

## بررسی اثرات فلاونوئید کوئرستین بر بیماری کبد چرب غیر الکلی

سید محمد هادی امامت<sup>۱</sup>، پروین میرمیران<sup>۲</sup>، آرزیتا حکمت دوست<sup>۲\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- دانشیار، گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

یافته / دوره هجدهم / شماره ۱ / بهار ۹۵ / مسلسل ۶۷

### چکیده

دریافت مقاله: ۹۴/۱۱/۳ پذیرش مقاله: ۹۵/۱/۱۵

\* مقدمه: شیوع بیماری کبد چرب غیر الکلی به‌طور جهانی افزایش یافته و در جمعیت عمومی جهان ۲۴-۱۰٪ می‌باشد. مقاومت به انسولین و تجمع چربی در سلول‌های کبدی در پاتوژنز این بیماری نقش مؤثری دارند. اخیراً استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در پیشگیری و درمان بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است. کوئرستین، آنتی‌اکسیدانی از گروه فلاونوئیدهاست. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی اثر کوئرستین بر بیماری کبد چرب غیر الکلی انجام گرفته است.

\* مواد و روش‌ها: با استفاده از کلیدواژه‌های NAFLD، quercetin antioxidant، liver activity، insulin resistance، inflammation و lipid جستجو در پایگاه‌های اینترنتی PubMed، Scopus، Sciencedirect و google scholar صورت گرفت. در نهایت از بین مقالات جستجو شده، ۲۰ مقاله کامل و ۱۲ چکیده که مطابقت موضوعی با هدف مطالعه حاضر داشتند، بررسی شد.

\* یافته‌ها: کوئرستین علاوه بر خواص ذاتی آنتی‌اکسیدانی، ویژگی‌هایی در زمینه کاهش معنی‌دار التهاب، کاهش سطح چربی‌های سرمی و تجمع چربی کبدی، کاهش مقاومت به انسولین از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌هاگزو کیناز، افزایش محتوای گلیکوژن عضلاتی و کبدی، افزایش فسفریلاسیون و فعال‌سازی گیرنده‌های انسولینی، ارتقای کارکرد کبدی و کاهش آنزیم‌های ترانس آمیناز کبدی سرم و جلوگیری از تولید فاکتورهای فیبروز کبد را نیز دارا می‌باشد.

\* بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، هیپولیپیدمیک، افزایش حساسیت به انسولین و ضد فیبروزی کوئرستین در مطالعات سلولی و حیوانی، استفاده از آن ممکن است سبب پیشگیری و بهبود کبد چرب غیر الکلی در انسان نیز بشود.

\* واژه‌های کلیدی: کوئرستین، کبد چرب غیر الکلی، آنتی‌اکسیدانی، مقاومت به انسولین، التهاب.

\*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی.

پست الکترونیک: a\_hekmat2000@yahoo.com

## مقدمه

کبد چرب غیر الکلی ( Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) شامل طیفی از بیماری‌های کبدی است که از استئاتوز تا استئوهپاتیت (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) را شامل شده و با چاقی و سندرم متابولیک مرتبط می‌باشد. جامع‌ترین فرضیه در مورد پاتوژنز آن، فرضیه ضربات چندگانه (Multiple hit) می‌باشد. این فرضیه بیان می‌کند که اولین ضربه را در ایجاد NAFLD، مقاومت به انسولین وارد می‌نماید. همزمان با مقاومت انسولین، اسیدهای چرب آزاد سرمی و انتقال آن به هپاتوسیت‌ها افزایش می‌یابد، لیپوژنز کبدی از بتا اکسیداسیون و خروج لیپوپروتئین‌های خیلی کم چگال از کبد پیشی گرفته و سبب بروز استئاتوز می‌شود (۱). شیوع NAFLD در جمعیت عمومی جهان ۲۴-۱۰٪ می‌باشد و این آمار در افراد چاق و مبتلا به دیابت به ۷۵٪ افزایش می‌یابد (۲). این در حالی است که فاکتورهای خطر مانند چاقی، پرفشاری خون، اختلالات لیپیدی و سندرم مقاومت به انسولین طی دو دهه اخیر در کشورهای در حال توسعه افزایش یافته است (۳)؛ بنابراین NAFLD شیوع بالایی داشته و از این رو که می‌تواند به NASH، سیروز، نارسایی کبدی و حتی کارسینوما هپاتوسلولار پیشرفت کند، باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد (۴،۵). درمان NAFLD بیشتر عناصر سندرم متابولیک را شامل چاقی، دیابت، پرفشاری خون و اختلالات لیپیدی هدف قرار می‌دهد. رویکردهای دیگر در این زمینه بر مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز، رشد بیش از حد باکتریایی و مسیر سنتز آنژیوتانسین تمرکز دارد (۱). تاکنون داروی خاصی برای این بیماری پیشنهاد نشده است (۱). اهمیت مطالعه حاضر در آن است که بیماری کبد چرب غیر الکلی می‌تواند به نارسایی کبدی پیشرفت کرده سلامت فرد را به خطر اندازد و در این زمینه تاکنون روش درمانی کاملاً تأیید شده‌ای یافت نشده است،

بنابراین بررسی روش‌های جدیدی همچون استفاده از آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند کوئرستین در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. اخیراً استفاده از مواد غذایی دارای اجزای زیست فعال برای جلوگیری از بیماری‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته است که یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مورد مطالعه در زمینه بیماری کبد چرب غیر الکلی فلاونوئید کوئرستین می‌باشد (۴). همچنین در مطالعات اخیر اثر مصرف مکمل سین بیوتیک بر کاهش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی سرم، مارکرهای التهابی و میزان فیبروز کبدی در مقایسه با گروه پلاسبو به اثبات رسیده است (۵،۶). محصولات حاصل از پراکسیداسیون لیپیدی و سایتوکاین‌های التهابی سبب بروز آسیب‌های التهابی و فیبروز در NASH می‌شود (۴). التهاب، متغیر کلیدی در ایجاد استئاتوز است (۴). دو فرآیند به هم پیوسته که می‌تواند سبب ارتقای فیبروز کبدی شود، استرس اکسیداتیو و رهایش سایتوکاین‌های التهابی است (۴). یافته‌های مطالعه‌ای، از مداخلات تغذیه‌ای جهت کاهش وزن به عنوان اولین گام در مدیریت بیماران مبتلا به NAFLD حمایت می‌کند (۸). مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی اثر فلاونوئید کوئرستین به عنوان بخشی از مداخلات تغذیه‌ای، بر بیماری کبد چرب غیر الکلی انجام گرفته است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری با استفاده از کلید واژه‌های insulin, quercetin, antioxidant, NAFLD, inflammation, lipid, liver activity, resistance جستجو در پایگاه‌های اینترنتی Pubmed, Scopus, و google scholar صورت گرفت. محدودیت زمانی صورت گرفته به گونه‌ای بود که مقالات چاپ شده از سال ۲۰۰۴ تا سال ۲۰۱۳ در این زمینه اخذ شد. در نهایت از بین مقالات جستجو شده، تنها ۲۰ مقاله کامل و ۱۲ چکیده مطابق با هدف مطالعه حاضر بوده و بررسی شد. تمامی مقالات مورد استفاده مطالعات

مداخله‌ای حیوانی و آزمایشگاهی و بعضاً مروری بودند. تعقیب منابع مورد اشاره در برخی از مقالات یافت شده منجر به افزوده شدن منابع گردید.

### کوئرستین

ساختار و بیوتنز: پلی فنول‌ها از متابولیت‌های ثانویه گیاهی و محافظت کننده از گیاه در برابر پرتو ماوراء بنفش، اکسیدان‌ها و پاتوژن‌ها هستند. فلاونوئیدها فراوان‌ترین پلی فنول رژیم غذایی انسان می‌باشند. فلاونوئیدها شامل آنتوسیانین‌ها، فلاونول‌ها، فلاوانول‌ها، فلاونون‌ها، فلاوون‌ها و ایزوفلاوون‌ها می‌باشد که کوئرستین با ساختار ۳ و ۵ و ۷ و ۳-۴- پنتاهیدروکسی فلاوون یکی از مهم‌ترین آن‌ها در گروه فلاونوئیدهاست (۹-۱۱، ۴).

منابع غذایی: منابع غذایی غنی از کوئرستین، میوه و سبزی (مخصوصاً پیاز قرمز، سیب، توت و مرکبات)، چای، مغزها و دانه‌ها بوده و در آن‌ها بیشتر به شکل گلیکوزیدی کوئرستین دیده می‌شود که قابلیت جذب کمی دارد و در صورت هیدرولیز گلیکوزید جذب آن به ۸۱-۶۸٪ می‌رسد (۱۰، ۱۲، ۱۳، ۱۹، ۲۰). دریافت متوسط روزانه کوئرستین در انسان نامشخص است ولی دریافت تام پلی فنول‌ها ۱ گرم در روز است که دو سوم آن را فلاونوئیدها تشکیل می‌دهد (۱۴).

اثرات و فارماکولوژی: از جمله اثرات شناخته شده کوئرستین می‌توان به خواص آنتی‌اکسیدانی، جلوگیری از تجمع پلاکتی، جلوگیری از اکسیداسیون LDL، شل کردن عضله صاف عروق، کاهش سطوح چربی سرمی، کاهش فشارخون سیستولی، کاهش وزن در حیوان، کاهش انسولین پلاسمایی، کاهش سطح مارکرهاي التهابی پلاسمای و اثرات ضد سرطانی اشاره نمود (۱۶-۱۴، ۱۲، ۹، ۱-۱۴) مشخص شده است که اثرات آنتی‌اکسیدانی کوئرستین در شرایطی که سطح التهاب و استرس اکسیداتیو بالاتر باشد، بیشتر است (۹). محل تجمع کوئرستین در کبد و دفع آن عمدتاً از طریق ادرار و مقداری از راه صفراست (۹، ۱۰). بر اساس مطالعات به انجام رسیده، کوئرستین آنزیم‌های سیتوکروم P450 را مهار می‌کند. از این رو استفاده همزمان آن با داروهایی مانند سیکلوسپورین، دیگوکسین، ایندیناویر،

میدازولام، سیمواستاتین و برخی آنتاگونیست‌های کلسیمی ۱ و ۴ دی هیدروپیریدینی که برای متابولیته شدن به سیتوکروم P450 نیاز دارند، ممکن است سبب افزایش غلظت پلاسمایی دارو و مسمومیت دارویی شود (۱۲). با تجویز دوزهای وریدی ۱۵۰-۱۰۰ میلی گرم کوئرستین به ازای کیلوگرم وزن بدن در خرگوش، هیچ گونه عارضه‌ای حاصل نشد. از مطالعات حیوانی دیگر نیز هیچ مدرکی دال بر افزایش معنی دار نئوپلاسم مرتبط با تجویز خوراکی کوئرستین دیده نشد (۱۲). استفاده از پلی فنول‌های مختلف به صورت ترکیبی می‌تواند در افزایش زیست فراهمی آن‌ها اثر گذار باشد. به طور نمونه، کوئرستین و رزوراترول با یکدیگر اثرات سینرژیک دارند (۱۷، ۱۲). مکمل کوئرستین به همراه ویتامین E و C نیز اثرات مفید بیشتری از خود نشان داده است (۱۹، ۱۸). در مطالعه‌ای اثر مکمل کوئرستین، با ماده غذایی غنی از کوئرستین (پوست پیاز) در مقادیر یکسان کوئرستین در موش‌های تحت رژیم پرچرب جهت بهبود تحمل گلوکز خوراکی مقایسه شد که اثرات مفید ماده غذایی به لحاظ آماری معنی دارتر بود. می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از پلی فنول‌های مختلف به طور ترکیبی و به شکل ماده غذایی غنی از آن‌ها می‌تواند اثرات مفید بیشتری برای سلامت کبد داشته باشد (۲۰، ۱۲).

### یافته‌ها

#### ۱. اثرات کوئرستین بر مقاومت به انسولین

##### و قند خون

مداخله با کوئرستین در سلول‌های کبدی و در محیط کشت سبب افزایش فسفریلاسیون تیروزین در گیرنده‌های انسولینی (Insulin receptor substrate 1, IRS1 و Insulin Receptor beta, Ir) می‌شود که این نکته در پیام رسانی انسولین و بهبود مقاومت به انسولین اثر گذار است (۱). مداخله با کوئرستین در موش‌های تحت رژیم پرچرب پرکربوهیدرات باعث کاهش معنی دار قند خون می‌گردد (۱۴). در موش‌های دیابتی نیز، طی ۳۰ روز مداخله با کوئرستین، گلوکز پلاسمایی

انسولین تحت تأثیر قرار می‌دهند و این اثر آن‌ها حتی با داروهای متفورمین و تیازولودین دیون‌ها قابل مقایسه است (۱۰). با بررسی شاخص HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) و غلظت فروکتوزامین مشخص شد که کوئرستین می‌تواند مقاومت به انسولین را بدون کاهش بافت چربی و تجمع‌های چربی در بافت عضلانی، کاهش دهد. HOMA-IR به عنوان شاخص غیرمستقیم نشان دهنده مقاومت به انسولین محسوب می‌شود و از حاصل ضرب گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر) در انسولین ناشتا (میلی واحد بر لیتر) تقسیم بر ۲۲/۵ به دست می‌آید. غلظت فروکتوزامین به عنوان نشانگر غلظت متوسط گلوکز خون طی یک دوره کوتاه تا متوسط محسوب می‌شود. کوئرستین می‌تواند مقدار این دو شاخص را نیز به‌طور معنی داری کاهش دهد (۲۴).

#### ۲. فعالیت آنتی‌اکسیدانی کوئرستین

مداخله با کوئرستین در حیوان، شاخص اکسیدانی (Thiobarbituric acid reactive substances) TBARS را به‌طور معنی داری کاهش می‌دهد (۱۵). همچنین مقدار TBARS در بافت کبد به‌طور معنی داری در گروه NASH همراه با مکمل یاری کوئرستین کمتر از گروه NASH است (۴). Nrf2 (Nuclear factor-like 2) فاکتور رونویسی دخیل در سیستم‌های دفاعی در برابر آسیب‌های مرتبط با استرس می‌باشد. زمانی که فعال شود عناصر آنتی‌اکسیدانی را فعال کرده و سبب افزایش تولید پروتئین‌هایی جهت کاهش استرس سلولی می‌شود. بیان این فاکتور با مکمل یاری کوئرستین به‌طور معنی داری افزایش می‌یابد. (۱۴). کوئرستین سبب کاهش معنی دار بیان TXNIP (thioredoxin interacting protein) نیز می‌شود. TXNIP یک تنظیم کننده استرس اکسیداتیو سلولی است که با التهاب و متابولیسم چربی مرتبط بوده و در پاتوژنز NAFLD نقش دارد (۲۵). همچنین پلی‌فنول‌هایی مانند کوئرستین، توانایی اثرگذاری بر تولید و واکنش AGES

به‌طور معنی داری کاهش یافته و همچنین به‌طور معنی داری محتوای گلیکوزون بافت عضلانی و کبدی و فعالیت آنزیم هگزوکیناز افزایش می‌یابد که نشان از بهبود حساسیت انسولینی است (۱۳). به‌طور کلی پلی‌فنول‌ها اثرات کاهندگی مقاومت به انسولین را از طریق افزایش انتقال GLUT4 (Glucose transporter type 4) به غشای سلولی بافت عضلانی و چربی، همراه با القای مسیری (AMP-activated protein kinase) AMPK و PI3K (phosphoinositide 3-kinase) دارا می‌باشند (۳). دوز ۲۵ میلی گرم کوئرستین به ازای کیلوگرم وزن بدن در روز در موش صحرایی سبب کاهش هیپرانسولینمی می‌شود که در نتیجه افزایش آدیپونکتین و کاهش بیان PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) در بافت آدیپوز است (۲۱). اثر دوز پاسخی برای کوئرستین در کاهش مقاومت انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به NAFLD شناسایی شده است (۲۲).

افزایش فسفریلاسیون تیروزین در IRS1 و IR و القای مسیر AMPK و PI3K انسولین، از عوامل افزایش دهنده پیام رسانی انسولین هستند که با مکمل یاری کوئرستین حاصل می‌شود. افزایش فعالیت گلوکوکیناز ناشی از مکمل کوئرستین نیز نقش مهمی در بهبود تحمل گلوکز ایفا می‌کند (۲۳، ۱۲). آدیپونکتین، آدیپوکینی است که عملکرد انسولین را تسهیل می‌کند. افزایش سطوح آدیپونکتین هم در بهبود حساسیت انسولین ناشی از مکمل یاری کوئرستین دخیل است (۱۲). به‌طور کلی پلی‌فنول‌ها می‌توانند قند بعد از صرف غذا را از طریق تسهیل پاسخ انسولینی و تقلیل ترشح GIP (Gastric inhibitory polypeptide) و GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) تنظیم کنند و سبب بهبود حساسیت به انسولین شوند (۱۰). همچنین پلی‌فنول‌ها برداشت گلوکز محیطی را در بافت‌های حساس و غیر حساس به

استتاتوز کبدی ایفا می‌کند، کوئرستین از طریق اعمال خواص ضد التهابی می‌تواند از بروز این بیماری جلوگیری کند.

#### ۴. فعالیت هیپولیپیدمیک کوئرستین و کاهش تجمع چربی کبدی

در سلول‌های کبدی کشت داده شده در محیط آزمایشگاهی، اثر دوز پاسخی مبنی بر کاهش معنی دار تجمع چربی طی مداخله با کوئرستین نشان داده شده است. در این سلول‌ها در محیط کشت با استفاده از اسید چرب، استتاتوز القاء شده بود. همچنین بیان آنزیم‌های اساسی در تولید اسید چرب (Fattyacid synthase, FAS) نیز همراه با مداخله به‌طور معنی داری کاهش می‌یابد (۱). با مداخله کوئرستین بر سلول‌های کبدی، فعالیت آنزیم‌های استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC) و دی آسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز (DGAT) کاهش می‌یابد که سبب کاهش ۳۶٪ محتوای تری گلیسیریدی VLDL می‌شود. مداخله با کوئرستین در سلول‌های کبدی اثر معنی داری بر فعالیت آنزیم محدود کننده مسیر سنتز کلسترول یعنی HMG کوآ ردوکتاز ندارد. اضافه نمودن کوئرستین به سلول‌های کبدی در محیط کشت باعث کاهش ادغام استات نشان‌دار [ $^{14}\text{C}$ -1] با اسید چرب می‌شود. در دوز ۱۰۰ میکرومولار کوئرستین، سنتز اسید چرب تقریباً از بین می‌رود. نکته جالب توجه آن است که فعالیت آنزیم FAS بر خلاف بیان آن تغییری نکرده ولی سوپسترای آن یعنی مالونیل کوآ کاهش می‌یابد، چون محصول آنزیم ACC است. بعد از ۳۰ دقیقه مداخله با ۲۵ میکرومولار کوئرستین، سنتز اسید چرب، ۵۰٪ کاهش می‌یابد (۹). کوئرستین می‌تواند با تغییر بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم چربی سبب کاهش تجمع چربی کبدی و پروفایل لیپیدی سرم شود. از طریق کاهش بیان فاکتور PPAR باعث افزایش بیان ژن‌های کبدی مرتبط با متابولیسم چربی و کاهش سطوح

(advanced glycation end products) با رسپتورهای مربوطه را نیز دارند (۲۶).

از علل ساختاری خواص آنتی‌اکسیدانی کوئرستین می‌توان به هیدروکسیل موقعیت ۳ در حلقه C، باند دوگانه بین کربن ۲ و ۳ در حلقه C، گروه کربونیل C4 در حلقه C و الگوی هیدروکسیلاسیون آن اشاره کرد. همچنین وجود کربونیل C4 و گروه هیدروکسیل C5 یا C3 با یون‌های آهن شلاته شده و خاصیت جاروب کردن رادیکال‌های آزاد را به دست می‌آورد (۱۳). کاهش تولید هیدروپروکسیدها و کاهش ایجاد گونه‌های فعال اکسیژناز طریق تنظیم آنزیم‌های درگیر در ایجاد آن‌ها شامل گزانتین اکسیداز، سیکلواکسیژناز، لیپوکسیژناز، مونوکسیژناز میکروزومی، NADH اکسیداز و سوکسینو اکسیداز میتوکندریایی، از اثرات آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول‌ها محسوب می‌شود (۲۷، ۱۰). فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز هم با مکمل یاری کوئرستین افزایش می‌یابد (۲۸، ۲۹). با توجه به این که اکسیدان‌ها در بروز التهاب کبدی نقش دارند، کوئرستین با خواص آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در پیشگیری و بهبود NAFLD نقش داشته باشد.

#### ۳. فعالیت ضد التهابی کوئرستین

مداخله با کوئرستین بیان سایتوکاین‌های التهابی IL-6 و TNF- $\alpha$  را در موش‌های مبتلا به NASH کم می‌کند. همچنین درجه التهاب کبد به‌طور معنی داری کاهش می‌یابد (۴). بیان و فعال سازی مسیر NF $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B) به عنوان فاکتور ایجاد کننده التهاب در گروه مداخله شده با کوئرستین به‌طور معنی داری کاهش می‌یابد (۱۴، ۳۰). کوئرستین توانایی کاهش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-18 و IL-8 و افزایش انواع سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند IL-10 را داراست (۳۵-۳۱). از آنجایی که التهاب نقش کلیدی در آغاز

تری گلیسیرید و اسیدهای چرب غیر استریفیه پلاسمایی می‌شود. به‌طور مثال مداخله با کوئرستین سبب کاهش بیان ژن Gpam می‌شود که در سنتز تری‌گلیسیرید نقشی اساسی دارد و ژن هدف برای فاکتور SREBP-1 است؛ بنابراین تغییر بیان در سطح رونویسی، پیش‌گو کننده تغییرات متابولیسم چربی کبدی طی مکمل یاری با کوئرستین است (۱۵). مکمل یاری با کوئرستین در حیوان می‌تواند سبب بیش تنظیمی پروتئین CPT-1 شود و از آنجایی که این پروتئین به عنوان تنظیم کننده میزان اکسیداسیون اسید چرب عمل می‌کند، استفاده از کوئرستین باعث بهبود استئاتوز و NAFLD از طریق افزایش اکسیداسیون چربی کبدی می‌شود (۱۴). کوئرستین می‌تواند امگا‌اکسیداسیون اسیدهای چرب را نیز در کبد افزایش دهد و از این طریق سبب کاهش لیپیدهای در گردش شود. سطوح سرمی تری گلیسیرید و اسید چرب طی ۱۲ هفته مداخله به ترتیب و به‌طور معنی دار ۱۳٪ و ۲۷٪ در موش‌های مداخله شده کاهش یافت (۳۶). دوز ۵ گرم کوئرستین به ازای هر کیلوگرم رژیم غذایی به مدت ۲۰ هفته باعث کاهش وزن و چربی احشایی و کبدی در موش‌ها می‌شود (۳۷).

#### ۵. پیش‌گیری از فیبروز و بهبود بافت کبدی با کوئرستین

مکمل یاری کوئرستین در موش‌های مبتلا به NASH سبب کاهش معنی دار بیان فاکتورهای فیبروتیک (مانند Col 1 1, Col 3 1, Plod3 و Tgfb1) و درصد SMA- کبدی به عنوان نشانگر میزان فیبروز بافت کبدی می‌شود. همچنین آنزیم‌های افزایش یافته ترانس آمیناز کبدی مانند آلکالین فسفاتاز و لاکتات دهیدروژناز در سرم، در گروه مداخله با کوئرستین کاهش معنی داری می‌یابد (۴۰، ۳۳، ۱۴، ۴). کاهش آنزیم‌های کبدی در سرم و همچنین کاهش بیان فاکتورهای فیبروتیک، نشان از افزایش ترمیم بافت کبدی طی مداخله با کوئرستین است که می‌تواند در جهت بهبود بیماری کبد چرب غیر الکلی مؤثر باشد.

مطالعات مختلف نشان دهنده اثر کوئرستین بر کاهش بیان ژن‌های مرتبط با افزایش لیپوژنز در سطح رونویسی و ترجمه می‌باشد (۳۹، ۳۸، ۳۶، ۱۵، ۱۴، ۹، ۱). از کلیدی‌ترین آن‌ها می‌توان به کاهش بیان آنزیم FAS اشاره نمود. افزایش اکسیداسیون چربی کبدی (امگا‌اکسیداسیون) نیز مطرح است. کاهش چربی‌های خونی با مکمل یاری نیز می‌تواند از جریان چربی به سمت کبد و ایجاد کبد چرب بکاهد. کوئرستین با اینکه

جدول ۱. خلاصه‌ای از برخی مطالعات انجام گرفته در این زمینه

مقاله	نوع مطالعه مداخله‌ای	گروه‌ها	دوز مداخله	مدت مداخله	یافته‌ها
Xiulili et al ۲۰۱۳	In Vitro	۵ گروه کشت سلول کبدی	۰/۵ و ۱/۵ و ۱۰ و ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول	-	افزایش فسفریلاسیون IRS1 و IR در پیام رسانی انسولین ( $P < 0/05$ ) کاهش بیان SREBP-1 C و FAS ( $P < 0/01$ ) کاهش دوز پاسخ تجمع چربی کبدی ( $P < 0/001$ )
چین Gnoni et al ۲۰۰۹	In vitro	بررسی شاخص‌های مختلف در دو گروه کنترل و تحت درمان با کوئرستین	۲۵ میکرومول + استات نشانه دار	۳۰ دقیقه	کاهش فعالیت آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC) و دی آسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز (DGAT) که سبب کاهش ۳۶٪ تری آسیل گلیسرول در VLDL شد. ( $P < 0/001$ ) کاهش وابسته به دوز سنتز اسید چرب ( $P < 0/001$ ) کاهش غیر معنی دار سنتز کلسترول
ایتالیا Chang et al ۲۰۱۳	In Vivo	۳ گروه: رژیم نرمال، رژیم پرچرب، رژیم پرچرب + کوئرستین	۰/۰۲۵ درصد وزنی	۹ هفته	کاهش شاخص اکسیدانی TBARS در گروه مداخله نسبت به گروه رژیم پرچرب به‌طور معنی دار ( $P < 0/05$ ) کاهش تجمع چربی کبدی و پروفایل لیپیدی سرم به‌طور معنی دار در اثر تغییر بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم چربی ( $P < 0/05$ )
کره Marcolin et al ۲۰۱۲	In Vivo	۴ گروه: کنترل، رژیم MCD، رژیم MCD+کوئرستین	۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن	۴ هفته	کاهش درجه استئاتوز و التهاب در کبد به‌طور معنی دار کاهش درصد الفَا-SMA (نشانگر فیبروز) ( $P < 0/05$ ) کاهش فعالیت آنزیم‌های ترانس آمیناز کبدی در سرم کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی IL6 و TNF کاهش بیان فاکتورهای فیروتیک ( $P < 0/05$ )
اسپانیا Sunil K et al ۲۰۱۲	In Vivo	۴ گروه: کنترل، رژیم پرچرب، پرکربوهیدرات، پرکربوهیدرات + کوئرستین	۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن	۱۶ هفته	عدم تغییر BMI ولی کاهش معنی دار محیط دور شکم کاهش معنی دار سطح گلوکز خون ( $P < 0/05$ ) نرمال شدن فعالیت آنزیم‌های کبدی پلازما ( $P < 0/05$ ) افزایش بیان فاکتور رونویسی ضد التهابی Nrf2 و کاهش بیان فاکتور رونویسی التهابی NFK B افزایش بیان Caspase-3 و آپوپتوز سلول‌های استئاتوزه شده بیش تنظیمی CPT-1 و افزایش اکسیداسیون چربی ( $P < 0/05$ )
استرالیا Elise et al ۲۰۱۳	In Vivo	۲ گروه: رژیم پرچرب، رژیم پرچرب+کوئرستین	۰/۳۳ درصد وزنی	۱۲ هفته	افزایش متابولیسم چربی کبدی به خصوص امگا اکسیداسیون کاهش معنی دار سطوح سرمی FFA و TG به ترتیب ۱۳٪ و ۲۷٪ افزایش بیان ژن‌های مرتبط با امگا اکسیداسیون در شبکه

اندوپلاسمی کبد ( $P < 0.01$ )

مطالعات مروری مورد استفاده	مروری	گروه:	۳۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم	۳۰ روز	کاهش معنی دار گلوکز سرمی در موش‌های دیابتی
Ranganathan et al ۲۰۰۹ هند	In Vivo	۴ گروه: کنترل سالم، کنترل سالم+کوئرستین، دیابتی، دیابتی + کوئرستین	وزن بدن کوئرستین		➤ افزایش معنی دار انسولین سرمی در موش‌های دیابتی ( $P < 0.05$ )
Bahadoran, Mirmiran, Azizi ۲۰۱۳ ایران	مروری	➤ به طور کلی پلی فنول‌ها اثرات کاهندگی مقاومت انسولین (از طریق افزایش انتقال GLUT4 به غشای سلولی بافت عضلانی و چربی با القای مسیر AMPK و PI3K، آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتیک و ضد بیماری‌های قلبی عروقی دارند.			➤ افزایش معنی دار فعالیت آنزیم هگزوکیناز ( $P < 0.05$ )
Aguirre et al ۲۰۱۱ اسپانیا	مروری	➤ دوز ۵ گرم به ازای کیلوگرم رژیم غذایی کوئرستین به مدت ۲۰ هفته سبب کاهش وزن و چربی احشایی و کبدی در موش شد. ➤ دوز ۰.۰۸٪ کوئرستین در رژیم غذایی به مدت ۸ هفته در موش سبب از بین رفتن مقاومت انسولین شد. ➤ دوز ۲۵ میلی گرم کوئرستین به ازای کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۴ هفته در رت سبب کاهش هیپرانسولینمی شد که در نتیجه افزایش آدیپونکتین و کاهش بیان PPAR در بافت آدیپوز بود.			

## بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعات حیوانی و سلولی، اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، هیپولیپیدمیک و جلوگیری از افزایش مقاومت به انسولین، تجمع چربی و فیروز کبدی را برای کوئرستین بیان می‌کنند. با این حال در این زمینه مطالعات

انسانی به صورت کارآزمایی بالینی صورت نگرفته است؛ بنابراین مکمل کوئرستین ممکن است بر بیماری کبد چرب غیر الکلی در انسان مؤثر باشد، ولی بیان قطعی این اثربخشی منوط به انجام مطالعات انسانی در این زمینه است.



## References

1. Li X, Wang R, Zhou N, Wang X, Liu Q, Bai Y, et al. Quercetin improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation in vitro in aNSFLD cell model. *Biomedical Reports*. 2013;1(1):71-6.
2. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004 Jul 30;279(31):32345-53.
3. Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Saadati N, Azizi F. The association of dietary phytochemical index and cardiometabolic risk factors in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Hum Nutr Diet*. 2013 Jul;26 Suppl 1:145-53.
4. Marcolin E, San-Miguel B, Vallejo D, Tieppo J, Marroni N, Gonzalez-Gallego J, et al. Quercetin treatment ameliorates inflammation and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr*. 2012 Oct;142(10):1821-8.
5. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 2013 May;4(5):531-7.
6. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;ajcn. 068890.
7. Badria FA, Dawidar AA, Houssen WE, Shier WT. In vitro study of flavonoids, fatty acids, and steroids on proliferation of rat hepatic stellate cells. *Z Naturforsch C*. 2005 Jan-Feb;60. 42-139:(2-1)
8. Ghaemi A, Taleban FA, Hekmatdoost A, Rafiei A, Hosseini V, Amiri Z, et al. How Much Weight Loss is Effective on Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Hepatitis monthly*. 2013;13(12)
9. Gnoni GV, Paglialonga G, Siculella L. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *Eur J Clin Invest*. 2009 Sep;39(9):761-8.
10. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;1.43:(1)2
11. Mariee AD, Abd-Allah GM, El-Beshbishy HA. Protective effect of dietary flavonoid quercetin against lipemic-oxidative hepatic injury in hypercholesterolemic rats. *Pharm Biol*. 2012 Aug;50(8):1019-25.
12. Aguirre L, Arias N, Macarulla MT, Gracia A, Portillo MP. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes. *Open Nutraceuticals J*. 2011;4:189-98.
13. Babujanathanam R, Kavitha P, Pandian MR. Quercitrin, a bioflavonoid improves glucose homeostasis in streptozotocin induced diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2010;24(3):357-64.
14. Panchal SK, Poudyal H, Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic

- syndrome in rats .J Nutr. 2012 Jun;142(6):1026-32.
15. Jung CH, Cho I, Ahn J, Jeon TI, Ha TY. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytother Res.* 2013 Jan;27(1):139-43.
  16. Mendoza EE, Burd R. Quercetin as a systemic chemopreventative agent: structural and functional mechanisms. *Mini Rev Med Chem.* 2011 Dec;11(14):1216-21.
  17. Nakamura T, Murota K, Kumamoto S, Misumi K, Bando N, Ikushiro S, et al. Plasma metabolites of dietary flavonoids after combination meal consumption with onion and tofu in humans. *Molecular nutrition & food research.* 2013.
  18. Prabu SM, Shagirtha K, Renugadevi J. Amelioration of Cadmium Induced Oxidative Stress, Impairment in Lipids and Plasma Lipoproteins by the Combined Treatment with Quercetin and Tocopherol in Rats. *Journal of food science.* 2010;75(7):T132-T40.
  19. Askari G, Ghiasvand R, Feizi A, Ghanadian SM, Karimian J. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *J ResMed Sci.* 2012;17:637-41.
  20. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. *Biochemical pharmacology.* 2012;83(1):6-15.
  21. Wein S, Behm N, Petersen RK, Kristiansen K, Wolffram S. Quercetin enhances adiponectin secretion by a PPAR-gamma independent mechanism. *Eur J Pharm Sci.* 2010 Sep 11;41(1):16-22.
  22. Zhang M, Liang Z, Qin Q, Li S, Zhou D, Tang L. [Effects of quercetin on serum levels of resistin and IL-18 and on insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease rats]. *Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese journal of hepatology.* 2013;21(1):66-70.
  23. Dai X, Ding Y, Zhang Z, Cai X, Bao L, Li Y. Quercetin but not quercitrin ameliorates tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in C2C12 skeletal muscle cells. *Biological & pharmaceutical bulletin.* 2013.
  24. Arias N, Macarulla M, Aguirre L, Martínez-Castaño M, Portillo M. Quercetin can reduce insulin resistance without decreasing adipose tissue and skeletal muscle fat accumulation. *Genes & nutrition.* 2014;9(1):1-9.
  25. Wang W, Wang C, Ding XQ, Pan Y, Gu TT, Wang MX, et al. Quercetin and allopurinol reduce liver thioredoxin interacting protein to alleviate inflammation and lipid accumulation in diabetic rats. *British journal of pharmacology.* 2013;169(6):1352-71.
  26. Kawaguchi K, Matsumoto T, Kumazawa Y. Effects of antioxidant polyphenols on TNF-alpha-related diseases. *Current topics in medicinal chemistry.* 2011;11(14):1767-79.
  27. Sirovina D, Oršoli N, Kon i M, Kova evi G, Benkovi V, Gregorovi G. Quercetin vs chrysin Effect on liver histopathology in diabetic mice. *Human & experimental toxicology.* 2013.
  28. Lee C-C, Shen S-R, Lai Y-J, Wu S-C. Rutin and quercetin, bioactive compounds from

- tartary buckwheat, prevent liver inflammatory injury. *Food & function*. 2013.
29. Zhao L, Wu J, Yang J, Wei J, Gao W, Guo C. Dietary quercetin supplementation increases serum antioxidant capacity and alters hepatic gene expression profile in rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(6):701-6.
  30. Granado-Serrano AB, Martín MÁ, Bravo L, Goya L, Ramos S. Quercetin attenuates TNF-induced inflammation in hepatic cells by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway. *Nutrition and Cancer*. 2012;64(4):588-9
  31. Zhou D, Liang Z, Qin Q, Zhang M, Li S. [Therapeutic efficacy and mechanisms of quercetin in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese journal of hepatology*. 2013;21(2):134-7.
  32. Vidyashankar S, Sandeep Varma R, Patki PS. Quercetin ameliorate insulin resistance and up-regulates cellular antioxidants during oleic acid induced hepatic steatosis in HepG2 cells. *Toxicology in Vitro*. 2013;27(2):945-53.
  33. Ying H-Z, Liu Y-H, Yu B, Wang Z-Y, Zang J-N, Yu C-H. Dietary quercetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet in gerbils. *Food and Chemical Toxicology*. 2012.
  34. Das N, Sikder K, Bhattacharjee S, Majumdar SB, Ghosh S, Majumdar S, et al. Quercetin alleviates inflammation after short-term treatment in high-fat-fed mice. *Food Funct*. 2013;4(6):889-98.
  35. García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ, et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *European journal of pharmacology*. 2007;557(2):221-9.
  36. Hoek-van den Hil EF, Keijer J, Bunschoten A, Vervoort JJ, Stankova B, Bekkenkamp M, et al. Quercetin induces hepatic lipid omega-oxidation and lowers serum lipid levels in mice. *PLoS One*. 2013;8(1):e51588.
  37. Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, Oike H. Chronic dietary intake of quercetin alleviates hepatic fat accumulation associated with consumption of a Western-style diet in C57/BL6J mice. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Apr;55(4):530-40.
  38. Odbayar T-O, Badamhand D, Kimura T, Takahashi Y, Tsushida T, Ide T. Comparative studies of some phenolic compounds (quercetin, rutin, and ferulic acid) affecting hepatic fatty acid synthesis in mice. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(21):8261-5.
  39. Jung CH, Cho I, Ahn J, Jeon TI, Ha TY. Quercetin Reduces High Fat Diet Induced Fat Accumulation in the Liver by Regulating Lipid Metabolism Genes. *Phytotherapy Research*. 2013;27(1):139-43.
  40. Marcolin É, Forgiarini LF, Rodrigues G, Tieppo J, Borghetti GS, Bassani VL, et al. Quercetin Decreases Liver Damage in Mice with Non Alcoholic Steatohepatitis. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2013.