Archive of SID

Original Article

Effect of Consumption of Honey Containing Bacillus coagulans on Inflammatory and Oxidative Stress Factors in Patients with Diabetic Nephropathy

Navid Mazrouei Arani[1], *Zahra Emam Djomeh*[2], *Zatollah Asemi*[3*], *Hamid Tavakolipour*[4], *Reza Sharafati Chaleshtori*[3]

[1]*Department of Food Science & Technology, School of Marine Science & Technology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

[2]*Department of Food Science, Technology & Engineering, School of Agricultural Engineering & Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.*

[3]*Department of Nutrition, Research Center for Biochemistry & Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.*

[4]*Department of Food Science & Technology, Sabzevar Branch, Islamic Azad University, Sabzevar, Iran.*

[*]***Corresponding Author:***
Zatollah Asemi;
Department of Nutrition, Research Center for Biochemistry & Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

Email:
asemi_z@kums.ac.ir

Received:12 Nov, 2018
Accepted:30 Jan, 2019

Abstract

Background and Objectives: Diabetic nephropathy is one of the dangerous complications of diabetes, which has a relatively high incidence in diabetic patients and causes kidney failure. The aim of this study was to investigate the effect of probiotic honey consumption on inflammatory and oxidative stress indices in patients with diabetic nephropathy.

Methods: This randomized, double-blind, controlled clinical trial was conducted on 60 patients with diabetic nephropathy. Patients were randomly divided into two groups including: group consuming probiotic honey containing 10^8 CFU/g of *Bacillus coagulans* T11 and group consuming control honey (n=30 each group) 25g/day for 3 months. At baseline and 3 months after consumption of honey samples, fasting blood samples were taken from the patients to determine glycemic index, lipid factors, and inflammatory and oxidative stress indices.

Results: In this study, after 3 months of intervention, serum insulin levels (1.2±1.8 vs.-0.1±1.3µIU/ml, p=0.004), HOMA-IR (0.5±0.6 vs. 0.003±0.4, p=0.002), serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) (1.9±2.4 vs.-0.2±2.7mg/l, p=0.01) and malondialdehyde (MDA) levels (-0.1±0.6vs.+0.6±1.0µmol/l, p=0.002) significantly decreased in patients consumed probiotic honey compared to the patients in the control group. Also, quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) score significantly improved (+0.005±0.009 vs.-0.0007±0.005, p=0.004).

Conclusion: The results of this study showed that probiotic honey consumption for 3 months in patients with diabetic nephropathy causes improvement in insulin metabolism, serum hs-CRP level, and plasma MDA, but does not affect other metabolic indices.

Keywords: *Bacillus coagulans;* Honey; Diabetic nephropathies; Oxidative stress.

DOI: 10.29252/qums.13.3.23

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره سیزدهم، شماره سوم، خرداد ۹۸
صفحه ۲۳ الی ۳۱
Archive of SID

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر مصرف عسل حاوی *باسیلوس کواگلانس* بر شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

نوید مزروعی آرانی[۱]، زهرا امام‌جمعه[۲]، ذات‌الله عاصمی[۳*]، حمید توکلی‌پور[۴]، رضا شرافتی چالشتری[۳]

[۱]گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده علوم و فنون دریایی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

[۲]گروه علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده مهندسی و فناوری کشاورزی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

[۳]گروه تغذیه، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

[۴]گروه علوم و صنایع غذایی، واحد سبزوار، دانشگاه آزاد اسلامی، سبزوار، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
ذات‌الله عاصمی؛ گروه تغذیه، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
asemi_z@kums.ac.ir

تاریخ دریافت:۹۷/۸/۲۱
تاریخ پذیرش:۹۷/۱۱/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: نفروپاتی دیابتی، از عوارض خطرناک دیابت بوده که شیوع نسبتاً بالایی در بیماران دیابتی دارد و سبب نارسایی کلیه می‌شود. هدف از این مطالعه تأثیر مصرف عسل پروبیوتیک بر شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی بود.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه شامل: گروه مصرف‌کننده عسل پروبیوتیک حاوی 10^8CFU/g باکتری *باسیلوس کواگلانس* T۱۱ و گروه مصرف‌کننده عسل کنترل (هرگروه ۳۰ نفر) به میزان روزانه ۲۵ گرم به مدت سه ماه، تقسیم شدند. در شروع مطالعه و پس از سه ماه مصرف عسل‌ها (جهت تعیین شاخص گلیسمی، فاکتورهای لیپیدی، شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو)، نمونه‌های خون ناشتا از بیماران گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه پس از سه ماه مداخله، در بیماران مصرف‌کننده عسل پروبیوتیک در مقایسه با بیماران گروه کنترل، سطح انسولین سرمی (۱/۸±۱/۲- در برابر ۱/۳±۰/۱- میکرو واحد برمیلی‌لیتر، p=۰/۰۰۴) و HOMA-IR (۰/۶±۰/۵- در برابر ۰/۴±۰/۰۳، p=۰/۰۰۲)، پروتئین واکنشگر با حساسیت بالای C (۲/۴±۱/۹- در برابر ۲/۷±۰/۲ میلی‌گرم برلیتر، p=۰/۰۱) و سطوح مالون‌دی‌آلدئید (۰/۶±۰/۱- در برابر ۱/۰±۰/۶ میکرومول برلیتر، p=۰/۰۰۲)، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. شاخص QUICKI (۰/۰۰۹±۰/۰۰۵+ در برابر ۰/۰۰۵±۰/۰۰۰۷، p=۰/۰۰۴) نیز به‌طور معنی‌داری بهبود پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد مصرف عسل پروبیوتیک به مدت سه ماه در بیماران مبتلابه نفروپاتی دیابتی سبب بهبود متابولیسم انسولین، میزان hs-CRP سرمی و MDA پلاسما می‌شود، اما بر سایر پروفایل‌های متابولیکی تأثیری ندارد.

کلیدواژه‌ها: *باسیلوس کواگلانس*؛ عسل، نفروپاتی دیابتی؛ استرس اکسیداتیو.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Mazrouei Arani N, Emam Djomeh Z, Asemi Z, Tavakolipour H, Sharafati Chaleshtori R. Effect of consumption of honey containing bacillus coagulans on inflammatory and oxidative stress factors in patients with diabetic nephropathy. Qom Univ Med Sci J 2019;13(3):23-31. [Full Text in Persian]

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مقدمه

دیابت تیپ ۲، یک اختلال متابولیکی است که با قند خون بالا، مقاومت انسولینی و کمبود نسبی انسولین در بدن تعریف می‌شود. یکی از عوارض دیابت، آسیب میکروووسکولار ایجادشده در کلیه است که اصطلاحاً نفروپاتی دیابتی نامیده می‌شود. تقریباً ۳٪ بیماران دیابتی تیپ ۲، مبتلا به نفروپاتی هستند (۱،۲). در این بیماران با شروع افزایش فیلتراسیون گلومرولی، عوارض متعددی مانند میکروآلبومینوری، ماکروآلبومینوری و پروتئینوری نفروتیک ایجاد می‌شود (۲). نفروپاتی دیابتی، یک عارضه جدی است که ۴۰-۲۰٪ از بیماران دیابتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳). افزایش قند خون و مقاومت به انسولین، جزء عوامل خطر شناخته‌شده در نفروپاتی دیابتی بوده که در صورت کنترل شاخص گلیسمی، خطر ابتلا به نفروپاتی دیابتی کاهش می‌یابد (۴). به‌علاوه، در پژوهش‌های متعددی روابط بین شاخص‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و پیشرفت نفروپاتی دیابتی گزارش شده است (۵،۶). در مطالعات پیشین نیز کاهش عملکرد کلیه ناشی از به‌هم خوردن تعادل فلور طبیعی روده در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی نشان داده شده است (۷).

باسیلوس کواگلانس، یک باکتری تولیدکننده اسیدلاکتیک، کاتالاز مثبت، اسپوردار، متحرک، هوازی و بی‌هوازی اختیاری است (۸). اسپورهای *باسیلوس کواگلانس* دارای قدرت زنده‌مانی و پایداری در محیط اسیدی معده بوده و می‌توانند در روده شروع به جوانه‌زنی و تکثیر کنند (۹،۱۰). تأثیر مصرف *باسیلوس کواگلانس* بر پروفایل‌های متابولیکی، شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی بدون نفروپاتی گزارش شده است (۱۱،۱۲). عباسی و همکاران (سال ۱۳۹۶) در مطالعه‌ای تأثیر مصرف شیر سویای پروبیوتیکی را به مدت ۸ هفته توسط بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی در بهبود شاخص‌های عملکرد کلیه نشان دادند (۱۳). در مطالعه متاآنالیز انجام‌شده توسط Yao و همکاران (سال ۲۰۱۷) نیز مشخص گردید مکمل یاری با پروبیوتیک سبب بهبود قابل‌توجهی بر شاخص‌های HbA1c، انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود، ولی بر قند خون ناشتا و پروفایل‌های لیپیدی تأثیری ندارد (۱۴).

این اختلافات ممکن است به‌علت تفاوت در جمعیت موردمطالعه، نوع و دوزهای مختلف پروبیوتیک مورداستفاده و مدت‌زمان مداخله باشد.

عسل به‌عنوان یک ماده غذایی با ارزش تغذیه‌ای می‌تواند در تأمین کربوهیدرات‌ها، اغلب ویتامین‌ها، مواد معدنی و حتی آمینواسیدها مورداستفاده قرار گیرد. عسل با داشتن ترکیباتی با خاصیت ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، در درمان بیماری‌های گوارشی، عروقی، ترمیم زخم‌ها و غیره کاربرد دارد (۱۷-۱۵). همچنین با توجه به محتوای رطوبتی پایین و کربوهیدرات بالا، همچنین وجود ترکیبات پری‌بیوتیکی مانند الیگوفروکتوزها در عسل می‌توان از آن به‌عنوان یک ماده غذایی مناسب (حامل اسپورهای باکتری‌های پروبیوتیکی) استفاده کرد (۱۵). بنابراین با توجه به خواص ذکرشده در مورد عسل و شواهد محدود در مورد چگونگی عملکرد *باسیلوس کواگلانس* بر کنترل قند خون، پروفایل‌های لیپیدی، شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو، این مطالعه با هدف بررسی اثرات مصرف عسل حاوی *باسیلوس کواگلانس* T۱۱ بر وضعیت متابولیکی بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی صورت گرفت.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در کلینیک بیمارستان اخوان کاشان، از فروردین‌ماه تا آذرماه سال ۱۳۹۶بر روی افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتی با سطحی از پروتئینوری (۰/۳<گرم در ۲۴ ساعت) همراه با یا بدون افزایش سطح کراتینین سرمی (در سنین ۸۵-۴۵ سالگی) انجام شد (۱۸). معیارهای خروج از مطالعه شامل: تاریخچه عفونت فعال در عرض سه ماه، مصرف پروبیوتیک و یا مکمل‌های سین‌بیوتیک در طی سه ماه گذشته، بدخیمی و یا سیروز کبدی بود.

در مطالعه مذکور، تغییرات واریانس مقاومت به انسولین در گروه مداخله (دریافت‌کننده محصول پروبیوتیک)، ۰/۰۹ و در گروه کنترل، ۰/۰۴ بود؛ بنابراین تعداد نمونه با در نظر گرفتن فاصله اطمینان ۹۵٪، خطای نوع اول (α=۰/۰۵)، خطای نوع دوم ۲۰٪ (β=۰/۲) و توان آزمون ۸۰٪ برای هرگروه با استفاده از فرمول زیر، ۲۵ نفر تعیین شد.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

$$n = \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}\right)^2 \left(\sigma_1^2 + \sigma_2^2\right)}{\left(\mu_1 - \mu_2\right)^2}$$

همچنین با در نظر گرفتن احتمال ۲۰٪ حذف نمونه‌ها، تعداد ۶۰ نمونه (۳۰ نفر برای گروه دریافت‌کننده عسل پروبیوتیک و ۳۰ نفر برای گروه عسل معمولی) در نظر گرفته شد.

این تحقیق براساس قوانین بین‌المللی هلسینکی انجام گرفت و در کمیته اخلاق (با کد IR.KAUMS.REC.۱۳۹۵.۱۵۲) دانشگاه علوم پزشکی کاشان به تصویب رسید.

همچنین رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از تمامی بیماران گرفته شد. برای انجام مطالعه، ابتدا به‌صورت تصادفی، ۶۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی به دو گروه تقسیم شدند:

۱- گروه عسل پروبیوتیک که روزانه ۲۵ گرم عسل حاوی 10^8 CFU/g سوش مقاوم به حرارت *باسیلوس کواگلانس* T۱۱ (IBRC-M10791) را دریافت کردند و ۲- گروه عسل کنترل که روزانه ۲۵ گرم از همان عسل بدون باکتری پروبیوتیک (هرگروه ۳۰ نفر) را به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند.

عسل پروبیوتیک و عسل کنترل از شرکت گز سکه اصفهان تهیه گردید. قابلیت زنده‌مانی *باسیلوس کواگلانس* در روز تولید و به‌صورت ماهانه تا ۵ ماه پس از تولید، در آزمایشگاه کنترل غذا و داروی کاشان ارزیابی شد.

انتخاب تصادفی نمونه‌ها با استفاده از جدول اعداد تصادفی، توسط یکی از محققین که هیچ مشارکت بالینی در این مطالعه نداشت. صورت گرفت. همزمان مصرف عسل پروبیوتیک و عسل کنترل از طریق پیام کوتاه با تلفن همراه توسط بیماران کنترل شد. برای همه بیماران رژیم غذایی و سابقه فعالیت بدنی سه روزه در هفته‌های ۰، ۴، ۹ و ۱۲ مداخله ثبت گردید. میزان دریافت مواد ریز و درشت‌مغذی به کمک نرم‌افزار ۴ تجزیه‌وتحلیل شد. شاخص‌های آنتوپومتریک در حالت یک شب ناشتا، با استفاده از ترازوی دیجیتال، (Seca ،Hamburg Germany) در ابتدا و پس از مداخله ۱۲ هفته‌ای اندازه‌گیری شد. شاخص توده‌بدنی از تقسیم وزن برحسب کیلوگرم به توان ۲ قد برحسب متر محاسبه گردید.

جهت انجام آزمون‌های بیوشیمیایی، در ابتدای تحقیق و پایان هفته دوازدهم، از بیماران ۱۰ میلی‌لیتر خون (بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی)، از ورید آرنج گرفته شد و سریعاً به آزمایشگاه مرجع کاشان منتقل گردید. سپس نمونه‌های خون (جهت جداسازی سرم آن‌ها) به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰-۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. سرم‌ها تا زمان پایان ۱۲ هفته مداخله و نمونه‌گیری‌های پایان دوره، در سردخانه ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند. جهت اندازه‌گیری گلوکز پلاسما، پروفایل‌های لیپیدی، کراتینین و اوره خون، از کیت‌های تجاری شرکت پارس‌آزمون (تهران، ایران) به همراه کنترل خارجی و داخلی با ضریب همبستگی (CV) کمتر از ۵٪ استفاده شد. برای اندازه‌گیری سطوح انسولین در خون، از کیت ELISA مونو باند (کالیفرنیا، آمریکا) به همراه کنترل خارجی و داخلی با ضریب همبستگی (CV) کمتر از ۶٪ استفاده شد، همچنین تعیین مقادیر HOMA-IR و QUICKI به کمک فرمول‌های ارائه‌شده توسط Pisprasert و همکاران (سال ۲۰۱۳) انجام شد (۱۹). جهت اندازه‌گیری hs-CRP نیز از کیت الایزای LDN (نوردهورن، آلمان) استفاده گردید. مونواکسید ازت پلاسما با روش توصیف‌شده توسط Greiss (۲۰)، ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی پلاسما با روش قدرت احیاکنندگی آهن (FRAP) توصیف‌شده توسط Benzie و Strain (۲۱)، توتال گلوتاتیون (GSH) با روش ارائه‌شده توسط Beutler و همکاران (۲۲) و میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) با روش اسپکتروفتومتری تیوباربیتوریک اسید (TBAR) (۲۳) اندازه‌گیری شدند.

داده‌ها به کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸، آزمون کولموگروف - اسمیرنف (برای ارزیابی توزیع نرمال متغیرها)، آزمون تی مستقل (برای مقایسه شاخص‌های آنتوپومتریک و میزان دریافت مواد مغذی بین دو گروه)، آزمون Repeated Measures آنالیز واریانس (برای تعیین اثرات مصرف عسل پروبیوتیک بر روی پروفایل‌های متابولیکی) و براساس (Intention-to-treat) ITT تجزیه‌وتحلیل شدند. مقادیر $p<0/05$، ازلحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

در این مطالعه از میان بیماران گروه دریافت‌کننده عسل پروبیوتیک، ۲ نفر و از گروه دریافت‌کننده عسل شاهد، یک‌نفر به دلیل انصراف، از مطالعه حذف شدند (شکل شماره ۱).

درنهایت، مطالعه بر روی ۵۷ نفر {گروه دریافت‌کننده عسل پروبیوتیک، ۲۸ نفر و گروه کنترل (دریافت‌کننده عسل) ۲۹ نفر} انجام شد. ازلحاظ آماری میانگین سن، قد، وزن پایه و شاخص توده‌بدنی بین افراد دو گروه، تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول شماره ۱). طبق سوابق رژیم غذایی سه روزه که در طول مطالعه به‌دست آمد، تغییر قابل‌توجهی در میزان دریافت مواد ریزمغذی و درشت‌مغذی غذایی یافت نشد.

شکل شماره ۱: دیاگرام نحوه بررسی افراد در کارآزمایی بالینی.

جدول شماره ۱: مشخصات وزن و شاخص توده‌بدنی بیماران نفروپاتی دیابتیک

متغیرها	عسل پروبیوتیک (n=۳۰)	عسل کنترل (معمولی) (n=۳۰)	p[۲]
سن (سال)	۶۲/۷±۹/۱	۶۰/۳±۸/۵	۰/۲۹
قد (سانتی‌متر)	۱۶۲/۲±۸/۹	۱۵۹/۶±۹/۵	۰/۱۴
وزن در ابتدای مطالعه (کیلوگرم)	۷۹/۶±۱۵/۰	۷۸/۰±۱۲/۵	۰/۶۴
وزن در انتهای مطالعه (کیلوگرم)	۷۹/۳±۱۵/۴	۷۷/۹±۱۲/۹	۰/۷۰
تغییرات وزن (کیلوگرم)	-۰/۳±۱/۴	-۰/۱±۱/۱	۰/۴۱
شاخص توده بدنی در ابتدای مطالعه (کیلوگرم برمترمربع)	۳۰/۳±۵/۶	۳۱/۱±۴/۶	۰/۵۶
شاخص توده بدنی در انتهای مطالعه (کیلوگرم برمترمربع)	۳۰/۲±۵/۸	۳۱/۰±۴/۸	۰/۵۳
تغییرات شاخص توده بدنی (کیلوگرم برمترمربع)	-۰/۱±۰/۵	-۰/۱±۰/۴	۰/۴۸

[۱] **داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف معیار ارائه شده‌اند.**

سطح فعالیت بدنی همه بیماران دیابتیک براساس پرسشنامه بین‌المللی فعالیت فیزیکی (در ابتدا و انتهای مطالعه) سبک ارزیابی شد.

پس از ۱۲ هفته مداخله، در بیماران مصرف‌کننده عسل پروبیوتیک در مقایسه با بیماران گروه کنترل، سطح انسولین سرمی (۱/۸±۱/۲- در برابر ۱/۳±۰/۱- میکرو واحد برمیلی‌لیتر، p=۰/۰۰۴) و HOMA-IR (۰/۶±۰/۵- در برابر ۰/۴±۰/۰۰۳، p=۰/۰۰۲) به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین شاخص QUICKI (۰/۰۰۹±۰/۰۰۵+ در برابر ۰/۰۰۵±۰/۰۰۰۷، p=۰/۰۰۴)، به‌طور معنی‌داری بهبود پیدا کرد.

به‌علاوه، نسبت کلسترول تام به کلسترول HDL در بیماران مصرف‌کننده عسل پروبیوتیک در مقایسه با گروه عسل شاهد (۰/۵±۰/۲- در برابر ۰/۱±۰/۰۱+، p=۰/۰۴)، کاهش قابل‌توجهی داشت. مصرف عسل پروبیوتیک در مقایسه با عسل شاهد، سبب کاهش معنی‌دار hs-CRP سرمی (۲/۴±۱/۹- در برابر ۲/۷±۰/۲ میلی‌گرم برلیتر، p=۰/۰۱) و میزان مالوندی‌آلدئید پلاسما (۰/۶±۰/۱- در برابر ۱/۰±۰/۶ میکرومول برلیتر، p=۰/۰۰۲) شد. مصرف عسل پروبیوتیک نسبت به عسل کنترل، اثر معنی‌دار دیگری بر پروفایل‌های متابولیکی نداشت (جدول شماره ۲).

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

جدول شماره ۲: پروفایل‌های متابولیکی، بیومارکرهای التهابی و استرس اکسیدانی در شروع وانت‌های مداخله (پس از سه ماه) در بیماران نفروپاتی دیابتیک مصرف‌کننده عسل پروبیوتیک و کنترل [1]

پارامترهای موردانداز‌ه‌گیری	عسل پروبیوتیک (n=۳۰)			عسل کنترل (n=۳۰)			p[2]
	تغییرات	هفته ۱۲	هفته صفر	تغییرات	هفته ۱۲	هفته صفر	۰/۱۴
قند خون ناشتا (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	-۵/۷±۲۰/۳	۱۲۷/۱±۳۴/۹	۱۳۲/۸±۳۷/۹	۱/۶±۱۸/۲	۱۲۴/۳±۳۱/۰	۱۲۲/۷±۳۵/۱	۰/۰۰۴
انسولین (میکرو واحد برمیلی‌لیتر)	-۱/۲±۱/۸	۱۵/۵±۶/۰	۱۶/۷±۵/۹	-۰/۱±۱/۳	۱۶/۰±۴/۶	۱۶/۱±۴/۵	۰/۰۰۲
HOMA-IR	-۰/۵±۰/۶	۵/۰±۲/۲	۵/۵±۲/۲	۰/۰۰۳±۰/۴	۴/۹±۲/۲	۴/۹±۲/۱	۰/۰۰۴
شاخص QUICKI	۰/۰۰۵±۰/۰۰۹	۰/۳۰±۰/۰۲	۰/۳۰±۰/۰۲	-۰/۰۰۰۷±۰/۰۰۵	۰/۳۰±۰/۰۱	۰/۳۰±۰/۰۱	۰/۷۰
تری گلیسرید (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	-۲/۳±۲۵/۲	۱۲۲/۱±۳۴/۷	۱۲۴/۴±۳۴/۷	۰/۳±۲۷/۲	۱۳۸/۲±۴۱/۵	۱۳۷/۸±۴۴/۵	۰/۷۰
VLDL-کلسترول (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	-۰/۵±۵/۰	۲۴/۴±۶/۹	۲۴/۹±۶/۹	۰/۱±۵/۴	۲۷/۷±۸/۳	۲۷/۶±۸/۹	۰/۱۶
کلسترول (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	-۵/۲±۲۲/۹	۱۵۴/۵±۳۵/۹	۱۵۹/۷±۳۸/۷	۲/۴±۱۸/۹	۱۶۷/۱±۲۸/۸	۱۶۴/۷±۲۹/۹	۰/۱۱
کلسترول-LDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	-۵/۵±۲۲/۹	۸۴/۸±۳۳/۲	۹۰/۲±۳۵/۳	۳/۰±۱۷/۹	۹۵/۲±۲۷/۱	۹۲/۲±۲۸/۸	۰/۰۷
کلسترول-HDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۰/۷±۲/۷	۴۵/۳±۹/۳	۴۴/۶±۹/۲	-۰/۷±۳/۱	۴۴/۳±۵/۹	۴۴/۹±۷/۳	۰/۰۴
نسبت کلسترول تام به کلسترول-HDL	-۰/۲±۰/۵	۳/۴±۰/۶	۳/۶±۰/۷	۰/۱±۰/۴	۳,۸±۰/۶	۳/۷±۰/۷	۰/۰۱
hs-CRP (میلی‌گرم برلیتر)	-۱/۹±۲/۴	۵/۰±۳/۵	۶/۹±۲/۶	-۰/۲±۲/۷	۵/۴±۳/۹	۵/۶±۳/۴	۰/۲۵
نیتریک اکساید (میکرومول برلیتر)	-۰/۲±۱/۳	۲۹/۸±۱/۸	۳۰/۰±۱/۴	۰/۳±۲/۳	۳۰/۶±۴/۰	۳۰/۳±۴/۰	۰/۲۶
توتال آنتی‌اکسیدان (میلی‌مول برلیتر)	۷۵/۹±۲۱۴/۳	۱۰۶۵/۱±۲۱۳/۳	۹۸۹/۱±۸۰/۹	۲۹/۳±۷۲/۹	۱۰۶۴/۸±۱۶۲/۳	۱۰۳۵/۵±۱۵۱/۸	۰/۱۸
توتال گلوتاتیون (میکرومول برلیتر)	۳۹/۹±۱۰۶/۹	۳۹۱/۶±۹۹/۲	۳۵۱/۶±۸۲/۴	۱۰/۶±۵۵/۰	۴۱۷/۳±۶۳/۸	۴۰۶/۷±۸۳/۴	۰/۰۰۲
مالون دی آلدئید (میکرومول برلیتر)	-۰/۱±۰/۶	۲/۶±۰/۵	۲/۷±۰/۳	۰/۶±۱/۰	۳/۱±۰/۸	۲/۵±۰/۴	۰/۵۴
اوره (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	-۰/۳±۲/۱	۱۹/۳±۶/۸	۱۹/۶±۷/۱	۰/۳±۴/۳	۱۹/۹±۷/۳	۱۹/۶±۶/۲	۰/۰۹
کراتنین (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	-۰/۱±۰/۵	۱/۵±۰/۵	۱/۶±۰/۶	۰/۲±۰/۷	۱/۵±۰/۸	۱/۳±۰/۵	

[1] داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف معیار ارائه‌شده‌اند.

[2] تغییرات بین گروه‌ها براساس آزمون One-way Repeated Measures ANOVA.

بحث

در این مطالعه، اثرات مصرف عسل پروبیوتیک بر پارامترهای قند خون ناشتا، پروفایل‌های لیپیدی، شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی موردبررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد مصرف عسل پروبیوتیک برای مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، اثرات بهبودی بر متابولیسم انسولین، نسبت کلسترول تام به کلسترول HDL، میزان hs-CRP سرمی و میزان MDA پلاسما دارد، اما بر سایر پروفایل‌های متابولیکی تأثیری ندارد. در این مطالعه برای اولین بار به بررسی اثرات مصرف عسل پروبیوتیک بر کنترل قند خون، میزان چربی، شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی پرداخته شد. در مطالعه حاضر مصرف عسل پروبیوتیک در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، تأثیری بر پروفایل‌های لیپیدی نداشت. در مطالعه متاآنالیز Yao و همکاران (۱۹)، مکمل یاری با پروبیوتیک منجر به بهبود معنی‌دار HbA1c و انسولین ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ گردید، اما بر روی قند خون ناشتا، HOMA-IR و پروفایل‌های لیپید تأثیری نداشت. در مطالعه متاآنالیزی دیگری، با ۱۱ کارآزمایی بالینی و ۶۱۴ بیمار، نتایج مشابهی گزارش شد (۲۴). علاوه بر این، مصرف غذای سین‌بیوتیک حاوی *Bacillus coagulans* و اینولین برای ۹ هفته توسط زنان باردار به‌طور معنی‌داری سبب کاهش انسولین، HOMA-IR و افزایش شاخص QUICKI شد (۲۵). اختلاف در این یافته‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت در طراحی مطالعه، ویژگی‌های جمعیت مطالعه، دوز پروبیوتیک و نوع باکتری مورداستفاده و مدت‌زمان مداخله باشد.

در مطالعه حاضر مصرف عسل پروبیوتیک سبب کاهش معنی‌دار میزان hs-CRP سرمی و میزان مالون‌دی‌آلدئید در بیماران نفروپاتی دیابتی شد، اما بر روی دیگر شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو تأثیری نداشت. در مطالعه جمیلیان و همکاران، مکمل یاری زنان باردار با پروبیوتیک، به مدت ۹ هفته سبب بهبود شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو گردید (۲۶). علاوه بر این، مکمل یاری زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید با پروبیوتیک

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

برای ۸ هفته، سیتوکین‌های التهابی را بهبود بخشید (۲۷). همچنین مشخص شده است مصرف روزانه *B.coagulans* توسط بزرگسالان (سنین ۸۰-۶۵ سال) به مدت ۲۸ روز به‌طور بالقوه تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی را افزایش می‌دهد (۱۲). یک مطالعه متاآنالیز نشان داد پروبیوتیک‌ها اثر معنی‌داری بر میزان CRP سرمی ندارند (۲۸). نتایج مطالعات پیشین نیز نشان می‌دهد پروبیوتیک‌ها نقش مهمی در تنظیم سیستم ایمنی روده‌ای دارند (۲۹). به‌علاوه، مهار استرس اکسیداتیو به‌عنوان عامل مهم بیماری‌زایی در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی به‌واسطه مصرف پروبیوتیک سبب بهبود شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو از طریق افزایش تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در روده می‌شود (۳۰). این تأثیر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر احتمالاً به‌علت مسدود شدن سنتز آنزیمی پروتئین فعال C در کبد می‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف عسل حاوی *B.coagulans* به مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی سبب بهبود متابولیسم انسولین، نسبت کلسترول تام به کلسترول HDL، میزان hs-CRP سرمی و میزان MDA پلاسما می‌شود، اما بر سایر پروفایل‌های متابولیکی تأثیری ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از حمایت‌های معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان (طرح تحقیقاتی به شماره **۹۵۱۳۵** مصوب ۱۳۹۵/۱۱/۱۲)، شرکت گز سکه اصفهان، خانم صبیحه السادات علیزاده، همکاران آزمایشگاه کنترل غذا و دارو کاشان در انجام این طرح تحقیقاتی تقدیر و تشکر به عمل می‌آورند.

شماره ثبت بالینی:

IRCT= 201705035623N115

References:

1. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2016;12(2):73-81. PubMed

2. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014;37(10):2864-83. PubMed

3. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. J Nephropharmacol 2016;5(1):49-56. PubMed

4. McMullan CJ, Lambers Heerspink HJ, Parving HH, Dwyer JP, Forman JP, de Zeeuw D. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: A post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Am J Kidney Dis 2014;64(5):714-22. PubMed

5. Mendez MM, Folgado J, Tormo C, Artero A, Ascaso M, Martinez-Hervás S, et al. Altered glutathione system is associated with the presence of distal symmetric peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects. J Diabetes Complications 2015;29(7):923-7. PubMed

6. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, Rathmann W, Koenig W, Illig T, et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). Diabetes Care 2009;32(4):680-2. PubMed

7. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. Kidney Int 2013;83(2):308-15. PubMed

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

8. Konuray G, Erginkaya Z. Potential use of *Bacillus coagulans* in the food industry. Foods 2018;7(6).pii:E92. PubMed

9. Zhou X, Wang Y, Gu Q, Li W. Effect of dietary probiotic, *Bacillus coagulans*, on growth performance, chemical composition, and meat quality of Guangxi Yellow chicken. Poult Sci 2010;89(3):588-93. PubMed

10. Hung AT, Lin S-Y, Yang T-Y, Chou C-K, Liu H-C, Lu J-J, et al. Effects of *Bacillus coagulans* ATCC 7050 on growth performance, intestinal morphology, and microflora composition in broiler chickens. Anim Prod Sci 2012;52:874-9. Link

11. Kazzi F, Daher N, Zimmerman G, Garcia M, Schmidt N, Scharf K. Effect of *Bacillius coagulans* and galactomannans on obese patients undergoing sleeve gastrectomy, a randomized-controlled clinical trial. Altern Ther Health Med 2018;pii: AT5989. [Epub ahead of print]. PubMed

12. Nyangale EP, Farmer S, Cash HA, Keller D, Chernoff D, Gibson GR. *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 modulates *Faecalibacterium prausnitzii* in older men and women. J Nutr 2015;145(7):1446-52. PubMed

13. Abbasi B, Ghiasvand R, Mirlohi M. Kidney function improvement by soy milk containing *Lactobacillus plantarum* a7 in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blinded randomized controlled trial. Iran J Kidney Dis 2017;11(1):36-43. PubMed

14. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Med Sci Monit 2017;23:3044-53. PubMed

15. Ahn M.R, Kumazawa S, Hamasaka T, Bang KS, Nakayama T. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. J Agric Food Chem 2004;52(24):7286-92. PubMed

16. Bratter C ,Tregel M, Liebenthal C, Volk HD. Prophylactic effectiveness of propolis for immunostimulation: a clinical pilotstudy. Forsch Komplementarmed,1999;6(5), 256-60. PubMed

17. Jahed Khaniki, Gh.R, Kamkar. A Survey of Physico-chemical properties of produced honey in Garmsar City in 2003. Iranian J Food Sci Technol 2005;2(4):35-41. Link

18. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005;28(1):164-76. PubMed

19. Pisprasert V, Ingram KH, Lopez-Davila MF, Munoz AJ, Garvey WT. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. Diabetes Care 2013;36(4):845-53. doi: 10.2337/dc12-0840. PubMed

20. Tatsch E, Bochi GV, Pereira Rda S, Kober H, Agertt VA, de Campos MM, et al. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. Clin Biochem 2011;44(4):348-50. PubMed

21. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem 1996;239(1):70-76. PubMed

22. Beutler E, Gelbart T. Plasma glutathione in health and in patients with malignant disease. J Lab Clin Med 1985;105(5):581-4. PubMed

23. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. Free Radic Biol Med 1990;9(6):515-40. PubMed

24. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Br J Nutr 2016;115(7):1167-77. PubMed

25. Taghizadeh M, Asemi Z. Effects of synbiotic food consumption on glycemic status and serum hs-CRP in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. Hormones (Athens)2014;13(3):398-406. PubMed

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

26. Jamilian M, Bahmani F, Vahedpoor Z, Salmani A, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, et al. Effects of probiotic supplementation on metabolic status in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Iran Med 2016;19(10):687-2. PubMed

27. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. Int J Rheum Dis 2014;17(5):519-27. PubMed

28. Kasinska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. Pol Arch Med Wewn 2015;125(11):803-13. PubMed

29. Rupa P, Mine Y. Recent advances in the role of probiotics in human inflammation and gut health. J Agric Food Chem 2012;60(34):8249-56. PubMed

30. Sadrzadeh-Yeganeh H, Elmadfa I, Djazayery A, Jalali M, Heshmat R, Chamary M. The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. Br J Nutr 2010;103(12):1778-83. PubMed

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0