

## **Effects of oligofructose-enriched inulin prebiotic supplementation on the lipid profile and inflammation in women with type 2 diabetes: A randomized controlled trial**

Pourghassem Gargari B<sup>1</sup>, Dehghan P<sup>\*2</sup>, Mirtaheri E<sup>3</sup>, Faghfoori Z<sup>3</sup>, Karimi P<sup>3</sup>

1. Department of Biochemistry and Diet Therapy, Nutrition Research Center, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2. Nutrition Research Center, Student Research committee, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

3. Student Research committee, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received:10.Jul.2013, Accepted: 11.Sep.2013

### **Abstract**

**Background:** Considering the high prevalence of diabetes and developing cardiovascular diseases through dyslipidemia and inflammation in type 2 diabetic patients, the aim of the present study was to investigate the effects of oligofructose-enriched inulin on serum lipid concentrations and inflammation in women with type 2 diabetes.

**Materials and Methods:** In this clinical trial, 52 women with type 2 diabetes were randomly assigned to one of two groups. Experimental group (n=27) received 10g/day oligofructose-enriched inulin and control group (n=25) received 10g/day maltodextrin (placebo) for 8 weeks. Dietary intakes, anthropometric indices, hs-CRP and serum lipids levels were measured at the baseline and at the end of the study. Data were analyzed using SPSS software (version 11.5). Paired, independent t-test and ANCOVA were used to compare comparison of quantitative variables.

**Results:** At the end of study, significant decrease was observed in total cholesterol levels mean (28.00 mg/dL, 14.10%), LDL-c (22.00 mg/dL, 21.70%), TC/HDL-c ratio (0.73, 20.70%) and LDL-c/HDL-c ratio (0.55, 27.50%) in oligofructose-enriched inulin compared with the maltodextrin group (p=0.03). Changes in concentrations of triglycerides, hsCRP and high-density lipoprotein were not significant in oligofructose-enriched inulin compared to maltodextrin group.

**Conclusions:** Oligofructose-enriched inulin supplementation with improving in inflammation and lipid profile help in management of type 2 diabetes and its complications.

**Keywords:** Inflammation, Inulin, Type 2 Diabetes

\*Corresponding author

Adress: Student Research Committee, Islamic Azad University, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences.

Email:dehghan.nut@gmail.com

## اثر مکمل پری بیوتیک اینولین غنی شده با الیگو فروکتوز بر سطح لیپیدهای سرم و التهاب در زنان مبتلا به دیابت نوع 2: یک کار آزمایشی بالینی

بهرام پور قاسم گرگری<sup>1</sup>، پروین دهقان<sup>2</sup>، الهام میرطاهری<sup>3</sup>، زینب فغفوری<sup>4</sup>، پوران کریمی<sup>5</sup>

1. دانشیار، علوم تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، گروه تغذیه بیوشیمی و رژیم درمانی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
2. دکترا، علوم تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
3. دانشجوی فوق لیسانس، علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
4. دانشجوی دکترا، علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
5. دانشجوی دکترا، علوم بیوشیمی بالینی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: 92/4/19 تاریخ پذیرش: 92/6/20

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به شیوع بالای دیابت و زمینه ساز بودن التهاب و اختلالات لیپیدی در ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز بر سطح لیپیدهای سرم و التهاب در زنان مبتلا به دیابت نوع 2 انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی، 52 زن دیابتی نوع 2 به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. افراد گروه آزمون (n=27)، روزانه 10 گرم پودر اینولین غنی شده با الیگو فروکتوز و افراد گروه شاهد (n=25)، روزانه 10 گرم مالتودکسترین (دارونما) به مدت 8 هفته دریافت کردند. دریافت‌های غذایی، شاخص‌های تن‌سنجی، hs-CRP و سطح لیپیدهای سرم در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 11.5 انجام گرفت. آزمون‌های تی زوج، تی مستقل و تحلیل کوواریانس برای مقایسه متغیرهای کمی مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در پایان مطالعه، کاهش معنی‌دار در میانگین سطح کلسترول تام (28 میلی‌گرم/دسی‌لیتر، 14/10 درصد)، LDL-C (22 میلی‌گرم/دسی‌لیتر، 21/70 درصد)، کلسترول تام / HDL-C (0/73، 20/70 درصد) و HDL-C / LDL-C (0/55، 27/50 درصد) در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه مالتودکسترین مشاهده گردید (p=0/03). تغییرات در غلظت تری‌گلیسرید، hs-CRP و HDL-C در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه مالتودکسترین معنی‌دار نبود (p>0/05).

**نتیجه‌گیری:** مکمل اینولین غنی شده با الیگو فروکتوز با بهبود سطح لیپیدهای سرم و التهاب به مدیریت دیابت نوع 2 و عوارض ناشی از آن کمک می‌نماید.

**واژگان کلیدی:** التهاب، اینولین، دیابت نوع 2

\*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی - دانشکده تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

Email: dehghan.nut@gmail.com

## مقدمه

دیابت قندی نوع 2 شایع ترین نوع دیابت در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. شیوع جهانی ابتلا به دیابت ملیتوس در سال 2010، بیش از 6/6 درصد گزارش شده است و تخمین زده شده است که تا سال 2030، 7/8 درصد از دیابت رنج خواهند برد. بیش از 70 درصد افراد مبتلا به دیابت نوع دو در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند. سالانه 4 میلیون نفر در جهان بر اثر دیابت جان خود را از دست می دهند که این میزان 6/8 درصد از کل مرگ و میر جهانی را به خود اختصاص می دهد (1). رحمانیان و همکاران هم میزان شیوع دیابت را در مردان و زنان شهری به ترتیب 11/6 درصد و 12/1 درصد گزارش نموده اند (2). التهاب و اختلالات لیپیدی زمینه ساز ایجاد بیماری های قلبی عروقی در بیماران دیابتی می باشند و در میان بیماران دیابتی شیوع بالایی دارند (3). CRP (C-reactive protein) یک واکنش گر فاز حاد است که در پاسخ به اینترلوکین 6 سنتز می گردد و نقش بارزی در مراحل اولیه تشکیل و پیشرفت پلاک آترواسکلروز دارد. CRP تمام مراحل فرایند آتروژنیک از به کارگیری لوکوسیت ها به دیواره شریان تا نهایتاً پارگی پلاک را تسهیل می نماید (3). در حال حاضر، استفاده از انسولین و داروهای خوراکی کاهنده قند خون رایج ترین و مؤثرترین روش درمان برای عوارض دیابت معرفی شده است. علیرغم کنترل قند خون با استفاده از این داروها، عوارض جانبی دیابت مانند اختلال لیپیدی و التهاب، کنترل نشده و هزینه های درمانی زیادی را به دولت تحمیل می کند، به طوری که در سال 2010، کل هزینه های دیابت تقریباً 600 میلیون دلار برآورد شده است (4). از مکمل های مختلفی در کنار درمان های دارویی برای کاهش عوارض دیابت استفاده می شود که از آن جمله می توان به پری بیوتیک های اینولینی اشاره نمود. ترکیبات اینولینی علاوه بر داشتن خاصیت فیبری، دارای خاصیت پری بیوتیکی هستند. این مواد ترکیبات غیر قابل هضم و جذب و تخمیر پذیری هستند که با تغییر ترکیب و فعالیت میکروفلور روده ای به طرف

بیفیدوباکترها و لاکتوباسیلوس ها و مهار رشد باکتری های پاتوژن، سطح سلامتی میزبان را بهبود می بخشند. پری بیوتیک ها با تعدیل فعالیت میکروفلور روده ای (5)، دخالت در متابولیسم مواد لیپیدی (6) و کاهش فاکتورهای التهابی (7) منجر به افزایش سلامتی میزبان می گردند. فروکتان های اینولینی، الیگو یا پلیمری از واحدهای D- فروکتوز با پیوندهای  $\beta(1\rightarrow 2)$  است که در انتها دارای یک واحد گلوکز با پیوند  $\alpha(1\rightarrow 2)$  می باشد. این فروکتان ها مورد علاقه بیفیدوباکترهای مقیم روده می باشند. بیفیدوباکترها دارای آنزیم فروکتوفرانوزیداز هستند که آنها را قادر به متابولیزه کردن این ترکیبات می سازد. این ویژگی منحصر بفرد فروکتان های اینولینی، این ترکیبات را نسبت به سایر پری بیوتیک ها بیشتر مورد توجه قرار داده است. فروکتان های اینولینی با توجه به درجه پلیمریزاسیون، به الیگو فروکتوزها ( $DP < 10$ )، اینولین HP غنی شده با الیگو فروکتوز ( $DP = 8-13$ ) و اینولین HP ( $DP = 10-65$ ) تقسیم می شوند (8). اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز، ترکیبی از الیگوفروکتوز و اینولین HP است که اثرات پری بیوتیکی مناسبی را در سراسر کولون ایجاد می نماید. اثرات پری بیوتیکی این ترکیبات در دوزهای 5-8 گرم در روز مشاهده شده و در مقادیر بالای 30 گرم در روز ناراحتی های گوارشی نظیر نفخ شکم ایجاد می کنند (5).

در مطالعات حیوانی اثرات مفید پری بیوتیک های اینولینی در بهبود غلظت چربی های خون و التهاب گزارش شده است (9 و 10). پژوهش های انسانی محدودی در مورد اثرات پری بیوتیک های اینولینی بر التهاب انجام شده است (11). تاکنون چهار پژوهش اثرات پری بیوتیک های اینولینی را در بیماران دیابتی ارزیابی نموده اند که سه پژوهش در ارتباط با فروکتوالیگوساکاریدها بوده است (12، 13 و 14) و یک پژوهش در ارتباط با اینولین بوده است (15). از این رو پژوهش کنونی با هدف بررسی اثر اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز بر التهاب و سطح لیپیدهای سرم در زنان مبتلا به دیابت نوع 2 طراحی و اجرا شده است.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی سه سوکور انجام پذیرفته است. جامعه آماری این پژوهش زنان مبتلا به دیابت نوع 2 بودند که در سالهای 91-1390 به کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینا تبریز و کلینیک آتیه مراجعه نموده اند. معیارهای ورود به پژوهش شامل داشتن حداقل 6 ماه سابقه ابتلاء به دیابت، محدوده سنی 65-30 سال، نمایه توده بدنی 25-35 کیلوگرم به مترمربع و نداشتن تغییرات وزنی در طی 3 ماه گذشته، استفاده از داروهای پایین آورنده قند خون، مصرف فیبر به میزان کمتر از 30 گرم در روز و تمایل به مصرف پری بیوتیک در طول پژوهش و عدم استفاده از پروبیوتیک‌ها بودند. معیارهای خروج از پژوهش شامل استفاده از درمان انسولینی، استفاده از داروهای گلوکوکورتیکوئیدی، ملین‌ها، ضد چاقی، ضد التهابی غیراستروئیدی، کاهنده لیپید خون، آنتی بیوتیک‌ها، مولتی ویتامین‌ها و مکمل‌های آنتی اکسیدانی حداقل سه ماه قبل از شروع پژوهش، سابقه گرفتن رژیم کاهش وزن طی 6 ماه گذشته یا رژیم غذایی ویژه، داشتن بیماری‌هایی 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 فعالیت یا سیگار، بارداری، شیردهی، ورزشکار بودن و فعالیت فیزیکی سنگین و عدم تمایل به مصرف پری بیوتیک و بروز علائم گوارشی در طول پژوهش بودند. این بررسی در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب گردیده و با کد IRCT201110293253N4 در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است.

در ابتدای پژوهش، طی یک جلسه توجیهی، هدف و روش اجرای پژوهش به تفصیل برای بیماران توضیح داده شد. سپس از داوطلبان شرکت در پژوهش، رضایت نامه کتبی اخذ شد. به منظور تعیین حجم نمونه، اطلاعات اولیه بر اساس مطالعه شو و همکاران به دست آمد (16). حجم نمونه با استفاده از فرمول  $n = (Z_{1-\alpha/2} + Z_1)^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / (\mu_1 - \mu_2)^2$  (به نحوی محاسبه شد

که اگر اختلاف بین میانگین کاهش در LDL-C سرم در دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما حداقل 28/3 میلی گرم/دسی لیتر باشد، بتوان فرضیه عدم تأثیر مکمل اینولین را در کاهش LDL-C سرم در سطح اطمینان 95 درصد و با توان آزمون 0/90 رد کرد. به این ترتیب، حجم نمونه برابر 19 نفر محاسبه شد و با در نظر گرفتن ریزش احتمالی نمونه‌ها، حجم نمونه به 27 نفر در هر گروه افزایش یافت. در کل 70 نفر برای شرکت در پژوهش انتخاب شدند که از این تعداد، 54 نفر براساس معیارهای ورود و خروج، وارد پژوهش شدند. افراد مورد پژوهش برحسب نمایه توده بدن و سن به صورت تصادفی و با استفاده از نرم افزار RAS، در قالب بلوک‌های 6 نفری به یکی از دو گروه آزمون (27 نفر) یا شاهد (27 نفر) تقسیم شدند. گروه آزمون به مدت هشت هفته روزانه دو بسته پودر 5 گرمی اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز و گروه شاهد دو بسته پودر 5 گرمی مالتودکسترین دریافت نمودند. این دو ترکیب از لحاظ شکل ظاهری، رنگ و طعم مشابه بودند. مالتودکسترین ترکیبی از مولکول‌های گلوکز با پیوند  $\alpha(1,4)$  و  $\alpha(1,6)$  است که دارای خاصیت فیبری نمی‌باشد. یک بسته از پودرها در صبح و یک بسته از آن‌ها در شب، در داخل آب ولرم حل و مصرف شد. پودر اینولین غنی شده 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 شدند. جهت تفکیک دو نوع پودر، در کارخانه با استفاده از دستگاه دیجیتالی، کد و تاریخ تولید و انقضاء بر روی بسته‌ها پرینت گردید. به منظور بی اطلاع بودن پژوهشگر از نوع درمان بیمار، توزیع مکمل و دارونما توسط فرد دیگری که از رمز کدها و نوع مکمل مطلع نبود انجام شد. برای اطمینان از مصرف و پیگیری شکایت بیماران، بسته‌های پودر پر باقیمانده، در پایان پژوهش تحویل گرفته شد و همچنین شماره تلفن محقق در اختیار بیماران قرار گرفت که

داده‌ها بر حسب میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگرواسمیرنوف ارزیابی شد. برای مقایسه صفات پایه، رژیم غذایی و متغیرهای بیوشیمیایی قبل از انجام مداخله در دو گروه، از آزمون  $t$  مستقل استفاده شد. به منظور مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی بعد از انجام مداخله بین دو گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز و مالتودکسترین با تعدیل عوامل مداخله گر و متغیرهای پایه، از تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی قبل و بعد از انجام مداخله در داخل هر گروه توسط آزمون  $t$  زوج صورت گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 11,5 انجام گرفت. در این پژوهش مقدار  $p$  کمتر از 0/05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

از 54 بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 شرکت کننده در مطالعه، 52 نفر مطالعه را کامل کردند (27 نفر در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز و 25 نفر در گروه مالتودکسترین). 2 نفر از گروه مالتو دکسترین به دلیل عدم رعایت برنامه پژوهشی حذف شدند. بیمارانی که بسته‌های پودری را مصرف نموده بودند، عوارض جانبی ناشی از مصرف مکمل‌ها را گزارش ننمودند. ویژگی‌های بیماران دیابتی مورد مطالعه در جدول 1 نمایش داده شده است. همان‌طور که در جدول 1 مشاهده می‌شود، دو گروه از نظر میانگین سن، شاخص‌های تن‌سنجی، نوع و مقدار داروهای کاهنده قند خون به غیر از طول مدت ابتلاء به دیابت در شروع مطالعه تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشتند.

در صورت داشتن هر نوع نگرانی و بروز مشکل، تماس حاصل نمایند. بیماران، محقق و تحلیل‌گر نتایج هم از نوع درمان بیمار بی‌اطلاع بودند. در مدت پژوهش، هر هفته یک بار جهت اطلاع از وضعیت مصرف مکمل و مشکلات احتمالی، با بیماران تماس گرفته شد. وزن و قد افراد در ابتدای پژوهش و پایان مطالعه به ترتیب با ترازوی سکا و با دقت 0/1 کیلوگرم و قد سنج با دقت 0/5 سانتی‌متر بدون کفش و با کمینگی پوشش اندازه‌گیری گردید. سپس نمایه توده بدنی افراد با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. دریافت رژیمی بیماران با پرسشنامه 24 ساعت یاد آمد خوراکی سه روزه (دو روز کاری و یک روز پایان هفته) از طریق مصاحبه حضوری در ابتدا و انتهای پژوهش ثبت شد و توسط نرم افزار Nutritionist IV مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نمونه خون وریدی بیماران در ابتدا و انتهای پژوهش، هر بار به میزان 10 سی‌سی، پس از 10 تا 12 ساعت ناشتایی در وضعیت نشسته گرفته شد. بلافاصله بعد از خون‌گیری، جهت تهیه سرم، نمونه‌ها با سرعت 2500 دور در دقیقه به مدت 10 دقیقه سانتریفوژ شدند. الگوی لپیدی، در همان روز مورد ارزیابی قرار گرفت. غلظت کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL به روش آنزیمی با استفاده از کیت‌های تجاری (شرکت پارس آزمون، ایران) و به کمک دستگاه اتوآنالیزر Alcyon 300, USA اندازه‌گیری شد. غلظت LDLc خون با استفاده از فرمول فریدوالد محاسبه شد (17). برای اندازه‌گیری سطح سرمی hs-CRP از روش ایمنوتوریدیمتریک و کیت تشخیص کمی hs-CRP (شرکت پارس آزمون، ایران) استفاده گردید (18). در انتهای پژوهش، آزمایش‌های بیوشیمیایی و شاخص‌های تن‌سنجی تکرار شدند.

جدول 1. ویژگی‌های عمومی بیماران دیابتی مورد مطالعه به تفکیک دو گروه

ویژگی های عمومی	گروه مالتو دکسترین (n=25)	گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز (n=27)
سن (سال)	48/70 ± 9/70	48/40 ± 8/45
وزن (کیلوگرم)	70/40 ± 11/00	76/00 ± 12/23
قد (سانتی متر)	153/50 ± 6/50	154/40 ± 5/80
نمایه توده بدن (کیلوگرم/متر مربع)	29/90 ± 4/20	31/95 ± 4/55
مدت ابتلاء به دیابت (سال)	5/30 ± 4/60	*8/50 ± 5/03
میانگین مصرف مت فورمین 500 میلی گرمی (تعداد در روز)	3(1-4)	2(1-4)
میانگین مصرف گلی بن گلامید 5 میلی گرمی (تعداد در روز)	2(0-4)	2(1-4)

میانگین وزن و نمایه توده بدنی در ابتدای پژوهش بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول 1). همان طور که در جدول 2 هم نشان داده شده است، میانگین دریافت انرژی و سایر درشت مغذی ها در شروع مطالعه بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت.

تفاوت آماری معنی دار در ویژگی‌های عمومی بین دو گروه، در ابتدای مطالعه وجود نداشت ( $p > 0.05$ ) براساس آزمون t مستقل). کلیه متغیرها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده اند به غیر از داروهای مصرفی قند خون که به صورت میانگین (صدک 25، صدک 75) گزارش شده است.

جدول 2. میانگین و انحراف معیار انرژی و مواد مغذی دریافتی بیماران دیابتی مورد مطالعه

انرژی و ترکیبات رژیم غذایی	دوره مطالعه	گروه مالتو دکسترین (n=25)	گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز (n=27)
انرژی (کیلوکالری/روز)	شروع مطالعه	1770/20 ± 205/60	1624/70 ± 412/60
	پایان هفته هشتم	1798/20 ± 238/90	**/*1480/90 ± 259/80
کربوهیدرات (گرم/روز)	شروع مطالعه	224/07 ± 47/90	223/90 ± 72/65
	پایان هفته هشتم	223/30 ± 37/40	222/50 ± 36/15
پروتئین (گرم/روز)	شروع مطالعه	54/80 ± 11/90	51/90 ± 12/18
	پایان هفته هشتم	55/30 ± 14/70	48/60 ± 10/75
چربی کل (گرم/روز)	شروع مطالعه	52/90 ± 13/30	56/45 ± 23/65
	پایان هفته هشتم	51/80 ± 14/90	**46/80 ± 13/65
فیبر رژیمی (گرم/روز)	شروع مطالعه	18/40 ± 6/60	15/60 ± 12/75
	پایان هفته هشتم	14/90 ± 3/90	13/05 ± 5/50

\* تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه در انتهای مطالعه،

\* تفاوت آماری معنی دار 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.

بعد از هشت هفته مکمل یاری، تفاوت معنی داری در دریافت انرژی، بین دو گروه مشاهده گردید ( $p < 0/05$ ). در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز، دریافت انرژی و چربی کل کاهش معنی داری یافت ( $p < 0/05$ ). در طول مطالعه، دریافت انرژی و سایر مواد مغذی در گروه دارونما بدون تغییر ماند.

میانگین و انحراف معیار غلظت لیپیدهای سرم و شاخص hs-CRP در گروه‌های مورد بررسی در جدول 3 خلاصه شده است. در شروع مطالعه دو گروه از نظر غلظت لیپیدهای سرم تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشتند ولی از نظر شاخص hs-CRP تفاوت آماری معنی داری داشتند.

نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد که با تعدیل مخدوشگرهای طول مدت ابتلاء به دیابت و متغیرهای پایه، در پایان هفته هشتم، کاهش معنی داری در وزن و نمایه توده بدنی گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه دارونما مشاهده گردید (به ترتیب از  $76/00 \pm 12/23$  به  $31/95 \pm 4/55$ ،  $72/90 \pm 12/40$ ،  $30/60 \pm 4/60$ ،  $p < 0/05$ ). مقایسه وزن و نمایه توده بدنی در داخل گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز نشان داد که وزن و نمایه توده بدنی در مقایسه با ابتدای پژوهش کاهش معنی داری یافته است ( $p < 0/05$ ). تغییرات این متغیرها در گروه دارونما معنی دار نبود.

جدول 3. میانگین و انحراف معیار غلظت لیپیدهای سرم و hs-CRP در بیماران دیابتی مورد مطالعه

متغیرها	دوره مطالعه	گروه مالتو دکسترین (n=25)	گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز (n=27)
تری گلیسرید (میلی گرم/دسی لیتر)	شروع مطالعه	213/10 ± 68/10	211/20 ± 80/07
	پایان هفته هشتم	216/80 ± 59/80	** 176/90 ± 61/17
کلسترول تام (میلی گرم/دسی لیتر)	شروع مطالعه	197/90 ± 37/80	198/60 ± 38/70
	پایان هفته هشتم	203/10 ± 45/60	**/* 175/04 ± 36/30
LDLc (میلی گرم/دسی لیتر)	شروع مطالعه	114/60 ± 35/3	117/45 ± 36/74
	پایان هفته هشتم	116/30 ± 42/10	**/* 94/30 ± 34/30
HDLc (میلی گرم/دسی لیتر)	شروع مطالعه	40/60 ± 5/60	38/85 ± 5/97
	پایان هفته هشتم	43/50 ± 4/20	** 45/40 ± 6/50
TC /HDL-c	شروع مطالعه	4/90 ± 0/85	5/20 ± 1/30
	پایان هفته هشتم	4/90 ± 0/80	**/* 3/90 ± 0/90
LDL-c /HDL-c	شروع مطالعه	2/80 ± 0/70	3/1 ± 1/00
	پایان هفته هشتم	2/70 ± 0/90	**/* 2/1 ± 0/80

7/69 ± 5/17	13/05 ± 8/94	شروع مطالعه	hs-CRP (میلی گرم/لیتر)
**5/30 ± 4/61	11/90 ± 6/50	پایان هفته هشتم	

\* تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه در انتهای مطالعه

\*\* تفاوت آماری معنی دار 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.

### بحث

بر اساس، نتایج مطالعه‌ی حاضر مکمل یاری با 10 گرم اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز به مدت 8 هفته، کاهش معنی دار در غلظت کلسترول تام، LDL-c، کلسترول تام / HDL-c و HDL-c / LDL-c در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه مالتودکسترین ایجاد نمود. اما تاثیری بر سطح تری گلیسرید، مالتودکسترین ایجاد نمود. اما تاثیری بر سطح تری گلیسرید، hs-CRP و HDL-c نداشت.

در این مطالعه مصرف مکمل اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز به میزان 10 گرم در روز به مدت 8 هفته کاهش معنی داری در وزن و نمایه توده بدنی بیماران دیابتی نوع 2 در مقایسه با گروه دارونما ایجاد نمود. نتایج مشابهی با مصرف الیگوفروکتوزها و اینولین در مطالعات انسانی گزارش گردیده است (19-21). مصرف 21 گرم الیگوفروکتوز در روز به مدت 12 هفته در افراد سالم باعث کاهش معنی داری در وزن گردید (19). اثر فروکتان‌ها در کاهش وزن، احتمالاً به دلیل کاهش دریافت انرژی و کاهش دریافت غذا از طریق تغییر در هورمون‌های تعدیل گر اشتها می باشد (20، 21). در مطالعه ما نیز دریافت اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز با کاهش دریافت انرژی و چربی کل همراه بود ( $p < 0/05$ ).

دریافت اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز به مدت 8 هفته، سبب کاهش معنی دار در غلظت کلسترول تام و LDLc و غیر معنی دار در غلظت تری گلیسرید سرم شد. بر طبق یک متآنالیز، مکمل اینولین قادر است الگوی لیپیدی سرم را در افراد هیپرلیپیدمیک بهبود دهد (22). تاکنون در چهار مطالعه اثرات فروکتان‌های اینولینی بر سطح

در ابتدای مطالعه، تفاوت آماری معنی داری در الگوی لیپیدی گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز با گروه دارونما وجود نداشت. مکمل یاری با اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز به مدت 8 هفته، منجر به کاهش معنی داری در میانگین غلظت کلسترول تام (28 میلی گرم/دسی لیتر، 14/10 درصد)، LDL-c (22 میلی گرم/دسی لیتر، 21/70 درصد)، کلسترول تام / HDL-c (0/73، 20/70 درصد) و HDL-c / LDL-c (27/50، 0/55 درصد) در مقایسه با گروه مالتودکسترین گردید. تغییرات در سطح تری گلیسرید و HDL-c در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز در مقایسه با گروه مالتودکسترین معنی دار نبود (تحلیل کوواریانس با تعدیل تغییرات وزن، طول مدت ابتلا به دیابت، hs-CRP و متغیرهای پایه). در داخل گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز، کاهش معنی داری در غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL-c، نسبت کلسترول تام / HDL-c، HDL-c / LDL-c و افزایش معنی داری در HDL-c، نسبت به سطح پایه مشاهده گردید. در طول مطالعه، تغییرات آماری معنی داری در هیچ یک از متغیرهای فوق در گروه مالتودکسترین مشاهده نگردید.

در پایان هفته هشتم، با تعدیل محدودش گره‌های طول مدت ابتلا به دیابت، تغییرات وزن و متغیرهای پایه، در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز، کاهش غیر معنی داری در شاخص hs-CRP نسبت به دارونما مشاهده گردید. کاهش در شاخص hs-CRP در گروه اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز نسبت به ابتدای مطالعه معنی دار بود ( $p < 0/001$ ). این متغیر در گروه دارونما در طول مطالعه تغییرات معنی داری نیافت.



در کبد را کاهش می‌دهد (26). روسی و همکاران نشان دادند که بوتیرات فرآورده اصلی از تخمیر اینولین در کولون می‌باشد (27).

احتمالاً مکانیسم اصلی در کاهش تری گلیسرید سرم، کاهش فعالیت‌های لیپوژنیک در کبد باشد. کاهش بیان ژنی آنزیم‌های لیپوژنیک نظیر استیل کوآ کربوکسیلاز، آنزیم مالیک، سترات لیاز، گلوکز 6-فسفات دهیدروژناز و اسید چرب سنتاز، کاتابولیسم لیوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید را افزایش می‌دهد (28).

برای کاهش کلسترول توسط پری بیوتیک‌ها، مکانیسم‌های متفاوتی پیشنهاد شده است. دکونژوگاسیون اسیدهای صفراوی توسط آنزیم هیدرولاز و توقف چرخش روده‌ای - کبدی اسیدهای صفراوی می‌تواند یکی از مکانیسم‌های احتمالی باشد. زمانی که اسیدهای صفراوی غیر مزدوج می‌شوند، حلالیت و میزان جذبشان در روده کاهش می‌یابد و از طریق مدفوع دفع می‌شوند. در نتیجه، بدن دوباره از کلسترول برای ساخت اسیدهای صفراوی جدید استفاده می‌کند و همین موضوع می‌تواند غلظت کلسترول سرم را پایین بیاورد (25). یکی دیگر از مکانیسم‌های پیشنهادی، کاهش قابلیت جذب روده‌ای کلسترول با افزایش ضخامت لایه‌های پوششی جدار روده است (29). افزایش بیان ژنی آنزیم 3-هیدروکسی-3-متیل گلو تاریل کوآنزیم آ ردوکتاز و افزایش در پروتئین‌های عناصر پیوندی کنترل استرول (9) و تغییر میکروفلور روده‌ای (30) نیز از مکانیسم‌های دیگر کاهش کلسترول توسط پری بیوتیک‌هاست.

مکمل یاری اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز به مدت 8 هفته، باعث کاهش غیر معنی داری در شاخص hs-CRP در مقایسه با دارونما گردید. نتایج مطالعه ما از لحاظ تأثیر بر سطح hs-CRP مشابه نتایج دیولف و همکاران (11) می‌باشد که گزارش نمودند مکمل یاری زنان چاق با اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز (16 گرم در روز به مدت 3 ماه) اثر معنی داری بر سطح این شاخص نداشته است. کنی و همکاران اثرات مثبتی از پری بیوتیک الیگوفروکتور بر سطح

لیپیدهای سرمی افراد دیابتی نوع 2 ارزیابی شده است که سه مطالعه فروکتان‌های اینولینی از نوع الیگوفروکتوز (12-14) و یک مطالعه اثر اینولین را ارزیابی نموده است (15). در مطالعه‌ی یاماشیتا و همکاران روی افراد دیابتی نوع 2، مصرف 8 گرم الیگوفروکتوز در روز به مدت 2 هفته، باعث کاهش 6 درصدی در سطح کلسترول تام گردید (12). روسو و همکاران نشان دادند که مکمل یاری افراد سالم با پاستای غنی شده با 11% اینولین، منجر به بهبود سطح تری گلیسرید، HDL-C، نسبت کلسترول تام HDL-C/ و شاخص‌های گلیسمی گردید (23). مروتی و همکاران گزارش نمودند که تجویز سین بیوتیک حاوی الیگوفروکتوز به افراد مبتلا به دیابت نوع 2 به مدت 30 روز باعث کاهش غیر معنی دار در غلظت تری گلیسرید سرم و کلسترول تام و افزایش معنی دار در HDL-C گردید (24) که این یافته‌ها با یافته‌های مطالعه ما هم‌سو می‌باشند. در مقابل، سه مطالعه روی بیماران دیابتی نوع 2 نشان داد که تجویز الیگوفروکتوزها (به ترتیب 20 گرم در روز به مدت 4 هفته و 15 گرم در روز به مدت 3 هفته) (13، 14) و اینولین (10 گرم در روز به مدت 12 هفته) بر سطح لیپیدهای سرم تأثیری ندارد (15). این یافته‌های متفاوت می‌تواند مربوط به تفاوت در نوع، دوز و مدت مکمل یاری، ویژگی‌های بالینی شرکت کنندگان، سطح اولیه لیپیدهای سرم و نوع دارونما باشد.

مکانیسم‌های بیولوژیکی متعددی در خصوص اثر فروکتان‌های اینولینی بر بهبود الگوی لیپیدی پلاسما در انسان گزارش شده است. به نظر می‌رسد که اثرات مفید فروکتان‌های اینولینی بر روی الگوی لیپیدی سرم از طریق اسیدهای چرب کوتاه زنجیره باشد که طی تخمیر توسط پری بیوتیک‌ها در دستگاه گوارش تولید می‌شوند. بوتیرات از سنتز کلسترول در کبد جلوگیری می‌کند و منبع خوبی از انرژی، برای سلول‌های پوششی کولون محسوب می‌شود (25). استات به عنوان پیش ساز کلسترول، سنتز آن را در کبد تحریک می‌کند و پروپونات احتمالاً با کاهش استفاده از استات در جهت سنتز کلسترول، سرعت سنتز کلسترول

دکتر فیروز پوررحیم که نهایت همکاری را داشتند، اعلام می دارند. نتایج این مقاله، برگرفته از پایان نامه دکترای تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد.

#### منابع

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14.
2. Rahmanian K, Shojaei M, Jahromi AS. 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.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
4. 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.
5. Kolida S, Gibson GR. Prebiotic capacity of inulin-type fructans. *The Journal of nutrition*. 2007;137(11 Suppl):2503S-6S.
6. Beylot M. Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models. *The British journal of nutrition*. 2005;93 Suppl 1:S163-8.
7. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009;58(8):1091-103.
8. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *The Journal of nutrition*. 2007;137(11 Suppl):2493S-502S.
9. Parnell JA, Reimer RA. Effect of prebiotic fibre supplementation on hepatic gene expression and serum lipids: a dose-response study in JCR:LA-cp rats. *The British journal of nutrition*. 2010;103(11):1577-84.
10. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al.

شاخص های التهابی در موش های دیابتیک گزارش نمودند (10). تفاوت در نتایج حاصله ممکن است مربوط به نوع مکمل مصرفی، گونه و ژنوتیپ موارد مورد مطالعه و سطح پایه رژیم باشد.

مکانیسم اثر تعدیلی اینولین بر فاکتورهای التهابی به طور کامل شناخته نشده است. احتمالاً اینولین با کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل شاخص های گلیسمی (19) و با کاهش سطح لیپو پلی ساکارید سرم محرک آبشار التهاب (7 و 10) به کاهش التهاب کمک می نماید.

بر طبق نتایج این مطالعه، مصرف 10 گرم اینولین غنی شده در روز با الیگوفروکتوز به مدت 8 هفته می تواند با بهبود التهاب و الگوی لیپیدی بیماران مبتلا به دیابت نوع 2، احتمالاً بروز بیماری های قلبی عروقی را در این بیماران به تأخیر بیندازد. شایان ذکر است که اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز می تواند در تولید فرآورده های غذایی مورد نیاز بیماران دیابتیک به صنایع غذایی کشور معرفی گردد تا ضمن تأمین بخشی از فیبر مورد نیاز این بیماران، اثرات پری بیوتیکی خود را نیز اعمال نماید. از جمله محدودیت های این پژوهش کوتاه بودن مدت دوره ی مداخله، عدم امکان اندازه گیری اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و آزاد در سرم، ارزیابی تغییرات فلور میکروبی روده و اندازه گیری سایر شاخص های بیوشیمیایی بود.

#### نتیجه گیری

در مجموع یافته های این پژوهش نشان داد که اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز به عنوان یک پری بیوتیک می تواند نقش بالقوه ای در بهبود غلظت چربی های خون و التهاب داشته باشد.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بابت حمایت مالی، از کلیه بیماران شرکت کننده در این پژوهش، کارکنان کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینا و آقای

- Korean medical science. 2005;20(3):379-83.
19. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(6):1751-9.
20. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *The British journal of nutrition*. 2005;93 Suppl 1:S157-61.
21. 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 & metabolism journal*. 2013;37(2):140-8.
22. Guo Z, Liu X-M, Zhang Q-X, Tian F-W, Zhang H, Zhang H-P, et al. Effects of inulin on the plasma lipid profile of normolipidemic and hyperlipidemic subjects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Lipidology*. 2012;7(2):215-22.
23. 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. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(7):825-31.
24. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids in health and disease*. 2012;11:29.
25. Trautwein EA, Rieckhoff D, Erbersdobler HF. Dietary inulin lowers plasma cholesterol and triacylglycerol and alters biliary bile acid profile in hamsters. *The Journal of nutrition*. 1998;128(11):1937-43.
26. Demigne C, Morand C, Levrat MA, Besson C, Moundras C, Remesy C. Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374-83.
11. 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;62(8):1112-21.
12. Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effects of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutrition Research*. 1984;4(6):961-6.
13. Luo J, Van Yperselle M, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FR, Slama G. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *The Journal of nutrition*. 2000;130(6):1572-7.
14. 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. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(1):64-9.
15. Bonsu NK, Johnson S. Effects of inulin fibre Supplementation on Serum Glucose and Lipid Concentration in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Diabetes & Metab*. 2012;21:80-6.
16. Sheu WH, Lee IT, Chen W, Chan YC. Effects of xylooligosaccharides in type 2 diabetes mellitus. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2008;54(5):396-401.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
18. Ryu SY, Lee YS, Park J, Kang MG, Kim KS. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to various cardiovascular risk factors. *Journal of*

journal of nutrition. 1995;74(2):209-19.

isolated rat hepatocytes. The British

Archive of SID