مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره هشتم، شماره دوم، خرداد ـ تیر ۹۳
صفحه ۳٤ الی ٤۳

مقاله کارآزمایی بالینی
(Clinical Trial Article)

تأثیر اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز بر شاخص‌های گلیسمی و التهابی زنان مبتلا به دیابت نوع ۲: کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده

پروین دهقان[1*]، بهرام پورقاسم گرگری[2]، شبنم سالک زمانی[3]

[1]استادیار علوم تغذیه،کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

[2]دانشیار علوم تغذیه، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

[3]دانشجوی دکتری علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
پروین دهقان، کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
dehghan.nut@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۵

تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع بالای دیابت نوع ۲ و نقش مهم مقاومت انسولینی و التهاب در پاتوژنز دیابت نوع ۲ و بیمارهای قلبی- عروقی ناشی از آن، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز بر سطح شاخص‌های گلیسمی و التهاب در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی، ۵۲ بیمار دیابتی نوع ۲ به‌طور تصادفی به دوگروه تقسیم شدند. افراد گروه آزمون (n=27)، روزانه ۱۰g اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز و افراد گروه شاهد (n=25)، روزانه ۱۰g مالتودکسترین به مدت ۸ هفته دریافت کردند. دریافت‌های غذایی، شاخص‌های تن‌سنجی، شاخص‌های گلیسمی و التهاب در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از آزمون‌های تی زوج، مستقل و تحلیل کوواریانس برای مقایسه متغیرهای کمّی صورت گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه کاهش معنی‌داری در قند خون ناشتا، HbA1c، IL-6 و TNFα در گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه مالتودکسترین مشاهده شد. کاهش در HOMA-IR، QUICIKI و hs-CRP در گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه مالتودکسترین غیرمعنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان داد مکمل اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز می‌تواند شاخص‌های گلیسمی و التهاب در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ را بهبود بخشد.

کلید واژه‌ها: اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز؛ دیابت ملیتوس نوع ۲؛ انسولین، HOMA-IR؛ التهاب؛ کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Salekzamani Sh. The effect of oligofructose-enriched inulin on glycemic indices and inflammation in women with type 2 diabetes: A randomized clinical trail. Qom Univ Med Sci J 2014;8(2):34-43. [Full Text in Persian]

www.SID.ir

مقدمه

دیابت نوع ۲ از اختلالات متابولیکی شایع در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه می‌باشد. بیش از ۷۰٪ افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند (۱). شیوع دیابت در ایران نیز در سال ۲۰۱۰، ۸٪ گزارش شده و پیش‌بینی شده است کل هزینه‌های دیابت تقریباً ۶۰۰ میلیون دلار آمریکا باشد (۲). رحمانیان و همکاران نیز در مطالعه خود میزان شیوع دیابت را در مردان و زنان شهری به ترتیب ۱۱/۶٪ و ۱۲/۱٪ گزارش کردند (۳). با توجه به روند رو به گسترش دیابت، شناسایی عللی که نقش کنترل‌کننده در دیابت داشته باشد و یا به‌نحوی در درمان دیابت دخیل باشند، اهمیت به سزایی دارد. پژوهش‌های جدید، استفاده از غذاهایی با عملکرد ویژه را در ارتقای سلامت، پیشگیری و درمان برخی بیماری‌های مزمن مؤثر دانسته‌اند. فروکتان‌های اینولینی؛ الیگو یا پلیمری متشکل از واحدهای D– فروکتوز با پیوندهای β(1→2) می‌باشند که در انتها دارای یک واحد گلوکز با پیوند α(1→2) هستند.

این ترکیبات در مواد غذایی نظیر کرفس، کاسنی، سیر، پیاز، گندم، موز، دانه‌های سویا، کنگر فرنگی، مارچوبه و کنگر اورشلیمی یافت می‌شود. این ترکیبات با توجه به درجه پلیمریزاسیون DP(Degree of Polymerization) به الیگوفروکتوزها (Oligufructose) (DP<10)، اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز (Oligufructose-enrighed Inulin) (مخلوطی از الیگوفروکتوز و اینولین) و اینولین (Inulin) (DP=10-65) تقسیم می‌شوند (۴). از بین پری‌بیوتیک‌ها؛ فروکتان‌های اینولینی، نقش ویژه‌ای را در افزایش سطح بیفیدوباکترها و لاکتوباسیلوس ایفا می‌کنند. اثرات پری‌بیوتیکی این ترکیبات در مقادیر ۸g–۵ در روز مشاهده می‌شود (۵). فروکتان اینولینی با تعدیل فعالیت میکروفلور روده‌ای (۵)، دخالت در تعدیل گلیسمی (۶) و فاکتورهای التهابی (۷)، منجر به افزایش سلامتی میزبان می‌شود. برطبق نتایج یک مرور نظام‌مند، در ۳۱٪ از کارآزمایی‌های بالینی، کاهش غلظت گلوکز سرم با مصرف فروکتان‌های رژیمی گزارش شده است (۶). طبق مرور بر مطالعات انجام‌شده، تاکنون، تنها ۴ مطالعه به ارزیابی اثرات فروکتان‌های اینولینی بر سطح شاخص‌های گلیسمی پرداخته‌اند که در سه مورد اثرات فروکتوالیگوساکاریدها (۱۰–۸) و در یک مورد اثر اینولین (۱۱) ارزیابی شده است، ولی مطالعه انسانی مبنی بر ارزیابی اثرات فروکتان‌های اینولینی بر التهاب یافت نشد، لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر اینولین غنی‌شده یا الیگوفروکتوز بر شاخص‌های گلیسمی و التهاب در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی سه سوکور روی زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ که طی سالهای ۱۳۹۱–۱۳۹۰ به کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینای تبریز مراجعه کرده بودند، انجام شد. معیارهای ورود به پژوهش شامل: داشتن حداقل ۶ ماه سابقه ابتلا به دیابت، محدوده سنی ۶۵–۳۰ سال، نمایه توده بدنی kg/m^2 ۳۵–۲۵، نداشتن تغییرات وزنی طی ۳ ماه گذشته، عدم مصرف انسولین و استفاده از داروهای پایین‌آورنده قند خون، مصرف فیبر به میزان کمتر از ۳۰g در روز و تمایل به مصرف پری‌بیوتیک در طول مدت پژوهش و عدم استفاده از پروبیوتیک‌ها بود.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: استفاده از درمان انسولینی، گلوکوکورتیکوئیدها و ملین‌ها، داروهای ضدچاقی، مولتی‌ویتامین، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، داروهای آنتی‌بیوتیکی و کاهنده لیپید خون، دریافت مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی حداقل ۳ ماه قبل از شروع پژوهش، سابقه گرفتن رژیم کاهش وزن طی ۶ ماه گذشته یا رژیم غذایی ویژه، داشتن بیماری‌هایی چون بیماری‌های روده‌ای نظیر التهاب روده، سرطان روده و مشکلات گوارشی، اختلالات تیروئیدی، بیماری قلبی، کلیوی، کبدی، ریوی، عفونی و سایر سرطان‌های تحت درمان با رادیوتراپی، مصرف الکل و یا سیگار، بارداری، شیردهی، ورزشکار بودن و فعالیت فیزیکی سنگین و عدم تمایل به مصرف پری‌بیوتیک و بروز علائم گوارشی در طول پژوهش. این بررسی در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسید و ابتدا در یک جلسه توجیهی، هدف و روش اجرای پژوهش به بیماران توضیح داده شد. سپس از داوطلبان شرکت‌کننده در پژوهش، رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. به‌منظور تعیین حجم نمونه، از تغییرات شاخص TNF-α در یک مطالعه

Archive of SID

www.SID.ir

پایلوت طراحی‌شده بر روی ۵ نفر استفاده شد. با احتساب سطح اطمینان ۹۵٪ و با توان آزمون ۰/۹۰ و با استفاده از فرمول Pocock (۱۲)، حجم نمونه برابر ۲۲ نفر محاسبه شد و با در نظر گرفتن ریزش احتمالی نمونه‌ها، حجم نمونه به ۲۷ نفر در هرگروه افزایش یافت. در کل، ۷۰ نفر برای شرکت در پژوهش دعوت شدند که از این تعداد، ۵۴ نفر براساس معیارهای ورود و خروج، وارد پژوهش شدند. افراد مورد بررسی برحسب نمایه توده بدن و سن به‌صورت تصادفی به یکی از دوگروه آزمون (۲۷ نفر) یا شاهد (۲۷ نفر) تقسیم شدند. برای تصادفی‌سازی از روش بلوک‌های تصادفی با سایز تصادفی ۲ و ۴ استفاده شد که اعداد تصادفی آن توسط نرم‌افزار RAS تهیه شد. اعداد تصادفی توسط متخصص آماری طرح تهیه و برای اجرای تخصیص پنهانی، به‌طور متوالی در اختیار کارشناس تخصیص‌دهنده بیماران به گروه‌ها قرار گرفت. گروه آزمون به مدت ۸ هفته روزانه ۲ بسته پودر ۵ گرمی اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز و گروه شاهد ۲ بسته پودر ۵ گرمی مالتودکسترین دریافت کردند. این دو ترکیب از لحاظ شکل ظاهری، رنگ و طعم مشابه بودند. یک بسته از پودرها را در صبح و یک بسته از پودر را در شب، در داخل آب ولرم حل و مصرف نمودند. پودر اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز با نام تجاری Frutafit IQ (محصول شرکت Sensus کشور نیوزلند) و پودر مالتودکسترین (محصول شرکت Jiujiang Hurirong Trade کشور چین) بود. پودرها در سلفون‌های مشابه بسته‌بندی و بدون ذکر نوع مکمل روی بسته‌ها، ماهانه به بیماران تحویل داده شد. جهت تفکیک دو نوع پودر، در کارخانه با استفاده از دستگاه دیجیتالی، کد و تاریخ تولید و انقضا بر روی بسته‌ها پرینت شد. توزیع مکمل‌ها و دارونما به‌منظور بی‌اطلاعی پژوهشگر از نوع درمان بیمار؛ توسط فرد دیگری که از رمز کدها و نوع مکمل مطلع نبود، انجام شد. برای اطمینان از مصرف و پیگیری شکایت بیماران، بسته‌های پودر باقیمانده، در پایان پژوهش تحویل گرفته شد. وزن و قد افراد در ابتدا و پایان مطالعه به ترتیب با ترازوی سکا و با دقت ۰/۱kg و قدسنج با دقت ۰/۱cm بدون کفش و با کمینه پوشش اندازه‌گیری شد. سپس نمایه توده بدنی افراد با استفاده از فرمول وزن (kg) تقسیم بر مجذور قد (m) محاسبه شد. دریافت رژیمی بیماران طی ۳ روز با استفاده از پرسشنامه یادآمد خوراک ۲۴ ساعته (۲ روز کاری و یک روز پایان هفته) از طریق مصاحبه حضوری در ابتدا و انتهای پژوهش ثبت و به‌وسیله نرم‌افزار Nutritionist IV مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نمونه خون وریدی بیماران توسط کارشناس علوم آزمایشگاهی در ابتدا و انتهای پژوهش، هر بار به میزان ۱۰cc، پس از ۱۲–۱۰ ساعت ناشتایی در وضعیت نشسته گرفته شد.

برای سنجش هموگلوبین گلیکوزیله، ۱/۵cc خون تام به ویال حاوی EDTA افزوده شد. بلافاصله بعد از خونگیری، بقیه خون جهت تهیه سرم، با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. شاخص‌های گلیسمی در همان روز مورد ارزیابی قرار گرفت و بقیه سرم‌ها جهت ارزیابی فاکتورهای التهابی تا زمان انجام آزمایشها در دمای ۲۰– درجه ذخیره شدند. سطح گلوکز با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی براساس روش گلوکز اکسیداز (کیت گلوکز تهیه‌شده از شرکت پارس آزمون تهران) و دستگاه اتوآنالیزور (Alcyon 300,USA) سنجیده شد. غلظت انسولین سرم با استفاده کمی لومینسانس (Chemiluminescence) و با استفاده از کیت Liaison (DiaSorin, Salluggia, Italy) اندازه‌گیری شد.

درصد هموگلوبین گلیکوزیله در نمونه خون کامل و با استفاده از روش کروماتوگرافی تعویض یونی (Bio-Rad D-10 Laboratories, Schiltigheim, France) اندازه‌گیری شد.

مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول مدل هوموستاز (HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance به‌صورت زیر محاسبه گردید (۱۳):

مقاومت به انسولین=غلظت گلوکز (mmol/L)× غلظت انسولین/۲۲/۵

حساسیت به انسولین با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۱۴).

QUICKI=۱/ (لگاریتم غلظت گلوکز+ لگاریتم غلظت انسولین)

(Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)

برای اندازه‌گیری سطح سرمی hs-CRP از روش ایمنوتوربیدی متریک و کیت تشخیص کمّی hs-CRP (شرکت پارس آزمون، ایران) و برای ارزیابی TNF-α و IL-6 از روش الایزا (کیت eBioscience) استفاده گردید. در انتهای پژوهش، آزمایشهای بیوشیمیایی، شاخص‌های تن‌سنجی و دریافت‌های غذایی تکرار شدند.

Archive of SID

www.SID.ir

نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف ارزیابی شد. برای متغیرها قبل از انجام مداخله بین دوگروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز و مالتودکسترین از آزمون تی مستقل و بعد از انجام مداخله با تعدیل عوامل مداخله‌گر و متغیرهای پایه، از تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی قبل و بعد از انجام مداخله در داخل هرگروه نیز توسط آزمون تی زوج صورت گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱ انجام گرفت. سطح معنی‌داری، کمتر از ۰/۰۵ در نظرگرفته شد.

یافته‌ها

از ۵۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت‌کننده در مطالعه، ۵۲ نفر مطالعه را کامل کردند (۲۷ نفر در گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز و ۲۵ نفر در گروه مالتودکسترین) (شکل شماره ۱). تقریباً بیماران تمامی بسته‌های پودری را مصرف کردند و گزارشی از عوارض جانبی ناشی از مصرف مکمل‌ها ارائه ندادند. دو گروه از نظر میانگین سن، شاخص‌های تن‌سنجی، نوع و دوز داروهای کاهنده قندخون به غیر از طول‌مدت ابتلا به دیابت در شروع مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول شماره ۱).

نمودار: کارآزمایی بالینی

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۱: ویژگی‌های عمومی بیماران دیابتی مورد مطالعه به تفکیک دو گروه

ویژگی‌های عمومی	مالتودکسترین (n=25)	اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز (n=27)
سن (سال)	۴۸/۷±۹/۷	۴۸/۴±۸/۴
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۴±۱۱/۰	۷۶/۰±۱۲/۲
قد (سانتی‌متر)	۱۵۳/۵±۶/۵	۱۵۴/۴±۵/۸
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۹/۹±۴/۲	۳۱/۹±۴/۵
مدت ابتلا به دیابت (سال)	۵/۳±۴/۶	*۸/۵±۵/۰
میانگین مصرف متفورمین ۵۰۰mg (تعداد در روز)	۳(۱-۴)	۲(۱-۴)
میانگین مصرف گلی‌بن گلامید ۵mg (تعداد در روز)	۲(۰-۴)	۲(۱-۴)

تفاوت آماری معنی‌دار در ویژگی‌های عمومی بین دو گروه، به غیراز طول‌مدت ابتلا به دیابت در ابتدای مطالعه وجود نداشت (p>۰/۰۵ براساس آزمون تی مستقل). داروهای مصرفی قند خون به‌صورت میانه (صدک ۲۵، صدک ۷۵) گزارش شدند.

در ابتدای پژوهش،تفاوت آماری معنی‌داری در شاخص‌های تن‌سنجی و داروهای مصرفی (جدول شماره ۱) و میانگین دریافت انرژی و سایر درشت‌مغذی‌ها (جدول شماره ۲) بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد با تعدیل مخدوشگر hs-CRP، طول‌مدت ابتلا به دیابت و متغیرهای پایه در پایان هفته هشتم، کاهش معنی‌داری در وزن و نمایه توده بدنی بین دو گروه دیده می‌شود به ترتیب از (۱۲/۲±۷۶/۰ به ۱۲/۴±۷۲/۹، ۴/۵±۳۱/۹ به ۴/۶±۳۰/۶) (p<۰/۰۵).

مقایسه وزن و نمایه توده بدنی در داخل گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز نشان داد وزن و نمایه توده بدنی در مقایسه با ابتدای پژوهش، کاهش معنی‌داری داشته است (p<۰/۰۵). تغییرات این متغیرها در گروه دارونما معنی‌دار نبود. بعد از ۸ هفته مکمل یاری، تفاوت معنی‌داری در دریافت انرژی، بین دو گروه مشاهده شد (p<۰/۰۵). در داخل گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز، دریافت انرژی و چربی کل، کاهش معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵). در طول مطالعه، دریافت انرژی و سایر موادمغذی در گروه مالتودکسترین بدون تغییر ماند.

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار انرژی و مواد مغذی دریافتی بیماران دیابتی مورد مطالعه

انرژی و ترکیبات رژیم غذایی	دوره مطالعه	مالتودکسترین (n=25)	اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز (n=27)
انرژی (کیلوکالری در روز)	شروع مطالعه	۱۷۷۰/۲±۲۰۵/۶	۱۶۲۴/۷±۴۱۲/۶
	پایان هفته هشتم	۱۷۹۸/۲±۲۳۸/۹	**/*۱۴۸۰/۹±۲۵۹/۸
کربوهیدرات (گرم در روز)	شروع مطالعه	۲۲۴/۷±۴۷/۹	۲۲۳/۹±۷۲/۶
	پایان هفته هشتم	۲۲۳/۳±۳۷/۴	۲۲۲/۵±۳۶/۱
پروتئین(گرم در روز)	شروع مطالعه	۵۴/۸±۱۱/۹	۵۱/۹±۱۲/۲
	پایان هفته هشتم	۵۵/۳±۱۴/۷	۴۸/۶±۱۰/۷
چربی کل (گرم در روز)	شروع مطالعه	۵۲/۹±۱۳/۳	۵۶/۴±۲۳/۶
	پایان هفته هشتم	۵۱/۸±۱۴/۹	**۴۶/۸±۱۳/۶
فیبررژیمی (گرم در روز)	شروع مطالعه	۱۸/۴±۶/۶	۱۵/۶±۱۲/۷
	پایان هفته هشتم	۱۴/۹±۳/۹	۱۳/۰ ±۵/۵

*** تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه در انتهای مطالعه، تفاوت آماری معنی‌دار بین ابتدا و انتهای مطالعه در داخل هرگروه. برای مقایسه میانگین متغیرهای قبل و بعد از مداخله در هرگروه از Paired t-test و برای بین گروه‌ها از تی مستقل و تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد.**

www.SID.ir

برطبق جداول شماره ۳ و ۴، در شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری در هیچ‌یک از شاخص‌های گلیسمی و التهابی به غیر از hs-CRP بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. همچنین در پایان هفته هشتم در گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه دارونما، با تعدیل مخدوشگرهایی مانند طول مدت ابتلا به دیابت، تغییرات وزن، hs-CRP و متغیرهای پایه؛ کاهش در قند خون ناشتا (۹/۵۰٪-) و HbA1c (۸/۴۰٪-)، معنی‌دار (p<۰/۰۳۰) بود، ولی کاهش در سطح انسولین سرم و شاخص‌های HOMA-IR و QUICKI، معنی‌دار نبود. مقایسه شاخص‌های گلیسمی در داخل گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز نشان داد تمامی شاخص‌های گلیسمی در مقایسه با ابتدای پژوهش، کاهش معنی‌داری یافته است (p<۰/۰۵). تغییرات این متغیرها در گروه دارونما نیز معنی‌دار نبود.

جدول شماره ۳: مقایسه شاخص‌های کنترل گلیسمی در نمونه‌های مورد مطالعه

شاخص	مرحله	مالتودکسترین (n=25)	اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز (n=27)	p
قند خون ناشتا (mg/dl)	قبل مداخله	۱۵۷/۸±۱۰/۶	۱۶۶/۸±۲۲/۳	۰/۰۷۲
	بعد مداخله	۱۵۶/۱±۱۴/۲	۱۴۸/۵±۲۰/۴ */**	۰/۰۲۰
HbA1c(٪)	قبل مداخله	۸/۲±۰/۹	۸/۴±۱/۰	۰/۵۴۰
	بعد مداخله	۸/۳±۱/۱	۷/۸±۰/۹ */**	۰/۰۳۰
انسولین سرم (µ/dl)	قبل مداخله	۱۳/۱±۳/۸	۱۳/۶±۵/۰	۰/۷۵۲
	بعد مداخله	۱۳/۴±۴/۸	۱۰/۹±۴/۰ **	۰/۱۲۹
HOMA-IR	قبل مداخله	۵/۱±۱/۶	۵/۶±۲/۲	۰/۴۵۰
	بعد مداخله	۵/۲±۱/۶	۴/۰±۱/۶ **	۰/۰۶۹
QUICKI	قبل مداخله	۲/۳±۰/۱	۲/۳±۰/۲	۰/۸۳۰
	بعد مداخله	۲/۳±۰/۱	۲/۲ ±۰/۲ **	۰/۴۶۲

* تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه در انتهای مطالعه، تفاوت آماری معنی‌دار بین ابتدا و انتهای مطالعه در داخل هر گروه.
**برای مقایسه میانگین متغیرهای قبل و بعد از مداخله در هرگروه از Paired t-test و برای بین گروه‌ها از تی مستقل و تحلیل کوواریانس(ANCOVA) استفاده شد.

در گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز نیز در مقایسه با دارونما، با تعدیل مخدوش‌کننده‌های تغییرات وزن، hs-CRP و متغیرهای پایه در پایان هفته هشتم، کاهش معنی‌داری در سطح IL-6 (۸/۱۵٪-) و TNFα (۱۹/۸۰٪-) مشاهده شد (p<۰/۰۳۲). اما کاهش در سطح hs-CRP معنی‌دار نبود. در داخل گروه اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز کاهش در TNFα و hs-CRP معنی‌دار و در IL-6 غیرمعنی‌دار بود. تغییرات این متغیرها در گروه دارونما نیز معنی‌دار نبود (جدول شماره ۴).

جدول شماره ٤: مقایسه شاخص‌های التهابی (hs-CRP، IL-6 و TNFα) در نمونه‌های مورد مطالعه

شاخص	مرحله	مالتودکسترین (n=25)	اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز (n=27)	*p
hs-CRP(mg/l)	قبل مداخله	۱۳/۰±۸/۹	۷/۷ ±۵/۲	۰/۰۳۲
	بعد مداخله	۱۱/۹±۶/۵	۵/۳±۴/۶ **	۰/۵۲۲
IL-6 (پیکوگرم در لیتر)	قبل مداخله	۵/۹±۲/۱	۵/۱ ±۳/۰	۰/۳۴۱
	بعد مداخله	۶/۲±۱/۶	۴/۹±۳/۳ *	۰/۰۳۲
TNFα(پیکوگرم در لیتر)	قبل مداخله	۱۷/۴±۳/۹	۱۷/۸±۴/۵	۰/۷۱
	بعد مداخله	۱۸/۰±۳/۸	۱۵/۲±۴/۹ **/*	۰/۰۰۱

* تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه در انتهای مطالعه، تفاوت آماری معنی‌دار بین ابتدا و انتهای مطالعه در داخل هر گروه.
**برای مقایسه میانگین متغیرهای قبل و بعد از مداخله در هر گروه از Paired t-test و برای بین گروه‌ها از تی مستقل و تحلیل کوواریانس(ANCOVA) استفاده شد.

www.SID.ir

بحث

برطبق نتایج یک مرور نظام‌مند، در ۳۱٪ از کارآزمایی‌های بالینی گزارش شده است که با مصرف فروکتان‌های رژیمی، غلظت گلوکز سرم کاهش می‌یابد (۶). طبق مرور بر مطالعات انجام‌شده، تنها چهار مطالعه اثرات فروکتان‌های اینولینی بر گلوکز و انسولین بیماران دیابتی نوع ۲ را ارزیابی و نتایج متفاوتی ارائه داده‌اند. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعه Yamashita و همکاران (۸) همخوانی و با نتایج مطالعات Luo و همکاران (۹)، Alles و همکاران (۱۰) و Bonsu و همکاران (۱۱) همخوانی نداشت. Yamashita و همکاران در طی یک کارآزمایی بالینی دو سوکور نشان دادند مصرف الیگوفروکتوز به مقدار ۸g در روز و به مدت ۸ هفته؛ قند خون ناشتا را در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش می‌دهد، ولی در این مطالعه اثر بر انسولین ارزیابی نشده بود (۸). نتایج مطالعات انجام‌یافته توسط Pourghassem و همکاران (۱۵)، Russo و همکاران (۱۶) و Antal و همکاران نیز با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۷). Luo و همکاران (۹)، Alles و همکاران (۱۰) و Bonsu و همکاران (۱۱) با ارزیابی تأثیر مکمل یاری فروکتوالیگوساکارید (به ترتیب ۱۵g در روز به مدت ۳ هفته در ۲۰ مرد و زن دیابتی نوع ۲، ۲۰g در روز به مدت ۴ هفته در ۶ مرد و ۴ زن دیابتی نوع ۲) و اینولین (۱۰g در روز به مدت ۱۲ هفته در ۳۶ فرد دیابتی نوع ۲) بر شاخص‌های گلیسمی، تغییرات معنی‌داری را در این شاخص‌ها گزارش نکردند. تفاوت در نتایج حاصله می‌تواند مربوط به ژنوتیپ، نوع و میزان میکروفلور روده‌ای پایه، حالت پاتوفیزیولوژیک افراد، دوز و نوع مکمل، سطح پایه شاخص‌های گلیسمی، طول مداخله، حجم نمونه و نوع دارونما باشد. مکانیسم‌های متعددی برای ایجاد اثرات هیپوگلیسمیک فیبرهای فروکتان پیشنهاد شده است. تغییر در میکروفلور روده‌ای نیز یکی از این مکانیسم‌ها می‌باشد. در یک مطالعه دیگر، ارتباط مثبت بین پیشرفت دیابت نوع یک با افزایش تعداد Bacteroidetes گزارش شد. فرض بر این است که این باکتری‌ها با افزایش برداشت مونوساکاریدها از روده و متعاقباً با افزایش تولید تری‌گلیسرید کبدی، مقاومت انسولینی را افزایش می‌دهند (۱۸). فروکتان‌های اینولینی احتمالاً با کاهش Bacteroidetes و افزایش بیفیدوباکترها به بهبود گلیسمی کمک کمک می‌کنند (۷). فروکتان‌های اینولینی با افزایش GLP-1 و GLP-2 نیز شاخص‌های گلیسمی را بهبود می‌بخشند. GLP-1 ترشح انسولین پانکراسی و پلاسما، توده سلول‌های بتا و عملکرد آن را تعدیل می‌کند و افزایش GLP-2 نیز حساسیت انسولینی را در بافت‌های کبد، چربی و ماهیچه افزایش می‌دهد (۱۹). چاقی و افزایش وزن با افزایش بافت چربی و التهاب متعاقب آن، در بدن منجر به مقاومت انسولینی می‌گردد (۲۰). احتمالاً پری‌بیوتیک‌ها با تنظیم متابولیسم انرژی و کنترل چاقی (۱۹)، می‌توانند در تنظیم گلیسمی خون مؤثر واقع شوند. همچنین اسیدهای چرب آزاد (Free Fatty Acid) FFA با کاهش برداشت گلوکز توسط ماهیچه و افزایش برداشت گلوکز کبدی و کاهش ترشح انسولین منجر به مقاومت انسولینی می‌شوند (۲۱). استات و پروپیونات حاصل از تخمیر پری‌بیوتیک‌ها در روده بزرگ، با کاهش غلظت FFA ازطریق مهار هورمون لیپاز حساس به هورمون، منجر به افزایش حساسیت انسولینی و افزایش مصرف گلوکز می‌گردند (۲۲). پروپیونات به‌عنوان یکی دیگر از محصولات حاصل از تخمیر اینولین، با مهار گلوکونئوژنز از طریق مهار تبدیل متیل مالونیل COA به سوکسینیل COA منجر به کاهش قند خون می‌شود (۲۳). NKT (Natural Kill T cell) در فرآیند مقاومت انسولینی نقش مؤثری دارد. در مطالعات دیگر نیز اثر مثبت اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز در افزایش عملکرد NKT گزارش شده است (۲۴). اثرات مثبت فروکتان‌های اینولینی بر تعدیل التهاب در برخی از مطالعات انسانی گزارش شده است. Lecerf و همکاران (۲۵) نشان دادند مکمل یاری افراد سالم با ترکیبی از اینولین و گزیلوالیگوساکارید بیان ژنی IL-1β، TNFα را کاهش و بیان ژنی IL-10 و IL-13 را افزایش می‌دهد.

Nilsson و همکاران (۲۶)، اثرات مفید نان جو را به‌عنوان یک پری‌بیوتیک بر تحمل گلوکز، سطح آدیپونکتین و شاخص‌های التهابی افراد سالم گزارش کردند. برطبق نتایج این مطالعه، غلظت پایین IL-6 و غلظت بالای آدیپونکتین، بیانگر خاصیت ضدالتهابی کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم می‌باشد. ارزیابی اثرات بیفیدوباکترلانگوم همراه با فروکتوالیگوساکاریدها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نشان داد بیفیدوباکترلانگوم همراه با فروکتوالیگوساکارید، غلظت CRP، TNFα، HOMA-IR، LPS

Archive of SID

www.SID.ir

و تجمع چربی در کبد را کاهش می‌دهد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج این مطالعات همخوانی داشت، اما با نتایج برخی مطالعات متناقض بود (۷). Dewulf و همکاران گزارش کردند مکمل‌یاری زنان چاق با اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز بر سطح CRP سرم، تأثیر معنی‌داری ندارد. Anderson و همکاران نیز در بررسی اثرات الیگوفروکتوز+پروبیوتیک در بیماران بعد از جراحی شکمی نشان دادند این ترکیبات سطح التهاب سیستمیک را در این بیماران تغییر نمی‌دهد (۲۷).

مکانیسم‌هایی که فروکتان‌های اینولینی و التهاب را تعدیل می‌کند، به‌طور کامل شناخته نشده است. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه به‌عنوان یکی از واسطه‌های تعدیل التهاب شناخته شده‌اند. بوتیرات با مهار تجزیه IκB و ممانعت از تولید NF-κB، کنترل فعال‌گرهای ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها، افزایش بیان SOCS3، مهار تولید سیتوکین‌های التهابی از طریق مسیر TLR4 وابسته به PPAR-γ و با افزایش درصد سلول‌های TH2، اثرات ضدالتهابی خود را نشان می‌دهد (۲۹،۲۸). PPARY با اتصال مستقیم به PGlyRP3 و تعدیل بیان و فعالیت این ژن که IκB را فعال و از جایگزینی NF-κB در هسته ممانعت به عمل می‌آورد، در کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی دخیل است (۳۰). افزایش سطح استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی در بدن با افزایش نفوذپذیری جدار سلول‌های روده‌ای به لیپوپلی‌ساکارید و متعاقباً ایندوتوکسیمای متابولیک همراه است که محرک بالقوه التهاب شناخته شده است (۳۱). کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند یکی از راههای بالقوه برای کاهش التهاب ناشی از لیپوپلی‌ساکارید در نظر گرفته شود (۱۵). کاهش سطح انسولین سرم ممکن است در بهبود عملکرد سلول‌های کوپفر کبدی مؤثر واقع شود (۳۲). فروکتان‌های اینولینی از این طریق نیز ممکن است در فرونشاندن التهاب مؤثر باشند. HDL-c در کلیرنس لیپوپلی‌ساکارید اثر مثبتی دارد (۳۳). بنابراین، افزایش سطح این لیپوپروتئین در مطالعه حاضر (۳۴) ممکن است یکی دیگر از روش‌های کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی باشد. چاقی به‌عنوان یک التهاب با درجه پایین شناخته شده است و کاهش وزن و توده چربی بدن می‌تواند در کاهش سیتوکین‌های التهابی دخیل باشد (۳۵).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، مصرف اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز بر شاخص‌های گلیسمی و التهابی تأثیر مثبت دارد. اما برای تأیید این موضوع مطالعات بیشتری لازم است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (به شماره ۵/۵۳/۶۳۴۹) بابت حمایت مالی و از تمامی بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش، کارکنان کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینا که نهایت همکاری را داشتند، اعلام می‌دارند. نتایج این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه دکتری تغذیه با عنوان "تأثیر مکمل یاری پری‌بیوتیک‌های اینولینی (اینولین و اینولین غنی‌شده با الیگوفروکتوز) بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی، شاخص‌های متابولیکی، التهابی و ضدالتهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲" در دانشکده تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز می‌باشد.

شماره ثبت :Irct
IRCT: 201110293253N4

References:

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010 Jan; 87(1):4-14.

2. Golozar A, Khademi H, Kamangar F, Poutschi H, Islami F, Abnet CC, et al. Diabetes mellitus and its correlates in an Iranian adult population. PLoS One 2011;6(10):e26725.

3. Rahmanian K, Shojaei M, Sotoodeh Jahromi A, Rahmanian K, Shojaei M, Sotoodeh Jahromi A. Relation of type 2 diabetes mellitus with gender, education, and marital status in an Iranian urban population. Rep Biochem Mol Biol 2013;1(2):1-5.

www.SID.ir
Archive of SID

4. Roberfroid MB. Inulin-Type fructans: Functional food ingredients. J Nutr 2007;137(11 Suppl):2493S-2502S.

5. Kolida S, Gibson GR. Prebiotic Capacity of inulin-type fructans. J Nutr 2007;137(11 Suppl):2503S-2506S.

6. Bonsu NKA, Johnson CS, Mcleod KM. Can dietary fructans lower serum glucose? J Diabetes 2011;3(1):58-66.

7. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. Gut 2013 Aug; 62(8):1112-21.

8. Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effects of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. Nutr Res 1984 Dec; 4(6):961-6.

9. Luo J, Van Yperselle M, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FR, Slama G. Chronic consumption of short-chain fructo-oligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. J Nutr 2000 Jun;130(6):1572-7.

10. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL, Hautvast GA. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 1999 Jan; 69(1):64-9.

11. Bonsu NKA, Johnson S. Effects of inulin fibre supplementation on serum glucose and lipid concentration in patients with type 2 diabetes. Int J Diab Metab 2012;21:80-86.

12. Pocock SJ. Clinical Trials: A practical approach. John Wiley & Sons, Chichester, NY; 1990. p. 128.

13. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia1985 Jul; 28(7):412-9.

14. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000 Jul; 85(7): 2402-10.

15. Pourghassem Gargari B, Dehghan P, Aliasgharzadeh A, Asghari Jafar-Abadi M. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. Diabetes Metab J 2013 Apr; 37(2):140-8.

16. Russo F, Riezzo G, Chiloiro M, De Michele G, Chimienti G, Marconi E, et al. Metabolic effects of a diet with inulin-enriched pasta in healthy young volunteers. Curr Pharm Des 2010;16(7):825-31.

17. Antal M, Regöly-Mérei A, Biró L, Arató G, Schmidt J, Nagy K, et al. Effects of oligofructose containing diet in obese persons .Curr Pharm Des 2010;16(7):825-31.

18. Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-pronerat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? Diabetologia 2006 Sep; 49(9):2105-8.

19. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr 2009 Jun; 89(6):1751-9.

20. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. Nat Med 2005 Feb; 11(2):191-8.

21. Liu J, Jahn LA, Fowler DE, Barrett EJ, Cao W, Liu Z. Free fatty acids induce insulin resistance in both cardiac and skeletal muscle microvasculature in humans. J Clin Endocrinol Metab 2011 Feb; 96(2):438-46.

22. Yen CH, Kuo YW, Tseng YH, Lee MC, Chen HL. Beneficial effects of fructo-oligosaccharides supplementation on fecal bifidobacteria and index of peroxidation status in constipated nursing-home residents--a placebo-controlled, diet-controlled trial. Nutrition 2011 Mar; 27(3):323-8.

Archive of SID

www.SID.ir

23. Gaafara M, Serag El-Din MF, Boudy EA, El-Gazar HH. Extraction conditions of inulin from jerusalem artichoke tubers and its effects on blood glucose and lipid profile in diabetic rats. J Am Sci 2010;6(5):36-43.

24. Roller M, Pietro FA, Caderni G, Rechkemmer G, Watzl B. Intestinal immunity of rats with colon cancer is modulated bu oiligofructose-enriched inulin combined with lactobacillus rhamnosus and bifidobacterium lactis. Br J Nutr 2004 Dec; 92(6):931-8.

25. Lecerf JM, Dépeint F, Clerc E, Dugenet Y, Niamba CN, Rhazi L, et al. Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties. Br J Nutr 2012 Nov 28;108(10):1847-58.

26. Nilsson AC, Ostman EM, Holst JJ, Björck IM. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast. J Nutr 2008 Apr;138(4):732-9.

27. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. Gut 2004 Feb; 53(2):241-5.

28. Fusunyan RD, Quinn JJ, Fujimoto M, Mac Dermott RP, Sanderson IR. Butyrate switches the pattern of chemokine secretion by intestinal epithelial cells through histone acetylation. Mol Med 1999 Sep; 5(9):631-40.

29. Schwab M, Reynders V, Loitsch S, Steinhilber D, Stein J, Schröder O. Involvement of different nuclear hormone receptors in butyrate-mediated inhibition of inducible NFkB signaling. Mol Immunol 2007 Jul; 44(15):3625-32.

30. Zenhom M, Hyder A, de Vrese M, Heller KJ, Roeder T, Schrezenmeir J. Prebiotic oligosaccharides reduce proinflammatory cytokines in intestinal Caco-2 cells via activation of PPARγ and peptidoglycan recognition protein 3. J Nutr 2011 May;141(5):971-7.

31. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes 2008 Jun; 57(6):1470-81.

32. Cornell RP. Mechanisms of acute hyperinsulinemia after Kupffer cell phagocytosis. Am J Physiol 1980 Mar; 238(3):E276-83.

33. Parker TS, Levine DM, Chang JC, Laxer J, Coffin CC, Rubin AL. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. Infect Immun 1995 Jan; 63(1):253-8.

34. Pourghassem Gargari B, Dehghan P, Karimi P, Faghfori Z. Effects of oligofructose-enriched inulin prebiotic supplementation on the lipid profile and inflammation in patients with type 2 patients: A randomized controlled trial. Arak Univ Med Sci J 2013;16(8):0-0. [Full Text in Persian]

35. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. Clin Sci (Lond) 2004;107(4):365-9.

www.SID.ir