

مروری بر اثرات فلاونوئیدها بر دیابت

حمید محمد صادقی^۱، امیرحسین منصورآبادی^{۲*}، محمدابراهیم رضوانی^۳، منصور اسمعیلی دهج^۴، علی شمس^۵

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۲. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۳. دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۴. دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۵. استادیار گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

*نویسنده مسئول: امیرحسین منصورآبادی - پست الکترونیکی: a.mansourabadi.67@gmail.com

چکیده

مقدمه و هدف: دیابت یک سندرم اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است. عوارض این بیماری شامل عوارض عروقی میکروواسکولار (Microvascular) مانند رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی و عوارض ماکروواسکولار (Macrovascular) مانند بیماری شریان کرونر، بیماری‌های عروق محیطی و عروق مغزی می‌باشند. فلاونوئیدها ترکیبات پلی‌فنولی هستند که در گیاهان، سبزی‌ها و میوه‌ها به وفور وجود دارند. انواع آن‌ها شامل خانواده‌های فلاونول‌ها، فلاون‌ها، فلاونون‌ها، آنتوسیانین، فلاون-۳-اول، ایزوفلاون و اشکال الیگومریک و پلی‌مریک هستند. این ترکیبات دارای ویژگی‌های ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد آترواسکلروزی، تقویت‌کننده قلبی، ضد دیابتی، ضد اکسیدانی و ضد التهابی هستند.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر با جستجو به صورت مروری در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی SID، Magiran و انگلیسی Pubmed، Google scholars، Science Direct در طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ انجام شد.

یافته‌ها: تحقیقات مختلف نشان داده است که فلاونوئیدهای مختلف قادرند قند خون را کاهش دهند و ترشح انسولین و حساسیت به آن را افزایش دهند. همچنین مصرف مواد غذایی سرشار از فلاونوئیدها و علاوه بر آن خوردن روزانه فلاونوئیدها می‌تواند به درمان بیماران دیابتی کمک کند. تأثیر مثبت فلاونوئیدها به دلیل افزایش میزان درون‌سلولی ویتامین C، پیشگیری از نفوذپذیری و پارگی مویرگ‌ها و تقویت سیستم ایمنی بدن است که همه‌ی این اثرات در بهبودی دیابت مؤثر می‌باشند. مصرف خوراکی فلاونوئیدها یکی از مؤثرترین راه‌ها برای اثرگذاری بر روی پانکراس و سلول‌های بتای آن و درمان دیابت است. از طرفی مصرف فلاونوئیدها که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی هستند باعث پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌شوند. همچنین فلاونوئیدها می‌توانند در برابر بیماری‌های قلبی عروقی به دلیل تعدیل عملکرد اندوتلیوم عروق، خواص ضد اکسیدانی و ضد التهابی، القاء تولید نیتریک اکسید و انبساط عروق، مهار بیش‌فعالی پلاکت‌ها، مهار پرولیفراسیون و آنژیوژنز اثر محافظتی داشته باشند.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به مطالب بیان شده در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که فلاونوئیدها با اثر آنتی‌اکسیدانی خود توانایی مهار استرس اکسیداتیو و دیابت ناشی از آن را دارد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، فلاونوئیدها، متابولیسم، انسولین، پانکراس.

مقدمه

آسیب سلول‌های بتای لوزالمعده یا بیماری‌هایی که تولید انسولین را مختل می‌کنند می‌توانند منجر به دیابت نوع I شوند. عفونت‌های ویروسی یا اختلالات خود ایمنی ممکن است در انهدام سلول‌های بتا در بسیاری از بیماران مبتلابه دیابت نوع I دخالت داشته باشند (۶). دیابت تجربی در حیوانات آزمایشگاهی از طریق برداشت لوزالمعده، مصرف داروهای ایجادکننده دیابت مانند آلوکسان، استرپتوزوتوسین، استفاده از برخی سموم و همچنین مصرف آنتی‌بادی علیه انسولین ایجاد می‌گردد (۷). دیابت نوع II بسیار شایع‌تر از نوع I بوده و مسئول ۹۰ درصد از تمام موارد ابتلا به دیابت هست. در قسمت اعظم موارد شروع دیابت نوع II بعد از سن ۴۰ سالگی و غالباً بین سنین ۵۰ تا ۶۰ سالگی است و دیابت به تدریج بعد از سن ۴۰ سالگی و غالباً بین سنین ۵۰ تا ۶۰ سالگی است و دیابت به تدریج آغاز می‌گردد. چاقی، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک معمولاً قبل از پیدایش دیابت نوع II در فرد وجود دارد (۶). پلی فنول‌ها گروهی از ترکیبات دارای فعالیت زیستی در گیاهان هستند که تاکنون بیش از ۸۰۰۰ نوع از آنها شناسایی شده است. فلاونوئیدها از جمله یکی از مهم‌ترین آنها هستند (۸). فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنولی هستند که در گیاهان، سبزی‌ها و میوه‌ها به وفور وجود دارند. انواع آنها شامل خانواده‌های فلاونول‌ها، فلاون‌ها، فلاونون‌ها، آنتوسیانین، فلاون-۳-اول، ایزوفلاون و اشکال الیگومریک و پلی مریک هستند (۹-۱۲). فلاونوئیدها دارای ویژگی‌های ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد آترواسکلروزی، تقویت‌کننده‌ی قلبی، ضد دیابتی، ضد اکسیدانی و ضد التهابی هستند (۱۳-۱۶).

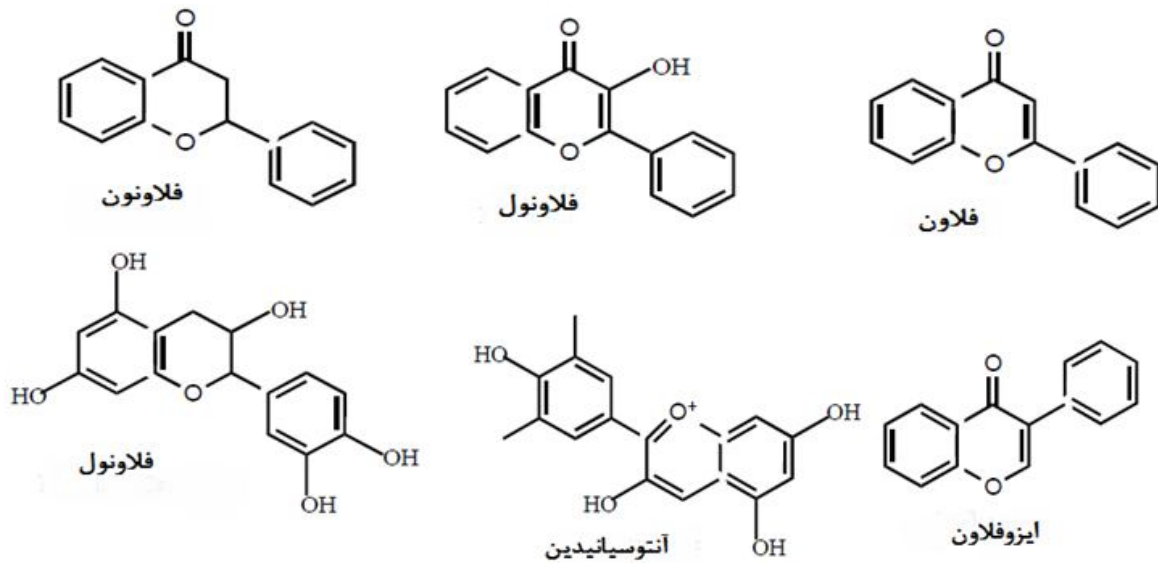
دیابت یک سندرم اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است که توسط انسولین یا فقدان ترشح انسولین یا کاهش حساسیت بافت‌ها به انسولین به وجود می‌آید (۱). شیوع جهانی دیابت طی دو دهه گذشته به نحو چشمگیری افزایش یافته است و از حدود ۳۰ میلیون در سال ۱۹۸۵، به ۱۷۷ میلیون مورد در سال ۲۰۰۰ رسیده است و اگر به همین منوال ادامه پیدا کند تا سال ۲۰۳۰ بیش از ۳۶۰ میلیون نفر به دیابت مبتلا خواهند شد. اختلال تنظیم متابولیکی ناشی از دیابت سبب بروز تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه‌ای در اندام‌های متعدد بدن می‌شود که مشکلات فراوانی را برای فرد مبتلابه دیابت و دستگاه بهداشتی جامعه به همراه می‌آورد (۲). از عوارض این بیماری شامل عوارض عروقی میکروواسکولار (Microvascular) مانند رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی و عوارض ماکروواسکولار (Macrovascular) مانند بیماری شریان کرونر، بیماری‌های عروقی محیطی و عروق مغزی می‌باشند (۳). هایپرگلاسمی (Hyperglycemia) علت اساسی اختلالات متابولیکی و عوارض مربوط به بیماری دیابت است که منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و پر اکسیداسیون لیپیدها می‌گردد (۴). بر اساس تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی دیابت قندی به چهار گروه تقسیم‌بندی می‌گردد (۵):

۱. دیابت قندی وابسته به انسولین (IDDM، نوع I)

۲. دیابت قندی غیر وابسته به انسولین (NIDDM، نوع II)

۳. دیابت قندی ناشی از سندرم‌های خاص

۴. دیابت قندی دوران حاملگی



شکل ۱: ترکیب ساختاری گروه‌های اصلی فلاونوئیدها (۱۷)

درمان بیماران دیابتی کمک کند (۲۶). تأثیر مثبت فلاونوئیدها به دلیل افزایش میزان درون‌سلولی ویتامین C، پیشگیری از نفوذپذیری و پارگی مویرگ‌ها و تقویت سیستم ایمنی بدن است که همه‌ی این اثرات در بهبودی دیابت مؤثر می‌باشند (۲۷). از آنجایی که پانکراس در خط اول بعد از جذب روده‌ای قرار دارد و بنابراین می‌تواند در معرض غلظت بالای فلاونوئیدهای جذب‌شده قرار بگیرد و تحت تأثیر آن‌ها واقع شود (۲۸). مصرف خوراکی فلاونوئیدها مؤثرترین راه برای اثرگذاری بر روی پانکراس و سلول‌های بتای آن و درمان دیابت است لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف مروری بر اثرات فلاونوئیدها بر دیابت انجام شده است.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه با جستجو به صورت مروری در پایگاه‌های اطلاعاتی به زبان فارسی و انگلیسی، پایگاه داده‌های

ساختار پایه‌ی فلاونوئیدها شامل ۳ حلقه‌ی فنولی است که از ۱۵ اتم کربن تشکیل شده است که در ۳ حلقه‌ی $C_6.C_3.C_6$ چیده شده است که A, B, C نامیده می‌شوند. حلقه‌ی بنزنی A یک حلقه ۶ عضوی کربنی در کنار آن حلقه‌ی C قرار گرفته و حلقه‌ی فنولی-بنزنی B با یک پیوند یگانه به حلقه C متصل است. با توجه به ساختار و سطح اکسیداسیون حلقه‌ی C فلاونوئیدها به خانواده‌های مختلف طبقه‌بندی می‌شوند (۱۸-۲۰). تحقیقات مختلف نشان داده است که فلاونوئیدهای مختلف قادرند قند خون را کاهش دهند و ترشح انسولین و حساسیت به آن را افزایش دهند (۲۱-۲۴). فلاونوئیدهای آپیجینین و چیسریول در دوز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور چشمگیری سطح قند خون را کاهش می‌دهند و بعد از ۷ روز تیمار از کبد و کلیه در مقابل دیابت محافظت می‌کند (۲۵). همچنین مصرف مواد غذایی سرشار از فلاونوئیدها و علاوه بر آن خوردن روزانه ۲-۱ گرم مخلوطی از فلاونوئیدها می‌تواند به

۱. سرکوب تشکیل گونه‌های اکسیژن واکنشگر به وسیله‌ی مهار آنزیم‌های دخیل در تولید آن‌ها
۲. حذف گونه‌های اکسیژن واکنشگر
۳. تنظیم و محافظت کردن از سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی (۳۷).

فلاونوئید آنزیم‌های مسئول تولید آنیون‌های سوپر اکسید مثل گزانتین اکسیداز و پروتئین کیناز C را مهار می‌کند. همچنین سیکلواکسیژناز، لپوکسیژناز، گلوکوتایون اس ترانسفراز، سوکسینو اکسیداز میتوکندریایی و NADPH اکسیداز را که در تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر را که در تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر مشارکت می‌کنند را مهار می‌کنند (۳۷، ۳۸). رادیکال‌های آزاد به دلیل سطح بالای فعالیت گروه هیدروکسیل فلاونوئیدها غیرفعال می‌شوند (۳۹، ۴۰). وجود بخش ۳ و ۴ دی هیدروکسی، گروه -OH هیدروکسیل (ساختار کاتکول) در حلقه‌ی B ساختار فلاونوئیدها برای حذف رادیکال‌های آزاد توسط آن‌ها ضروری و لازم است که این بخش دارای خاصیت دهندگی است بدون این‌که خود به شکل رادیکالی دربیاید. نیمه-OH-^۳ در حلقه C برای خواص آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدها سودمند است، همچنین پیوند دوگانه C₂-C₃ خاصیت حذف رادیکال‌های آزاد را ارتقا می‌دهد (۴۱، ۴۲). حضور گروه کاتکول در حلقه B، گروه ۳-هیدروکسیل در حلقه C و ۲ و ۳ پیوند دوگانه در حلقه C برای کاهش فعالیت رادیکال آهن Fe^{۳+} مهم است. از سوی دیگر حضور تعداد گروه‌های هیدروکسیل در مولکول‌های فلاونوئید به‌طور زیادی در کاهش فعالیت رادیکال مس نقش دارد (۴۱، ۴۲). افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌تواند نتیجه‌ی افزایش گلوکز خون

و پیشرفت اتواکسیداسیون گلوکز و گلیکوزیله شدن

، Google scholars, Pubmed, SID, Magiran Science Direct در طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ انجام شد. کلمات کلیدی که در این مطالعه برای جستجو استفاده گردید شامل: Flavonoid و Diabetes ها انجام شد و در پایان از ۱۱۲ مقاله به دست آمده اثرات فلاونوئیدها بر دیابت خلاصه گردید.

یافته‌ها:

استرس اکسیداتیو در پاتولوژی دیابت نقش دارد و باعث مقاومت به انسولین یا نقص در ترشح آن می‌شود (۲۹). از طرفی دیابت ملیتوس با افزایش پر اکسیداسیون لیپیدها مرتبط است که استرس اکسیداتیو و سطوح بالای رادیکال‌های آزاد باعث تضعیف سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن و موجب صدمه به اندامک‌های سلولی و آنزیم‌ها و افزایش مقاومت به انسولین می‌شوند که منجر به ایجاد و پیشرفت عوارض دیابت می‌شود (۳۰، ۳۱). تحقیقات پاتولوژیک روی عوارض جانبی دیابت و نقش استرس اکسیداتیو در شروع و پیشرفت عوارض آن تمرکز کرده است (۳۱، ۳۲). آنتی‌اکسیدان‌های خوراکی به‌وسیله‌ی مهار واکنش‌های زنجیره‌ای پر اکسیداسیون، مانع ایجاد و توسعه‌ی دیابت می‌شوند (۳۳). مطالعه‌ی دیگری نشان داده‌شده که مصرف مقدار کافی آنتی‌اکسیدان‌ها باعث مهار دیابت نوع ۲ می‌شود (۳۴، ۳۵). فلاونوئیدها قادرند رادیکال‌های آزاد را حذف کنند و در برابر پر اکسیداسیون لیپیدها اثر محافظتی دارند، آن‌ها همچنین می‌توانند متابولیسم نیتریک اکسید اندوتلیال را که منجر به تولید رادیکال NO' می‌شود و نیز فعالیت NADPH اکسیداز را تعدیل کنند (۹-۱۱، ۳۶).

مکانیسم عمل آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدها شامل:

پروتئین‌ها و متعاقب آن تخریب اکسیداتیو پروتئین‌های گلیکوزیله می‌شوند. سیستم آنتی‌اکسیدانی گلوکوتایون نقش اساسی را در دفاع سلول در برابر رادیکال‌های آزاد واکنشگر و دیگرگونه‌های اکسیدان بازی می‌کند (۴۳، ۴۴). با توجه به مطالبی که ذکر شد و در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که فلاونوئیدها با اثر آنتی‌اکسیدانی خود توانایی مهار استرس اکسیداتیو و دیابت ناشی از آن را دارد. مطالعات تجربی پیشنهاد می‌کند که استرس اکسیداتیو منجر به افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر و سطح غیرطبیعی آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود که عملکرد سلول‌های بتا و ترشح انسولین توسط آن‌ها را دچار اختلال می‌کند (۴۳، ۴۵-۴۸). همچنین استرس اکسیداتیو در مسیر سیگنالینگ انسولین دخالت می‌کند (۶۰). تعدادی از فلاونوئیدها با دخالت در دپلاریزاسیون القاء شده به‌وسیله‌ی گلوکز در غشاء سلول‌های بتا، شروع پتانسیل عمل و ترشح انسولین به‌واسطه‌ی آن را آغاز می‌کنند که با مهار فعالیت کانال پتاسیمی حساس به ATP این کار را انجام می‌دهند (۶۱-۶۳). آسیب سلولی در دیابت و توسعه مقاومت به انسولین در ارتباط نزدیک با حضور استرس اکسیداتیو درون سلول هستند (۲۱). استرس اکسیداتیو احتمالاً به‌طور مستقیم با کاهش حساسیت به انسولین و تخریب سلول‌های تولیدکننده انسولین درون پانکراس سبب افزایش ابتلا به دیابت می‌شوند. برای مثال گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) می‌توانند درون غشا سلول‌های بتا پانکراس نفوذ کرده و سبب تخریب آن‌ها شود (۶۳). استرس اکسیداتیو با تغییر در تعدادی از مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی قادر به ایجاد مقاومت به انسولین هستند (۶۴). استرس اکسیداتیو باعث کاهش تکثیر سلول‌های بتا می‌شود، قابلیت محافظتی ترکیبات پلی فنولیک روی سلول‌ها بعد از ایسکمی و استرس اکسیداتیو ناشی از آن بررسی شده است.

پروتئین‌ها و متعاقب آن تخریب اکسیداتیو پروتئین‌های گلیکوزیله می‌شوند. سیستم آنتی‌اکسیدانی گلوکوتایون نقش اساسی را در دفاع سلول در برابر رادیکال‌های آزاد واکنشگر و دیگرگونه‌های اکسیدان بازی می‌کند (۴۳، ۴۴). با توجه به مطالبی که ذکر شد و در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که فلاونوئیدها با اثر آنتی‌اکسیدانی خود توانایی مهار استرس اکسیداتیو و دیابت ناشی از آن را دارد. مطالعات تجربی پیشنهاد می‌کند که استرس اکسیداتیو منجر به افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر و سطح غیرطبیعی آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود که عملکرد سلول‌های بتا و ترشح انسولین توسط آن‌ها را دچار اختلال می‌کند (۴۳، ۴۵-۴۸). همچنین استرس اکسیداتیو در مسیر سیگنالینگ انسولین دخالت می‌کند که باعث سرعت بخشیدن به پیشرفت مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ می‌شود. به‌علاوه آن‌ها قادرند جای‌گیری گیرنده GLUT4 را در غشاء پلاسمایی را مهار کنند (۴۸-۵۰). از طرفی مصرف فلاونوئیدها که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی هستند باعث پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌شوند (۴۶، ۵۱). همچنین فلاونوئیدها ممکن است از عملکرد سلول‌های بتا به‌وسیله‌ی کاهش آسیب بافتی ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت کنند و بنابراین میزان پیشرفت و مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ را کاهش دهند. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که جذب انواع خاصی از فلاونوئیدها شامل کورستین و میریستین باعث کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۵۲). همچنین در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که ترکیبات پلی فنولی مثل کاتچین و دیگر آنتی‌اکسیدان‌ها شامل بتاکاروتن و ویتامین C اثر محافظتی در برابر دیابت نوع ۲ دارند (۵۳). شواهد آزمایشگاهی هم‌گویی این مطلب است که

ترکیباتی مثل چیرسین، کوئرتستین، کاتچین و کافئیک اسید به طور چشم‌گیری از سلول‌های بتا محافظت می‌کند (۶۵). اسماعیلی و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۹ اثر محافظتی و آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدهای دخیل مریم‌نخودی (کلپوره) در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین را بررسی کردند. آزمایشات آن‌ها نشان داد که فلاونوئیدهای موجود در عصاره‌ی کلپوره (اپیجین و روتین) که به صورت داخل صفاقی تزریق شدند به طور چشم‌گیری ترشح انسولین را افزایش می‌دهند و همچنین به طور واضحی از سلول‌های پانکراس در برابر فعالیت تخریبی استرپتوزوتوسین محافظت می‌کند و این اثر به دلیل اثر آنتی‌اکسیدانی آن‌هاست (۶۶). در مطالعات قبلی و در مطالعه‌ی حاضر دیده شده است که فلاونوئیدها ترشح انسولین و پاسخ به آن را در حیوانات دیابتی افزایش می‌دهند پس مکانیسم دیگر سالویجین در درمان و کنترل دیابت ممکن است افزایش اثرات انسولین و تقویت اثرات سلولی آن باشد.

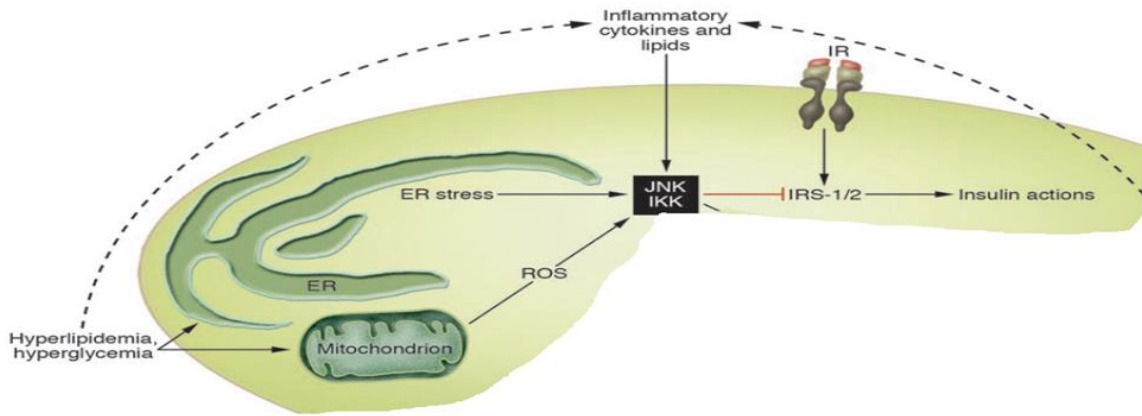
بحث و نتیجه گیری:

مطالعات زیادی رابطه‌ی بین پیشرفت چاقی را با مقاومت به انسولین نشان داده است که منجر به تولید سیتوکاین‌های التهاب‌زایی مثل $TNF\alpha$ و $IL-6$ توسط بافت چربی می‌شود (۶۷). همچنین استرس اکسیداتیو به طور فزاینده و فعالی می‌تواند در تولید التهاب سیستمیک مشارکت کند که یک نشانه‌ی رایج برای مقاومت به انسولین، دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی است (۶۸-۷۰). به علاوه شواهدی موجود است که نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو در ایجاد التهاب مزمن در مقاومت به انسولین، دیابت و بیماری‌های

قلبی-عروقی مؤثر است (۵۲) و نیز مطالعات متعدد نقش التهاب را در پیشرفت و توسعه دیابت اثبات می‌کند (۱۷، ۷۱). از طرفی فعالیت ضدالتهابی فلاونوئیدها اثبات شده است (۱۷). برای نمونه در مطالعه‌ای نشان داده شده که فلاونوئیدهایی مثل آپیجین با بلوک کردن بیان ژن مولکول‌های اتصال‌دهنده سلول عروقی $Vascular\ cell\ adhesion\ molecule\ 1$ (VCAM-1) ، مولکول‌های اتصال‌دهنده بین سلولی و همچنین مهار ساخت و تولید اینترلوکین ۶ و ۸ باعث عملکرد ضدالتهابی آن‌ها می‌شود (۷۲-۷۴). همچنین فلاونوئید سیلیبیین با مهار قوی ساخت پروستاگلاندین از طریق مسیرهای کاتالیز ۵-لیپوآکسیژناز باعث مهار التهاب می‌شود (۱۷، ۷۵). شواهد آزمایشگاهی و کلینیکی نشان داده که چاقی باعث افزایش فاکتور التهابی $TNF\alpha$ می‌شود که آن‌هم باعث ایجاد التهاب می‌گردد و التهاب هم با مکانیسم‌هایی که ذکر خواهد شد موجب مقاومت به انسولین و دیابت می‌گردد (۷۶). مهار آبشار سیگنالینگ پایین دست گیرنده انسولین، یک مکانیسم اولیه است که از طریق آن التهاب باعث مقاومت به انسولین می‌شود. از طرفی سلول‌ها وقتی در معرض $TNF\alpha$ یا سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد قرار می‌گیرند، فسفریله شدن عضو سرینی مهار می‌گردد (۷۷-۷۹). این مهار و کاهش در فسفریله شدن عضو خانواده‌ی سوپسترای گیرنده انسولین (IRS) پاسخ سلول‌ها به انسولین را کاهش می‌دهد چون که با رسپتور انسولین و مسیر آبشار سیگنالینگ داخل سلولی آن مرتبط است و مهار آن توسط فاکتور التهابی $TNF\alpha$ باعث مهار

آبشار سیگنال باعث بروز التهاب شده که التهاب هم باعث مقاومت به انسولین و ایجاد دیابت می‌گردد (۸۱).

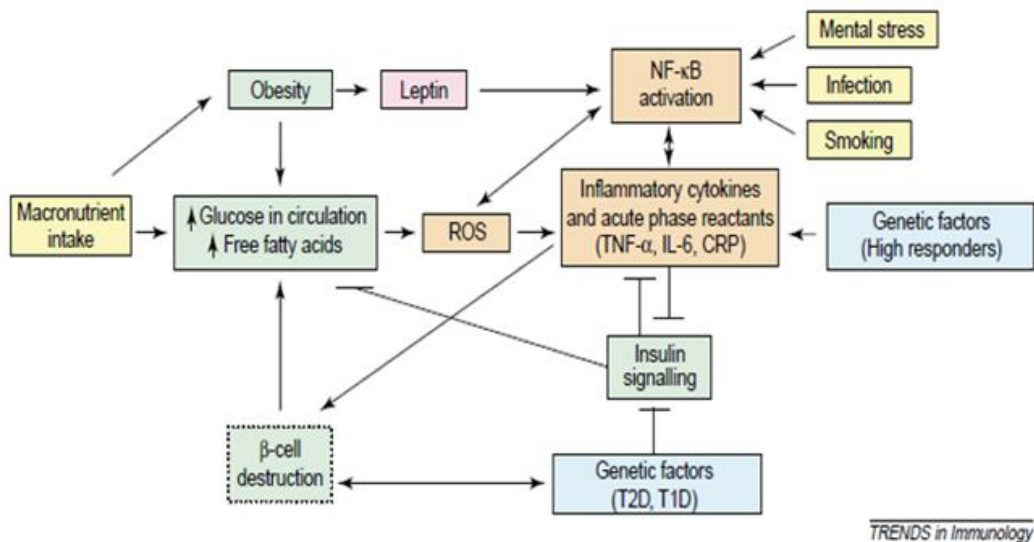
انسولین می‌شود (77, 79, 80). از طرفی چاقی باعث فعال شدن آبشار سیگنالینگ (JNK (JANUS kinase و IKK (Inhibitor of NF-Kb kinase می‌شود که این



شکل ۴-۲: رابطه‌ی بین چاقی و التهاب و مقاومت به انسولین (۸۱)

ناشی از آنها می‌شود که آن‌ها باعث ایجاد دیابت و توسعه آن می‌شود (۸۲)

همچنین مصرف مواد غذایی اصلی (درشت مغذی‌ها) بخصوص فست فودها موجب تولید رادیکال‌های آزاد و التهاب



شکل ۴-۳: رابطه‌ی بین مصرف درشت مغذی‌ها و دیگر عوامل در ایجاد دیابت (۸۲)

مقاومت به انسولین و نارسایی اندوتلیوم حکایت می‌کنند (۹۵). تعدادی از فلاونوئیدها عملکرد اندوتلیوم را بهبود می‌بخشند (۹۶). این عملکرد سلول‌های اندوتلیال در بیماران دیابتی با آنتی‌اکسیدان‌ها بهبود می‌یابد که بیان‌کننده این است که استرس اکسیداتیو نقش بسیار مهمی در اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال دارد (۸، ۹۷). مصرف فلاونوئیدها ممکن است خطر مرگ ناشی از بیماری‌های کرونر را کاهش دهد (۸۳، ۹۸-۱۰۰). مصرف روزانه منابع سرشار از فلاونوئیدهای گیاهی مثل چای منجر به کاهش خطر بروز آترواسکلروز و بیماری کرونر وهم چنین در برابر سکنه اثر پیشگیرانه دارد (۱۰۱-۱۰۳). همچنین چای سبز و سیاه با اثر محافظتی در برابر سمیت نیتریک اکسید از بیماری‌های قلبی عروقی پیشگیری می‌کنند. همچنین مصرف فلاونوئید کوئرستین در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی اثر محافظتی دارد (۱۰۴). از طرفی کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها در عوارض قلبی-عروقی ناشی از دیابت دخیل است (۶۹، ۱۰۵، ۱۰۶) و رادیکال‌های آزاد با ایجاد نقص اندوتلیال و اترواسکلروز در ارتباط است که جزء عوارض قلبی-عروقی ناشی از دیابت و چاقی است (۱۰۵، ۱۰۷-۱۱۰). فلاونوئیدها می‌توانند در برابر بیماری‌های قلبی عروقی به دلیل تعدیل عملکرد اندوتلیوم عروق، خواص ضد اکسیدانی و ضدالتهابی، القاء تولید نیتریک اکسید و انبساط عروق، مهار بیش‌فعالی پلاکت‌ها، مهار پروفیگراسیون و آنژیوز اثر محافظتی داشته باشند. (۲۷، ۱۱۱، ۱۱۲).

از آنجایی که فلاونوئیدها دارای اثرات ضدالتهابی هستند. ممکن است بخشی از اثر ضد دیابتی آن به دلیل کاهش التهاب ناشی از استریتوزوتوسین و غذای پرچرب باشد. امروزه ثابت شده است که پلی فنول‌های موجود در رژیم غذایی اثرات سودمندی برای محافظت از بدن در برابر بیماری‌های مزمن مثل دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی دارند (۳۰، ۵۲). فلاونوئیدهایی با زودن رادیکال‌های آزاد موجب کاهش خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شوند (۵۱، ۵۲، ۸۳-۸۷). مطالعات نشان داده فلاونوئیدهای مختلف صدمه ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن را کاهش می‌دهد و این کار را با دخالت در فعالیت نیتریک اکسید سنتاز انجام می‌دهند و باعث حفظ اتساع عروق می‌شود (۸۸، ۸۹). گزانتین اکسیداز در مسیر صدمه اکسیداتیو بخصوص بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن نقش دارد (۹۰-۹۲). گزانتین اکسیداز یک منبع رادیکال‌های آزاد در فاز ریپرفیوژن است که در آنجا با مولکول‌های اکسیژن واکنش می‌دهد و منجر به آزادسازی رادیکال‌های آزاد سوپر اکسید می‌شوند. فلاونوئیدها توانایی مهار گزانتین اکسیداز را دارند و در برابر صدمات اکسیداتیو حاصل از ایسکمی-ریپرفیوژن از بدن محافظت می‌کنند (۹۱، ۹۲). دیابت قندی به روش‌های متعددی به تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزی کمک می‌کند که به نظر می‌رسد تحریک تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن (Reactive Oxygen species) (ROS)) به وسیله هایپرگلیسمی نقش اصلی را در این مورد ایفا می‌کند (۹۳). ترکیبات پلی فنولی مقاومت به انسولین را به وسیله‌ی افزایش فراهمی زیستی نیتریک اکسید در اندوتلیال و کاهش تشکیل گونه‌های اکسیژن و نیتروژن واکنشگر بهبود می‌دهند (۹۴). تحقیقات مختلف از رابطه‌ی بین

A Review of the Impact of Flavonoids on Diabetes

Mohammad Sadeghi H¹, Mansourabadi AH^{2*}, Rezvani ME³, Esmaceli Dahaj M⁴, Shams A⁵

1. M.Sc. of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
2. M.Sc. of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
3. Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
4. Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
5. Assistant Professor of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Mansourabadi AH, E-mail: a.mansourabadi.67@gmail.com

Abstract

Introduction: Diabetes is a carbohydrate, fat and protein metabolic disorder syndrome. Symptoms of this disease include microvascular complications such as retinopathy, neuropathy and nephropathy and macrovascular complications such as coronary artery, peripheral vascular, and cerebrovascular diseases. Flavonoids, are polyphenolic compounds which are found in plants, vegetables and fruits containing the families of flavonols, flavones, total flavanols, anthocyanins, the first flavone-3, oligomeric and polymeric forms. These compounds have antibacterial, antiviral, anti-atherosclerotic, cardiogenic, anti-diabetic, anti-oxidant and anti-inflammatory properties.

Methodology: In order to conduct this review study, Magiran and SID databases were searched for Persian published articles and Pubmed, Google scholars and Science Direct were searched for the English ones during 2000-2014.

Results: Several studies have shown that flavonoids can reduce blood glucose and increase insulin secretion. Moreover, consumption of products containing flavonoids on a daily basis can aid with diabetes treatment. Flavonoids, increasing intracellular vitamin C, can be influential in lowering capillary permeability and boosting the immune system, and in turn, treating diabetes. Oral consumption of flavonoids is one of the most effective ways of affecting pancreatic beta cells and treating diabetes. On the other hand, consumption of flavonoids, which have high antioxidant activities, can help with clearing out free radicals. In addition, flavonoids can modulate endothelial functions, anti-oxidant and anti-inflammatory properties, nitric oxide production and expansion of blood vessels, inhibiting platelet hyperactivity, proliferation and angiogenesis and accordingly, protect body against cardiovascular diseases.

Conclusion: According to the findings of the reviewed articles, the flavonoids can inhibit oxidative stress and control diabetes.

Keywords: Diabetes, Flavonoids, Insulin, Metabolism, Pancreas

References

1. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1994; 37(7): 643-50.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principles of internal medicine*. 17th ed. Newyork: Mc Graw-Hill; 2008.
3. Legrand D, Legrand V. Coronary artery disease associated to diabetes mellitus. *Rev Med Liege*. 2005; 60(5-6): 526-30.
4. Baydas G, Reiter RJ, Yasar A, Tuzcu M, Akdemir I, Nedzvetskii VS. Melatonin reduces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35(7): 797-804.
5. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1): 5-20.
6. Standl E, Maxeiner S, Raptis S. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res*. 2006; 38(3): 172-7.
7. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001; 50(6): 537-46.
8. Pietta P, Minoggio M, Bramati L. Plant polyphenols: Structure, occurrence and bioactivity. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2003; 28: 257-312.
9. Schewe T, Steffen Y, Sies H. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 476(2): 102-6.
10. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*. 2009; 26(8): 1001-43.
11. Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates—nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric*. 1999; 79(3): 362-72.
12. Richelle M, Tavazzi I, Offord E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. *J Agric Food Chem*. 2001; 49(7): 3438-42.
13. Prior RL, Wu X. Anthocyanins: Structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. *Free Radic Res*. 2006; 40(10): 1014-28.
14. Li W-G, Zhang X-Y, Wu Y-J, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin*. 2001; 22(12): 1117-20.
15. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?. *Free Radic Biol Med*. 2004; 36(7): 838-49.
16. Williamson G, Day A, Plumb G, Couteau D. Human metabolic pathways of dietary flavonoids and cinnamates. *Biochem Soc Trans*. 2000; 28(2): 16-21.
17. Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, Rathee D, Kumar V, Kohli K. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009; 8(3): 229-35.
18. Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*. 2002; 18(1): 75-81.
19. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998; 56(11): 317-33.
20. Cook N, Samman S. Flavonoids—chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *J Nutr Biochem*. 1996; 7(2): 66-76.
21. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci*. 2010; 11(4): 1365-402.
22. Havsteen B. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem pharmacol*. 1983; 32(7): 1141-8.
23. Brahmachari G. *Chemistry of natural products: recent trends and developments*. 1st ed. Research Signpost; 2006.

24. Sharma R. Nutraceuticals and nutraceutical supplementation criteria in cancer: a literature survey. *Open Nutraceuticals J.* 2009; 2(2): 92-106.
25. Rauter AP, Martins A, Borges C, Mota-Filipe H, Pinto R, Sepodes B, et al. Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res.* 2010; 24(2): 133-8.
26. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(3): 491-9.
27. Vita JA. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1): 292-7.
28. Pinent M, Castell A, Baiges I, Montagut G, Arola L, Ardévol A. Bioactivity of Flavonoids on Insulin-Secreting Cells. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2008; 7(4): 299-308.
29. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1988; 5(2): 113-24.
30. Lukačinová A, Mojliq J, Beňačka R, Rácz O, Niqtiar F. Structure-activity relationships of preventive effects of flavonoids in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. *J Anim Feed Sci.* 2008; 17(3): 411-21.
31. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia.* 1997; 40(6): 647-53.
32. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 1991; 40(4): 405-12.
33. Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine.* 1st ed. NY: Oxford University Press; 2011. 1999–1968.
34. Slonim AE, Surber M, Page DL, Sharp RA, Burr I. Modification of chemically induced diabetes in rats by vitamin E. Supplementation minimizes and depletion enhances development of diabetes. *J Clin Investig.* 1983; 71(5):1282-88.
35. Murthy VK, Shipp JC, Hanson C, Shipp DM. Delayed onset and decreased incidence of diabetes in BB rats fed free radical scavengers. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992; 18(1): 11-6.
36. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1): 317-25.
37. Pietta P-G. Flavonoids as antioxidants. *Nat Prod.* 2000; 63(7): 1035-42.
38. Halliwell B. Antioxidants in disease mechanisms and therapy. *Advances in Pharmacology.* 1997; 38: 3-17.
39. Korkina LG, Afanas' Ev IB. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv pharmacol.* 1996; 38: 151-66.
40. Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic Biol Med.* 1994; 16(6): 845-50.
41. Firuzi O, Lacanna A, Petrucci R, Marrosu G, Saso L. Evaluation of the antioxidant activity of flavonoids by “ferric reducing antioxidant power” assay and cyclic voltammetry. *Biochim Biophys Acta .* 2005; 1721(1-3): 174-84.
42. Mira L, Tereza Fernandez M, Santos M, Rocha R, Helena Florêncio M, Jennings KR. Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. *Free Radic Res.* 2002; 36(11): 1199-208.
43. Bast A, Wolf G, Oberbäumer I, Walther R. Oxidative and nitrosative stress induces peroxiredoxins in pancreatic beta cells. *Diabetologia.* 2002; 45(6): 867-76.
44. Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem.* 1988; 263(33): 17205-8.
45. Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram K, Mohan V. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996; 13(8): 715-9.
46. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are Oxidative Stress– Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction?. *Diabetes.* 2003; 52(1): 1-8.
47. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(5): 816-23.

48. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in β -cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*. 2003; 52(3): 581-7.
49. Rösen P, Nawroth P, King G, Möller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001; 17(3): 189-212.
50. Nomura M, Takahashi T, Nagata N, Tsutsumi K, Kobayashi S, Akiba T, et al. Inhibitory mechanisms of flavonoids on insulin-stimulated glucose uptake in MC3T3-G2/PA6 adipose cells. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31(7): 1403-9.
51. Hollman P, Katan MB. Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic Res*. 1999; 31:75-80.
52. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(3): 560-8.
53. Van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002; 360(9344): 1477-8.
54. Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med*. 1997; 14(3): 45-9.
55. Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. Intramuscular Heat Shock Protein 72 and Heme Oxygenase-1 mRNA Are Reduced in Patients With Type 2 Diabetes Evidence That Insulin Resistance Is Associated With a Disturbed Antioxidant Defense Mechanism. *Diabetes*. 2003; 52(9): 2338-45.
56. Del Bas JM, Fernández-Larrea J, Blay M, Ardèvol A, Salvadó MJ, Arola L, et al. Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver CYP7A1 and SHP expression in healthy rats. *FASEB J*. 2005; 19(3): 479-81.
57. Pinent M, Bladé C, Salvadó MJ, Blay M, Pujadas G, Fernández-Larrea J, et al. Procyanidin effects on adipocyte-related pathologies. *Crit Rev food Sci Nutr*. 2006; 46(7): 543-50.
58. Stevenson D, Hurst R. Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more?. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64(22): 2900-16.
59. Pinent M, Blay M, Blade M, Salvado M, Arola L, Ardevol A. Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology*. 2004; 145(11): 4985-90.
60. Liu D, Zhen W, Yang Z, Carter JD, Si H, Reynolds KA. Genistein acutely stimulates insulin secretion in pancreatic β -cells through a cAMP-dependent protein kinase pathway. *Diabetes*. 2006; 55(4): 1043-50.
61. Jin J-Y, Park S-H, Bae J-H, Cho H-C, Lim J-G, Park WS, et al. Uncoupling by (-)-epigallocatechin-3-gallate of ATP-sensitive potassium channels from phosphatidylinositol polyphosphates and ATP. *Pharmacol Res*. 2007; 56(3): 237-47.
62. Baek W-K, Jang B-C, Lim JH, Kwon T-K, Lee H-Y, Cho C-H, et al. Inhibitory modulation of ATP-sensitive potassium channels by gallate-ester moiety of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Biochem pharmacol*. 2005; 70(11): 1560-7.
63. Chen W-P, Chi T-C, Chuang L-M, Su M-J. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K ATP and K V channels of beta cells. *Eur J pharmacol*. 2007; 568(1-3): 269-77.
64. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2005; 7(7-8): 1040-52.
65. Lapidot T, Walker MD, Kanner J. Antioxidant and prooxidant effects of phenolics on pancreatic β -cells in vitro. *J Agricultural food Chem*. 2002; 50(25):7220-5.
66. Esmaeili MA, Zohari F, Sadeghi H. Antioxidant and protective effects of major flavonoids from *Teucrium polium* on β -cell destruction in a model of streptozotocin-induced diabetes. *Planta Med*. 2009; 75(13): 1418-20.
67. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17(1): 4-12.

68. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003; 52(7): 1799-805.
69. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004; 27(3): 813-23.
70. Ziegler D. Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder. *Curr Mol Med*. 2005; 5(3): 309-22.
71. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74(4) :418-25.
72. Middleton E, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem pharmacol*. 1992; 43(6):1167-79.
73. Gerritsen ME, Carley WW, Ranges GE, Shen CP, Phan SA, Ligon GF, et al. Flavonoids inhibit cytokine-induced endothelial cell adhesion protein gene expression. *Am J pathol*. 1995; 147(2): 278-92.
74. Wölle J, Hill RR, Ferguson E, Devall LJ, Trivedi B, Newton RS, et al. Selective Inhibition of Tumor Necrosis Factor–Induced Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Gene Expression by a Novel Flavonoid Lack of Effect on Transcription Factor NF- κ B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(12): 1501-8.
75. Dehmlow C, Murawski N, de Groot H. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life sci*. 1996; 58(18): 1591-600.
76. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J periodontol*. 2005; 76(11): 2075-84.
77. Yin M-J, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I κ B kinase- β . *Nature*. 1998; 396(6706): 77-80.
78. Hotamisligil G. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999; 245(6): 621-5.
79. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem*. 2002; 277(2): 1531-7.
80. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, et al. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation.. *J Biol Chem*. 1997; 272(47): 29911-8.
81. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005; 115(5): 1111-19.
82. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends immunol*. 2004; 25(1): 4-7.
83. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med*. 1995; 155(4): 381-6.
84. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004; 109: II-2-II-10.
85. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med*. 1996; 125(5): 384-9.
86. Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, Ovaskainen M-L, Häkkinen S, Albanes D, et al. Intake of flavonols and flavones and risk of coronary heart disease in male smokers. *Epidemiology*. 2001; 12(1): 62-7.
87. Sesso HD, Gaziano JM, Liu S, Buring JE. Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1400-8.
88. Shoskes DA. Effect of Bioflavonoids Quercetin and Curcumin on Ischemic Renal Injury: A New Class of Renoprotective Agents1. *Transplantation*. 1998; 66(2): 147-52.

89. Huk I, Brovkovich V, Nanobash Vili J, Weigel G, Neumayer C, Partyka L, et al. Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia–reperfusion injury: an experimental study. *Br J Surg*. 1998; 85(8): 1080-5.
90. Sanhueza J, Valdes J, Campos R, Garrido A, Valenzuela A. Changes in the xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase ratio in the rat kidney subjected to ischemia-reperfusion stress: preventive effect of some flavonoids. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1992; 78(2): 211-8.
91. Chang W-S, Lee Y-J, Lu F, Chiang HC. Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Anticancer Res*. 1993; 13(6A): 2165-70.
92. Cos P, Ying L, Calomme M, Hu JP, Cimanga K, Van Poel B, et al. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J Nat Prod*. 1998; 61(1): 71-6.
93. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(4): 585-91.
94. McCarty MF. Potential utility of natural polyphenols for reversing fat-induced insulin resistance. *Med hypotheses*. 2005; 64(3): 628-35.
95. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113(15): 1888-904.
96. Baron AD, Brechtel Hook G, Johnson A, Cronin J, Leaming R, Steinberg H. Effect of perfusion rate on the time course of insulin-mediated skeletal muscle glucose uptake. *Am J Physiol*. 1996; 271(6): 1067-72.
97. Dubrey SW, Reaveley DR, Seed M, Lane DA, Ireland H, O'Donnell M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in IDDM: A study of identical twins. *Diabetes*. 1994; 43(6): 831-5.
98. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ*. 1996; 312(7029): 478-81.
99. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1999; 149(10): 943-9.
100. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D, Hollman P, Katan M. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 1993; 342(8878): 1007-11.
101. Keli SO, Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Intern Med*. 1996; 156(6): 637-42.
102. Yao LH, Jiang Y, Shi J, Tomas Barberan F, Datta N, Singanusong R, et al. Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods for Hum Nutr*. 2004; 59(3): 113-22.
103. Hodgson JM. Tea flavonoids and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17(Suppl 1): 288-90.
104. Finotti E, Di Majo D. Influence of solvents on the antioxidant property of flavonoids. *Nahrung*. 2003; 47(3): 186-7.
105. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999; 48(1): 1-9.
106. Chertow B. Advances in diabetes for the millennium: vitamins and oxidant stress in diabetes and its complications. *MedGenMed*. 2004; 6(3 Suppl):4.
107. Polidori M, Mecocci P, Stahl W, Parente B, Cecchetti R, Cherubini A, et al. Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16(1): 15-9.
108. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Niestroj I, Sies H. Profiles of antioxidants in human plasma. *Free Radic Biol Med*. 2001; 30(5): 456-62.
109. Price KD, Price CS, Reynolds RD. Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atheroscler*. 2001; 158(1): 1-12.

110. Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, Schachter M, Rubens MB, Elkeles RS. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001; 24(9): 1608-13.
111. 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): 299-313.
112. Mulvihill EE, Huff MW. Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health. *Can J Cardiol*. 2010; 26:17-21.