

Pomegranate as a fruit mentioned in the Quran and its role in activating Paraoxonase-1

Amir Valizadeh (PhD student)¹, Reza Bahrami Ilkhchi (MD)², Bahman Yousefi (PhD)^{3*}

1. Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
2. Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
3. Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

ABSTRACT

Article Type: Review Paper
Background and aim: Pomegranate is a fruit with potential health benefits mentioned in the Quran and Islamic traditions. This study was conducted to investigate the effects of pomegranate on the activity of paraoxonase-1 (PON1) enzyme and its role in preventing cardiovascular diseases and other related metabolic disorders.

Materials and methods: This review article was conducted by searching Pubmed, Magiran, Scopus, and Google Scholar databases using the keywords pomegranate, paraoxonase-1, antioxidants, and cardiovascular diseases. Islamic sources related to pomegranate were also reviewed.

Findings: Pomegranate polyphenolic compounds, especially ellagic acid and punicalagin, reduce LDL oxidation and increase HDL function by increasing the expression and activity of the PON1 enzyme. Pomegranate juice consumption has been shown to increase PON1 activity by 20-80% in human and animal studies. The mechanism of action involves the stimulation of PON1 gene expression through the cAMP-PKA pathway and increased enzyme stability under oxidative stress conditions.

Conclusion: The findings of this study show that pomegranate can play an important role in preventing cardiovascular disease by increasing PON1 enzyme activity. These results are in line with the recommendations of the Quran and Islamic traditions about pomegranate consumption.

Keywords: Quran, Pomegranate, Paraoxonase-1, Antioxidant, Cardiovascular disease

Received:

16 Oct. 2024

Revised:

16 May 2025

Accepted:

3 June 2025

Published Online:

2 July 2025

Cite this article: Valizadeh A, Bahrami Ilkhchi R, Yousefi B. Pomegranate as a fruit mentioned in the Quran and its role in activating Paraoxonase-1. Islam and Health Journal. 2025; 10(1): 51-62.



© The Author(s).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: Bahman Yousefi

Address: Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

E-mail: bahmanusefi@gmail.com

انار به عنوان یک میوه قرآنی و نقش آن در فعال سازی آنزیم پاراکسوناز-۱ (PON1)

امیر ولیزاده (PhD student)^۱، رضا بهرامی ایلخچی (MD)^۲، بهمن یوسفی (PhD)^{۳*}

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. گروه بیوشیمی بالینی و آزمایشگاه‌های بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

نوع مقاله:	مقاله مروری
سابقه و هدف:	انار میوه‌ای با فواید سلامتی بالقوه است که در قرآن و روایات اسلامی به آن اشاره شده است. این مطالعه با هدف بررسی اثرات انار بر فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ (PON1) و نقش آن در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی و سایر اختلالات متابولیک مرتبط انجام شد.
مواد و روش‌ها:	این مطالعه مروری با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Magiran، Scopus و Google Scholar با کلیدواژه‌های انار، پاراکسوناز-۱، آنتی‌اکسیدان و بیماری‌های قلبی-عروقی انجام شد. همچنین منابع اسلامی مرتبط با انار مورد بررسی قرار گرفت.
یافته‌ها:	ترکیبات پلی‌فنولی انار، به‌ویژه الایجیک اسید و پونیکالائین، با افزایش بیان و فعالیت آنزیم PON1 باعث کاهش اکسیداسیون LDL و افزایش عملکرد HDL می‌شوند. مصرف آب انار در مطالعات انسانی و حیوانی باعث افزایش ۸۰-۲۰ درصدی فعالیت PON1 شده است. مکانیسم اثر شامل تحریک بیان ژن PON1 از طریق مسیر cAMP-PKA و افزایش پایداری آنزیم در شرایط استرس اکسیداتیو می‌باشد.
نتیجه‌گیری:	یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد انار با افزایش فعالیت آنزیم PON1 می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی داشته باشد. این نتایج با توصیه‌های قرآن و روایات اسلامی در مورد مصرف انار همخوانی دارد.
واژگان کلیدی:	قرآن، انار، پاراکسوناز-۱، آنتی‌اکسیدان، بیماری‌های قلبی-عروقی
دریافت:	۱۴۰۳/۷/۲۵
ویرایش:	۱۴۰۴/۲/۲۶
پذیرش:	۱۴۰۴/۳/۱۳
انتشار:	۱۴۰۴/۴/۱۱

استناد: امیر ولیزاده، رضا بهرامی ایلخچی، بهمن یوسفی. انار به عنوان یک میوه قرآنی و نقش آن در فعال سازی آنزیم پاراکسوناز-۱ (PON1). نشریه اسلام و سلامت. ۱۴۰۴؛ ۱۰(۱): ۶۲-۵۱.



© The Author(s)

Publisher: Babol University of Medical Sciences

* مسئول مقاله: بهمن یوسفی

مقدمه

میوه‌ی درخت انار (*Punica granatum*) درختچه‌ای برگ‌ریز و میوه‌دار باستانی، که عضو غالبی از خانواده Punicaceae و شامل دو گونه می‌باشد (۱). بومی هیمالیا و شمال هند بوده و با تابعیت از آنها در سراسر شرق میانه، کل اروپا و منطقه مدیترانه، مناطق خشک جنوب شرقی آسیا و شمال آفریقا کشت شده است (۲). با این حال، در حال حاضر به طور گسترده‌ای در بسیاری از کشورهای گرمسیری و نیمه‌گرمسیری رشد می‌کند و یکی از محبوب‌ترین میوه‌های بومی ایران است (۳). انواع مختلفی از آن در ایران وجود دارد و علاوه بر اینکه میوه‌ای لذیذ و محبوب است، سرشار از ترکیبات بیوشیمیایی و معدنی است که در سلامت انسان نقش بسزایی دارد (۴). همراه با زیتون، انجیر و انگور، انار در میان اولین گیاهان کشت شده به وسیله‌ی انسان می‌باشد (۵). انار به عنوان یکی از قدیمی‌ترین میوه‌های خوراکی شناخته شده در نظر گرفته می‌شود که در قرآن، تورات، انجیل و تلمود بابلی به عنوان "غذای خدایان" اشاره شده که نماد فراوانی، باروری و رفاه می‌باشد (۶). در زمان‌های باستان کشت و کار انار متداول بوده است، در کتاب‌های مذهبی نیز آمده است که حضرت سلیمان انارستان بزرگی داشته است. در حدود ۷۶۰ واریته انار اعم از انارهای اهلی، وحشی و زینتی در اقصی نقاط کشور وجود دارند که ۷۰۰ نوع از این ارقام اهلی می‌باشند (۷). ۵۰٪ وزن کل میوه انار قابل خوردن می‌باشد، که از این میزان ۸۰٪ آن شامل آب و ۲۰٪ بقیه را دانه‌ها شامل می‌شوند (۸). این میوه نتیجه رشد تخمدان است. میوه توسط یک محور کوتاه به درخت متصل می‌شود. میوه انار از نوع خاصی به نام بالوستا است که حاوی دانه‌های فراوانی است (شکل ۱) (۹). میوه‌ی انار دارای ترکیبات با ارزش در بخش‌های مختلف میوه بوده که عملکرد و اثرات دارویی آن مانند اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی و ضدآترواسکلروتیک آن تأیید شده است (۱۰).

عصاره انار از دوران باستان برای درمان وضعیت‌هایی از جمله عفونت‌های انگلی و میکروبی، اسهال، بهبود زخم، قطع خون‌ریزی و مشکلات تنفسی استفاده می‌شد. کاربردهای جدید آن شامل درمان‌های جایگزین هورمونی و بهداشت دهان و همچنین در درمان سرکوب سیستم ایمنی و مشکلات قلبی-عروقی می‌باشد (۲). عصاره گل انار دارای بالاترین اثرات درمانی در دیابت و تصلب شریان می‌باشد (۱۱). با این وجود، تهیه عصاره آن پیچیده بوده و محصول به دست آمده خوش طعم نبوده، به همین دلیل ما آب انار را که به آسانی تهیه شده و طعم خوشی دارد به طور روتین مصرف می‌کنیم (۱۲). آب انار اغلب به خاطر مواد مغذی و ترکیبات فنولی (به عنوان مثال آنتوسیانین، الاجیک اسید، فلاونوئیدهای فیتوستروژنیک و تانن‌ها) مورد استفاده واقع می‌شود (۳، ۵ و ۱۲). ترکیبات فنولی ممکن است اثرات مفیدشان را به وسیله مهار تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen species) اعمال کنند (۱۳). این ماده بیشتر در پوست و قسمت‌های سفید داخل (پیه) آن یافت می‌شود. فعالیت بالای آنتی‌اکسیدانی آب انار و ارتباط آن با ترکیبات فنولی همچون آنتوسیانین و الاجیک اسید در مقایسه با چای سبز تا سه برابر بیشتر گزارش شده است (۳، ۱۴ و ۱۵). دانه‌های انار غنی از قندها، ویتامین‌ها، کربوهیدرات‌ها، پلی‌فنول‌ها و مواد معدنی، و همچنین حاوی مقدار کمی روغن غنی از اسیدهای چرب غیراشباع هستند. در ضمن حاوی ترکیبات استروژنیک بوده، که یکی از مهمترین ویژگی‌های انار غنی بودن دانه آن از ترکیبات استروژنیک می‌باشد. از این‌رو، مهارکننده تکثیر سلول‌های سرطانی پستان بوده و باعث افزایش آپاپتوز (مرگ) سلول‌های سرطانی پستان می‌شود (۱۶). همچنین گل انار (گلنار) در طب سنتی ایران با اثرات درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. که گل انار نیز حاوی پلی‌فنول‌هایی مانند الاجیک اسید می‌باشد. جوشانده گل انار در طب سنتی برای قطع خون‌ریزی و پاکسازی استفاده می‌شود (۱۷). این مطالعه با هدف بررسی سیستماتیک شواهد مربوط به اثرات انار بر فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ و روشن کردن نقش بالقوه آن در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی و سایر اختلالات متابولیک با توجه به اهمیت آن در منابع اسلامی است.



شکل ۱. درخت، گل و میوه انار در مراحل مختلف رشد

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری با جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Magiran، Web of Science و Google Scholar انجام شد. کلیدواژه‌های مورد استفاده شامل "pomegranate"، "Punica Granatum"، "paraoxonase-1"، "antioxidant"، "cardiovascular disease" و "atherosclerosis" و ترکیبات آنها بود.

۱- معیارهای ورود مقالات عبارت بودند از:

مطالعات اصیل پژوهشی یا مروری، مطالعات انسانی یا حیوانی، مطالعات آزمایشگاهی (in vitro) که اثر مستقیم ترکیبات انار بر بیان یا فعالیت PON1 را بررسی کرده‌اند، و مطالعاتی که ارتباط بین مصرف انار و بیماری‌های قلبی-عروقی را بررسی کرده‌اند.

۲- معیارهای خروج شامل موارد زیر بود:

مطالعات مربوط به سایر میوه‌ها یا آنتی‌اکسیدان‌ها، نامه به سردبیر، و گزارش‌های موردی که به دلیل سطح پایین شواهد از مطالعه خارج شدند.

یافته‌ها

انار در فرهنگ و ادبیات ایران و خاورمیانه جایگاه ویژه‌ای دارد. در روایات اسلامی، انار به عنوان میوه‌ای بهشتی و مبارک یاد شده است. در احادیث متعددی از پیامبر اسلام (ص) و ائمه اطهار (ع) درباره فواید و برکات انار سخن گفته شده است. در طب سنتی ایران و اسلام نیز انار جایگاه ویژه‌ای دارد و خواص درمانی متعددی برای آن ذکر شده است. در کتاب‌های طب سنتی مانند "قانون در طب" ابن سینا و "الحاوی" زکریای رازی، به تفصیل درباره فواید انار و کاربردهای درمانی آن صحبت شده است.

۱- انار در قرآن

در قرآن مجید نام میوه‌ی انار (رمان) سه بار آمده است. که آیات ۹۹ و ۱۴۱ سوره‌ی مبارکه انعام و آیه ۶۸ سوره‌ی مبارکه الرحمن اشاره به انار دارند. خداوند عز و جل در آیه ۹۹ سوره‌ی مبارکه انعام این چنین می‌فرماید: « وَ هُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرَجُ مِنْهُ حَبًّا مَاتْرَآكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَ جَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَ الزَّيْتُونِ وَ الرُّمَّانِ مُشْتَبِهًا وَ غَيْرَ مُتَشَابِهٍ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَ يَنْعِهِ إِن فِي ذَلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ » او کسی است که از آسمان، آبی نازل کرد و به وسیله آن گیاهان گوناگون رو بیاوردیم و از آن ساقه‌ها و شاخه‌های سبز خارج ساختیم و از آنها دانه‌های متراکم و از شکوفه نخل، شکوفه‌هایی با رشته‌های باریک بیرون فرستادیم و باغ‌هایی از انواع انگور و زیتون و انار، (گاه) شبیه به یکدیگر و (گاه) بی‌شباهت! هنگامی که میوه می‌دهد، به میوه آن و طرز رسیدنش بنگرید که در آن نشانه‌هایی (از عظمت خدا) برای افراد با ایمان است (۱۸).

با توجه به این آیه که برای زیتون و انار وصف متشابه و غیرمتشابه بیان نموده شباهت آنها از لحاظ ساختاری و تفاوت‌شان از نظر طعم و خاصیت بسیار متفاوت از یکدیگرند یکی دارای ماده‌ی چربی مؤثر و نیرومند و دیگری دارای ماده‌ی اسیدی و یا قندی است. اگر یک دانه انار را بشکافیم و یک دانه کوچک آن را به دست گرفته و در مقابل آفتاب یا چراغ قرار دهیم می‌بینیم که از قسمت‌های کوچک‌تری تشکیل شده که همانند بطری‌های بسیار کوچکی با محتوای مخصوص آب انار در کنار هم چیده شده‌اند. با این اوصاف پیچیدگی و شگفت‌انگیز بودن ساختمان آن برای ما آشکار می‌شود (۱۹).

همچنین در آیه ۱۴۱ همین سوره می‌فرماید: « وَ هُوَ الَّذِي أَنْشَأَ جَنَّاتٍ مَّعْرُوشَاتٍ وَ غَيْرَ مَعْرُوشَاتٍ وَ النَّخْلَ وَ الزَّرْعَ مُخْتَلِفًا أَكْلُهُ وَ الزَّيْتُونَ وَ الرُّمَّانَ مُتَشَابِهًا وَ غَيْرَ مُتَشَابِهٍ كُلُوا مِن ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَ آتُوا حَقَّهُ يَوْمَ حَصَادِهِ وَ لَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ » او است که باغ‌های معروش^۱ (باغ‌هایی که درختانش روی داربست‌ها قرار می‌گیرند) و باغ‌های غیر معروش^۲ (درختانی که نیاز به داربست ندارند) آفرید، و همچنین نخل و انواع زراعت را که از نظر میوه و طعم با هم متفاوتند و (نیز) درخت زیتون و انار را که از جهتی با هم شبیه و از جهتی تفاوت دارند (برگ و ساختمان ظاهریشان شبیه یکدیگر است. در حالی که طعم میوه آنها فوق‌العاده متفاوت) از میوه آن به هنگامی که به ثمر می‌نشیند بخورید و حق آن را به هنگام درو بپردازید، اسراف نکنید که خداوند مسرفین را دوست نمی‌دارد (۲۰). و در آیه ۶۸ سوره‌ی مبارکه الرحمن نیز به این میوه بهشتی اشاره می‌کند: «فِيهِمَا فَاكِهَةٌ وَ نَخْلٌ وَ رَمَانٌ» در آنها میوه‌های فراوان و درخت نخل و انار است (۲۱).

۱- درخت اهلی است که به وسیله دیوار و امثال آن در باغ‌ها محافظت می‌شود.

۲- درختان بیابانی، جنگلی و کوهستانی است.

۲- انار در روایات و کتب اسلامی

در احادیث فراوانی استفاده از انار به عنوان ماده درمانی در بسیاری از بیماری‌ها و تضمین سلامت مورد تأکید قرار گرفته است. طبیب بزرگ، ابوعلی سینا در کتاب «قانون» خود نوشته است انار از میوه‌هایی است که تمام قسمت‌های آن خواص دارویی دارد. گل آن خونریزی را بند آورده و لته‌ها را تقویت می‌کند. پوست درخت انار را برای معالجه التهاب کبد، سرفه و زخم به کار می‌برده است (۱۴). انار ترش صفرا را بر می‌کند و جریان زائده‌ها را به درون راه نمی‌دهد، و به ویژه شربت‌ش در این باره بسیار مفید است (۲۲).

امام صادق علیه السلام می‌فرماید: انار را با پیه آن (پوست زرد و ضخیمی که دانه‌های انار روی آن قرار دارد) بخورید؛ چرا که معده را می‌پالاید و ذهن را افزون می‌کند (۲۳). همچنین در حدیث دیگری می‌فرماید: انار را با پیه آن بخورید؛ زیرا آن پوست زرد معده را دباغی می‌کند. هر دانه‌ای از انار که در معده قرار می‌گیرد، دل را زنده و جان را نورانی و وسوسه‌های شیطانی را تا چهل شب بی‌اثر می‌کند. همچنین، در کتاب کافی اثر کلینی، از حضرت صادق علیه السلام نقل شده که فرمودند: فواکه یکصد و بیست رنگ باشد، سید آنها انار است (۲۴).

امام علی علیه‌السلام فرموده‌اند: «أَطْعَمُوا صِبْيَانَكُمْ الرَّمَانَ فَإِنَّهُ أَسْرَعُ لِلْسَّيْتِهِمْ» به کودکان‌تان انار بخورانید؛ چون که قدرت تکلم آنها را سرعت می‌بخشد (۲۵). همچنین در حدیث دیگری می‌فرماید: انار را با پیه آن بخورید که معده را دباغی می‌کند (۲۶).

از پیامبر اکرم (ص) نقل شده است که: بر شما باد خوردن انار شیرین. چرا که دانه‌ای از آن نیست که به معده برود جز اینکه درد و بیماری را نابود کند (۲۴). اشاره مکرر به انار در قرآن و احادیث، اهمیت این میوه را در فرهنگ و طب اسلامی نشان می‌دهد. این تأکید انگیزه‌ای برای پژوهشگران است تا مکانیسم‌های بیوشیمیایی اثرات مفید انار را بررسی کنند. در این راستا، مطالعه حاضر به بررسی یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مولکولی یعنی تأثیر انار بر فعالیت آنزیم PON1 پرداخته است که می‌تواند توجیه علمی برای برخی از فواید ذکر شده در متون اسلامی باشد.

۳- اهمیت و نقش آنزیم پاراکسوناز-۱ (PON1)

در سال ۱۹۴۶، Abraham Mazur برای اولین بار گزارشی از حضور یک آنزیم در بافت‌های حیوانی که توانایی هیدرولیز ارگانوفسفره‌ها را داشت ارائه نمود. که نهایتاً منجر به شناسایی آنزیم پاراکسوناز-۱ سرم انسانی (PON1) در اوایل دهه ۱۹۵۰ شد (۲۷). آنزیم PON1 انسانی یک گلیکوپروتئین متشکل از ۲۵۴ اسید آمینه با وزن مولکولی ۴۳ KDa می‌باشد. فقط یک گروه سولفیدریل آزاد در موقعیت ۲۸۴ دارد، که برای فعالیت آنزیم و توانایی PON1 در محافظت از اکسیداسیون LDL ضروری می‌باشد (۲۸). PON1 نام خود را از توانایی‌اش در هیدرولیز پاراکسون، که متابولیت فعال در حشره‌کش‌های ارگانو فسفره پاراتیون می‌باشد، گرفته است. علاوه بر فعالیت استرازی، PON1 همچنین به عنوان یک لاکتوزاز عمل می‌کند، و توانایی هیدرولیز لاکتوزهای مختلفی، مانند لاکتوز متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، یا تیولاکتوز هموسیستئین و N-آسیل-هومو سرین لاکتوز که یک سیگنال حساسی برای برخی باکتری‌های بیماری‌زا می‌باشد، را داراست (۲۹ و ۳۰). همچنین PON1 سرم انسانی یک استراز وابسته به کلسیم می‌باشد (۱۲). سکنه مغزی (stroke) یک بیماری غیر مسری است که در بسیاری از جوامع اقتصادی-اجتماعی و نیز طی اثرات عاطفی رخ می‌دهد. عوامل خطر گوناگونی مانند دیابت، افزایش چربی خون، فشار خون بالا و عوامل ارثی در بیماری‌زایی سکنه نقش ایفا می‌کنند. یکی از ژن‌های کمک‌کننده در پیشرفت سکنه، آنزیم پاراکسوناز-۱ می‌باشد (۳۲ و ۳۳). آنزیمی است که در کبد ساخته شده و روی لیپوپروتئین با وزن مولکولی بالا (HDL) قرار می‌گیرد (۳۴ و ۳۵). فعالیت و ثبات آنزیم متصل شده به ذره HDL متکی به ترکیب اجزای آن، و به طور ویژه‌تر به حضور apoAI دارد؛ که apoAI فعالیت PON1 را افزایش می‌دهد (۲۸). لیپوپروتئین HDL در بیماری‌های قلبی-عروقی نقش مهمی ایفا می‌کند، غلظت پایین آن در سرم یکی از مهمترین ریسک فاکتورها برای این بیماری‌ها به حساب می‌آید (۳۰). یکی از نقش‌های HDL، در انتقال معکوس کلسترول از بافت‌های محیطی به کبد دخالت دارد. اما نقش دیگری که HDL دارد، می‌تواند لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم^۳ (LDL) را در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت کند و از اکسید شدن آن جلوگیری کند. اعتقاد بر این است که LDL اکسیدشده یک جزء کلیدی در توسعه ضایعات آترواسکلروتیک می‌باشد. خواص ضدآتروژنیک PON1 شامل تجزیه لیپیدهای اکسیدشده در لیپوپروتئین‌ها و ماکروفاژهای اکسیدشده، کاهش بیوسنتز کلسترول ماکروفاژی، و تحریک انتشار HDL-C از ماکروفاژها^۴ می‌باشد (۳۶). در این میان آنزیم‌های HDL^۵ نقش مهمی را ایفا می‌کنند، که به احتمال زیاد PON1 نقش اصلی را در این زمینه ایفا می‌کند (۲۷). در بسیاری از مطالعات انجام گرفته پیرامون فعالیت PON1 و بیماری عروق کرونر (CAD) حاکی از این واقعیت است که

۳- لیپوپروتئین LDL کلسترول را روی دیواره رگ‌ها نشاند و موجب شکل‌گیری پلاک‌های کلسترول رو دیواره رگ می‌شود که جریان خون عبوری از رگ را تنگ کرده و باعث تصلب شریان (آترواسکلروز) می‌شود به همین دلیل با نام چربی بد هم شناخته می‌شود.

۴- ماکروفاژها (Macrophage) یاخته‌هایی هستند که دارای قدرت بیگانه خواری بوده و به طور غیرمستقیم در دفاع از بدن دخیل هستند.

۵- لیپوپروتئین HDL کلسترول را از دیواره شریان کنده و به کبد منتقل می‌کند. بنابراین موجب کاهش کلسترول شده به همین دلیل با نام چربی خوب هم نامیده می‌شود.

فعالیت آنزیم در این بیماران به طور قابل توجهی کاهش یافته است (۳۷ و ۳۸). فعالیت آنزیم PON1 تحت تأثیر هم ژنتیک و هم محیط بوده و در میان افراد مختلف متفاوت می‌باشد. اخیراً، مطالعات روی PON1 نشان‌دهنده‌ی این است که PON1 نقش حفاظتی در برابر توسعه دیابت دارد، در ثانی دارای خواص منحصر به فرد آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشد (۳۹). غلظت بالای گلوکز در سرم افراد دیابتی می‌تواند عاملی برای تفکیک PON1 از HDL به حساب آید، اما مکانیسم این تفکیک به طور کامل مشخص نیست. شاید به این دلیل که دیابت همراه با افزایش استرس اکسیداتیو می‌باشد (۳۶). علاوه بر این، در بسیاری از مطالعات انجام گرفته PON1 در بیماری‌های دیگری از جمله هیپرکلسترولمی خانوادگی، نارسایی مزمن کلیه، چاقی، سندرم متابولیک و عفونت کاهش معنی‌داری داشته است (۳۷ و ۴۰). فعالیت PON1 به طور کامل وابسته به غلظت Ca^{2+} (یون کلسیم) و EDTA که به طور برگشت ناپذیر مانع فعالیت آنزیم می‌شوند. فنوباریتال‌ها، فعالیت PON1 کبدی را تا حدودی افزایش می‌دهند. همچنین تغذیه با چربی‌های غیراشباع ترانس فعالیت PON1 را کاهش می‌دهند (۲۷).

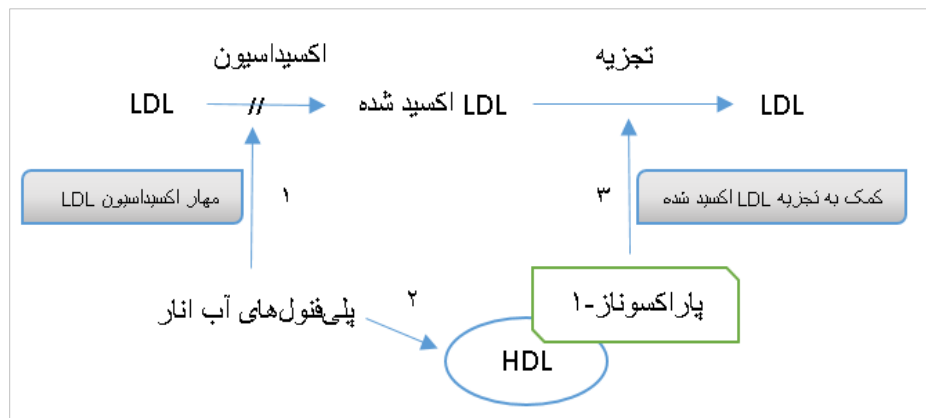
۴- انار و آنزیم پاراکسوناز-۱

از آنجایی که شیوع بیماری‌های عروق کرونر از جمله تصلب شریان و نیز مرگ و میر ناشی از آنها در جهان رو به افزایش است، لذا یافتن ترکیباتی که بتواند فعالیت آنزیم پاراکسوناز را افزایش دهند در پیشگیری از تصلب شریان تأثیر بسزایی خواهند داشت. به نظر می‌آید با مصرف روزانه ویتامین‌های C و E و نیز فلاونوئیدها که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی هستند نقش مؤثری در فعالیت این آنزیم داشته باشند (جدول ۱) (۴۱ و ۴۲).

جدول ۱. آنتی‌اکسیدان‌های غذایی افزایش‌دهنده فعالیت/ بیان PON1 در انسان (۲۹)

افزایش PON1 (به درصد)	آنتی‌اکسیدان
۷-۸۰٪	ویتامین C و E
۳۰-۲۰۰٪	کوئرستین
۲۰-۸۰٪	آب انار
۱۷-۴۰٪	چای سبز
٪۲۵	زغال اخته
۲۱-۸۷٪	عصاره دانه انگور

مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که مصرف آب انار با کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط دارد که احتمالاً به دلیل محتوای بالای پلی‌فنول و خواص آنتی‌اکسیدانی آن است (۴۳). آب انار به خاطر دارا بودن ترکیبات پلی‌فنولی (مثل الاجیک اسید و تانن‌هایی مانند پونیکالاجین) یک آنتی‌اکسیدان قوی به‌شمار می‌آید (شکل ۲) (۸).



شکل ۲. خواص آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول‌های آب انار

پلی‌فنول‌های آب انار یون مس القاء‌کننده اکسیداسیون LDL را مهار می‌کنند و بنابراین باعث کاهش محتوی LDL اکسیدشده می‌شوند.

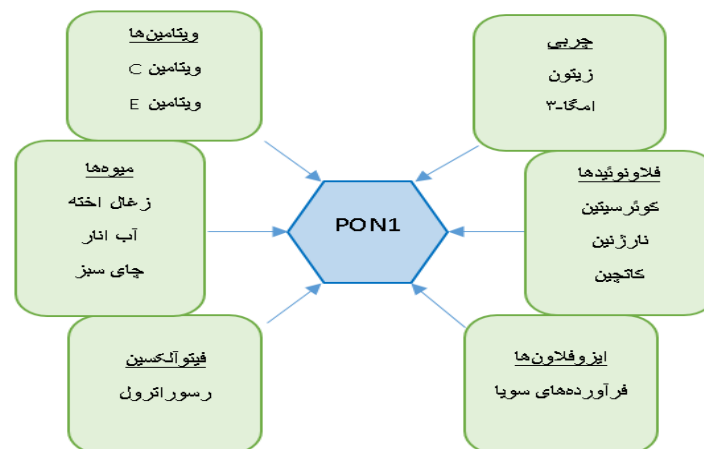
۱- پلی‌فنول‌های آب انار همچنین فعالیت پاراکسوناز-۱ مرتبط با HDL سرمی را افزایش می‌دهد.

۲- PON1 به نوبه خود می‌تواند پراکسیدهای لیپیدی را در LDL اکسیدشده هیدرولیز کند و آنها را به ذرات با خاصیت آتروژنیک کمتر تبدیل کند.

۳- یا منجر به احیاء بیشتر محتوای LDL اکسیدشده می‌شود (۴۴ و ۴۵).

۵- مکانیسم‌های مولکولی اثر انار بر آنزیم PON1

پلی‌فنول‌ها یکی از بزرگترین دسته‌های تشکیل‌دهنده ترکیبات فیتوشیمیایی هستند، که به طور گسترده در میان قلمرو گیاهی توزیع یافته‌اند و یک بخش جدایی‌ناپذیر رژیم غذایی انسان را شامل می‌شوند (۴۶). پلی‌فنول‌های انار به واسطه تحریک بیان ژن PON1 در سلول‌های کبدی از طریق آبشار پیام‌رسانی cAMP-PKA عمل می‌کنند (۴۷). فلاونوئیدها یک خانواده‌ی بزرگی از پلی‌فنول‌ها هستند، که به طور وسیعی در میوه‌ها و سبزیجات یافت می‌شوند و بخشی از رژیم غذایی انسان را شامل می‌شوند. مطالعات متعددی نشان‌دهنده‌ی این مطلب است که افزایش مصرف غذاهای غنی از فلاونوئیدها منجر به کاهش خطر پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی، سکته، بعضی از انواع سرطان‌ها و بیماری‌های مزمن دیگر می‌شود (۴۸). همچنین افزایش استرس اکسیداتیو منجر به این بیماری‌ها می‌شود. فلاونوئیدهای رژیم غذایی عملکردشان را توسط مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی و توانایی‌شان در پاک کردن رادیکال‌های آزاد از جمله رادیکال‌های هیدروکسیل، پرواکسیل و سوپر اکسید اعمال می‌کنند (۳۴). ارتباط بین آنزیم پاراکسوناز و فلاونوئیدهای مختلف در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است (۳۴ و ۴۹). در یک مطالعه‌ای که توسط Jasmin Khateeb و همکاران انجام گرفت نشان داد که پلی‌فنول‌های انار به واسطه تنظیم افزایشی PON1 منجر به افزایش ترشح PON1 فعال بیولوژیکی از سلول‌های کبدی شده، و نشان دهنده مهار اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها به وسیله ترشح PON1 هستند. مسدود کردن فعالیت کاتالیزوری PON1 به وسیله حرارت یا مهارکننده اختصاصی، منجر به کاهش قدرت محافظتی آن از لیپوپروتئین‌ها از اکسیداسیون می‌شود (۴۲ و ۵۰). همچنین کوئرستین یک فلاونوئیدی است که در همه میوه‌ها و سبزیجات وجود دارد. تجویز رژیم غذایی کوئرستین به موش صحرایی به طور چشمگیری باعث تنظیم افزایشی بیان PON1 کبدی در سطح مولکولی شد. پلی‌فنول‌های دیگر رژیم غذایی مانند نارژنین، کاتچین (Catechin) بیان ژن PON1 را به وسیله مکانیسم وابسته به گیرنده آریل-هیدروکربن (AhR) افزایش می‌دهند (۴۶). یافته‌های جدید نشان‌دهنده‌ی این است که مصرف آب انار توسط بیماران دیابتی استرس اکسیداتیو را کاهش داده و در سرم این بیماران به پایداری PON1 کمک می‌کند، افزایش PON1 با HDL ارتباط داشته و فعالیت کاتالیزوری آنزیم را تحریک می‌کند (۵۱ و ۵۲). همچنین مصرف آب انار در بیماران دیابتی نوع ۲ غلظت LDL-C و کلسترول را کاهش می‌دهد (۳۹). تجویز آب انار به موش‌های صحرایی با نقص apo E موجب افزایش ۴۳٪ فعالیت آنزیم پاراکسوناز گردیده است. در مطالعه‌ای که توسط Bianca Fuhrman و همکاران انجام گرفت نشان دادند که تحت شرایط استرس اکسیداتیو اتصال پاراکسوناز-۱ نوترکیب (rePON1) تولید شده توسط مواد فلوروسنت به HDL به طور قابل توجهی کاهش یافت. آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E و بیشتر از آن، پلی‌فنول‌های آب انار ظرفیت اتصال rePON1 به HDL را در شرایط آزمایشگاهی در بیماران دیابتی پس از مصرف آب انار افزایش داد. این اثرات توانست منجر به کاهش استرس اکسیداتیو به واسطه اثرات مستقیم پلی‌فنول‌های آب انار روی HDL-PON1 شود. استرس اکسیداتیو باعث القاء تغییراتی مانند شکل‌گیری آلدئیدها روی HDL می‌شود، که نتیجه آن اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع می‌باشد. اکسیداسیون آمینو اسیدهایی مانند متیونین و تربیتوفان نقش مهمی در کونفورماسیون و عملکرد آپو لیپوپروتئین AI و در نتیجه اتصال rePON1 به HDL ایفا می‌کنند. پلی‌فنول‌ها اکسیداسیون LDL/HDL را به وسیله مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند مهار کنند. آنها می‌توانند اتم هیدروژن را به آنها داده و در نتیجه تولید رادیکال آزاد را کاهش دهند. یا آنها ممکن است یون‌های فلزی مانند مس یا آهن که یک عامل دیگری در اکسیداسیون HDL هستند را شلاته کنند (۳۶). فاکتورهای تغذیه‌ای مؤثر در بیان PON1 در شرایط *In vitro* و *In vivo* در شکل ۳ خلاصه شده‌اند (۵۴).



شکل ۳. فاکتورهای تغذیه‌ای مؤثر در بیان PON1

۶- محدودیت‌ها و پیشنهادات

این مطالعه با محدودیت‌هایی همراه بوده است. از جمله محدودیت‌های مطالعه می‌توان به کمبود کارآزمایی‌های بالینی با طراحی مناسب، عدم بررسی ارتباط دوز-پاسخ در مصرف انار، و کمبود مطالعات مقایسه‌ای بین انار و سایر میوه‌های غنی از آنتی‌اکسیدان اشاره کرد. برای مطالعات آینده، پیشنهاد می‌شود تأثیر مصرف طولانی مدت انار بر شاخص‌های قلبی-عروقی، مکانیسم‌های دقیق مولکولی اثر ترکیبات انار بر بیان ژن PON1، و همچنین مطالعات فارماکوکینتیک ترکیبات فعال انار مورد بررسی قرار گیرد.

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس شواهد علمی موجود، انار دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی است که از طریق افزایش فعالیت آنزیم PON1 می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی نقش مهمی ایفا کند. این یافته‌ها با توصیه‌های قرآن و روایات اسلامی درباره مصرف انار همخوانی دارد، زیرا در متون اسلامی، انار به عنوان میوه‌ای مفید برای سلامتی معرفی شده است. البته این همخوانی بیشتر جنبه توصیفی دارد و برای تأیید ارتباط مستقیم بین توصیه‌های قرآنی و مکانیسم‌های بیوشیمیایی خاص، نیاز به مطالعات بیشتری است. با توجه به مطالعات درمانی که در رابطه با انار انجام گرفته ترکیبات فعال زیستی انار می‌توانند جذب شده و بعد از انجام فعالیت بیولوژیکی خود دفع شوند. با این حال، این میوه حاوی صدها ترکیب مختلف زیستی بوده، بنابراین نیاز به فهم بهتر ترکیبات مفید آن می‌باشد. بسیاری از اثرات مفید انار به طور گسترده مرتبط با حضور الاجیک اسید و الاجی تانین‌ها، و به طور ویژه‌تر پونیکالاجین و گالاجیک اسید می‌باشد. پلی‌فنول‌های انار عمل محافظتی خود را در زمینه پراکسیداسیون لیپیدی در سرم به وسیله تعامل مستقیم پلی‌فنول‌های انار با LDL، یا تعامل غیر مستقیم به وسیله افزایش ثبات PON1 سرمی (مرتبط با HDL) اعمال می‌کنند، که نتیجه آن هیدرولیز پراکسیدهای لیپیدی می‌باشد. در ضمن مصرف آب انار استرس اکسیداتیو را در ضایعه تصلب شریان و همچنین مقدار جذب LDL اکسید شده را کاهش می‌دهد. همچنین می‌تواند میزان نکروز بافتی و گونه‌های واکنشگر اکسیژن را کاهش دهد. با این حال برای پی بردن به اثرات درمانی مفید این میوه نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی: در پژوهش حاضر جنبه‌های اخلاقی مطالعه کتابخانه‌ای شامل اصالت متون، صداقت و امانتداری رعایت شده است.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌نمایند که تضاد منافی در این پژوهش وجود ندارد.

References

1. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007; 109(2): 177-206.
2. Viladomiu M, Hontecillas R, Lu P, Bassaganya-Riera J. Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 2013: 789764.
3. Mousavinejad G, Emam-Djomeh Z, Rezaei K, Hadad Khodaparast MH. Identification and quantification of phenolic compounds and their effects on antioxidant activity in pomegranate juices of eight Iranian cultivars. *Food Chemistry*. 2009; 115(4): 1274-8.
4. Bayati R, Asadi-Gharneh HA. Study of Biochemical Compounds from Extract of Peel, Seed and Fruit Juice of some Pomegranate Cultivars (*Punica granatum* L.). *Journal of Medicinal Plants and By-Product*. 2019; 8(2): 133-41.
5. Akpinar-Bayazit A, Ozcan T, Yilmaz-Ersan L. The therapeutic potential of pomegranate and its products for prevention of cancer. W: AG Georgakilas (red.), *Cancer prevention—from mechanisms to translational benefits*. 2012; 20: 331-73.
6. Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006; 54(3): 980-5.
7. Behzadi Shahr-Babaki H. Dispersion and variation of pomegranate in Iran. *Publication of Agricultural Education*. 1998; 25-6.
8. Tzulker R, Glazer I, Bar-Ilan I, Holland D, Aviram M, Amir R. Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007; 55(23): 9559-70.
9. Hassani Moghadam E, Shaaban M, Sepahvand A. Medicinal Properties of Pomegranate. *Herbal Medicines Journal (Herb Med J)*. 2019; 4(3): 127-39.
10. Abbasi H, Rezaei K, Emamdjomeh Z, Ebrahimzadeh Mousavi SM. Effect of various extraction conditions on the phenolic contents of pomegranate seed oil. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2008; 110(5): 435-40.
11. Jurenka J. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Alternative Medicine Review*. 2008; 13(2): 128-44.
12. Betanzos-Cabrera G, Guerrero-Solano J, Martínez-Pérez M, Calderón-Ramos Z, Belefant-Miller H, Cancino-Diaz J. Pomegranate juice increases levels of paraoxonase1 (PON1) expression and enzymatic activity in streptozotocin-induced diabetic mice fed with a high-fat diet. *Food Research International*. 2021; 44(5): 1381-5.
13. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000; 48(10): 4581-9.
14. Nojavan F, Danesh A. The Review of attributes of pomegranate in view of Iranian traditional medicine and Modern medicine. *Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine*. 2017; 8(1): 35-45. [In Persian]

15. Mori-Okamoto J, Otawara-Hamamoto Y, Yamato H, Yoshimura H. Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 92(1): 93-101.
16. Sadeghi N, Jannat B, Oveisi M, Hajimahmoodi M, Photovat M. Antioxidant activity of Iranian pomegranate (*Punica granatum L.*) seed extracts. *Journal of Agricultural Science and Technology*. 2010; 11: 633-8.
17. Hajimahmoodi M, Moghaddam G, Ranjbar AM, Khazani H, Sadeghi N, Oveisi MR, et al. Total Phenolic, Flavonoids, Tannin Content and Antioxidant Power of Some Iranian Pomegranate Flower Cultivars (*Punica granatum L.*). *American Journal of Plant Sciences*. 2013; 4: 1815-20.
18. Holy Quran; Surah Al-An'am, Verse 99.
19. Makarem Shirazi N. *Tafsir Nemooneh*. Tehran: Dar Al-Kotob Al-Eslamiyeh. 1992; Vol 3: 370-1.
20. Holy Quran; Surah Al-An'am, Verse 141.
21. Holy Quran; Surah Ar-Rahman, Verse 68.
22. Ibn Sina. *The Canon of Medicine*. Translated by: Masoudi AR. Kashan. Morsal Publication. 2007.
23. Khalili MA. *Teb Al-Sadiq*. Translated by: Sadegi Tehrani A. 2013.
24. Shubbar SA. *Darman giahi dar kallam masumin*. Translated by: Alimirzaee M. Tehran: Niayesh press. 2004; p. 201.
25. Allameh Majlesi. *Bihar al-Anwar*. Dar al-Kitab al-Islami Pub. 1983.
26. He YH, Chen C, Shi Z. The biological roles and clinical implications of microRNAs in clear cell renal cell carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*. 2018; 233(6): 4458-65.
27. Gupta N, Gill KD, Singh S. Paraoxonase 1 (PON1) activity, polymorphisms and coronary artery disease. *Coronary Artery-New Insights and Novel Approaches*. 2012; 4: 115-33.
28. Otocka-Kmiciek A, Orłowska-Majdak M. The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2009; 63: 668-77.
29. Costa LG, Giordano G, Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochemical Pharmacology*. 2011; 81(3): 337-44.
30. Mahrooz A, Nouri M, Rashidi M-R, Aslanabadi N, Qujeq D. Determination of serum paraoxonase phenotype distribution by double-substrate method in patients with coronary artery disease. *Koomesh*. 2011; 12(3): 259-65.
31. Mahrooz A, Alizadeh A, Gohari G. The salt stimulation property of serum paraoxonase (PON1) could be a valuable factor in evaluating the enzyme status in ischemic stroke: The role of activity-determined PON1 192Q/R phenotypes. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014; 338(1-2): 197-202.
32. Banerjee I. Relationship between Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and susceptibility of stroke: a meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2010; 25(7): 449-58.
33. Liu H, Xia P, Liu M, Ji XM, Sun HB, Tao L, et al. PON gene polymorphisms and ischaemic stroke: a systematic review and meta analysis. *International Journal of Stroke*. 2013; 8(2): 111-23.
34. Mahrooz A, Rashidi MR, Nouri M. Naringenin is an inhibitor of human serum paraoxonase (PON1): an in vitro study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2011; 25(6): 395-401.

35. Estrada-Luna D, Martínez-Hinojosa E, Cancino-Diaz JC, Belefant-Miller H, López-Rodríguez G, Betanzos-Cabrera G. Daily supplementation with fresh pomegranate juice increases paraoxonase 1 expression and activity in mice fed a high-fat diet. *European Journal of Nutrition*. 2018; 57(1): 383-9.
36. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxonase-1 binding to high-density lipoprotein: studies in vitro and in diabetic patients. *Nutrition*. 2010; 26(4): 359-66.
37. Mahrooz A, Rashidi MR, Aslanabadi N, Qujeq D, Nouri M. Association Between Paraoxonase-1 Activity and the Extent of Coronary Stenosis. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2009; 1(2): 1-8.
38. Mahrooz A, Nouri M, Rashidi M, Aslanabadi N, Qujeq D, Azari A. Paraoxonase and Arylesterase activities of human serum paraoxonase in coronary artery disease. *Koomesh*. 2008; 10(1): 1-6. Available at: <https://brieflands.com/articles/koomesh-152212.pdf> [In Persian]
39. Parsaeyan N, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. Effect of pomegranate juice on paraoxonase enzyme activity in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2012; 11: 11.
40. Ikeda Y, Inoue M, Suehiro T, Arie K, Kumon Y, Hashimoto K. Low human paraoxonase predicts cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2009; 46(3): 239-42.
41. Hamidia Z, Nayeri H, Naderi G, Boshtam M, Shokoohi Nahrkhalaji A. The effect of some flavonoids on paraoxonase-1 activity in vivo. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2014; 16(4): p.71.
42. Khateeb J, Gantman A, Kreitenberg AJ, Aviram M, Fuhrman B. Paraoxonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR- γ pathway. *Atherosclerosis*. 2010; 208(1): 119-25.
43. Aviram M, Rosenblat M. Pomegranate for your cardiovascular health. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2013; 4(2): e0013.
44. Heber D, Schulman RN, Seeram NP. Pomegranates: ancient roots to modern medicine. 1st ed. United States: Florida, CRC press; 2006.
45. Rom O, Volkova N, Jeries H, Grajeda-Iglesias C, Aviram M. Exogenous (Pomegranate Juice) or Endogenous (Paraoxonase1) Antioxidants Decrease Triacylglycerol Accumulation in Mouse Cardiovascular Disease-Related Tissues. *Lipids*. 2018; 53(11-12): 1031-41.
46. Fuhrman B. Regulation of hepatic paraoxonase-1 expression. *Journal of Lipids*. 2012; 2012(1): 684010.
47. Gugliucci A. Beyond the antioxidant properties: pomegranate juice polyphenols increase hepatocyte paraoxonase 1 secretion. *Atherosclerosis*. 2010; 208(1): 28-9.
48. Nemati S, Tadibi V, Hoseini R. Pomegranate juice intake enhances the effects of aerobic training on insulin resistance and liver enzymes in type 2 diabetic men: a single-blind controlled trial. *BMC Nutrition*. 2022; 8(1): 48.
49. Gouédard C, Barouki R, Morel Y. Dietary polyphenols increase paraoxonase 1 gene expression by an aryl hydrocarbon receptor-dependent mechanism. *Molecular and cellular biology*. 2004; 24(12): 5209-22.
50. Olvera-Sandoval C, Fabela-Illescas HE, Fernández-Martínez E, Ortiz-Rodríguez MA, Cariño-Cortés R, Ariza-Ortega JA, et al. Potential Mechanisms of the Improvement of Glucose Homeostasis in Type 2 Diabetes by Pomegranate Juice. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022; 11(3): 553.
51. Rock W, Rosenblat M, Miller-Lotan R, Levy AP, Elias M, Aviram M. Consumption of wonderful variety pomegranate juice and extract by diabetic patients increases paraoxonase 1 association with high-

density lipoprotein and stimulates its catalytic activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008; 56(18): 8704-13.

52. Akaberi M, Boghrati Z, Sahebkar A, Emami SA. In: Sahebkar A, Sathyapalan T (eds). *Natural Products and Human Diseases*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021; 1328: 421-40.

53. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation :studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71(5): 1062-76.

54. Aydin S, Sahin İ, Aydin S, Aksoy A, Citil C. The past and present of paraoxonase enzyme: its role in the cardiovascular system and some diseases. *Journal of Medical Biochemistry*. 2012; 31(3): 161-73.