

بررسی اثرات فلاونوئید کوئرستین بر بیماری کبد چرب غیر الکلی

سید محمد هادی امامت^۱، پروین میرمیران^۲، آزیتا حکمت دوست^{۲*}

- ۱- دانشجویی 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، انتستیتو 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: ۹۵/۱/۱۵ پذیرش مقاله: ۹۵/۱/۱۱

* مقدمه: شیوع بیماری کبد چرب غیر الکلی به طور جهانی افزایش یافته و در جمعیت عمومی جهان ۲۴-۳۰٪ می‌باشد. مقاومت به انسولین و تجمع چربی در سلول‌های کبدی در پاتوزن این بیماری نقش مؤثری دارد. اخیراً استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در پیشگیری و درمان بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است. کوئرستین، آنتی‌اکسیدانی از گروه فلاونوئیدهای است. مطالعه مروی حاضر با هدف بررسی اثر کوئرستین بر بیماری کبد چرب غیر الکلی انجام گرفته است.

* مواد و روش‌ها: با استفاده از کلید واژه‌های liver activity insulin resistance quercetin antioxidant NAFLD inflammation lipid scholar google Scencedirect Pubmed جستجو در پایگاه‌های اینترنتی بهترین مطالعه حاضر داشتند. 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 معنی دار التهاب، کاهش سطح چربی‌های سرمی و تجمع چربی کبدی، کاهش مقاومت به انسولین از طریق افزایش فعالیت آنزیم هگزوکیناز، افزایش محتوای گلیکوزن عضلانی و کبدی، افزایش فسفریلاسیون و فعال سازی گیرنده‌های انسولینی، ارتقای کارکرد کبدی و کاهش آنزیمهای ترانس آمیناز کبدی سرم و جلوگیری از تولید فاکتورهای فیبروزه کننده کبد را نیز دارا می‌باشد.

* بحث و نتیجه گیری: با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، هپاتولیپیدمیک، 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

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 فلانوئید 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 پلاسیو 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 فلانوئید 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، Pubmed، جستجو در پایگاه‌های اینترنیتی Google Scholar، Scopus، ScienceDirect 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

مقدمه

کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease، NAFLD) شامل طیفی از بیماری‌های کبدی است که از استئاتوز تا استئوھپاتیت (alcoholic steatohepatitis، NASH) و با چاقی و سندرم متابولیک مرتبط می‌باشد. جامع‌ترین فرضیه در مورد پاتوژن 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، لیپوژن 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 به ۱۰–۲۴٪ 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 دوهه 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 کارسینومای هپاتوسولوار 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 آنثیوتانسین 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،

میدازولام، سیمواستاتین و برخی آنتاگونیست‌های کلسمی ۱ و ۴ دی‌هیدروپیریدینی که برای متابولیزه 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 نتوپلاسم مرتبط با تجویز خوراکی کوئرستین دیده نشد (۱۲). استفاده از پلی‌فنول‌های مختلف به صورت ترکیبی می‌تواند در افزایش ریست فراهمی آن‌ها اثر گذار باشد. به طور نمونه، کوئرستین و رزوراترول با یکدیگر اثرات سینergic دارند (۱۲، ۱۷). مکمل کوئرستین به همراه ویتامین C و E نیز اثرات مفید بیشتری از خود نشان داده است (۱۸، ۱۹). 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 پلی‌فنول‌های مختلف به طور ترکیبی و به شکل ماده غذایی غنی از آن‌ها می‌تواند اثرات مفید بیشتری برای سلامت کبد داشته باشد (۱۲، ۲۰).

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 Insulin receptor substrate (IRS1) 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

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

کوئرستین

ساخтар و بیوژن: پلی‌فنول‌ها از متابولیت‌های ثانویه گیاهی و محافظت کننده از گیاه در برابر پرتو ماوراء بنفش، اکسیدان‌ها و پاتوژن‌ها هستند. فلاونوئیدها فراوان‌ترین پلی‌فنول رژیم غذایی انسان می‌باشند. فلاونوئیدها شامل آنتوسیانین‌ها، فلاونول‌ها، فلاوانول‌ها، فلاوانون‌ها، فلاون‌ها و ایزو‌فلاون‌ها می‌باشد که کوئرستین با ساختار ۳ و ۵ و ۷ و ۵ و ۳-۴-پنتاہیدروکسی فلاون یکی از مهم‌ترین آن‌ها در گروه فلاونوئیدهای است (۱۱-۱۴).

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 کوئرستیرین دیده می‌شود که قابلیت جذب کمی دارد و در صورت هیدرولیز گلیکوزید جذب آن به ۸۱-۶۸٪ می‌رسد (۱۲، ۱۳). دریافت متوسط روزانه کوئرستین در انسان نامشخص است ولی دریافت تام پلی‌فنول‌ها 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 سطح چربی سرمی، کاهش فشارخون سیستولی، کاهش وزن در حیوان، کاهش انسولین پلاسمایی، کاهش سطح مارکرهای التهابی پلاسما و اثرات ضد سرطانی اشاره نمود (۱۴، ۱۲، ۹، ۱-۱۶) 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 عمده‌اً 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 سیکلوكسیپورین، دیگوکسین، ایندیناوبر،

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 تجمعات 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 به طور معنی داری کاهش دهد (۲۴).

۲. فعالیت آنتی‌اکسیدانی کوئرستین

مداخله با کوئرستین در حیوان، شاخص اکسیدانی (Thiobarbituric acid reactive substances) TBARS را به طور معنی داری کاهش می‌دهد (۱۵). همچنین مقدار TBARS در بافت کبد به طور معنی داری در گروه NASH همراه با مکمل یاری کوئرستین Nuclear factor-2 (Nrf2) از گروه NASH است (۴). 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 به طور معنی داری افزایش می‌یابد. (۱۶). کوئرستین سبب کاهش معنی دار بیان thioredoxin (TXNIP) یک interacting protein (interacting protein) نیز می‌شود. TXNIP تنظیم کننده استرس اکسیداتیو سلولی است که با التهاب و منتابولیسم چربی مرتبط بوده و در پاتوتیز NAFLD نقش دارد (۲۵). همچنین پلی‌فنول‌هایی مانند کوئرستین، توپایی اثرگذاری بر تولید و واکنش AGEs

به طور معنی داری کاهش یافته و همچنین به طور معنی داری محتوای گلیکوژن بافت عضلانی و کبدی و فعالیت آنزیم هگزوکیناز افزایش می‌یابد که نشان از بهبود حساسیت انسولینی است (۱۳). به طور کلی پلی‌فنول‌ها اثرات کاهنده‌گی مقاومت به انسولین را از طریق افزایش GLUT4 (Glucose transporter type 4) به غشاء سلولی بافت عضلانی و چربی، همراه با القای (AMP-activated protein kinase) مسیر PI3K (phosphoinositide 3-kinase) و AMPK دارا می‌باشند (۳). دوز ۲۵ میلی گرم کوئرستین به ازای کیلوگرم وزن بدن در روز در موش صحرایی سبب کاهش هیپرانسولینی می‌شود که در نتیجه افزایش آدیپونکتین Peroxisome PPAR (proliferator-activated receptor gamma) و کاهش بیان NAFLD شناسایی شده است (۲۶).

افزایش فسفریلاسیون تیروزین در IRS1 و IR و القای مسیر PI3K و AMPK 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 (۱۲، ۲۳). 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). به طور کلی پلی‌فنول‌ها می‌توانند قند بعد از صرف غذا را از طریق تسهیل پاسخ انسولینی و تقلیل ترشح GIP (Glucagon-) GLP-1 (inhibitory polypeptide 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

استثاتوز 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، استثاتوز القاء شده بود. همچنین بیان آنزیم‌های Fattyacid synthase، (FAS) نیز همراه با مداخله به‌طور معنی داری کاهش می‌یابد (۱). با مداخله کوئرستین بر سلول‌های کبدی، فعالیت آنزیم‌های استیل کوا کربوکسیلاز (ACC) و دی‌آسیل گلیسرول آسیل ترنسفراز (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 کوا ردوکتاز ندارد. اضافه نمودن کوئرستین به سلول‌های کبدی در محیط کشت باعث کاهش ادغام استات نشان دار $[1-^{14}\text{C}]$ 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 سوبستراز آن یعنی مالونیل کوا 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 متاپولیسم چربی سبب کاهش تجمع چربی کبدی و پروفایل لیپیدی سرم شود. از طریق کاهش بیان فاکتور PPAR باعث افزایش بیان ژن‌های کبدی مرتبط با متاپولیسم چربی و کاهش سطوح

(advanced glycation end products) را رسپتورهای مربوطه را نیز دارد (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 محاسب می‌شود (۱۰، ۲۷). فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسیدیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون 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- α را در مosh‌های مبتلا به NASH کم می‌کند. همچنین درجه التهاب کبد به‌طور معنی داری کاهش می‌یابد (۴). بیان و فعال سازی مسیر NFkB (Nuclear factor-KB) به عنوان فاکتور ایجاد کننده التهاب در گروه مداخله شده با کوئرستین به‌طور معنی داری کاهش می‌یابد (۱۴، ۳۰). کوئرستین توانایی کاهش سایتوکاین‌های التهاب زا مانند IL-18 و IL-8 و افزایش انواع سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند IL-10 را داراست (۳۱-۳۵). از آنجایی که التهاب نقش کلیدی در آغاز

اسیدهای چرب تام سرم را کاهش می‌دهد، برخی از اسیدهای چرب با چند باند دوگانه (PUFA) مانند دوکوزاهگزا انوئیک اسید و آراشیدونیک اسید را به مقدار کمی حتی افزایش می‌دهد که نشان دهنده شیفت اسیدهای چرب پلاسمایی به انواع سالم‌تر است. همچنین کوئرستین در هنگام استفاده از چربی‌های اشباع و مضرتر اثر بیشتری بر کاهش تجمع چربی کبدی دارد (۳۶). نشان داده شده است که کوئرستین اندازه دور شکم را در موش‌ها کاهش می‌دهد، در حالی که BMI ثابت است و این امر می‌تواند حاکی از آن باشد که چربی از ناحیه شکمی که فاکتور خطر بیماری‌های مزمن مانند NAFLD است، به ناحیه‌ای دیگر رفته و یا به توده بدون چربی مبدل شده است (۱۴).

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 3, Col 1, Plod3 و Tgfb1) و درصد SMA–کبدی به عنوان نشانگر میزان فیبروز بافت کبدی می‌شود. همچنین آنزیم‌های افزایش یافته ترانس آمیناز کبدی مانند آکالالین فسفاتاز و لاکتات دهیدروژناز در سرم، در گروه مداخله با کوئرستین کاهش معنی داری می‌یابد (۴۰, ۳۳, ۴۱). 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.

تری گلیسیرید و اسیدهای چرب غیر استریفیه پلاسمایی می‌شود. به طور مثال مداخله با کوئرستین سبب کاهش Biان ژن Gpam می‌شود که در سنتر تری گلیسیرید SREBP-1 نقشی اساسی دارد و ژن هدف برای فاکتور است، بنابراین تغییر Biان در سطح رونویسی، پیش گو 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 امگا اکسیداسیون 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 به طور 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).

مطالعات مختلف نشان دهنده اثر کوئرستین بر کاهش Biان ژن‌های مرتبط با افزایش لیپوژن در سطح رونویسی و ترجمه می‌باشد (۱۹, ۱۴, ۳۸, ۳۹). از کلیدی‌ترین آن‌ها می‌توان به کاهش بیان آنزیم FAS اشاره نمود. افزایش اکسیداسیون چربی کبدی (امگا اکسیداسیون) 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	-	افزایش فسفریلاسیون IRS1 و IR در پیام رسانی انسولین (P<۰/۰۵)
چین	In vitro	بررسی شاخص‌های مختلف در دو گروه میکرومول + استات نشانه دار کنترل و تحت درمان با کوئرستین	۲۵	۱/۵ و ۱۰ و ۵۰ و ۱۰۰	کاهش بیان C SREBP-1 و FAS (P<۰/۰۱) کاهش دوز پاسخ تجمع چربی کبدی (P<۰/۰۱)
Gnoni et al ۲۰۰۹	In vitro	بررسی شاخص‌های مختلف در دو گروه میکرومول + استات نشانه دار کنترل و تحت درمان با کوئرستین	۳۰ دقیقه	کاهش فعالیت آنزیم استیل کوا کربوکسیلار (ACC) و دی آسیل گلیسرول آسیل تنسفراز (DGAT) که سبب کاهش ۳۶٪ تری آسیل گلیسرول در VLDL شد. (P<۰/۰۱) کاهش وابسته به دوز سنتز اسید چرب (P<۰/۰۱) کاهش غیر معنی دار سنتز کلسترول	
ایتالیا	In Vivo	۳ گروه: رژیم نرمال، درصد وزنی رژیم پر چرب، رژیم پر چرب + کوئرستین	۰/۰۲۵	۹ هفته	کاهش شاخص اکسیدانی TBARs در گروه مداخله نسبت به گروه رژیم پر چرب به طور معنی دار (P<۰/۰۵) کاهش تجمع چربی کبدی و پروفایل لیپیدی سرم به طور معنی دار در اثر تغییر بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم چربی (P<۰/۰۵)
کره	In Vivo	۴ گروه: کنترل، کنترل + کوئرستین، MCD رژیم + کوئرستین	۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن	۴ هفته	کاهش درجه استناتوز و التهاب در کبد به طور معنی دار کاهش درصد آلفا-SMA (نشانگر فیبروز) (P<۰/۰۵) کاهش فعالیت آنزیم‌های ترانس آمیناز کبدی در سرم (P<۰/۰۵)
Marcolin et al ۲۰۱۲	In Vivo	۴ گروه: کنترل، کنترل + کوئرستین، MCD رژیم + کوئرستین	۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن	۴ هفته	کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی IL6 و TNF (P<۰/۰۵) کاهش بیان فاکتورهای فیبروتیک (P<۰/۰۵)
اسپانیا	In Vivo	۴ گروه: کنترل، کنترل + کوئرستین، رژیم 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 گلوكز خون (P<۰/۰۵) نرمال شدن فعالیت آنزیم‌های کبدی پلاسمای (P<۰/۰۵) افزایش بیان فاکتور رونویسی ضد التهابی Nrf2 و NFK B کاهش بیان فاکتور رونویسی التهابی
استرالیا	In Vivo	۴ گروه: کنترل، پرکربوهیدرات، پرکربوهیدرات + کوئرستین	۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن	۱۶ هفته	افزایش بیان Caspase-3 و آپوپتوز سلول‌های استناتوزه شده
Sunil K et al ۲۰۱۲	In Vivo	۴ گروه: کنترل، کنترل + کوئرستین، رژیم پر چرب پرکربوهیدرات، پرکربوهیدرات + کوئرستین	۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن	۱۶ هفته	بیش تنظیمی CPT-1 و افزایش اکسیداسیون چربی (P<۰/۰۵)
Elise et al ۲۰۱۳	In Vivo	۲ گروه: رژیم پر چرب، رژیم پر چرب + کوئرستین	۰/۳۳	۱۲ هفته	افزایش متابولیسم چربی کبدی به خصوص امگا اکسیداسیون
برزیل	In Vivo	۲ گروه: رژیم پر چرب، رژیم پر چرب + کوئرستین	۰/۳۳	۱۲ هفته	کاهش معنی دار سطوح سرمی TG و FFA به ترتیب٪ ۱۳ و٪ ۲۷ افزایش بیان ژن‌های مرتبط با امگا اکسیداسیون در شبکه

(P<0.01) اندوپلاسمی کبد

کاهش معنی دار گلوكز سرمی در موش‌های دیابتی افزایش معنی دار انسولین سرمی در موش‌های دیابتی (P<0.05)	۳۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کنترل کوئرستین، سالم+کوئرستین، دیابتی، دیابتی + کوئرستین	۴ گروه: کنترل سالم، کوئرستین، سالم+کوئرستین، دیابتی، دیابتی + کوئرستین	In Vivo	Ranganathan et al ۲۰۰۹
افزایش معنی دار محتوای گلیکوزن بافت عضلانی و کبدی (P<0.05)				هند
افزایش معنی دار فعالیت آنزیم هگزوکیناز (P<0.05)				

مطالعات مژوی مورد استفاده

به طور کلی پلی‌فنول‌ها اثرات کاهنده‌گی مقاومت انسولین (از طریق افزایش انتقال GLUT4 به غشاء سلولی بافت عضلانی و چربی با القای مسیر AMPK و PI3K)، آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتیک و ضد بیماری‌های قلبی عروقی دارند.	مروری	Bahadoran, Mirmiran,Azizi ۲۰۱۳
---	-------	--------------------------------

دوز ۵ گرم به ازای کیلوگرم رژیم غذایی کوئرستین به مدت ۲۰ هفته سبب کاهش وزن و چربی احشایی و کبدی در موش شد.	مروری	Aguirre et al ۲۰۱۱
دوز ۸٪ کوئرستین در رژیم غذایی به مدت ۸ هفته در موش سبب از بین رفتن مقاومت انسولین شد.	اسپانیا	

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.

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 فیبروز کبدی را برای کوئرستین بیان می‌کنند. با این حال در این زمینه مطالعات

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-Beshbishi 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. Babujanarthanam 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 lipidaccumulation 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- 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.