بررسی اثر مصرف آب انار بر مقاومت انسولینی، پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا (hs-CRP) High-sensitivity C-reactive protein و چاقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به مدت ۲ ماه پرداختند. غلظت قند خون، هموگلوبین گلیکوزیله، نمایه توده بدنی و hs-CRP در ابتدای مطالعه بین گروه مداخله و دارونما اختلاف معنی‌نداری نداشت. در گروه مداخله شاخص

افزایش اتوکسیداسیون گلوکز است [۲۰]. افزایش غلظت ROS حاصل از این مکانیسم‌ها توسط اکسیداسیون چربی می‌تواند باعث آسیب کلی به پروتئین‌ها شود.

هم‌چنین ممکن است واسطه برخی از تغییرات مرتبط با اسکروز باشد [۴]. برای جلوگیری از اثرات مضر گونه‌های فعال اکسیژن، سلول‌ها یک سیستم آنتی‌اکسیدانی برای از بین بردن ROS ایجاد می‌کنند. اما در بیماران دیابتی، غلظت آنتی‌اکسیدان کاهش یافته و در نتیجه تعادل بین تولید ROS و دفاع آنتی‌اکسیدانی از بین می‌رود. استرس اکسیداتیو زیاد باعث بروز اتفاقاتی می‌شود که اساس پیشرفت عوارض مزمن دیابت است. این وقایع شامل فعال‌سازی رونویسی توسط فاکتور kB، فعال‌سازی سیتوکین‌های التهابی و چسبیدن مولکول‌ها به اندوتلیوم-۱ و فاکتور مشتق شده از پروکوآگلوانت می‌باشد [۷]. در این بیماری، التهاب و فعال شدن سلول‌های مونوسیت نقش مهمی در توسعه مقاومت به انسولین دارد. مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که استفاده از مکمل‌های غذایی سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را کاهش می‌دهد، هم‌چنین باعث کاهش مقاومت به انسولین و محافظت در برابر آسیب‌های مربوط به استرس اکسیداتیو می‌شود [۹]. مطالعات بسیار زیادی در مورد اسید الازیک به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن انجام شده است [۲۱]. بر اساس جست‌وجوی انجام شده در پایگاه‌های داده‌های علمی، اسید الازیک تاکنون به عنوان یک مطالعه کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام نشده است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اسید الازیک بر شاخص‌های گلیسمی و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۸۰ میلی‌گرم اسید الازیک به مدت ۸ هفته باعث کاهش معنی‌دار FBS، 2hpp، HbA1c، انسولین و مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شد.

Amin و همکاران در سال ۲۰۱۶ تاثیر اسید الازیک بر سیگنالینگ انسولین، استرس اکسیداتیو و واسطه‌های التهابی کبد، لوزالمعده، بافت چربی و مغز در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ را در مدت ۲ ماه ارزیابی کردند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که اسید الازیک به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی باعث مهار فعالیت رادیکال‌های آزاد، گونه‌های نیتروژن واکنش‌پذیر Reactive nitrogen species (RNS) و ROS می‌شود. از این طریق در این مطالعه بهبود قابل توجهی در تعادل میزان گلوکز خون، انسولین، فروکتوز آمین، آنزیم آلدوز ردوکتاز و شاخص HOMA-IR، آنزیم‌های کبدی، پروفایل لیپیدی و سایتوکاین‌های التهابی گزارش گردید. یکی از یافته‌های اخیر

مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو گردد. این نتایج شواهدی را برای حمایت از این دیدگاه فراهم می‌کند که گروه آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول با کاهش عوارض دیابت می‌تواند نقش مهمی در کمک به کنترل وضعیت دیابت از جمله کاهش دوز داروهای مورد استفاده داشته باشد. با این وجود، مطالعات بیش‌تری برای ارائه شواهد اضافی و قانع‌کننده مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته تغذیه مربوط به مهنز قدیمی می‌باشد که در تاریخ ۱۳۹۸/۰۴/۲۸ در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد IR.QUMS.REC.1398.079 به تصویب رسید. از معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین به عنوان حمایت‌کننده مالی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

- [1] Jadhav R, Puchchakayala G. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Group* 2012; 1: 100g.
- [2] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12: 1144-1162. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.05.018> PMID:27568469
- [3] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. (2011) IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabet Res Clin Pract* 2011; 94: 311-321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029> PMID:22079683
- [4] Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabet* 2008; 26: 77-82. <https://doi.org/10.2337/diaclin.26.2.77>
- [5] Li Y, Schoufour J, Wang DD, Dhana K, Pan A, Liu X, et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 368: 6669. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6669> PMID:31915124 PMCID:PMC7190036
- [6] Abudawood M, Tabassum H, Almaarik B, Aljohi A. Int errelationship between oxidative stress, DNA damage and cancer risk in diabetes (Type 2) in Riyadh, KSA. *Saudi J Biol Sci* 2020; 7: 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.06.015> PMID:31889833 PMCID:PMC6933234
- [7] Ramos Ibarra ML, González CM, Gómez Meda BC, Zamora Pérez AL. Diabetes, oxidative stress and antioxidants. *Invest Salud* 2006; 8: 7-15.
- [8] Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endoc Rev* 2002; 23: 599-622. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0039> PMID:12372842
- [9] Szkudelska K, Okulicz M, Hertig I, Szkudelski T. Resveratrol ameliorates inflammatory and oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Biomed Pharmacother* 2020; 125: 110026.

مقاومت انسولینی، وزن بدن، دور کمر و دور باسن به صورت معنی‌داری کاهش یافت. در حالی که مقایسه قند خون، هموگلوبین گلیکوزیله، hs-CRP اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. هم‌چنین نتایج مطالعه Rosenblat در سال ۲۰۰۶، نشانگر عدم تاثیر آب انار بر الگوی قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بود [۲۵]. یکی از دلایلی که در دو مطالعه مذکور نتایج معنی‌داری در مورد وضعیت گلیسمی دیده نشده است شاید در ارتباط با کم بودن میزان پلی‌فنول‌ها به ویژه الاژیک اسید در آب انار باشد، با این حال در مطالعه حاضر به دلیلی استفاده از الاژیک اسید خالص، نتایج معنی‌داری در مورد وضعیت گلیسمی در افراد دیابت نوع دو مشاهده گردید. پیاهو و همکاران در سال ۲۰۱۸، در مطالعه‌ای که به صورت کارآزمایی بالینی طراحی شده بود به بررسی تاثیر مکمل یاری خوراکی روغن دانه انار بر بیان ژن GLUT4 و کنترل قند خون در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ در مدت ۸ هفته پرداختند. در انتهای مطالعه، مشخص گردید که مکمل روغن دانه انار باعث کاهش قابل توجه در قند خون ناشتا و هم‌چنین بهبود حساسیت به انسولین و تقویت بیان ژن GLUT-4 می‌شود. با این حال در این مطالعه، فاکتورهای مثل HBA1C، HOMA-IR و HOMA-β و غلظت انسولین تغییرات معنی‌داری نشان ندادند. شاید میزان مدت کم مطالعه از دلایل عدم تغییرات معنی‌دار در این شاخص‌ها باشد [۲۶].

نقاط ضعف و قوت مطالعه: این مطالعه بالینی مانند سایر مطالعات می‌تواند نقاط قوت و ضعفی داشته باشد. یکی از نقاط قوت این مطالعه این است که برای اولین بار اثر مکمل خالص EA در بیماران دیابتی بر وضعیت گلیسمی و مقاومت انسولینی مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین، طراحی این مطالعه به عنوان یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور دارای گروه‌های موازی، نتایج این مطالعه را مورد توجه قرار می‌دهد. کنترل فاکتورهای مخدوش‌کننده مانند وزن، فعالیت بدنی و مصرف مواد غذایی در مطالعات بر روی افراد دیابتی نیز حائز اهمیت است که در این تحقیق انجام شده است. اما با توجه به بودجه کم و تعداد محدود شرکت‌کنندگان و مدت زمان کم مداخله، نتایج این مطالعه از نظر آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است، لازم به ذکر است که برای نتیجه‌گیری‌های بالینی و بررسی اثرات بالینی، لازم است که مطالعات با تعداد افراد، مدت زمان بیش‌تر و دوزهای مختلف مکمل انجام بگیرد.

نتایج این مطالعه نشان داد که ۸ هفته مکمل یاری با الاژیک اسید به میزان ۱۸۰ میلی‌گرم در روز می‌تواند به لحاظ آماری باعث تغییرات کاهشی معنی‌داری در میانگین میزان سطح قند خون ناشتا و دو ساعته، هموگلوبین گلیکوزیله و هم‌چنین

<https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>

PMid:25593845 PMCID:PMC4287763

[19] Hosseini B, Saedisomeolia A, Wood LG, Yaseri M, Tavasoli S. Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 22: 44-50.

<https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.12.003>

PMid:26850805

[20] Babaeian S, Ebrahimi-Mameghani M, Niafar M, Sanaii S. The effect of unsweetened pomegranate Juice on insulin resistance, high sensitivity C-reactive protein and obesity among Type 2 diabetes patients. *J Ardabil Univ Med Sci* 2013; 13: 7-15. (Persian).

[21] Huang TH, Peng G, Kota BP, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, Li Y. Anti-diabetic action of Punica granatum flower extract: activation of PPAR- γ and identification of an active component. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: 160-169.

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.12.009>

PMid:16102567

[22] Amin MM, Arbid MS. Estimation of ellagic acid and/or repaglinide effects on insulin signaling, oxidative stress, and inflammatory mediators of liver, pancreas, adipose tissue, and brain in insulin resistant/type 2 diabetic rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017; 42: 181-192.

<https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0429>

PMid:28092161

[23] Malini P, Kanchana G, Rajadurai M. Antidiabetic efficacy of ellagic acid in streptozotocin-induced diabetes mellitus in albino wistar rats. *Asian J Pharm Clin Res* 2011; 4: 124-128.

[24] Najafzadeh H, Aghel N, Hemmati A, Oulapour S. Effect of hydro alcoholic extract of peel of Punica granatum on experimental diabetes mellitus by streptozotocin in rats. *Pharmace Sci* 2011; 16: 239-248.

[25] Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187: 363-371.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.006>

PMid:16226266

[26] Khajebishak Y, Payahoo L, Alivand M, Hamishekar H, Mobasser M, Ebrahimzadeh V, et al. Effect of pomegranate seed oil supplementation on the GLUT-4 gene expression and glycemic control in obese people with type 2 diabetes: A randomized controlled clinical trial. *J Cell Physiol* 2019; 234: 19621-19628.

<https://doi.org/10.1002/jcp.28561>

PMid:30945297

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110026>

PMid:32092822

[10] Kang I, Buckner T, Shay NF, Gu L, Chung S. Improvements in metabolic health with consumption of ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms. *Adv Nutr* 2016; 7: 961-972.

<https://doi.org/10.3945/an.116.012575>

PMid:27633111 PMCID:PMC5015040

[11] Long J, Guo Y, Yang J, Henning SM, Lee RP, Rasmussen A, et al. Bioavailability and bioactivity of free ellagic acid compared to pomegranate juice. *Food Funct* 2019; 10: 6582-6588.

<https://doi.org/10.1039/C9FO01683J>

PMid:31552981

[12] Chao CY, Mong MC, Chan KC, Yin MC. Anti-glycative and anti-inflammatory effects of caffeic acid and ellagic acid in kidney of diabetic mice. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 388-395.

<https://doi.org/10.1002/mnfr.200900087>

PMid:19885845

[13] Fatima N, Hafizur RM, Hameed A, Ahmed S, Nisar M, Kabir N. Ellagic acid in *Emblica officinalis* exerts anti-diabetic activity through the action on β -cells of pancreas. *Eur J Nutr* 2017; 56: 591-601.

<https://doi.org/10.1007/s00394-015-1103-y>

PMid:26593435

[14] Babaeian amini S, Ebrahimi Mameghani M, Niafar M. The effect of pomegranate juice (no added sugar) consumption on fast blood sugar, lipid profile, antioxidant factors in Type 2 diabetes. *Sci Magazine Yafte* 2016; 18: 95-103. (Persian).

[15] Falsaperla M, Morgia G, Tartarone A, Ardito R, Romano G. Support ellagic acid therapy in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) on standard chemotherapy using vinorelbine and estramustine phosphate. *Eur Urol* 2005; 47: 449-455.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.12.001>

PMid:15774240

[16] Moghaddam MB, Aghdam FB, Jafarabadi MA, Allahverdi-pour H, Nikookheslat SD, Safarpour S. The Iranian version of international physical activity questionnaire (IPAQ) in Iran: content and construct validity, factor structure, internal consistency and stability. *World Appl Sci J* 2012; 18: 1073-1080.

[17] Craig C, Marshall A, Sjostrom M, Bauman A, Lee P, Macfarlane D, Lam T, Stewart S. International Physical Activity Questionnaire-Short Form. *J Am Coll Health*. 2017;65 (7):492-501.

<https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-115>

[18] Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endoc Metab* 2015; 19: 160.

Effects of ellagic acid supplementation on glycemic index and insulin resistance in type 2 diabetics: A double blind randomized clinical trial

Mahnaz Ghadimi Yari (M.Sc)¹, Farshad Foroughi (Ph.D)², Sima Hashemipour (M.D)³, Mohamadreza Rashidi Nooshabadi (Ph.D)⁴, Mohammad Hossein Ahmadi (Ph.D)⁵, Bahman Ahadi Nezhad (Ph.D)⁶, Hossein Khadem Haghighian (Ph.D)^{*1,3}

1 – Dept. of Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2 – Dept. of Immunology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

3- Metabolic Diseases Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

4- Dept. of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

5- Dept. of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

6- Social Determinants of Health Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

* Corresponding author. +98 914 8375283 khademnut@yahoo.com

Received: 19 Apr 2020; Accepted: 28 Apr 2021

Introduction: The beneficial effects of polyphenols to improve glycemic status in patients with type 2 diabetes have been reported in scientific studies. The aim of this study was to investigate the effect of oral ellagic acid (EA) supplement on glycemic index and insulin resistance in type 2 diabetic patients.

Materials and Methods: In this double blind randomized clinical trial, 44 diabetic patients were selected, and were randomly assigned to the intervention group (22 subjects) and placebo (22 subjects) and received a capsule containing 180 mg of EA per day or placebo for 8 weeks, respectively. At the beginning and end of the study, demographic information, anthropometric indices, food intake and physical activity, biochemical factors of fasting and two-hour blood sugar, plasma insulin level, glycosylated hemoglobin percentage (HbA1c) and insulin resistance (IR) were measured.

Results: At the beginning and end of the study, there was no significant difference between the two groups in terms of anthropometric indices, food intake and physical activity ($P>0.05$). At the end of the study, receiving EA in the intervention group significantly reduced fasting and two-hour blood sugar means, plasma insulin levels, HbA1c percentage, and IR levels compared with placebo group ($P<0.05$).

Conclusion: EA supplementation can be helpful as a dietary antioxidant supplement in patients with type 2 diabetes by improving chronic side effects. This may be due to the antioxidant power of this polyphenol.

Keywords: Ellagic Acid, Glycemic Index, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus