

اثر مصرف کوتاه مدت زرشک سیاه (*Berberis vulgaris*) فرآوری شده بر روی عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی در بیماران دیابتی نوع II با سندرم متابولیک

مهديه گل زرنند: دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مهرانگیز ابراهیمی مقانی: گروه تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: ebrahimim@hotmail.com

سید رفیع عارف حسینی: گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

اکبر علی عسگرزاده: گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۱۱/۲۵، پذیرش: ۸۷/۵/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: بیماریهای قلبی-عروقی اولین پیامد سندرم متابولیک بوده و لذا درمان عوامل خطر آن در بیماران دیابتی اهمیت دارد. از اینرو مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر مصرف کوتاه مدت زرشک سیاه فرآوری شده بر روی عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع II دارای اجزاء سندرم متابولیک طراحی گردید.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی ۵۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع II شرکت و به طور تصادفی به سه گروه تقسیم و تحت مداخله قرار گرفتند: (۱) گروه زرشک سیاه فرآوری شده (۱۹ نفر) که روزانه یک قاشق غذاخوری زرشک سیاه فرآوری شده در سرکه سیب مصرف می کردند (۲) گروه سرکه سیب (۱۹ نفر) که روزانه دو قاشق غذاخوری سرکه سیب مصرف می کردند و (۳) گروه شاهد (۱۹ نفر) که هیچ مداخله ای نداشتند. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، قد و وزن شرکت کنندگان در پایه و پایان هفته چهارم اندازه گیری و نمایه توده بدن (BMI) محاسبه گردید. نمونه خون بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی در پایه و پایان هفته چهارم گرفته شد و غلظت گلوکز، انسولین، hs CRP و ایترلوکین-۶ اندازه گیری شد.

یافته ها: در پایان هفته چهارم، دریافت غذایی سه گروه نسبت به پایه تغییر معنی داری نشان نداد. با این وجود، میانگین وزن و BMI بطور معنی داری در گروه زرشک سیاه فرآوری شده و در گروه سرکه سیب کاهش یافت. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و فاکتورهای التهابی (ایترلوکین-۶ و hs CRP) تغییر معنی داری نکرد، با این حال، غلظت گلوکز خون در گروه زرشک سیاه فرآوری شده، انسولین در سه گروه و ایترلوکین-۶ در گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافت.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر حاکی از عدم تاثیر زرشک سیاه فرآوری شده در سرکه سیب بر روی عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی بودند.

کلید واژه: زرشک سیاه، سندرم متابولیک، فشارخون، گلوکز، ایترلوکین-۶، انسولین.

مقدمه

بیماریهای قلبی-عروقی یکی از علل اصلی مرگ و میر در دنیا بوده و طبق نظر ATP III¹ اولین پیامد بالینی سندرم متابولیک هستند (۱). سندرم متابولیک شاخه ای از اختلالات متابولیکی شامل اختلال در متابولیسم گلوکز و انسولین (دیابت نوع II، اختلال تحمل گلوکز و مقاومت انسولینی)، ناهنجاری لیپیدی، چاقی

(خصوصاً چاقی شکمی) و پرفشاری خون است که تماماً بعنوان عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی اثبات شده و حضور توأم آنها باعث افزایش بروز خطر بیماریهای قلبی-عروقی می گردد (۲و۳). در مطالعه Ford و همکاران (۴) میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی-عروقی و بیماری قلبی کرونر در افراد با سندرم

(۵گرم در روز) به ازای هر نفر در ۷۷۰cc سرکه سیب قرار داده شد. بعد از ۲۰ روز این مخلوط بوسیله مخلوط کن مخلوط و پس از آن مجدداً ۲۰ روز دیگر نگهداری شد و پس از اتمام ۴۰ روز به همراه یک قاشق به گروه مداخله ۱ داده شدند تا روزانه یک قاشق از آن را به همراه غذا برای ۴ هفته مصرف کنند. ۷۷۰cc سرکه سیب نیز به گروه مداخله ۲ به منظور بررسی و حذف تاثیر احتمالی سرکه سیب بر روی فشارخون و شاخصهای التهابی داده شد تا همانند گروه مداخله ۱ روزانه ۲ قاشق از آن را همراه غذا به مدت ۴ هفته مصرف کنند. از کلیه شرکت کنندگان در این مطالعه خواسته شده بود که هیچگونه تغییری در شیوه زندگی خود (رژیم غذایی، سطح فعالیت، استعمال سیگار و ...) ایجاد نکنند. بمنظور ارزیابی تغییر رژیم غذایی در طول مطالعه، غذای دریافتی بیماران در سه روز (۲ روز کاری و یک روز تعطیل) در ابتدای مطالعه و پایان هفته ۴ مداخله با استفاده از پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد غذایی بدست آمد و بوسیله نرم افزار Nutritionist III مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. وزن و قد شرکت کنندگان در ابتدا و پایان هفته چهارم مطالعه با استفاده از ترازو Seca متصل به قد سنج با دقت به ترتیب ۱۰۰ گرم و ۰/۱ سانتیمتر بدست آمد و نمایه توده بدن (BMI) با استفاده از رابطه وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به متر (۸) محاسبه گردید. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک شرکت کنندگان در پایه و پایان هفته چهارم مطالعه در حالت نشسته و بعد از ۱۰ دقیقه استراحت با استفاده از فشارسنج دیجیتالی (EZ VIEW Model KM-7000، ساخت ژاپن) اندازه گیری شد. نمونه خون وریدی نیز بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی در پایه و پایان هفته چهارم مطالعه گرفته شد و بعد از جداسازی سرم غلظت گلوکز به روش رنگ سنجی-آنزیمی و hs CRP^۳ به روش ایمونوتوریدومتری با استفاده از دستگاه اتوالایزر (model Alcyon Abbott 300، ساخت مشترک آمریکا و آلمان) و غلظت انسولین و IL-6 به روش ELISA (Stat Fax، ساخت آمریکا) اندازه گیری شد. کلیه اطلاعات بصورت میانگین±انحراف معیار ارائه می گردند. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی قبل و بعد از مداخله از آزمون paired t-test و برای مقایسه میانگین بین گروهها از آزمون One way ANOVA استفاده گردید و در صورت وجود تفاوت معنی دار از آزمون تصحیح Bonferroni برای تشخیص تفاوتها استفاده می شد. سطح معنی دار آماری برای کلیه آزمونها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی در گروه زرشک سیاه فرآوری شده $59/1 \pm 12/2$ سال، در گروه سرکه سیب $54/6 \pm 13/1$ سال و در گروه شاهد $53/8 \pm 9/0$ سال بود. میانگین و انحراف معیار انرژی و درشت مغذیهای دریافتی در سه گروه زرشک سیاه فرآوری شده، سرکه سیب و شاهد قبل و بعد از مداخله در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در پایان هفته چهارم مطالعه، میانگین دریافت روزانه انرژی، کربوهیدرات، پروتئین و چربی در هر سه گروه نسبت به پایه تغییر معنی داری را نشان نداد. میانگین و انحراف معیار وزن، BMI،

متابولیک به ترتیب $OR = 1/37$ ($95\%CI$ ۱/۰۲-۱/۸۰) و $OR = 1/29$ ($95\%CI$ ۰/۹۲-۱/۸۲) برابر افراد بدون سندرم متابولیک بود که از نقش این سندرم در پیش گویی خطر بیماریهای قلبی-عروقی حمایت می کند. افزایش سطح شاخصهای التهابی نظیر CRP^۱ و IL-6^۲ نیز از دیگر عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی هستند که ارتباط محکمی با سندرم متابولیک دارد (۵). بنظر می رسد که برهمکنش پیچیده ای بین مقاومت انسولینی، پرفشاری خون، ناهنجاری لیپیدی و فرآیندهای التهابی وجود دارد که می تواند سندرم متابولیک را به بیماریهای قلبی-عروقی پیوند دهد (۲). لذا کنترل و درمان عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک امری ضروری بنظر می رسد و اساسا شامل مجموعه تغییر شیوه زندگی و درمان دارویی می باشد (۶). گیاه درمانی نیز یکی از کهن ترین شیوه های درمانی است که در دو دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است (۷). یکی از این گیاهان دارویی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته، زرشک سیاه با نام علمی *Berberis vulgaris* (B. vulgaris) است. این گیاه بومی آمریکا و اروپا و در ایران نیز پراکنش زیادی دارد (۸). بررسیهای انجام یافته بر روی این گیاه اثرات کاهشده فشارخون (۹ و ۱۰)، هیپوگلیسمی (۱۱ و ۱۲)، ضد التهابی (۱۳ و ۱۴) و پائین آورنده چربی (۱۵ و ۱۶) زرشک سیاه را نشان داده اند. با این حال، اکثر این مطالعات در مدل‌های حیوانی و با استفاده از بربرین (عصاره ریشه و ساقه گیاه زرشک سیاه) صورت گرفته است. با توجه به اینکه میوه زرشک سیاه حاوی ترکیبات پلی فنولی، پکتین و صمغ، ویتامین C و اسید مالیک است (۱۷) در مطالعه حاضر بجای عصاره بربرین از میوه زرشک سیاه با هدف تعیین اثر مصرف زرشک سیاه فرآوری شده بر روی عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی در بیماران دیابتی مبتلا به سندرم متابولیک استفاده گردید.

مواد و روش ها

در مطالعه تجربی حاضر، از بین کلیه مراجعین به کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینا شهر تبریز ۲۹۱ نفر براساس معیارهای مطالعه و سوابق پزشکی انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به دیابت نوع II، اختلال تحمل گلوکز یا مقاومت انسولین و داشتن حداقل دو مورد از موارد زیر (۲،۳): BMI مساوی یا بیشتر از 30 kg/m^2 ، تری گلیسرید مساوی یا بیشتر از 150 mg/dl ، HDL-C کمتر از 35 mg/dl (مردان) و 39 mg/dl (زنان)، فشار خون بیشتر از $140/90 \text{ mmHg}$ و دفع آلبومین بیش از $20 \text{ } \mu\text{g/min}$. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به بیماریهای گوارشی، کبدی، کلیوی و تیروئیدی و تزریق انسولین. بعد از مصاحبه حضوری و توضیح اهداف کار، ۵۷ نفر (۱۹ مرد و ۳۸ زن) رضایت خود را برای شرکت در این مطالعه اعلام نمودند که به طور تصادفی به سه گروه مداخله ۱ (۱۹ نفر)، گروه مداخله ۲ (۱۹ نفر) و گروه شاهد (۱۹ نفر) تقسیم شدند. برای آماده سازی زرشک سیاه فرآوری شده، ۳۰۰ گرم زرشک سیاه

1. C-reactive protein, CRP
2. Interlukin-6, IL-6
3. High sensitive CRP, hs CRP

همکاران (۲۱) و Fushimi و همکاران (۲۲) مشاهده نشد لذا این احتمال وجود دارد که کاهش مشاهده شده وزن و BMI در مطالعه حاضر به دلیل وجود ترکیبات پلی فنولی موجود در سرکه سیب باشد. مطالعات انجام گرفته بر روی ترکیبات پلی فنولی نشان داده اند که این ترکیبات خواص آنتی آدیپوژنیک داشته (۲۳) و این موضوع در مطالعه Han و همکاران (۲۴)، Nakazato و همکاران (۲۵) و Wolfram و همکاران (۲۶) اثبات گردیده که می تواند کاهش وزن و BMI در دو گروه زرشک سیاه فرآوری شده و سرکه سیب را توجیه می کند. در مطالعه حاضر، غلظت گلوکز سرم در گروه زرشک سیاه فرآوری شده بطور معنی داری افزایش و سطح انسولین پلاسما در هر سه گروه افزایش معنی دار یافت. مطالعات نشان داده اند که تاثیر پلی فنولها روی سطح گلوکز متفاوت است (۲۷) برخی پلی فنولها نظیر کاتچین و اسید گالیک تاثیر در برداشت گلوکز بواسطه انسولین ندارند در حالیکه برخی دیگر نظیر کورستین، میریستین و کاتچین گالات برداشت گلوکز را مهار می کنند که این اثر به دوز مصرفی وابسته است (۲۸). در مطالعه Kamalakkannan و همکاران (۲۹)، Keyama و همکاران (۳۰) و Anderson و همکاران (۳۱) پلی فنولها غلظت گلوکز را کاهش دادند در حالیکه در مطالعه AI-Awwadi و همکاران (۳۲) یک ساعت بعد از مصرف پلی فنولها، غلظت گلوکز کاهش یافت. اما این اثر کوتاه مدت بود و زمانیکه غلظت گلوکز در فردی آن روز (بدون مصرف مجدد پلی فنولها) اندازه گیری شد، این اثر کاهنده مشاهده نگردید. لذا تاثیر افزاینده زرشک سیاه بر روی گلوکز ممکن است بعلت نوع ترکیبات فنولی موجود در میوه زرشک سیاه باشد.

گلوکز، انسولین، hs CRP و ایتروکین-۶ سرم در پایه و پایان هفته چهارم در سه گروه مورد مطالعه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. میانگین وزن و BMI در دو گروه زرشک سیاه و سرکه سیب بطور معنی داری کاهش یافت ($P < 0/05$). در حالیکه در گروه شاهد بدون تغییر باقی ماند. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در پایان هفته چهارم نسبت به پایه تغییر معنی داری در سه گروه نشان نداد. با این حال، در پایان هفته چهارم مطالعه غلظت گلوکز در گروه زرشک سیاه فرآوری شده، غلظت ایتروکین-۶ در گروه شاهد و غلظت انسولین در هر سه گروه مورد مطالعه بطور معنی داری افزایش یافت.

بحث

در مطالعه حاضر، میانگین دریافت انرژی و درشت مغذیهای دریافتی در طول ۴ هفته مداخله در سه گروه زرشک سیاه فرآوری شده، سرکه سیب و شاهد تغییر معنی داری نداشت. از آنجا که در مطالعه حاضر رژیم غذایی بعنوان یک عامل مداخله گر در نظر گرفته شده بود، عدم تغییر آن در طول مداخله بیانگر این مطلب است که دریافت غذایی بر روی پارامترهای مورد بحث تاثیر گذار نبوده و بعنوان یک عامل مخدوش کننده در تفسیر نتایج مطرح نمی باشد. لذا، کاهش وزن و BMI در پایان هفته چهارم در دو گروه زرشک سیاه فرآوری شده و سرکه سیب می تواند بعلت مصرف سرکه یا ترکیبات فنولی موجود در سرکه سیب باشد. مطالعات نشان داده اند که افزودن سرکه به غذا می تواند شاخص گلیسمی رژیم غذایی و در نتیجه دریافت غذایی را کاهش دهد (۱۸ و ۱۹)، و از آنجا که شاخص گلیسمی ارتباط مستقیمی با چاقی دارد (۲۰) این احتمال وجود دارد که باعث کاهش وزن و به تبع آن کاهش BMI شود. با این حال چنین اثری در مطالعات انجام گرفته توسط Brighenti و

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار دریافت روزانه انرژی و درشت مغذیها در سه گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

متغیر	زرشک سیاه فرآوری شده		سرکه سیب		شاهد
	پایه	هفته چهارم	پایه	هفته چهارم	
انرژی (kcal)	۱۷۴۲/۰±۶۲۴/۷	۱۸۷۸/۱±۶۴۵/۱	۱۹۱۶/۸±۸۳۸/۹	۱۶۱۸/۴±۳۱۴/۲	۱۶۴۹/۰±۴۱۷/۴
پروتئین (g)	۶۵/۹±۳۴/۹	۶۹/۷±۳۰/۴	۶۱/۷±۲۵/۳	۵۸/۱±۱۴/۸	۵۸/۱±۱۶/۰
کربوهیدرات (g)	۲۰۷/۹±۷۷/۰	۲۴۰/۹±۹۱/۷	۲۳۲/۳±۱۵۹/۵	۲۰۸/۰±۶۰/۸	۲۱۲/۶±۸۱/۵
چربی (g)	۷۸/۱±۲۴/۷	۷۲/۰±۲۶/۷	۸۶/۹±۲۸/۵	۷۴/۸±۴۱/۴	۶۶/۰±۱۷/۳

کلیه داده ها بصورت میانگین±انحراف معیار است.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار وزن، BMI، گلوکز، انسولین، hs CRP و IL-6 سرم در سه گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

متغیر	زرشک سیاه فرآوری شده		سرکه سیب		شاهد
	پایه	هفته چهارم	پایه	هفته چهارم	
وزن (kg)	۷۴/۸±۱۰/۲	۷۳/۹±۱۱/۳ ^a	۷۸/۰±۸/۸	۷۷/۵±۸/۹ ^a	۷۸/۰±۱۷/۸
BMI (kg/m ²)	۲۹/۳±۳/۳	۲۸/۶±۳/۲ ^a	۳۱/۱±۴/۵	۳۱/۵±۴/۵ ^a	۳۱/۱±۶/۵
گلوکز (mg/dl)	۱۸۷/۶۸±۷۸/۳۰	۲۳۰/۸۹±۱۰۹/۸۵ ^a	۱۸۶/۸۶±۸۱/۲۳	۱۹۷/۹۴±۷۰/۷۴	۱۶۷/۱۷±۵۶/۰۴
انسولین (μU/ml)	۸/۶۴±۸/۱۹	۱۸/۷۳±۸/۰۲ ^a	۱۰/۴۷±۵/۲۴	۲۶/۷۵±۱۴/۳۳ ^a	۳۴/۹۶±۱۹/۸۸ ^a
hs CRP (mg/L)	۲/۳۵±۲/۱۱	۲/۴۶±۲/۳۵	۱/۹۷±۲/۰۸	۱/۶۱±۱/۴۶	۱/۳۰±۱/۱۷
IL-6 (pg/ml)	۳/۶۵±۴/۶۶	۳/۱۳±۳/۰۴	۳/۹۱±۳/۶۰	۱/۹۰±۱/۵۹ ^a	۵/۱۰±۱/۹۰
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۵۸/۹۱±۲۲/۸۸	۱۴۵/۱۱±۱۷/۱۷	۱۴۹/۳۹±۲۲/۵۶	۱۴۱/۳۶±۲۰/۱۷	۱۴۵/۲۱±۱۰/۹۰
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	۹۱/۲۸±۱۳/۸۳	۸۶/۱۱±۱۱/۴۶	۸۸/۷۴±۱۷/۰۴	۸۶/۷۲±۱۵/۰۶	۸۵/۹۴±۹/۲۷

کلیه داده ها بصورت میانگین±انحراف معیار است.

فنولی موجود در میوه زرشک سیاه را مسئول اصلی کاهش فشارخون سیستولیک بیان کردند (۲۰). در مطالعات انجام گرفته توسط Pechavova و همکاران (۳۶)، Al-Awwadi و همکاران (۳۷) و Park و همکاران (۳۸) نیز ترکیبات فنولی موجب کاهش معنی دار فشار خون شدند. با این حال، عدم تاثیر زرشک سیاه فرآوری شده بر روی فشار خون در مطالعه حاضر ممکن است بعلاوه مقدار کم ترکیبات پلی فنولی موجود در میوه زرشک سیاه مصرفی در گروه مورد مطالعه باشد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که زرشک سیاه فرآوری شده در کوتاه مدت (چهار هفته) تاثیری بر عوامل خطر بیماریهای قلبی-عروقی شامل وزن، BMI، شاخصهای التهابی و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک ندارد. با این حال قادر به افزایش غلظت گلوکز خون است که انجام بررسیهای بیشتر در این زمینه را می طلبد.

تقدیر و تشکر

در خاتمه از مرکز تحقیقات علوم تغذیه از بابت حمایت مالی جهت اجرای این طرح، کلیه بیماران شرکت کننده در این مطالعه و کلیه کارکنان کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینا که در این مطالعه نهایت همکاری را داشتند، تشکر و قدردانی می نماید.

در مطالعه حاضر، شاخصهای التهابی در پایان هفته چهارم تغییر معنی داری در دو گروه سرکه سیب و زرشک سیاه نداشتند در حالیکه در گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافت. Shamsa و همکاران (۳۳) در مطالعه ای روی خوکچه های هندی اثر ضد التهابی زرشک سیاه را بررسی و گزارش کردند که زرشک سیاه باعث کاهش غلظت استیل کولین و هیستامین می شود. هیستامین باعث آزاد سازی IL-6 ذخیره شده در T-cell ها می شود (۳۴). در نتیجه مصرف زرشک سیاه با کاهش غلظت هیستامین می تواند به کاهش غلظت IL-6 و در نتیجه کاهش التهاب کمک کند با این وجود فقدان اثر زرشک سیاه فرآوری شده بر سطح IL-6 ممکن است به دلیل کمی مقدار زرشک سیاه فرآوری شده به دلیل عوارض احتمالی جانبی آن در گروه مداخله باشد.

در مطالعه حاضر، زرشک سیاه فرآوری شده و سرکه سیب تاثیر معنی داری روی فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بعد از ۴ هفته مداخله نداشتند. در مطالعه فاتحی و همکاران (۱۰۹) تاثیر عصاره زرشک سیاه فرآوری شده بر روی فشارخون شریانی موشها بررسی شد. در این مطالعه ۱ mg - ۰/۰۰۵ به ازای ۱۰۰g وزن بدن عصاره زرشک سیاه فرآوری شده کاهش معنی داری در فشارخون شریانی ایجاد کرد و ضربان قلب موشها را کاهش داد. همچنین این مطالعه تاثیر عصاره در افزایش جریان پتاسیم به خارج از سلول را نیز نشان داد که با رپولاریزاسیون غشاء، قابلیت تحریک پذیری سلول را مهار کرده و سبب شل شدن عضله عروق و در نهایت گشاد شدن عروق می شود (۳۵). این محققین ترکیبات

References

1. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**(2): 13-18.
2. Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome. *Life Sci* 2003; **73**(19): 2395-2411.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005; **365**(9468): 1415-1428.
4. Peak KW, Chun KH, Lee KW. Relationship between metabolic syndrome and familial history of hypertension/stroke, diabetes and cardiovascular disease. *J Korean Med Sci* 2006; **21**(4): 701-708.
5. Maiti R, Agrawal NK. Atherosclerosis in diabetes mellitus: role of inflammation. *Indian J Med Sci* 2007; **61**(5):292-306.
6. Mamedova MN. Algorithm of diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Cardiologia* 2005; **45**(5): 92-100.
7. Ziaee A, Mesgarpour B, Shabestari A. *Taking precautions and drug interaction of pharmaceutical plants based on evidence and documentation*. 1st ed. Tabib company, 2005; PP:47.
8. Zargari A. *Pharmaceutical Plants*. 7th ed. Tehran, Tehran University. 1993; PP: 72-79.
9. Fatehi M, Saleh TM, Fatehi-Hassanabad Z, Farrokhfal K, Jafarzadeh M, Davodi S. A pharmacological study on Berberis Vulgaris fruit extract. *J Ethnopharm* 2005; **102**(10): 46-52.
10. Fatehi-Hassanabad Z, Jafarzadeh M, Tarhini A. The antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extract from beriberi's vulgaris fruit on hypertensive rats. *Photother Res* 2005; **19**(3): 222-225.
11. Gao CR, Zhang JQ, Huang QL. Experimental study on berberine raised insulin sensitivity in insulin resistance rat models. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1997; **17**(3): 162-164.
12. Yin I, Hu R, Chen M, Tang J, Li Fengying, Yang Ying. Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. *Metabolism* 2002; **51**(11): 1439-1443.
13. Ivanovska N, P Ying hilipov S. Study on the anti-inflammatory action of Berberis vulgaris root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *Int J Immuno pharmacol* 1996; **18**(10): 553-561.
14. Fukuda K, Hibiy Y, Mutoh M, Koshiji M, Akao S, Fujiwara H. Inhibition by berberine of cyclooxygenase-2 transcriptional activity in human colon cancer cells. *J Ethnopharmacol* 1999; **66**(2): 227-233.

15. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004; **10**(12): 1344-1351.
16. Doggrel SA. Berberine-a novel approach to cholesterol lowering. *Expert Opin Investigating Drugs* 2005; **14**(5): 683-685.
17. Pozniakovskii VM, Golub OV, Popova DG. The use of barberry berries in Human Nutrition. *Vopr Pitan* 2003; **78**(4): 46-49.
18. Pi-sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**(1): 290-298.
19. Johnston CS, Buller AJ. Vinegar and peanut products as complementary foods to reduce postprandial glycemia. *J Am Diet Assoc* 2005; **105**(12): 1939-1942.
20. Pi-Sunyer X. Do glycemic index, glycemic load, and fiber play a role in insulin sensitivity, disposition index, and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**(12): 2978-79.
21. Liljeberg HGM, Akerberg AKE, Bjorck IME. Effect of the glycemic index and content of indigestible carbohydrates of cereal-based breakfast meals on glucose tolerance at lunch in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**(4): 647-655.
22. Ogawa N, Satsu H, Watanabe H, Fukaya M, Tsukamoto Y, Miyamoto Y, et al. Acetic acid suppresses the increase in disaccharides activity that occurs during culture of caco-2 cells. *J Nutr* 2000; **130**(3): 507-513.
23. Choi I, Park Y, Choi H, Lee EH. Anti-adipogenic activity of rutin in 3T3-L1 cells and mice fed with high-fat diet. *Biofactors* 2006; **26**(4): 273-281.
24. Han LK, Sumiyoshi M, Zhang J, Liu MX, Zhang XF, Zheng YN, et al. Anti-obesity action of *Salix matsudana* leaves (Part 1). Anti-obesity action by polyphenols of *Salix matsudana* in high fat-diet treated rodent animals. *Photother Res* 2003; **17**(10): 1188-1194.
25. Nakazato K, Song H, Waga T. Effects of dietary apple polyphenol on adipose tissues weights in Wistar rats. *Exp Anim* 2006; **55**(4): 383-389.
26. Wolfram S, Raederstorff D, Wang Y, Teixeira SR, Elste V, Weber P. TEAVIGO (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. *Ann Nutr Metab* 2005; **49**(1): 54-63.
27. Purintrapiban J, Suttajit M, Forsberg NE. Differential activation of glucose transport in cultured muscle cells by polyphenolic compounds from *Canna indica* L. root. *Biol Pharm Bull* 2006; **29**(10): 1995-1998.
28. Strobel P, Allard C, Perez-Acle T, Calderon R, Aldunate R, Leighton F. Myricetin, quercetin and catechin-gallate inhibit glucose uptake in isolated rat adipocytes. *Biochem J* 2005; **386**(3): 471-478.
29. Kamalakkannan N, Prince PS. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; **98**(1): 97-103.
30. Koyama Y, Abe K, Sano Y, Ishizaki Y, Njelekela M, Shoji Y, et al. Effects of green tea on gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes in vivo. *Planta Med* 2004; **70**(11): 1100-1102.
31. Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, et al. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J Agric Food Chem* 2004; **52**(1): 65-70.
32. Al-Awwadi N, Azay J, Poucheret P, Cassanas G, Krosniak M, Auger C, et al. Antidiabetic activity of red wine polyphenolic extract, ethanol, or both in streptozotocin-treated rats. *J Agric Food Chem* 2004; **52**(4): 1008-1016.
33. Hong Y, Hui SS, Chan BT, Hou J. Effect of berberine on catecholamine levels in rats with experimental cardiac hypertrophy. *Life Sc* 2003; **72**(22): 2499-2507.
34. Cannon JG. Cytokines and eicosanoids. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2006; PP: 655-669.
35. Guyton A, Hall G. *Medical Physiology*. 11th ed. Tehran, Chehr Company, 2006; PP: 149-151, 313-314, 679.
36. Pechanova O, Rezzani R, Babal P, Bernatova I, Andriantsitohaina R. Beneficial effects of Provinols: Cardiovascular system and kidney. *Physiol Res* 2006; **55** Suppl 1: 17-30.
37. Al-Awwadi NA, Bornet A, Azay J, Araiz C, Delbosc S, Cristol JP, et al. Red wine polyphenols alone or in association with ethanol prevent hypertension, cardiac hypertrophy, and production of reactive oxygen species in the insulin-resistant fructose-fed rat. *J Agric Food Chem* 2004; **52**(18): 5593-5597.
38. Park YK, Kim JS, Kang MH. Concord grape juice supplementation reduces blood pressure in Korean hypertensive men: double-blind, placebo controlled intervention trial. *Biofactors* 2004; **22**(1-4): 145-147.