

نقش پلی فنول‌های غذایی در کاهش عوارض قلبی عروقی در دیابت نوع ۲:

مروری بر مطالعات

زهرا بهادران^۱، دکتر پروین میرمیران^{۲*}، دکتر فریدون عزیزی^۳

۱. کارشناس ارشد علوم تغذیه، محقق، مرکز تحقیقات تغذیه و غدد درون‌ریز، و مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و

متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دانشیار، PhD علوم تغذیه، گروه تغذیه و رژیم‌درمانی، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. استاد، فوق تخصص غدد داخلی و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: دیابت نوع ۲ نوعی اختلال شایع متابولیک است که با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی، ناتوانی و مرگ و میر ناشی از آن در مبتلایان همراه است. شواهد اپیدمیولوژیک و مطالعات بالینی طی سالهای اخیر همواره بر این مطلب تأکید داشته‌اند که پلی‌فنول‌های رژیم غذایی و مواد غذایی غنی از این فیتوکمیکال‌ها در پیشگیری از بروز بیماری‌های قلبی عروقی، به‌ویژه بیماری کرونر قلب و انفارکتوس میوکارد، تأثیر بسزایی دارند. مقاله مروری حاضر با هدف بررسی مکانیسم تأثیر پلی‌فنول‌های موجود در مواد غذایی طبیعی در پیشگیری از عوارض قلبی عروقی ناشی از دیابت صورت پذیرفت.

مواد و روشها: واژگان کلیدی "پلی‌فنول‌ها"، "اسیدهای فنولیک"، "آنتوسیانین‌ها"، "فلاونوئیدها"، "لیگنان‌ها"، در ترکیب با واژگان "دیابت نوع ۲"، "مقاومت به انسولین"، "بیماری‌های قلبی عروقی"، "اختلال عملکرد اندوتلیال"، "استرس اکسیداتیو"، "التهاب"، "اختلال چربی‌های خون" و "پرفشاری خون" جهت جستجو در پای‌مد بین سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳ میلادی مورد استفاده قرار گرفت. مطالعات سلولی، مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی با طراحی مناسب و نیز مقالات مروری با کیفیت مطلوب استفاده شد.

یافته‌ها: پلی‌فنول‌های غذایی به واسطه کاهش هضم و جذب چربی‌های موجود در رژیم غذایی، افزایش بازگردش و دفع کلسترول، کاهش سنتز آپولیپوپروتئین‌های آتروژنیک، و مهار سنتز کلسترول و تری‌گلیسریدها قدرت بالایی در بهبود فراسنجهای لیپیدی دارند. این ترکیبات نقش مؤثری در محافظت عروق در برابر آسیب‌های اکسیداتیو و فرآیندهای التهابی، بهبود عملکرد اندوتلیال عروق، تعدیل فرآیندهای مرتبط با فعالیت پلاکت‌ها و انعقاد خون، و فراتر از آن حتی محافظت از بافت قلب و بهبود همودینامیک عضله قلب دارند. **نتیجه‌گیری:** افزایش مصرف مواد غذایی حاوی پلی‌فنول و استفاده از عصاره طبیعی پلی‌فنول‌ها می‌تواند در کاهش خطر بروز و گسترش بیماری‌های قلبی عروقی مبتلایان به دیابت نوع ۲ مفید واقع گردد.

واژگان کلیدی: پلی‌فنول‌ها، اسیدهای فنولیک، آنتوسیانین‌ها، فلاونوئیدها، لیگنان‌ها، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، بیماری‌های

قلبی عروقی، اختلال عملکرد اندوتلیال، استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال چربی‌های خون، پرفشاری خون

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. The role of dietary polyphenols on attenuation of cardiovascular complications in type 2 diabetes: A review of studies. *Pejouhandeh* 2013;18(1):1-7.

مقدمه

شناخته می‌شود. دیابت نوع ۲ که بیش از ۹۰٪ موارد ابتلا به دیابت را تشکیل می‌دهد، عوارض تأخیری متعددی از جمله عوارض عروقی را در مبتلایان موجب می‌گردد که علاوه بر کاهش کیفیت زندگی و تحمیل هزینه‌های درمانی، خطر مرگ و میر را نیز در این افراد ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌دهد (۱ و ۲). اختلالات لیپیدی، تغییرات نامطلوب در ساختار و عملکرد

دیابت نوع ۲ نوعی اختلال شایع متابولیک است که با اختلال در هموستاز گلوکز، و اختلال در ترشح و عملکرد انسولین

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر پروین میرمیران؛ تهران، شهرک قدس، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، پلاک ۴۶، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور؛ پست الکترونیکی:

Mirmiran@endocrine.ac.ir

مقاله مروری حاضر نیز با هدف بررسی مکانیسم تأثیر پلی فنول‌های موجود در مواد غذایی طبیعی در پیشگیری از عوارض قلبی عروقی ناشی از دیابت صورت پذیرفت.

مواد و روشها

در راستای تحقق هدف ذکر شده، واژگان کلیدی "پلی فنول‌ها"، "اسیدهای فنولیک"، "آنتوسیانین‌ها"، "فلاونوئیدها"، و "لیگنان‌ها"، در ترکیب با واژگان "دیابت نوع ۲"، "مقاومت به انسولین"، "بیماری‌های قلبی عروقی" و "اختلال عملکرد اندوتلیال"، "استرس اکسیداتیو"، "التهاب"، "اختلال چربی‌های خون"، و "پرفشاری خون" جهت جستجو در پایب مد بین سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳ میلادی مورد استفاده قرار گرفت. مطالعات سلولی، مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی با طراحی مناسب و نیز مقالات مروری با کیفیت مطلوب استفاده شد.

یافته‌ها

نقش پلی فنول‌ها در تنظیم متابولیسم لیپیدها و

لیپوپروتئین‌ها

اختلالات لیپیدی یکی از مشکلات رایج در دیابت نوع ۲ است که غالباً به صورت سطوح طبیعی (یا اندکی افزایش یافته کلسترول) تام، هیپرتری‌گلیسریدمی، کاهش سطوح HDL-C، و نمایان شدن ذرات پر چگال LDL-C با قدرت بالای آتروژنیسیته، رخ می‌نماید و عامل اصلی گسترش بیماریهای قلبی عروقی در این بیماران محسوب می‌گردد (۱۹).

از جمله تأثیرات مفید پلی فنول‌های غذایی در مقابل آسیبهای عروقی و بیماریهای قلبی، تعدیل متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون به واسطه القا مکانیسم‌های متعدد است. بر اساس نتایج مطالعات انجام گرفته در محیط *in vitro*، ترکیبات پلی فنولیک می‌توانند هضم و جذب لیپیدها و کلسترول رژیم غذایی در دستگاه گوارش را کاهش دهند؛ پروآنتوسیانیدین‌های الیگومریک موجود در سیب این قابلیت را دارند که فعالیت آنزیم لیپاز پانکراسی را مهار و از هضم تری‌گلیسریدها ممانعت به عمل آورند (۲۰). این ترکیبات زیست فعال همچنین می‌توانند موجب کاهش سنتز و ترشح آپولیپوپروتئین بتا (آپولیپوپروتئین اصلی شیلمیکرون‌ها و VLDL)، مهار فرآیند استریفیکاسیون کلسترول و تولید لیپوپروتئین‌های مشتق از روده شوند (۲۱).

برخی کاتچین‌ها و آنتوسیانین‌ها علاوه بر کاهش جذب لیپیدها، اثرات هیپولیپدیمیک خود را با مهار آنزیم‌های درگیر در

سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف عروق، پرفشاری خون، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی خصوصاً افزایش غلظت ذرات LDL اکسیده، افزایش تولید واسطه‌های التهابی نظیر سیتوکین‌ها و کموکین‌ها، گسترش آسیبهای اکسیداتیو دیواره عروق، فعالیت بیش از حد پلاکت‌ها و افزایش خطر تشکیل لخته از جمله مهمترین اختلالاتی هستند که به افزایش خطر بروز بیماریهای قلبی عروقی در مبتلایان به دیابت نوع ۲ می‌انجامد (۳ و ۴). متأسفانه علیرغم پیشرفتهای پزشکی و داروهای متعدد در زمینه مدیریت سلامت مبتلایان به دیابت، همچنان مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی عروقی در این بیماران روند رو به رشد و هشدار دهنده‌ای دارد (۵ و ۶). اخیراً رویکرد بهره‌مندی از مواد غذایی فراسودمند (functional foods) و نوتراسوتیکال‌ها (nutraceuticals) به‌عنوان درمان مکمل، و نیز پیشگیری از عوارض دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گرفته است (۱۰-۷).

شواهد اپیدمیولوژیک و مطالعات بالینی طی سالهای اخیر همواره بر این مطلب تأکید داشته‌اند که پلی فنول‌های رژیم غذایی و مواد غذایی غنی از این فیتوکمیکال‌ها در پیشگیری از بروز بیماریهای قلبی عروقی، به‌ویژه بیماری کرونر قلب و انفارکتوس میوکارد، تأثیر بسزایی دارند (۱۳-۱۱). پلی فنول‌ها گروهی از ترکیبات زیست فعال موجود در منابع غذایی گیاهی خصوصاً انواع میوه‌ها، سبزیجات، غلات کامل، حبوبات، انواع چای سبز و سیاه، قهوه و کاکائو هستند. بیش از ۸۰۰۰ نوع از ترکیبات پلی فنولیک مورد شناسایی قرار گرفته است؛ اسیدهای فنولیک، فلاونوئیدها، استیلبن‌ها، لیگنان‌ها و لیگنان‌های پلیمریک از جمله مهمترین این ترکیبات به شمار می‌روند (۱۴). فعالیتهای بیولوژیک و خواص مفید متنوعی برای پلی فنول‌ها در نظر گرفته شده است؛ شناخته شده‌ترین آنها اثرات مستقیم آنتی‌اکسیدانی، ضد آلرژی، ضد التهابی، خواص ضد سرطانی، ضد میکروبی و ضد ویروسی، قدرت بالا در جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد، تنظیم چرخه سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، و نیز القا سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی است. علاوه بر این پلی فنول‌ها قادرند در تعدیل برخی مسیرهای کلیدی پیام‌رسانی درون سلولی مرتبط با تنظیم متابولیسم به ایفای نقش بپردازند (۱۵).

تأثیرات محافظتی پلی فنول‌ها در مقابل بیماریهای قلبی عروقی عموماً به توانایی این ترکیبات به تعدیل عملکرد اندوتلیوم عروق، خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی، القاء تولید نیتریک اکساید و انبساط عروق، مهار بیش‌فعالی پلاکت‌ها، مهار پرولیفراسیون و آنژیوژنز نسبت داده می‌شود (۱۸-۱۶).

می‌دهند و در مقابل فعالیت آسپیل کوآ: کلاسترول آسپیل ترانسفراز و دفع کلاسترول از طریق مدفوع را افزایش می‌دهند (۳۱ و ۳۰). قدرت نارینجین در کاهش کلاسترول و تری‌گلیسرید پلاسما با لواستاتین (مهارکننده آنزیم HMG-CoA ردوکتاز)، داروی رایج در درمان هیپرلیپیدمی، برابری دارد؛ علاوه بر این که نارینجین اثرات هیپوکلاسترولمیک خود را به واسطه افزایش تعداد و فعالیت گیرنده‌های سلولی LDL-C نیز القا می‌کند (۳۲).

اسید فرولیک از مشتقات اسید هیدروکسی سینامیک است و به وفور در پوسته غلاتی چون برنج، گندم، جو، جو دوسر و نیز در قهوه، سیب، گوجه‌فرنگی، گیلاس، کنگر فرنگی، آناناس، میوه و برگ مرکبات یافت می‌شود. افزودن روغن سبوس گندم، به‌عنوان منبع غنی اسید فرولیک، به رژیم غذایی مدل‌های حیوانی دیابتی موجب کاهش غلظت پلاسمایی تری‌گلیسرید و LDL-C، افزایش HDL-C، کاهش تری‌گلیسرید کبد، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش تجمع کلاسترول استر در آئورت گردید، بیان ژنی و فعالیت آنزیم HMG-CoA ردوکتاز و تعداد گیرنده‌های کبدی LDL-C و نیز قابلیت اتصال با اسیدهای صفراوی، دفع استرول و اسیدهای صفراوی را افزایش داد (۳۳).

مطالعات بالینی نیز برخی اثرات مفید پلی‌فنول‌ها را در قالب تجویز مواد غذایی یا عصاره‌های طبیعی یا مکمل‌ها، نشان داده‌اند. مصرف روزانه ۴۵ گرم شکلات تیره غنی از پلی‌فنول در مدت ۸ هفته در مبتلایان به دیابت نوع ۲، توانست سطوح HDL-C را افزایش دهد و از نسبت کلاسترول تام به HDL-C بکاهد (۳۴). مکمل‌باری با دوز ۸۰ میلی‌گرم ایزوفلاون (ایزوفلاونوئید موجود در سویا و حبوبات) در مبتلایان به دیابت نوع ۲، با کاهش سطوح LDL-C، نسبت LDL-C/HDL-C و نیز کاهش نسبت آپولیپوپروتئین ۱A به B همراه بوده است (۳۵).

نقش پلی‌فنول‌ها در محافظت از ساختار اندوتلیال و

بهبود عملکرد عروق

اختلال عملکرد اندوتلیال عروق، پرولیپراسیون و مهاجرت سلول‌های عضله صاف عروق، و نیز آسیب دیواره عروق در اثر افزایش واسطه‌های التهابی و پراکسیدان‌ها، از جمله مهم‌ترین عواملی هستند که در بروز و گسترش آترواسکلروز ناشی از دیابت دخالت دارند (۳۶).

ترکیبات پلی‌فنولیک توانایی دارند ساختار و عملکرد اندوتلیال عروق را به نحو مطلوبی تعدیل نمایند و از این‌رو در

مسیر بیوسنتز چربی‌ها القاء می‌کنند؛ کاتچین‌های موجود در چای سبز، خصوصاً اپی‌گالوکاتچین‌گالات، توانایی دارند با تغییر در عملکرد پروتئین‌های درگیر در انتقال کلاسترول از حاشیه مسواکی انتروسیت، از جمله ATP-binding cassette proteins، B type1-scavenger multidrug resistance P-glycoprotein 1 receptor، Niemann Pick C-1 like 1 protein به طور مؤثری جذب کلاسترول از روده را کاهش دهند (۲۲). نقش دیگر پلی‌فنول‌های چای سبز، و به طور خاص اپی‌گالوکاتچین‌گالات، مهار آنزیم پانکراسی فسفولیپاز ۲-A، مهار هیدرولیز فسفاتیدیل کولین در روده، و متعاقب آن کاهش جذب لیپیدی از دستگاه گوارش عنوان شده است (۲۳).

تجویز عصاره‌ها و مواد غذایی غنی از پلی‌فنول‌های مختلف در مدل‌های حیوانی دیابتی نتایج مطلوبی در تعدیل سطوح لیپیدهای خون به همراه داشته‌است. تجویز عصاره چای سبز (منبع غنی کاتچین‌ها و اپی‌کاتچین‌ها) با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، در رت‌های دیابتی شده با streptozotocin، در مدت ۴ هفته توانست سطوح کلاسترول تام را کاهش دهد در حالی که تأثیر معنی‌داری بر غلظت تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C مشاهده نشد (۲۴). در مطالعه دیگری تجویز روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم عصاره چای سبز در رت‌های دیابتی علاوه بر کاهش غلظت کلاسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL-C، و اسیدهای چرب آزاد سرم، غلظت HDL-C را افزایش داد (۲۵). درمان موش‌های دیابتی با کیورسیتین (فلاونول موجود در سیب قرمز، پیاز قرمز، چای سبز، انواع توت، زغال اخته، انگور قرمز، لوبیا چشم بلبلی، سیب زمینی شیرین) نیز پیامدهای مفیدی در تعدیل لیپیدهای پلاسما به همراه داشته است (۲۶). اثرات هیپولیپیدمیک کیورسیتین مرتبط با توانایی این ترکیب زیست فعال در کاهش بیان peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) و element-binding protein-1c (SREBP-1c) در کبد، کاهش سنتز از نو اسیدهای چرب و تری‌گلیسرید، و کاهش بیان کبدی استیل کوآ کربوکسیلاز می‌باشد (۲۹-۲۷). جنیستئین و دایدزئین (ایزوفلاون‌های موجود در سویا و دیگر حبوبات)، اسپریدین و نارینجین (فلاونوئیدهای موجود مرکبات)، از جمله پلی‌فنول‌هایی هستند که در تنظیم متابولیسم لیپیدی در مدل‌های حیوانی دیابتی مفید واقع شده‌اند. این ترکیبات عمدتاً اکسیداسیون اسیدهای چرب، فعالیت آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز، ۳-متیل-۳-هیدروکسی-متیل گلوکوتاریل کوآ ردوکتاز (HMG-CoA reductase) را در کبد کاهش

مکانیسم‌ها نقش جنیستین در کاهش اکسیداسیون LDL-C توسط گلوکز در شرایط هایپرگلیسمی و متعاقباً مهار افزایش فاکتور سنتز بافت در سلول‌های اندوتلیال عروق بوده است. کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش توان آنتی‌اکسیدانی سلول‌های اندوتلیوم عروق و بهبود پاسخ انبساط عروق وابسته به استیل کولین، و نیز تنظیم بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها، اثرات دیگر جنیستین در محافظت عروق در شرایط دیابت است (۴۴).

فلاونون‌های مرکبات، هسپریدین و هسپرتین، قادر به تحریک بیان ژن PPAR- γ هستند و از این رو تجویز این ترکیبات در مدل‌های حیوانی مبتلا به دیابت کاهش پاسخ التهابی در سلول‌های اندوتلیال عروق و کاهش خطر بیماریهای قلبی عروقی را به همراه داشته است. هسپرتین جدا شده از لیمو شیرین در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و محصولات پراکسیداسیون نظیر مالون‌دی‌آلدئید مؤثر بوده است. علاوه بر مطالعات سلولی و بررسی مدل‌های حیوانی، بررسی بالینی دوز خوراکی هسپریدین نیز تأثیر مفید این ترکیب را در محافظت عروق تأیید می‌کند. تجویز روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم هسپریدین به مدت سه هفته، مصرف روزانه ۵۰۰ میلی‌لیتر آب پرتقال و یا ۵۰۰ میلی‌لیتر نوشیدنی حاوی هسپریدین تأثیرات قابل توجهی در بهبود عملکرد عروق در مبتلایان به سندرم متابولیک داشته است. محققین مکانیسم این تأثیر را ناشی از عملکرد هسپریدین در افزایش بیوسنتز و آزادسازی نیتریک اکساید از سلول‌های اندوتلیوم عروق، کاهش بیان عوامل ایجاد آترواسکلروز نظیر vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)، کاهش غلظت فاکتورهای التهابی نظیر فاکتور نکروز کننده تومور آلفا، پروتئین واکنشگر C، کاهش پروتئین سرم آمیلوئید A، و E-selectin دانسته‌اند (۴۵ و ۴۶). آپجین، فلاونون موجود در کرفس، آویشن و فلفل، از دیگر ترکیباتی است که مطالعات اخیر بر قابلیت آن در تنظیم عملکرد عروق در حیوانات دیابتی تأکید دارند؛ آپجین با فعال سازی آنزیم نیتریک اکساید سینتاز، افزایش تولید و آزاد سازی نیتریک اکساید در اندوتلیوم، انبساط آئورت را سبب گردیده است (۴۷). از آنجا که اختلال عملکرد فیزیولوژیک سلول‌های اندوتلیال عروق از جمله نقص در سیستم اندوتلیال نیتریک اکساید سینتاز و انبساط عروق، در مبتلایان به دیابت زمینه ساز بروز بیماریهای عروقی است، آپجین می‌تواند به واسطه این مکانیسم در بهبود عملکرد عروق مؤثر باشد. آپجین آنیون‌های سوپر اکسید را مهار می‌کند و از این رو اندوتلیال عروق را در برابر آسیبهای اکسیداتیو محافظت می‌کند (۴۸).

کاهش بروز اختلالات عروقی نقش مؤثری دارند. پلی‌فنول‌های موجود در شراب قرمز و چای سبز توانایی دارند بیان ژنی عوامل پروآنژیوژنیک، پروترومبیک و پروآترواسکلروتیک نظیر عامل رشد اندوتلیال عروق (vascular endothelial growth factor; VEGF)، پروتئین عامل جذب شیمیایی مونوسیت‌ها (monocyte chemoattractant protein 1)، و متالوپروتئیناز ماتریکس (matrix metalloproteinase-2; MMP-2) را در سلول‌های عضله صاف مهار کنند (۳۷ و ۳۸).

پروآنتوسیانیدین‌های الیگومریک موجود در سیب قرمز، دارچین، کاکائو و انگور قرمز، سلول‌های دیواره عروق را در برابر آسیبهای اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی مزمن محافظت می‌کنند؛ این ترکیبات زیست فعال فعالیت آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون را القا نموده و در مقابل، فعالیت پرواکسیدان‌هایی نظیر NADPH اکسیداز، تولید رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی را مهار می‌کنند (۳۹).

پروآنتوسیانیدین‌های الیگومریک همچنین قادرند بر تولید واسطه‌های التهابی به واسطه تعدیل فعالیت پروتئین‌هایی نظیر نیتریک اکساید سینتاز القا پذیر، سیکلواکسیژناز-۲، و تنظیم کننده‌های بالادستی از جمله فاکتور هسته‌ای کاپا-بتا و inhibitor-binding protein kappa B- α تأثیر بگذارند و دیواره عروق را از گزند التهاب در امان بدارند (۴۰). فلاونول-۳-اول‌ها شامل کاتچین، اپی‌کاتچین، گالوکاتچین، اپی‌گالوکاتچین و مشتقات آنها، که علاوه بر میوه‌ها و سبزیجات عمدتاً در چای، کاکائو و غلات یافت می‌شوند، نقش شناخته شده‌ای در محافظت از سیستم قلبی عروقی دارند. این ترکیبات به تنظیم جریان خون عروق کرونر کمک می‌کنند، از التهاب عروق می‌کاهند، بیوسنتز نیتریک اکساید و انبساط عروق را سبب می‌شوند و تولید عوامل ایجاد کننده آترواسکلروز از جمله فاکتور نکروز کننده تومور-آلفا، intracellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) و سایر سیتوکین‌ها را مهار می‌کنند (۴۱). مصرف روزانه ۴۶ گرم شکلات تیره با محتوای بالای پلی‌فنول (۲۱۳ میلی‌گرم پروسیانیدین، ۴۶ میلی‌گرم اپی‌کاتچین) در مدت ۲ هفته به موازات افزایش غلظت پلاسمایی اپی‌کاتچین، عملکرد عروق را بهبود بخشید (۴۲). تجویز نوشیدنی کاکائو غنی از فلاونول‌ها نیز در مبتلایان به دیابت با بهبود اختلال عملکرد عروق همراه بوده است (۴۳).

مکانیسم‌های متعددی در ارتباط با تأثیر جنیستین در پیشگیری از آتروژنز عروق مطرح شده است؛ از جمله این

محققین قرار دارند. ترکیباتی نظیر دلفینیدین-۳- روتینوزید، سیانیدین-۳- گلوکوزید، سیانیدین-۳- روتینوزید و مالویدین-۳- گلوکوزید، و متابولیت‌های روده‌ای آنها، شامل دی‌هیدرو فرولیک اسید، ۳- (هیدروکسیفنیل) پروپیونیک اسید، ۳- هیدروکسی فنیل استیک اسید، و ۳- متوکسی-۴- هیدروکسی فنیل استات، مانع فعالسازی و بیش‌فعالی پلاکت‌ها می‌شوند و بواسطه مهار پپتیدهای فعال کننده گیرنده ترومبین مانع تجمع پلاکت‌ها می‌شوند (۵۳). رسوراترول و دیگر پلی‌فنول‌هایی نظیر کاتچین، و کیورسیتین با چندین مکانیسم قادرند از بیش‌فعالی پلاکت‌ها و فرآیند تشکیل لخته بکاهند؛ این ترکیبات در محیط *in vitro* توانسته‌اند تولید رادیکال‌های آزاد فعال کننده پلاکت‌ها را کاهش و به موازات آن فعالیت آنزیم پرواکسیدان NADPH اکسیداز را که در فعالسازی پلاکت‌ها نقش کلیدی دارد، مهار کنند (۵۴).

نتیجه‌گیری

توانایی پلی‌فنول‌های غذایی در کاهش عوارض قلبی عروقی مرتبط با دیابت عمدتاً در مطالعات سلولی و مدل‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن تأیید شده است، درحالی که مطالعات انسانی و کارآزمایی‌های بالینی کمتر به این مطلب پرداخته‌اند. در مجموع به نظر می‌رسد ترکیبات پلی‌فنولیک قدرت بالایی در تعدیل اختلال متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها، محافظت از عروق در برابر آسیب‌های اکسیداتیو و فرآیندهای التهابی، بهبود عملکرد اندوتلیال عروق، تعدیل فرآیندهای مرتبط با فعالیت پلاکت‌ها و انعقاد خون، و فراتر از آن حتی محافظت از بافت قلب و بهبود همودینامیک عضله قلب دارند.

توجه به این مطلب ضروری است که فرآیندهای هضم و جذب، متابولیسم بافتی و دفع این ترکیبات در بدن هنوز به طور کامل و دقیق شناخته نشده است، و نیز امکان ایجاد عوارض در دوزهای بالا و تداخل این ترکیبات با کینتیک دارویی وجود دارد. از این رو پیشنهاد کاربردی و مطمئن برای افراد دیابتی، افزایش مصرف مواد غذایی غنی از پلی‌فنول‌ها به جای مصرف مکملها و عصاره‌های حاوی پلی‌فنول‌هاست. تنظیم برنامه غذایی مبتلایان به دیابت بر پایه منابع غذایی حاوی ترکیبات پلی- فنولیک، شامل انواع غلات کامل و سبوس‌دار، حبوبات، سبزیجات و میوه‌های رنگی، مغز دانه‌ها، دانه‌های روغنی، روغنهای گیاهی خالص، چای سبز، ادویه‌جاتی نظیر زردچوبه، دارچین، زیره و مانند آن، راهکاری مناسب جهت بهره‌مندی از خواص شگفت‌انگیز و بی‌نظیر پلی‌فنول‌هاست.

لیگنان‌ها و لیگنان‌های پلی‌مریک، زیرگروهی از پلی‌فنول‌ها با خواص فیتواسترونی و آنتی‌اکسیدانی هستند که در دانه کنجد، بذر کتان، غلات، جوانه برنج، جوانه گندم و جو به وفور یافت می‌شوند و در پیشگیری از بروز و گسترش اختلالات مرتبط با بیماریهای قلبی عروقی در مبتلایان به دیابت مؤثر شناخته شده‌اند. مکمل‌یاری با لیگنان‌ها در مبتلایان به دیابت علاوه بر بهبود وضعیت گلیسمیک و لیپیدهای خون، کاهش محصولات آسیب‌رسان به دیواره عروق نظیر هموگلوبین گلیکوزیله، تعدیل شاخصهای التهابی نظیر پروتئین واکنشگر C و کاهش فشار خون را در پی داشته است (۴۹). در شرایط آزمایشگاهی، مهمترین لیگنان مشتق از دانه کنجد با نام Sesamin، توانست تولید گونه‌های اکسیرنی واکنش پذیر، فالیات آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، فعالیت مسیر پیام‌رسانی NF-κB، آزادسازی اینترلوکین-۸، اندوتلین-۱، و بیان ژنی مولکول‌های چسبنده ICAM-1, VCAM-1, E-selectin را در اندوتلیال عروق مهار کند و تأثیرات مخرب ذرات اکسیده LDL-C را بکاهد (۵۰).

نقش پلی‌فنول‌ها در تعدیل فعالیت پلاکت‌ها و فرآیند

ترومبوژنز

یکی از عوارض نامطلوب در مبتلایان به دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین که با افزایش حوادث قلبی عروقی در این بیماران همراه است، اختلال در عملکرد فعالیت پلاکت‌ها، تغییر در مسیرهای پیام‌رسانی سلولی مرتبط با انعقاد خون، و افزایش ترومبوژنز محسوب می‌شود (۵۱). شواهد نشان می‌دهند که این افزایش خطر ترومبوژنز در نتیجه چندین مکانیسم از جمله اختلال فرآیند فیبرینولیز، افزایش زیموژن‌های پیش‌انعقادی در جریان خون، افزایش مهارکننده‌های فیبرینولیتیک و plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) به وجود می‌آیند؛ اختلال عملکرد اندوتلیال عروق، مقاومت پلاکت‌ها به عوامل مهار تجمع پلاکتی (نیتریک اکساید و پروستاگلین) و در نتیجه فعالیت بیش از حد پلاکت‌ها، گلیکاسیون و تغییر ساختار و عملکرد فیبرین در اثر هیپرگلیسمی مزمن، و در نتیجه تولید لخته‌های پدانسیتیه و مقاوم به فرآیند فیبرینولیز، از دیگر اختلالاتی هستند که فرد دیابتی را در معرض ترومبوژنز قرار می‌دهند (۵۲). خوشبختانه مواد غذایی حاوی پلی‌فنول‌ها این قابلیت را دارند که علاوه بر تأثیرات مفید دیگر بر سیستم قلبی عروقی، به طرز شگفت‌آوری اختلالات مرتبط با ترومبوژنز را نیز تنظیم کنند.

آنتوسیانین‌ها خواص ضد انعقادی جالبی دارند و در پیشگیری از حوادث قلبی در مبتلایان به دیابت مورد توجه

REFERENCES

1. Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2004;346(2):161-70.
2. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;128:1-11.
3. Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. *Exp Clin Cardiol* 2007;12(1):17-28.
4. Thomas JE, Foody JM. The pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus and the future of therapy. *J Cardiometab Syndr* 2007;2(2):108-13.
5. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 2:S14-S21.
6. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000;320(7241):1062-6.
7. Perera PK, Li Y. Functional herbal food ingredients used in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogn Rev* 2012;6(11):37-45.
8. Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseinpanah F, Hedayati M, Hosseinpour-Niazi S, Azizi F. Broccoli sprouts reduce oxidative stress in type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(8):972-7.
9. Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseinpanah F, Rajab A, Asghari G, Azizi F. Broccoli sprouts Powder could improve serum triglyceride and oxidized LDL/LDL-cholesterol ratio in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(3):348-54.
10. Mirmiran P, Bahadoran Z, Hosseinpanah F, Keyzad A, Azizi F. Effects of broccoli sprout with high sulforaphane concentration on inflammatory markers in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Funct Foods* 2012;4(4):837-41.
11. Michalska M, Gluba A, Mikhailidis DP, Nowak P, Bielecka-Dabrowa A, Rysz J, et al. The role of polyphenols in cardiovascular disease. *Med Sci Monit* 2010;16(5):RA110-9.
12. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):38-50.
13. Scalbert A, Manach C, Morand C, Révész C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45(4):287-306.
14. Pietta P, Minoggio M, Bramati L. Plant polyphenols: Structure, occurrence and bioactivity. *Stud Nat Prod Chem* 2003;28:257-312.
15. Han X, Shen T, Lou H. Dietary polyphenols and their biological significance. *Int J Mol Sci* 2007;8(9):950-88.
16. Vita JA. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am J Clin Nutr* 2005;81(1 Suppl):292S-297S.
17. Mulvihill EE, Huff MW. Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health. *Can J Cardiol* 2010;26 Suppl A:17A-21A.
18. Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, Oak MH, El Bedoui J, Chataigneau M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol* 2004;500(1-3):299-313.
19. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(2):162-8.
20. Sugiyama H, Akazome Y, Shoji T, Yamaguchi A, Yasue M, Kanda T, et al. Oligomeric procyanidins in apple polyphenol are main active components for inhibition of pancreatic lipase and triglyceride absorption. *J Agric Food Chem* 2007;55(11):4604-9.
21. Vidal R, Hernandez-Vallejo S, Pauquai T, Texier O, Rousset M, Chambaz J, et al. Apple procyanidins decrease cholesterol esterification and lipoprotein secretion in Caco-2/TC7 enterocytes. *J Lipid Res* 2005;46(2):258-68.
22. Koo SI, Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):179-83.
23. Wang S, Noh SK, Koo SI. Green tea catechins inhibit pancreatic phospholipase A(2) and intestinal absorption of lipids in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem* 2006;17(7):492-8.
24. Haidari F, Shahi MM, Zarei M, Rafiei H, Omidian K. Effect of green tea extract on body weight, serum glucose and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. A dose response study. *Saudi Med J* 2012;33(2):128-33.
25. Anandh Babu PV, Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Green tea extract impedes dyslipidaemia and development of cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(12):1184-9.
26. Jeong SM, Kang MJ, Choi HN, Kim JH, Kim JI. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutr Res Pract* 2012;6(3):201-7.

27. Bok SH, Park SY, Park YB, Lee MK, Jeon SM, Jeong TS, et al. Quercetin dihydrate and gallate supplements lower plasma and hepatic lipids and change activities of hepatic antioxidant enzymes in high cholesterol-fed rats. *Int J Vitam Nutr Res* 2002;72(3):161-9.
28. 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;55(4):530-40.
29. Gnoni GV, Paglialonga G, Siculella L. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *Eur J Clin Invest* 2009;39(9):761-8.
30. Ae Park S, Choi MS, Cho SY, Seo JS, Jung UJ, Kim MJ, et al. Genistein and daidzein modulate hepatic glucose and lipid regulating enzyme activities in C57BL/KsJ-db/db mice. *Life Sci* 2006;79(12):1207-13.
31. Jung UJ, Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 8(7):1134-45.
32. Bok SH, Shin YW, Bae KH, Jeong TS, Kwon YK, Park YB, et al. Effects of naringin and lovastatin on plasma and hepatic on plasma and hepatic lipids in high-fat and high-cholesterol fed rats. *Nutr Res* 2000;20(7):1007-1015.
33. Chen CW, Cheng HH. A rice bran oil diet increases LDL-receptor and HMG-CoA reductase mRNA expressions and insulin sensitivity in rats with streptozotocin/nicotinamide-induced type 2 diabetes. *J Nutr* 2006;136(6):1472-6.
34. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in Type 2 diabetes patients. *Diabet Med* 2010;27(11):1318-21.
35. Pipe EA, Gobert CP, Capes SE, Darlington GA, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein reduces serum LDL cholesterol and the LDL cholesterol:HDL cholesterol and apolipoprotein B:apolipoprotein A-I ratios in adults with type 2 diabetes. *J Nutr* 2009;139(9):1700-6.
36. Calkin AC, Allen TJ. Diabetes mellitus-associated atherosclerosis: mechanisms involved and potential for pharmacological invention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(1):15-40.
37. Oak MH, Chataigneau M, Keravis T, Chataigneau T, Beretz A, Andriantsitohaina R, et al. Red wine polyphenolic compounds inhibit vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells by preventing the activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(6):1001-7.
38. Oak MH, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. *J Nutr Biochem* 2005;16(1):1-8.
39. Lee YA, Cho EJ, Yokozawa T. Effects of proanthocyanidin preparations on hyperlipidemia and other biomarkers in mouse model of type 2 diabetes. *J Agric Food Chem* 2008;56(17):7781-9.
40. Lee YA, Kim YJ, Cho EJ, Yokozawa T. Ameliorative effects of proanthocyanidin on oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Agric Food Chem* 2007;55(23):9395-400.
41. Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008;15(18):1840-50.
42. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, et al. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 2004;23(3):197-204.
43. Campia U, Panza JA. Flavanol-rich cocoa a promising new dietary intervention to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes? *J Am Coll Cardiol* 2008;51(22):2150-2.
44. Exner M, Hermann M, Hofbauer R, Kapiotis S, Quehenberger P, Speiser W, et al. Genistein prevents the glucose autoxidation mediated atherogenic modification of low density lipoprotein. *Free Radic Res* 2001;34(1):101-12.
45. Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, Kim JA, Chen H, Pullikotil P, et al. Citrus Polyphenol Hesperidin Stimulates Production of Nitric Oxide in Endothelial Cells while Improving Endothelial Function and Reducing Inflammatory Markers in Patients with Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):E782-92.
46. Morand C, Dubray C, Milenkovic D, Lioger D, Martin JF, Scalbert A, et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2011;93(1):73-80.
47. Jin BH, Qian LB, Chen S, Li J, Wang HP, Bruce IC, et al. Apigenin protects endothelium-dependent relaxation of rat aorta against oxidative stress. *Eur J Pharmacol* 2009; 616(1-3):200-5.
48. Ma X, Li YF, Gao Q, Ye ZG, Lu XJ, Wang HP, et al. Inhibition of superoxide anion-mediated impairment of endothelium by treatment with luteolin and apigenin in rat mesenteric artery. *Life Sci* 2008;83(3-4):110-7.
49. Pan A, Demark-Wahnefried W, Ye X, Yu Z, Li H, Qi Q, et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement on C-reactive protein, IL-6 and retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2009;101(8):1145-9.
50. Peterson J, Dwyer J, Adlercreutz H, Scalbert A, Jacques P, McCullough ML. Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutr Rev* 2010;68(10):571-603.
51. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1476-85.
52. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262(2):157-72.
53. de Pascual-Teresa S, Moreno DA, Garcia-Viguera C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *Int J Mol Sci* 2010;11(4): 1679-703.
54. Pignatelli P, Di Santo S, Carnevale R, Violi F. The polyphenols quercetin and catechin synergize in inhibiting platelet CD40L expression. *Thromb Haemost* 2005;94(4):888-9.