

## Effect of synbiotic Gaz consumption on insulin resistance, inflammatory factors and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes

Mazroii Arani N(M.Sc)<sup>1</sup>, Baghahi H(Ph.D)<sup>1</sup>, Korrami-Rad A(M.Sc)<sup>2</sup>, Asemi Z(Ph.D)<sup>3\*</sup>, Alizadeh S.A(M.Sc)<sup>4</sup>, Esmailzadeh A(Ph.D)<sup>5</sup>

- 1- Department of Food Science and Technology, Islamic Azad University, Damghan, Iran
- 2- Department of Nursing and Midwifery, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
- 3- Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
- 4- Department of Research and Development of Sekkeh Gaz Company, Isfahan, Iran
- 5- Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Received:4 May 2013, Accepted: 24 Jul 2013

### Abstract

**Background:** Increased insulin resistance, inflammatory factors and oxidative stress parameters are associated with the development of diabetes complications. This study was designed to determine the beneficial effects of synbiotic Gaz on insulin resistance, inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes.

**Materials and Methods:** This randomized crossover double-blind controlled clinical trial was performed on 62 diabetic patients aged 35-70 years. Subjects were randomly assigned to consume of either the synbiotic (n=62) or control Gaz (n=62) for 6 weeks. A 3-week washout period considered. The synbiotic Gaz was consisted of *Lactobacillus sporogenes* ( $1 \times 10^7$  CFU), 0.04 g inulin, and 0.05 g stevia as sweetener per 1 g. Control Gaz was the same substance without probiotic bacteria and prebiotic inulin. Patients received synbiotic and control Gaz in a 7 g package thrice a day. Fasting blood samples were taken at baseline and 6 weeks after intervention to measure insulin resistance, hs-CRP and biomarkers of oxidative stress.

**Results:** Consumption of synbiotic Gaz, compared with control, resulted in a significant decrease in serum insulin ( $p=0.02$ ) and hs-CRP levels ( $p=0.008$ ). Supplementation with synbiotic Gaz led also to a significant increase in plasma total glutathione ( $p<0.001$ ) compared to control group.

**Conclusions:** In conclusion, consumption of synbiotic Gaz for 6 weeks resulted in decreased levels of serum insulin, hs-CRP and increased levels of plasma total glutathione.

**Keywords :** c-reactive protein, diabetes mellitus, insulin resistance, oxidative stress, synbiotic

\*Corresponding author:

Address: Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran

Email: aseme\_r@yahoo.com

## اثر مصرف گز سین بیوتیک بر روی مقاومت به انسولین، فاکتور التهابی و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت تیپ 2

نوید مزروعی آرائی<sup>1</sup>، هما بقایی<sup>2</sup>، اشرف خرمی راد<sup>3</sup>، ذات اله عاصمی<sup>4</sup>، صبیحه السادات عزیزاده<sup>5</sup>، احمد اسماعیل زاده<sup>6</sup>

1. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامغان، دامغان، ایران
2. استادیار، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامغان، دامغان، ایران
3. کارشناس ارشد، گروه پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
4. استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
5. کارشناس ارشد، مرکز تحقیق و توسعه شرکت گز سکه، اصفهان، ایران
6. دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: 92/2/14 تاریخ پذیرش: 92/5/2

### چکیده

**زمینه و هدف:** افزایش مقاومت انسولین، فاکتورهای التهابی و پارامترهای استرس اکسیداتیو با پیشرفت دیابت مرتبط است. این مطالعه با هدف اثرات مفید گز سین بیوتیک بر روی مقاومت به انسولین، فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت تیپ 2 طراحی شده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور متقاطع بر روی 62 بیمار دیابتیک در محدوده سنی 35-70 سال انجام شده است. بیماران به طور تصادفی برای مصرف گز سین بیوتیک (62 نفر) یا گز معمولی (62 نفر) برای 6 هفته تقسیم شدند. سه هفته دوره استراحت (Wash-out) در نظر گرفته شد. گز سین بیوتیک حاوی  $10^7$  باکتری لاکتوباسیلوس اسپروژنز، 0/04 گرم گالاکتو اولیگوساکارید اینولین و 0/005 گرم شیرین کننده استویا به ازای هر گرم بود. ترکیبات گز معمولی مشابه گز سین بیوتیک به جز لاکتوباسیلوس اسپروژنز و اینولین بود. بیماران روزانه 3 عدد گز سین بیوتیک یا گز معمولی 7 گرمی مصرف می‌کردند. نمونه خون ناشتا در ابتدا و 6 هفته بعد از مداخله برای اندازه‌گیری مقاومت به انسولین، پروتئین واکنشگر C (hs-CRP) سرمی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو از بیماران گرفته شد.

**یافته‌ها:** مصرف گز سین بیوتیک، در مقایسه با کنترل، باعث کاهش معنی‌دار انسولین سرمی ( $p=0/02$ ) و سطوح hs-CRP ( $p=0/008$ ) شده است. مکمل یاری با گز سین بیوتیک هم‌چنین منجر به افزایش معنی‌دار گلوکوتائون توتال پلاسما ( $p<0/001$ ) در مقایسه با کنترل شده است.

**نتیجه‌گیری:** در مجموع، مصرف گز سین بیوتیک برای 6 هفته منجر به کاهش انسولین، فاکتور التهابی hs-CRP سرمی و افزایش کل گلوکوتائون پلاسمایی شده است.

**واژگان کلیدی:** پروتئین واکنشگر C، دیابت ملیتوس، مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو، سین بیوتیک

\* نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

Email: aseme\_r@yahoo.com

## مقدمه

دیابت تیپ 2 یک اختلال متابولیکی است که با سطوح بالای قند خون، مقاومت به انسولین و کمبود نسبی انسولین در بدن تعریف می‌شود (1). دیابت یکی از بیماری‌های شایع متابولیک در جهان با شیوع تخمینی 8/3 درصد در امریکا گزارش شده است (2). در ایران، تخمین زده شده است که حدود 8 درصد بزرگسالان به این بیماری مبتلا هستند (3). چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که افزایش پروفایل‌های متابولیک، فاکتورهای التهابی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به پیشرفت دیابت تیپ 2 شود. افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتیک می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز عروق کوچک و بزرگ داشته باشد (4).

مطالعات اولیه نشان داده است که در بیماران دیابتیک، کاهش سطوح فاکتورهای التهابی و بیومارکرهای اکسیداتیو با کنترل گلیسمیک بهتر مرتبط می‌باشد. قبلا اثر بخشی رژیم درمانی، ورزش و فعالیت بدنی و مکمل یاری آنتی اکسیدان‌ها در کاهش این بیومارکرها گزارش شده است (5). اخیرا تعدادی مطالعه نشان داده‌اند که مصرف غذاهای سین بیوتیک ممکن است به کنترل پروفایل‌های متابولیک، فاکتورهای التهابی (6) و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو کمک کند (7). اگرچه، چنین اثراتی بیشتر در مدل‌های حیوانی یا بیماران غیر دیابتی مشاهده شده است. در یک مطالعه لیانگ و همکاران (8) نشان دادند که مصرف یک سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، فروکتوالیگوساکارید، اینولین و مانیترول به مدت 8 هفته، منجر به کاهش تری گلیسیرید، کلسترول تام و کلسترول با دانسیته پائین (LDL-C) سرمی و هم‌چنین افزایش غلظت کلسترول با دانسیته بالا (HDL-C) سرمی در خوک‌های مبتلا به هایپرکلسترولیک شده است. علاوه بر این، افزایش سطوح آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون، همراه با کاهش سطوح اکسید نیتریک با مصرف سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و اینولین، در موش مشاهده شده است (9). سین بیوتیک‌ها ممکن است از طریق تولید

اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFA)، دی سولفید کربن و استات متیل (10) و افزایش فعالیت لیپولیتیکی باعث ایجاد اثرات مفید شوند. اثرات مستقیم بر روی سیستم ایمنی (11) و هم‌چنین تنظیم کاهشی ژن‌های دخیل در مسیر گیرنده‌های ایجاد کننده التهاب (12) ممکن است اثرات مفید آنها را توضیح دهد.

با توجه به اثرات مفید پروبیوتیک و سین بیوتیک‌ها بر فاکتورهای متابولیک در مدل‌های حیوانی و بیماران غیر دیابتی، امروزه تمایل زیادی به استفاده از باکتری‌های اسپورزای پروبیوتیک در محصولات غیر لبنی مانند محصولات قنادی و از جمله گز در مقایسه با محصولات لبنی ایجاد شده است. مهم‌ترین دلایل عبارتند از این که باکتری‌های پروبیوتیک در محصولات لبنی دارای عمر نگهداری محدودند و استفاده از آنها مستلزم نگهداری در یخچال است و در پایان زمان انقضای این محصولات، تعداد سلول‌های زنده به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد (13) از طرفی، محصول (گز) حاوی این میکروارگانیسم‌ها می‌تواند در دمای اتاق قرار گیرد و بدون هیچ اثر منفی روی زنده ماندن اسپورها نگهداری شود، و این که اسپورها قادرند که از pH پایین و موانع گوارشی به درستی عبور نمایند که این در مورد باکتری‌های پروبیوتیک در محصولات لبنی صادق نیست (14).

با توجه به این که تاکنون هیچ مطالعه‌ای در مورد اثرات مصرف گز سین بیوتیک بر روی مقاومت به انسولین، فاکتورهای التهابی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 یافت نشده است، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر مصرف گز سین بیوتیک بر روی مقاومت به انسولین، فاکتور التهابی پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا (hs-CRP) و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتیک بود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور متقاطع از تیر تا بهمن ماه 1390 در کاشان انجام شده است.

بر اساس فرمول حجم نمونه که برای مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی متقاطع پیشنهاد شده است (15)، ما خطای نوع 1 را 5 درصد و خطای نوع 2 را 20 درصد و سطوح hs-CRP سرمی به عنوان متغیر کلیدی در نظر گرفتیم و بنا بر این به حجم نمونه 31 بیمار در هر گروه رسیدیم. در این مطالعه، بیماران مبتلا به دیابت تیپ 2 با قند خون ناشتا بیشتر از 126 میلی گرم در دسی لیتر، قند خون 2 ساعت بعد از دریافت غذا بیشتر از 200 میلی گرم در دسی لیتر و میزان هموگلوبین A1c (HbA1c) بیشتر از 6/5 درصد و محدوده سنی 35-70 سال وارد مطالعه شدند. افراد با مشخصات ذکر شده از میان بیماران مراجعه کننده به کلینیک درمانی دیابت گلابچی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کاشان برای شرکت در مطالعه فرا خوانده شدند. زنان باردار، بیماران مزمن کلیوی، کبدی، عروق کرونری، التهاب حاد و مزمن ریوی، سندروم روده کوتاه، آلرژی و مصرف انسولین و مکمل های ویتامینه در حین مداخله از مطالعه خارج شدند. 70 بیمار مبتلا به دیابت تیپ 2 وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی برای دریافت گز سین بیوتیک (n=35) و گز کنترل (n=35) برای 6 هفته تقسیم شدند. مطالعه بر اساس قوانین هلسینکی انجام شده است. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم با شماره 91288 تصویب و با کد IRCT201201195623N1 در مرکز کارآزمایی بالینی ثبت شده است. ضمناً رضایت نامه کتبی از بیماران گرفته شد.

برای به دست آوردن جزئیات اطلاعات دریافت غذایی شرکت کنندگان در مطالعه، بیماران وارد دوره 2 هفته ای کارآزمایی (Run-in period) شدند. در طول این دوره بیماران از دریافت هر نوع غذای سین بیوتیک و پروبیوتیک منع شدند. هم چنین از افراد خواسته شد که در طی این دوره، دریافت غذایی خود را برای 3 روز متوالی ثبت نمایند. در پایان دوره کارآزمایی بیماران به صورت تصادفی برای دریافت گز سین بیوتیک یا گز کنترل تقسیم شدند. بعد از اتمام این دوره، بیماران با یک دوره سه هفته ای

استراحت پیگیری شدند. بعد از اتمام دوره استراحت، بیماران برای دریافت 6 هفته بعدی گز سین بیوتیک و معمولی جا به جا شدند. از شرکت کنندگان خواسته شد تا فعالیت های فیزیکی عادی و رژیم غذایی معمول خود را تغییر ندهند و هیچ نوع محصول دیگر پروبیوتیک و سین بیوتیک به جز نمونه تهیه شده توسط محققین مطالعه را مصرف نکنند. گز سین بیوتیک و کنترل، ماهانه برای بیماران تامین شده است. پیروی بیماران از مصرف گز، هفته ای یک بار از طریق تماس تلفنی کنترل شد. هم چنین این پیروی از مصرف گز با استفاده از ثبت غذای سه روزه در طی مطالعه، مجدداً کنترل شد. برای به دست آوردن دریافت مواد مغذی شرکت کنندگان، بر پایه گزارش غذایی سه روزه، از نرم افزار N4 اصلاح شده برای غذای ایرانیان استفاده شد.

شاخص های آنتروپومتریک در ابتدا و 6 هفته بعد از مداخله اندازه گیری شد. وزن در حالت ناشتایی، بدون کفش، با حداقل لباس و با استفاده از ترازوی دیجیتالی Seca با دقت 0/1 کیلوگرم اندازه گیری شد. قد با کمک متر نواری و با دقت 0/1 سانتی متر اندازه گیری شد. نمایه توده بدنی از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به توان 2 قد بر حسب متر محاسبه شد. 10 میلی لیتر نمونه خون ناشتا در ابتدا و 6 هفته بعد از مداخله در آزمایشگاه رفرانس کاشان، از بیماران گرفته شد. سطح گلوکز پلازما براساس متد گلوکز اکسیدازپراکسیداز به کمک کیت های تجاری در دسترس (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه گیری شد. سطح انسولین سرم با روش ایمنواسی به کمک کیت های موجود (Diametra, Italy) ارزیابی شد. مقاومت به انسولین با استفاده از مدل هموستاتیک ارزیابی مقاومت به انسولین (HOMA-IR) بررسی شد. hs-CRP سرم توسط دستگاه الیزا و روش ایمنواسی و با استفاده از کیت های موجود (LDN, Nordhorn, Germany) ارزیابی شد. نمونه های پلازما برای غلظت ظرفیت

مشاهدات (Repeated measures ANOVA) تایید شده است. در تمامی موارد، مقدار  $p < 0/05$ ، به عنوان مقادیر معنی دار در نظر گرفته شده است.

#### یافته ها

از میان 70 نفر شرکت کننده، 62 نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 (19 مرد و 43 زن) به پایان مطالعه متقاطع رسیدند. از میان افراد حاضر در گروه گز سین بیوتیک، 4 نفر (بیماری کلیوی مزمن (یک نفر)، نیاز به درمان با انسولین (یک نفر)، مکمل یاری (یک نفر) و افزایش نیاز به داروها (یک نفر)) از مطالعه خارج شدند. هم چنین بیماران خارج شده از مطالعه در گروه کنترل شامل 4 بیمار (نیاز به درمان با آنتی بیوتیک (یک نفر)، نیاز به درمان با انسولین (دو نفر) و مکمل یاری (یک نفر)) بودند. در نهایت، 62 نفر (هر گروه 31 نفر) مطالعه را به پایان رساندند. به طور میانگین سن و طول مدت ابتلا به دیابت در بیماران دیابتی، به ترتیب  $8 \pm 4/1$  سال و  $51/3 \pm 7/8$  سال بود. هیچ عارضه جانبی پس از مصرف گز سین بیوتیک در بیماران مبتلا به دیابت تیپ 2 در طول مدت انجام مطالعه گزارش نشده است. با مقایسه تن سنجی ها در ابتدا و بعد از مداخله، تفاوت معنی داری در وزن و شاخص توده بدنی دو گروه مشاهده نشد (جدول 1).

آنتی اکسیدان کل (TAC) و گلو تاتیون کل (GSH) بررسی شدند. ظرفیت کل آنتی اکسیدان پلاسمایی با استفاده از روش FRAP ارائه شده توسط بنزی و استرین ارزیابی شد. گلو تاتیون کل از طریق روش باتلر اندازه گیری شد (16).

گز سین بیوتیک حاوی  $10^7$  باکتری لاکتوباسیلوس اسپروژنز، 0/04 گرم گالاتائولیکوساکارید اینولین، 0/37 گرم ایزومالت، 0/37 گرم سوربیتول و 0/005 گرم شیرین کننده استویا به ازای هر گرم بود. ترکیبات گز معمولی مشابه گز سین بیوتیک به جز لاکتوباسیلوس اسپروژنز و اینولین بود. بیماران روزانه 3 عدد گز سین بیوتیک یا گز معمولی 7 گرمی مصرف می کردند.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه 17 انجام شده است. برای اطمینان از توزیع نرمال متغیرها، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شده است. آزمون t زوجی، برای مقایسه متغیرها در انتهای دو دوره دریافت گز سین بیوتیک و کنترل و تغییرات میانگین هر متغیر در دو گروه استفاده شده است. ضمناً نتایج به دست آمده با آزمون آنالیز واریانس در تکرار

جدول 1. میانگین  $\pm$  انحراف معیار ویژگی های کلی شرکت کنندگان مطالعه

p	گز سین بیوتیک	گروه کنترل	
0/78	74/88 $\pm$ 11/27	75/42 $\pm$ 11/96	وزن در ابتدای مطالعه (کیلوگرم)
0/75	74/76 $\pm$ 11/53	75/39 $\pm$ 12/09	وزن در پایان مطالعه (کیلوگرم)
0/82	-0/12 $\pm$ 1/57	-0/03 $\pm$ 2/44	تغییر وزن (کیلوگرم)
0/7	29/6 $\pm$ 4/53	29/9 $\pm$ 5/18	BMI در ابتدای مطالعه (کیلوگرم بر مترمربع)
0/66	29/55 $\pm$ 4/54	29/88 $\pm$ 5/19	BMI در پایان مطالعه (کیلوگرم بر مترمربع)
0/78	-0/05 $\pm$ 0/62	-0/02 $\pm$ 1	تغییر BMI (کیلوگرم بر مترمربع)

کلسترول LDL و مقاومت به انسولین تفاوت معنی داری بین دو گروه نشان ندادند. کاهش معنی دار سطوح hs-CRP ( $1057/86 \pm 283/74$ ) در مقابل  $95/4 \pm 385/38$  میکروگرم در میلی لیتر، ( $p=0/008$ ) پس از مصرف گز سین بیوتیک در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. مکمل یاری با گز سین بیوتیک هم چنین منجر به افزایش معنی دار گلوکتاتیون کل پلاسما ( $319/97$ ) میکرومول در لیتر در مقابل  $19/73$  ( $p<0/001$ ) و سطوح اسید اوریک سرمی ( $0/7$ ) در مقابل  $-0/1$  میلی گرم در دسی لیتر، ( $p=0/04$ ) در مقایسه با کنترل شده است، هم چنین هیچ اثر معنی داری از مصرف گز سین بیوتیک بر روی آنتی اکسیدان پلاسمایی کل وجود نداشت.

با اطلاعات به دست آمده از رژیم غذایی سه روزه در طول مطالعه، هیچ تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه از لحاظ انرژی رژیم غذایی دریافتی، چربی، اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب چند غیر اشباعی و اسیدهای چرب تک غیر اشباعی، کلسترول، فیبر هاب رژیمی، ویتامین C و سلنیوم مشاهده نشد.

مصرف گز سین بیوتیک، در مقایسه با گز کنترل، منجر به کاهش معنی دار انسولین سرمی (میانگین تغییرات از حالت پایه:  $-1/75 \pm 0/6$  در مقابل  $0/95 \pm 1/09$  میکرو IU در میلی لیتر، ( $p=0/02$ ) و افزایش معنی دار سطوح کلسترول HDL سرمی ( $3/1 \pm 1/8$ ) در مقابل  $-2/0 \pm 2/0$  میلی گرم در دسی لیتر، ( $p=0/04$ ) شده است (جدول 2). در این مطالعه قند خون ناشتا، تری گلیسیرید سرمی، سطوح کلسترول تام،

جدول 2. میانگین  $\pm$  خطای معیار تغییرات مقاومت به انسولین، hs-CRP و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو

p	گز سین بیوتیک	گروه کنترل	
0/11	$22/3 \pm 7/9$	$4/2 \pm 7/0$	قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
0/02	$-1/75 \pm 0/60$	$0/95 \pm 1/09$	انسولین (میکرو IU در میلی لیتر)
0/13	$-0/14 \pm 0/30$	$0/69 \pm 0/52$	مقاومت به انسولین
0/008	$-1057/86 \pm 283/74$	$95/40 \pm 385/38$	پروتئین واکنشگر C (نانوگرم در میلی لیتر)
0/86	$69/48 \pm 38/13$	$60/06 \pm 40/76$	آنتی اکسیدان کل (میلی مول در لیتر)
0/001	$319/97 \pm 59/09$	$19/73 \pm 53/20$	گلوکتاتیون کل (میکرومول در لیتر)

## بحث

بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 مستعد افزایش عوارض متابولیکی، التهاب سیستمیک و عوامل استرس اکسیداتیو می باشند. مطالعات متعدد نشان داده اند که افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت می تواند موجب پیشرفت عوارضی از قبیل رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی شود (17-18). اگرچه تلاش های زیادی برای کاهش عوارض دیابت انجام شده است، با این وجود اطلاعات محدودی در خصوص ارزیابی اثرات غذاهای سین بیوتیک بر عوارض دیابت موجود می باشد. مطالعات قبلی در

این مطالعه نشان داد که مصرف گز سین بیوتیک به مدت 6 هفته در بیماران دیابتی منجر به کاهش معنی دار سطوح سرمی انسولین و hs-CRP و افزایش معنی دار سطوح پلاسمایی گلوکتاتیون کل شد. با این حال هیچ اثر معنی داری از مصرف گز سین بیوتیک بر سطوح قند خون ناشتا و ظرفیت آنتی اکسیدان کل پلاسما در مقایسه با گز کنترل پیدا نشد.

مورد اثرات سین بیوتیک‌ها عمدتاً در شرایط برون تنی (*in vitro*) (10)، در افراد بزرگ سال سالم (19) و در بیمارانی که به جراحات متعدد مبتلا بودند (11) انجام شده است. بر اساس جست و جوی محققین مطالعه، این مطالعه اولین بررسی می‌باشد که اثر مصرف غذای سین بیوتیک را بر مقاومت انسولین، hs-CRP سرم و متغیرهای استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی بررسی می‌کند.

ما نشان دادیم که مصرف گز سین بیوتیک برای 6 هفته در بیماران دیابتی به طور معنی‌داری سطوح انسولین سرمی را کاهش داد. افزایش سطوح انسولین و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی می‌تواند نقش مهمی در پیشرفت دیابت تیپ 2، پاتوژنز عروق کوچک و بزرگ از جمله نفروپاتی و نروپاتی دیابتی داشته باشد (4). در تعدادی مطالعه، مکمل یاری با پروبیوتیک‌ها (20) و پری بیوتیک‌ها (21) منجر به کاهش سطوح سرمی انسولین شده است. بر خلاف مطالعه حاضر، بهبود وضعیت انسولین به دنبال مصرف کپسول پروبیوتیک در بیماران مبتلا به دیابت تیپ 2 بعد از 6 هفته مشاهده نشد (22). در مطالعه ما، اثرات گز سین بیوتیک بر سطوح انسولین سرمی ممکن است ناشی از اثر آنها بر روی کاهش بیان ژن دخیل در تولید شاخص‌های التهابی و سلول‌های چربی باشد (23).

مطالعه حاضر نشان داد که مصرف گز سین بیوتیک برای 6 هفته در بیماران دیابتی به طور معنی‌داری hs-CRP سرمی را کاهش می‌دهد. در توافق با یافته‌های ما، اثرات مفید یک غذای سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس کازئی، بیفیدوباکتر برو و گالاکتوالیگوساکارید بر سطوح hs-CRP سرمی در بیمارانی که مبتلا به قطع مجرای کبدی-صفراوی بودند نشان داده شده است (24). علاوه بر این، یافته‌های مشابهی به دنبال مصرف غذای سین بیوتیک در بیماران مبتلا به جراحات متعدد بعد از 7 و 15 روز مشاهده شده است (11). بر خلاف یافته‌های این مطالعه، مصرف پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنسوس در بچه‌های مبتلا به آگزما میزان hs-CRP سرمی را افزایش داد (25). مکانیسم‌های متعددی می‌تواند اثرات

مفید گز سین بیوتیک در کاهش سطوح سرمی hs-CRP را توضیح دهد. دریافت گز سین بیوتیک ممکن است منجر به تغییرات معنی‌دار در فعالیت فلور میکروبی روده شود (19). تخمیر اینولین در روده سبب افزایش تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر می‌شود، که به نوبه خود منجر به کاهش بیان ژن‌های التهابی از قبیل اینترلوکین 6، اینتر لوکین 8، سیکلواکسیژناز 2 و اینترلوکین 1 آلفا شود (26). تنظیم افزایشی بیان پروتئین اینترلوکین 18 نیز توسط این محصولات نشان داده شده است (27). این تولید منجر به کاهش سنتز آنزیمی پروتئین واکنش گر C در کبد خواهد شد. به علاوه، افزایش تولید خانواده متیل کتون‌ها (2- پروپانول، 2- بوتانول، 2- پنتانول، 2 و 3- بوتاندیون) در روده به دنبال دریافت سین بیوتیک ممکن است منجر به اثرات ضد التهابی می‌شود (19). 2- پنتانول یک ترکیب طبیعی در میوه‌ها، سبزیجات و غذاهای تخمیری است که مانع تولید پروستاگلاندین و کاهش بیان پروتئین سیکلواکسیژناز 2 می‌شود (27).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مکمل یاری با گز سین بیوتیک باعث افزایش گلوکاتایون کل پلازما شده است، اما بر ظرفیت آنتی اکسیدان کل پلاسمایی اثری نداشت. در مطالعه هات و همکاران (28)، مصرف غذای سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس فرمنتوم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و بیفیدوباکتر لانگوم با رافتیلوز در بیماران مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری کنترل شده بدون علامت بعد از سه هفته، منجر به افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی اکسیدان کل پلازما و گلوکاتایون شده است. کاهش سطوح پراکسیداسیون چربی، افزایش سطوح آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز و گلوکاتایون به همراه کاهش سطوح اکسید نتریک نیز به دنبال مصرف یک سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس به عنوان پروبیوتیک و اینولین به عنوان پری بیوتیک در موش مشاهده شده است (9). بر خلاف مطالعه ما، مصرف باکتری پروبیوتیک باسیلوس پلی فرمنتیکوس به مدت شش هفته در موش‌های هیپرکلسترولمیک منجر به کاهش گلوکاتایون پراکسیداز و افزایش استرس اکسیداتیو شده است (29).

از معاونت محترم پژوهشی و شورای محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قم که در تصویب و مراحل اجرایی این طرح با عنوان اثر مصرف گز سین بیوتیک بر سطح قند خون و پروفایل‌های لیپیدی افراد دیابتی (شماره طرح 91288) همکاری داشتند صمیمانه سپاس‌گزاری می‌نمایم. هم‌چنین از معاونت محترم غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی کاشان و شرکت گز سکه (به خاطر تامین گز رژیمی سین بیوتیک)، مدیریت محترم و سوپروایزر آزمایشگاه کنترل غذا و آزمایشگاه رفرانس دانشگاه علوم پزشکی کاشان که در اجرای این پروژه همکاری داشتند سپاس‌گزاری می‌شود.

#### منابع

- 1- Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgrad Med.* 2012;124(1):21-30.
- 2- Ruggiero L, Castillo A, Quinn L, Hochwert M. Translation of the Diabetes Prevention Program's lifestyle intervention: role of community health workers. *Current Diabetes Reports.* 2012;12(2):127-37.
- 3- Haghdoost A, Rezazadeh-Kermani M, Sadghirad B, Baradaran H. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2009;15(3):591-9.
- 4- Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators of inflammation.* 2010;2010.
- 5- Andrews R, Cooper A, Montgomery A, Norcross A, Peters T, Sharp D, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *The Lancet.* 2011;378(9786):129-39.
- 6- Bengmark S, Gil A. Bioecological and nutritional control of disease: prebiotics, probiotics and synbiotics. *Nutricion*

اثرات مفید سین بیوتیک بر پارامترهای استرس اکسیداتیو ممکن است با اثر بر تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، به خصوص بوتیرات، در روده توضیح داده شود. بوتیرات منجر به تامین نیکوتین آدنین دی نوکلئوتید فسفات برای سنتز گلوکاتایون، الفا کننده مرگ تدریجی سلولی (آپوپتوز) و خود تنظیمی فعالیت مسیر اکسیداتیو پنتوز می‌شود (30). علاوه بر این، اثر گز سین بیوتیک بر سایتوکین‌های پیش التهابی و گیرنده‌های ایجاد کننده التهاب (12) ممکن است برخی از اثرات خود را بر سطوح گلوکاتایون پلاسمايي توجیه نماید. عدم تاثیر گز سین بیوتیک بر ظرفیت آنتی اکسیدان کل در مطالعه حاضر ممکن است به علت سویه‌های پروبیوتیک استفاده شده و نیز میزان سویه‌های باکتریایی اینولین باشد.

چند نکته را می‌توان به عنوان محدودیت مطالعه در نظر گرفت. اول از همه، محدود بودن مدت مصرف گز سین بیوتیک (6 هفته) است. با این حال، حتی در این مدت کوتاه، تاثیر قابل ملاحظه‌ای از مصرف گز سین بیوتیک بر وضعیت بیماران دیابتی را مشاهده شد. مصرف طولانی‌تر، ممکن است فواید بیشتری داشته باشد. دوم این که، ما hs-CRP را به عنوان نشان‌گر التهابی اصلی در مطالعه حاضر در نظر گرفته‌ایم. با این وجود، سایر نشان‌گرهای التهابی ممکن است مبین بهتری برای التهاب باشند. سوم این که، مطالعات بیشتر با استفاده از سویه‌ها و دوز بیشتر پروبیوتیک و مقدار بیشتر اینولین در گز سین بیوتیک به منظور اثر گذاری بیشتر در بیماران دیابتیک انجام شود.

#### نتیجه گیری

مصرف گز سین بیوتیک به مدت 6 هفته در بیماران مبتلا به دیابت تیپ 2، اثرات مفیدی بر سطوح انسولین سرمی، hs-CRP و گلوکاتایون کل پلاسما داشت، اما تاثیری بر قند خون و هم‌چنین غلظت ظرفیت آنتی اکسیدان کل پلاسمايي نداشت.

#### تشکر و قدردانی



- antioxidant status in hypertensive adults. *Pharmacological reports*: PR. 2008;60(2):163-70.
- 14- Dhawan V, Jain S. Effect of garlic supplementation on oxidized low density lipoproteins and lipid peroxidation in patients of essential hypertension. *Molecular and cellular biochemistry*. 2004;266(1-2):109-15.
- 15- Zhang J, Du P, Chen D, Cui L, Ying C. Effect of viable Bifidobacterium supplement on the immune status and inflammatory response in patients undergoing resection for colorectal cancer]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi= Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2010;13(1):40-3.
- 16- Asemi Z, Jazayeri S, Najafi M, Samimi M, Mofid V, Shidfar F, et al. Effect of daily consumption of probiotic yogurt on oxidative stress in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012;60(1):62-8.
- 17- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*. 2010;107(9):1058-70.
- 18- Pacher P, Szabó C. Role of peroxynitrite in the pathogenesis of cardiovascular complications of diabetes. *Current opinion in pharmacology*. 2006;6(2):136-41.
- 19- Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, Carnevali P, Candela M, Guerzoni ME, et al. Impact of a symbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC microbiology*. 2010;10(1):4-5.
- 20- Cani PD, Neyrinck A, Fava F, Knauf C, Burcelin R, Tuohy K, et al. 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.
- 21- 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.
- hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral. 2006;21:72-84, 73-86.
- 7- D'Souza A, Fordjour L, Ahmad A, Cai C, Kumar D, Valencia G, et al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on messenger RNA expression of caveolin-1, NOS, and genes regulating oxidative stress in the terminal ileum of formula-fed neonatal rats. *Pediatric research*. 2010;67(5):526-31.
- 8- Liang M-T, Dunshea FR, Shah NP. Effects of a symbiotic containing Lactobacillus acidophilus ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high-and low-fat diets. *British Journal of Nutrition*. 2007;98(4):736-44.
- 9- Rishi P, Mavi SK, Bharrhan S, Shukla G, Tewari R. Protective efficacy of probiotic alone or in conjunction with a prebiotic in Salmonella-induced liver damage. *FEMS microbiology ecology*. 2009;69(2):222-30.
- 10- Vitali B, Ndagijimana M, Maccaferri S, Biagi E, Guerzoni ME, Brigidi P. An in vitro evaluation of the effect of probiotics and prebiotics on the metabolic profile of human microbiota. *Anaerobe*. 2012;18(4):386-91.
- 11- Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro-and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;67(4):815-21.
- 12- D'Souza A, Cai CL, Kumar D, Cai F, Fordjour L, Ahmad A, et al. Cytokines and Toll-like receptor signaling pathways in the terminal ileum of hypoxic/hyperoxic neonatal rats: benefits of probiotics supplementation. *American Journal of Translational Research*. 2012;4(2):187.
- 13- Duda G, Suliburska J, Pupek-Musialik D. Effects of short-term garlic supplementation on lipid metabolism and

- 27- Kalina U, Koyama N, Hosoda T, Nuernberger H, Sato K, Hoelzer D, et al. Enhanced production of IL-18 in butyrate-treated intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *European journal of immunology*. 2002;32(9):2635-43.
- 28- Hütt P, Andreson H, Kullisaar T, Vihalemm T, Unt E, Kals J, et al. Effects of a symbiotic product on blood antioxidative activity in subjects colonized with *Helicobacter pylori*. *Letters in applied microbiology*. 2009;48(6):797-800.
- 29- Paik H-D, Park J-S, Park E. Effects of *Bacillus polyfermenticus* SCD on lipid and antioxidant metabolisms in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2005;28(7):1270-4.
- 30- Matthews GM, Howarth GS, Butler RN. Short-chain fatty acid modulation of apoptosis in the Kato III human gastric carcinoma cell line. *Cancer Biology & Therapy*. 2007;6(7):1051-7.
- 22- Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of Probiotics on Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. *Iranian journal of medical sciences*. 2013;38(1):38-43.
- 23- Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real J-M. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiote co-evolve with insulin resistance? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2011;14(5):483-90.
- 24- Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Takagi K, Asahara T, et al. Perioperative symbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2006;244(5):706-14.
- 25- Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1254-9.
- 26- Voltolini C, Battersby S, Etherington SL, Petraglia F, Norman JE, Jabbour HN. A novel anti-inflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. *Endocrinology*. 2012;153(1):395-403.