

Effects of Inulin on Lipid Profile, Inflammation and Blood Pressure in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial

Pourghassem Gargari B¹, Dehghan P^{2*}, Mirtaheri E³, Aliasgarzadeh A³

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

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

³ Endocrine and Metabolism Section, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding Author. Tel: +984113362117 Fax: +984113340634 E-mail: dehghan.nut@gmail.com.

Received: 27 Sep 2012 Accepted: 9 April 2013

ABSTRACT

Background & Objectives: Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia together with biochemical alterations of lipid profile, insulin resistance and inflammation. Considering the high prevalence of hypertension, dyslipidemia and inflammation in type 2 diabetic patients, the aim of the present study was to investigate the effects of inulin on lipid profile, inflammation and blood pressure in women with type 2 diabetes.

Methods: In this controlled, randomized clinical trial, 49 women with type 2 diabetes (fiber intake < 30 g/d, BMI = 25-35 kg/m²) were assigned to one of two groups. Experimental group (n=24) received 10 g/d inulin and control group (n=25) received 10 g/d maltodextrin for 8 weeks. Dietary intakes, anthropometric measurements, blood pressure, serum lipids and hs-CRP concentrations were measured at the baseline and at the end of the study. Data were analyzed using SPSS software (version 11.5). Paired, independent t-tests and ANCOVA were used to compare quantitative variables.

Results: At the end of study, there was a significant decrease in systolic blood pressure (from 135.7 ± 16.2 to 125.9 ± 7.9 mmHg), total cholesterol (from 192.5 ± 42.8 to 171.0 ± 39.7 mg/dl), triglyceride (from 223.3 ± 84.2 to 169.9 ± 65.6 mg/dl) and hs-CRP (from 7.9 ± 3.0 to 5.3 ± 3.0 mg/l) in inulin group compared with the maltodextrin group (p < 0.04). Changes in diastolic blood pressures, LDL-c and HDL-c were not significant in inulin group compared with the maltodextrin group. A significant decrease in systolic, diastolic blood pressures, total cholesterol, triglyceride, LDL-c, hs-CRP and significant increase in HDL-c were observed in inulin group compared to baseline.

Conclusions: Inulin supplementation may improve lipid profile, hs-CRP and blood pressure in women with type 2 diabetes.

Keywords: Inulin; Type 2 Diabetes; Blood Pressure; Serum Lipids; hs-CRP

بررسی اثر اینولین بر الگوی لیپیدی، التهاب و فشار خون در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲: یک کارآزمایی بالینی تصادفی

بهرام پور قاسم گرگری^۱، پروین دهقان^{۲*}، الهام میرطاهری^۳، اکبر علی عسگرزاده^۳

^۱ گروه تغذیه، بیوشیمی و رژیم درمانی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران ^۲ مرکز تحقیقات علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران ^۳ بخش غدد درون ریز، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

*نویسنده مسئول: تلفن: ۰۴۱۱۳۳۶۲۱۱۷ فاکس: ۰۴۵۱۱۳۳۴۰۶۳۴ پست الکترونیک: dehghan.nut@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس، اختلال متابولیسمی است که با افزایش قندخون، تغییر در الگوی لیپیدی، مقاومت انسولینی و التهاب مشخص می شود. با توجه به شیوع بالای پرفشاری خون، اختلالات لیپیدی و التهاب در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اینولین بر الگوی لیپیدی، التهاب و فشار خون در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار، ۴۹ زن دیابتی نوع ۲ (با دریافت فیبر کمتر از ۳۰ g/day و نمایه توده بدنی $25-35 \text{ kg/m}^2$) به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. افراد گروه آزمون ($n=24$)، روزانه ۱۰ گرم پودر اینولین و افراد گروه شاهد ($n=25$)، روزانه ۱۰ گرم مالتودکسترین به مدت ۸ هفته دریافت کردند. دریافت های غذایی، شاخص های تن-سنجی، فشار خون، سطح لیپیدهای سرم و hs-CRP در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 انجام گرفت. آزمون های تی زوج، مستقل و تحلیل کوواریانس برای مقایسه متغیرهای کمی مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها: در پایان مطالعه، کاهش معنی داری در میانگین فشار خون سیستولی (از $135/7 \pm 7/9$ به $125/9 \pm 7/9$ mmHg)، غلظت کلسترول تام (از $192/5 \pm 42/8$ به $171/0 \pm 39/7$ mg/dl)، تری گلیسرید (از $223/3 \pm 84/2$ به $169/9 \pm 65/6$ mg/dl) و hs-CRP (از $3/0 \pm 7/9$ به $3/0 \pm 5/3$ mg/l) در گروه اینولین در مقایسه با گروه مالتودکسترین مشاهده گردید ($p < 0.04$). تغییرات در میانگین فشار خون دیاستولی، LDL-C و HDL-C در گروه اینولین در مقایسه با گروه مالتودکسترین معنی دار نبود. در داخل گروه اینولین، کاهش معنی داری در میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی، غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-C، hs-CRP و افزایش معنی داری در HDL-C، نسبت به سطح پایه مشاهده گردید.

نتیجه گیری: یافته ها نشان داد مکمل اینولین احتمالاً غلظت چربی های خون، hs-CRP و فشار خون را در زنان دیابتی بهبود می بخشد.

کلمات کلیدی: اینولین؛ دیابت نوع ۲؛ فشارخون؛ لیپیدهای سرم؛ hs-CRP

دریافت: ۹۱/۷/۶ پذیرش: ۹۲/۱/۲۰

مقدمه

دیابت قندی نوع ۲ شایع ترین نوع دیابت در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. شیوع این بیماری در سطح جهان رو به افزایش است. در سال ۲۰۰۰، در حدود ۱۵۰ میلیون نفر مبتلا به این بیماری بودند. تخمین زده شده است که تا سال ۲۰۲۵ این تعداد به ۳۰۰ میلیون نفر خواهد رسید

[۱]. بیماری های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در این بیماران می باشد. خطر نسبی ابتلاء به این بیماری ها در بیماران دیابتی ۲ تا ۴ برابر بیشتر از افراد سالم گزارش شده است [۲]. فشار خون بالا [۳]، اختلالات لیپیدی و التهابی [۲] از مهمترین عوامل خطر ساز بیماری های قلبی عروقی در بیماران دیابتی می باشد. هر چند که در حال

پژوهش در ارتباط با اینولین بوده است [۱۱]. از این چهار پژوهش، یک پژوهش اثر مثبت [۸] و سه پژوهش [۹-۱۱] اثری را گزارش ننموده اند. از این رو پژوهش کنونی با هدف بررسی اثر اینولین بر الگوی لیپیدی، التهاب و فشار خون در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ طراحی و اجرا شده است.

روش کار

پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی سه سو کور انجام پذیرفت. جامعه آماری این پژوهش زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند که در طی سال ۹۱-۱۳۹۰ به کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینا تبریز و کلینک آتیه مراجعه می کردند. معیارهای ورود به پژوهش شامل داشتن حداقل ۶ ماه سابقه ابتلا به دیابت، محدوده سنی ۳۰-۶۵ سال، نمایه توده بدنی $25-35 \text{ kg/m}^2$ و نداشتن تغییرات وزنی در طی ۳ ماه گذشته، عدم مصرف انسولین و استفاده از داروهای پایین آورنده قند خون، مصرف فیبر به میزان کمتر از 30 g/day ، تمایل به مصرف پری بیوتیک در طول پژوهش و عدم استفاده از پروبیوتیک ها و معیارهای خروج از پژوهش شامل استفاده از درمان انسولینی، مصرف داروهای ضد قاحی، گلوکوکورتیکوئیدی، ملین ها، مولتی ویتامین، ضد التهابی غیراستروئیدی، آنتی بیوتیک ها، کاهنده لیپید خون و مکمل های آنتی اکسیدانی حداقل سه ماه قبل از شروع پژوهش، تغییر داروها، سابقه گرفتن رژیم کاهش وزن طی ۶ ماه گذشته یا رژیم غذایی ویژه، داشتن بیماری هایی نظیر اختلالات تیروئیدی، بیماری قلبی، کلیوی، کبدی، ریوی، عفونی و سایر سرطان های تحت درمان با رادیوتراپی، بیماری های روده ای نظیر التهاب روده، سرطان روده و مشکلات گوارشی، مصرف الکل و 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.

حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت استفاده از انسولین و داروهای خوراکی کاهنده قند خون است، ولی این نوع درمان دارای عوارض نامطلوب متعددی نظیر خستگی، ایجاد نفخ و ناراحتی های گوارشی، دردهای عضلانی، خواب آلودگی، تنگی نفس و خشکی دهان می باشد.

پژوهش های جدید، جهت ارتقاء سلامت، پیشگیری و درمان برخی بیماری های مزمن استفاده از غذاهای عملکردی را توصیه نموده اند [۴]. پری بیوتیک های اینولینی از منابع خوب ترکیبات ارتقاء دهنده سلامت محسوب می شوند که با تغییر ترکیب و فعالیت میکروفلور روده ای به طرف باکتری های مفید روده، در تعدیل سیستم ایمنی، تولید آنزیم های هضمی، پیشگیری و درمان برخی از سرطان ها، بهبود الگوی لیپیدی، التهاب، افزایش جذب کلسیم، منیزیم، آهن و روی مؤثر شناخته شده اند [۵].

فروکتان های اینولینی^۱ مولکولهای D- فروکتوز با پیوندهای $\beta(1 \rightarrow 2)$ هستند که در گروه فیبرهای محلول، غیر ویسکوز و تخمیر پذیر طبقه بندی شده و در مواد غذایی نظیر پیاز، سیر، موز، جوانه گندم و ریشه کاسنی یافت می شوند. اثرات فروکتان ها با مصرف $5-8 \text{ g/day}$ از این ترکیبات مشاهده می گردد [۵].

در مطالعات حیوانی اثرات مفید پری بیوتیک های اینولینی در بهبود غلظت چربی های خون گزارش شده است [۷، ۶].

اما نتایج پژوهش های انسانی در مورد اثرات پری بیوتیک های اینولینی بر غلظت چربی های خون [۸-۱۱] و قند خون [۱۲] ضد و نقیض است. بر طبق مرور بر متون انجام یافته، تاکنون چهار پژوهش اثرات پری بیوتیک های اینولینی را در بیماران دیابتی ارزیابی کرده اند که سه پژوهش در ارتباط با فروکتوالیگوساکاریدها^۲ بوده است [۸-۱۰] و یک

^۱ Inulin-type Fructans

^۲ Fructooligosaccharides

این بررسی در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب گردیده و با کد IRCT201110293253N4) در مرکز کارآزمایی های 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^۱ و همکاران به دست آمد [۱۳]. حجم نمونه با استفاده از فرمول $n = (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / (\mu_1 - \mu_2)^2$ طوری محاسبه شد که اگر اختلاف بین میانگین کاهش در LDL-c سرم در دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما حداقل ۲۸/۳ mg/dl باشد، بتوان فرضیه عدم تأثیر مکمل اینولین را در کاهش LDL-c سرم در سطح اطمینان ۹۵٪ و با توان آزمون ۰/۹۰ رد کرد. به این ترتیب، حجم نمونه برابر ۱۹ نفر محاسبه شد و با در نظر گرفتن ریزش احتمالی نمونه ها، حجم نمونه به ۲۲ نفر در هر گروه افزایش یافت. در کل ۶۵ نفر برای شرکت در پژوهش دعوت شدند که از این تعداد، ۵۴ نفر براساس معیارهای ورود و خروج، وارد پژوهش شدند. افراد مورد پژوهش برحسب نمایه توده بدن و سن به طور تصادفی به یکی از دو گروه آزمون (۲۷ نفر) یا شاهد (۲۷ نفر) تقسیم شدند. گروه آزمون به مدت هشت هفته روزانه دو بسته پودر ۵ گرمی اینولین و گروه شاهد دو بسته پودر ۵ گرمی مالتودکسترین دریافت نمودند. این دو ترکیب از لحاظ شکل ظاهری، رنگ و طعم مشابه بودند. بیماران، یک بسته از پودرها را در صبح و یک بسته از آن را در شب، مصرف نمودند. پودر اینولین با نام تجاری inulin محصول شرکت Sensus کشور نیوزلند و پودر مالتودکسترین محصول شرکت Jiujiang Hurirong Trade کشور چین بود.

¹ Shue

پودرها در سلفون های مشابه بسته بندی و بدون ذکر نوع مکمل روی بسته ها، 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 بسته ها پرینت گردید. برای اطمینان از مصرف و پیگیری شکایت بیماران، بسته های پودر پر باقیمانده، در پایان پژوهش تحویل گرفته شد و همچنین شماره تلفن محقق در اختیار بیماران قرار گرفت که در صورت داشتن هر نوع نگرانی و بروز مشکل، تماس حاصل نمایند. بیماران محقق و تحلیل گر نتایج هم از نوع درمان بی اطلاع بودند. در مدت پژوهش، هر هفته یک بار جهت اطلاع از وضعیت مصرف مکمل و مشکلات احتمالی، تماس گرفته شد. وزن و قد افراد در ابتدای پژوهش و پایان مطالعه به ترتیب با ترازوی سکا و با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قد سنج با دقت ۰/۵ سانتی متر اندازه گیری گردید. سپس نمایه توده بدنی افراد با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. دریافت رژیمی بیماران توسط سه روز پرسشنامه یادآمد خوراک ۲۴ ساعته (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.

اندازه گیری فشار خون سیستولی و دیاستولی با استفاده از فشارسنج حیوه ای (Rex، ژاپن) در بازوی راست پس از ۱۰ دقیقه استراحت، در وضعیت نشسته در دو نوبت انجام گرفت و میانگین آن ها ثبت شد. نمونه خون وریدی بیماران در ابتدا و انتهای پژوهش، هر بار به میزان ۱۰cc، پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی در وضعیت نشسته گرفته شد. بلافاصله بعد از خونگیری، جهت تهیه سرم، نمونه ها با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند. غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید، HDLc و گلوکز ناشتا به روش آنزیمی،

hs-CRP با روش ایمونوتوربیدیمتریک با استفاده از کیت های تجاری (شرکت پارس آزمون، ایران) و به کمک دستگاه اتوآنالیزر Alcyon 300, USA در همان روز اندازه گیری شد. غلظت LDLc خون با استفاده از فرمول فریدوالد^۱ محاسبه شد [14]. در انتهای پژوهش، آزمایش های بیوشیمیایی و اندازه گیری فشار خون و شاخص های تن سنجی تکرار شدند.

داده ها بر حسب میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده شدند. نرمال بودن توزیع داده ها 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 و میانه (صدک ۷۵، ۲۵) استفاده شد. به منظور مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی بعد از انجام مداخله بین دو گروه اینولین 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 داده ها

با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۱.۵ انجام گرفت. در این پژوهش مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۶۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت کننده در مطالعه، ۴۹ نفر مطالعه را کامل کردند (۲۴ نفر در گروه اینولین و ۲۵ نفر در گروه مالتودکسترین). بیماران در طول مطالعه برنامه مصرف مکمل ها را به نحو مطلوبی انجام دادند و هیچ گونه اثر جانبی ناشی از مصرف مکمل ها گزارش نشد. ویژگی های بیماران دیابتی مورد مطالعه در جدول ۱ نمایش داده شده است. همان طور که در جدول ۱ مشاهده می شود، دو گروه از نظر میانگین سن، شاخص های تن سنجی، مدت ابتلا به دیابت، نوع و دوز داروهای کاهنده قند خون و فشار خون، قند خون ناشتا و HbA1c در شروع مطالعه تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشتند.

اثر مکمل اینولین بر وزن بدن و دریافت رژیمی

جدول ۱. ویژگی های عمومی بیماران دیابتی مورد مطالعه به تفکیک دو گروه

ویژگی های عمومی	گروه مالتو دکسترین (n=۲۵)	گروه اینولین (n=۲۴)	P
سن (سال)	۴۸/۷ $\pm$ ۹/۷	۴۷/۸ $\pm$ ۱۰/۱	۰/۷۸
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۴ $\pm$ ۱۱/۰	۷۵/۴ $\pm$ ۱۱/۳	۰/۱۸
قد (سانتی متر)	۱۵۳/۵ $\pm$ ۶/۵	۱۵۴/۴ $\pm$ ۵/۸	۰/۶۴
نمایه توده بدن (kg/m ²)	۲۹/۹ $\pm$ ۴/۲	۳۱/۶ $\pm$ ۴/۱	۰/۲۱
مدت ابتلا (سال)	۵/۳ $\pm$ ۴/۶	۷/۳ $\pm$ ۵/۴	۰/۲۲
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۵۷/۸ $\pm$ ۱۰/۶	۱۶۱/۷ $\pm$ ۱۵/۱	۰/۳۷
HbA1c (%)	۸/۲ $\pm$ ۰/۹	۸/۴ $\pm$ ۰/۹	۰/۴۸
میانه مصرف مت فورمین ۵۰۰ میلی گرمی (تعداد در روز)	۳ (۱-۴)	۳ (۱-۶)	۰/۷۱
میانه مصرف گلی بن کلامید ۵ میلی گرمی (تعداد در روز)	۲ (۰-۴)	۲ (۱-۴)	۰/۴۵
میانه مصرف لو زارتان ۲۵ میلی گرمی (تعداد در روز)	۲ (۱-۳)	۲ (۱-۳)	۰/۳۴
میانه مصرف آمیلودپین ۵ میلی گرمی (تعداد در روز)	۲ (۲-۴)	۳ (۲-۴)	۰/۷۹

تفاوت آماری معنی دار در ویژگی های عمومی بین دو گروه، در ابتدای مطالعه وجود نداشت ($p < ۰/۰۵$) براساس آزمون t مستقل

برای متغیرهای کمی و میانه (صدک ۲۵، صدک ۷۵) برای داروهای مصرفی

¹ Friedewald

بعد از هشت هفته مکمل یاری، تفاوت معنی داری در دریافت انرژی، کربوهیدرات و چربی کل بین دو گروه مشاهده گردید ($p < 0.05$). در گروه اینولین، دریافت انرژی و چربی کل کاهش معنی داری یافت

میانگین وزن و نمایه توده بدنی در ابتدای پژوهش بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول ۱). همانطور که در جدول ۲ هم نشان داده شده است، میانگین دریافت فیبر رژیمی

جدول ۲. 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 (n=24)	p
انرژی (kcal/d)	شروع مطالعه	۱۷۷۰/۲ ± ۲۰۵/۶	۱۶۹۳/۶ ± ۲۵۰/۶	۰/۳۱
	پایان هفته هشتم	۱۷۹۸/۲ ± ۲۳۸/۹	۱۴۱۷/۹ ± ۲۳۶/۷*	۰/۰۰۱
کربوهیدرات (g/d)	شروع مطالعه	۲۲۴/۷ ± ۴۷/۹	۲۰۳/۰ ± ۶۴/۳	۰/۳۵
	پایان هفته هشتم	۲۲۳/۳ ± ۳۷/۴	۱۷۵/۹ ± ۵۰/۳*	۰/۰۰۲
پروتئین (g/d)	شروع مطالعه	۵۴/۸ ± ۱۱/۹	۵۱/۲ ± ۱۵/۲	۰/۴۲
	پایان هفته هشتم	۵۵/۳ ± ۱۴/۷	۵۴/۲ ± ۱۲/۲	۰/۷۹
چربی کل (g/d)	شروع مطالعه	۵۲/۹ ± ۱۳/۳	۵۴/۳ ± ۱۲/۱	۰/۷۳
	پایان هفته هشتم	۵۱/۸ ± ۱۴/۹	۴۵/۶ ± ۸/۸*	۰/۰۱۱
فیبر رژیمی (g/d)	شروع مطالعه	۱۸/۴ ± ۶/۶	۱۰/۶ ± ۴/۶*	۰/۰۴
	پایان هفته هشتم	۱۴/۹ ± ۳/۹	۱۲/۹ ± ۴/۳	۰/۱۴
پتاسیم (mg/d)	شروع مطالعه	۲۰۱۵/۲ ± ۵۴۶/۶	۱۷۹۹/۰ ± ۴۶۸/۵	۰/۱۲
	پایان هفته هشتم	۲۰۳۷/۲ ± ۳۱۱/۵	۱۹۰۹/۴ ± ۴۶۹/۷	۰/۲۱
منیزیم (mg/d)	شروع مطالعه	۱۸۶/۱ ± ۸۰/۳	۱۸۲/۶ ± ۵۴/۹	۰/۴۲
	پایان هفته هشتم	۱۸۱/۵ ± ۵۰/۷	۱۸۷/۱ ± ۶۵/۷	۰/۳۹
سلنیم (mg/d)	شروع مطالعه	۰/۰۵ ± ۰/۰۲	۰/۰۵ ± ۰/۰۲	۰/۵۴
	پایان هفته هشتم	۰/۰۵ ± ۰/۰۲	۰/۰۴ ± ۰/۰۲	۰/۱۷

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

($p < 0.05$). در طول مطالعه، دریافت انرژی و درشت مغذی ها در گروه مالتو دکسترین بدون تغییر ماند. در ابتدا و انتهای مطالعه تفاوت معنی داری در دریافت پتاسیم، منیزیم و سلنیم بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت.

اثر مکمل اینولین بر فشارخون، لیپیدهای سرم و hs-CRP

میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی و دیاستولی، غلظت لیپیدهای سرم و hs-CRP در گروه های مورد بررسی در جدول ۳ خلاصه شده است. در شروع مطالعه دو گروه از نظر فشار خون و غلظت لیپیدهای سرم تفاوت آماری معنی داری با

در ابتدای مطالعه در گروه مالتو دکسترین بالاتر بود ($p < 0.05$) ولی میانگین دریافت انرژی و سایر مواد مغذی در شروع مطالعه بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت.

نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد که با تعدیل عوامل مخدوش گر رژیمی و متغیرهای پایه، در پایان هفته هشتم، کاهش معنی داری در وزن و نمایه توده بدنی ما بین دو گروه مشاهده گردید (به ترتیب از ۱۱/۳ ± ۷۵/۴ به ۱۱/۲ ± ۷۲/۸، ۴/۱ ± ۳۱/۶ به ۴/۰ ± ۳۰/۵۰). ($p < 0.05$). در داخل گروه اینولین، وزن و نمایه توده بدنی در مقایسه با ابتدای پژوهش کاهش معنی داری یافت ($p < 0.05$). تغییرات این متغیرها در گروه دارونما معنی دار نبود.

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار فشار خون، غلظت لیپیدها و hs-CRP سرم در بیماران دیابتی مورد مطالعه

متغیرها	دوره مطالعه	گروه مالتو دکسترین (n=25)	گروه اینولین (n=24)	P
فشار خون سیستولی (mmHg)	شروع مطالعه	۱۳۲/۹ ± ۱۶/۱	۱۳۵/۷ ± ۱۶/۲	۰/۵۹
	پایان هفته هشتم	۱۳۵/۳ ± ۱۴/۳	۱۳۵/۹ ± ۷/۹*	۰/۰۱
فشار خون دیاستولی (mmHg)	شروع مطالعه	۸۵/۶ ± ۷/۹	۸۹/۱ ± ۱۱/۶	۰/۲۹
	پایان هفته هشتم	۸۶/۲ ± ۷/۸	۸۱/۶ ± ۷/۵*	۰/۰۶
قند خون ناشتا (mg/dl)	شروع مطالعه	۱۵۷/۸ ± ۱۰/۶	۱۶۱/۷ ± ۱۵/۱	۰/۳۷
	پایان هفته هشتم	۱۵۶/۱ ± ۱۴/۲	۱۴۶/۶ ± ۱۹/۹*	۰/۰۳
کلسترول تام (mg/dl)	شروع مطالعه	۱۹۷/۹ ± ۳۷/۸	۱۹۲/۵ ± ۴۲/۸	۰/۶۸
	پایان هفته هشتم	۲۰۳/۱ ± ۴۵/۶	۱۷۱/۰ ± ۳۹/۷*	۰/۰۲
تری گلیسرید (mg/dl)	شروع مطالعه	۲۱۳/۱ ± ۶۸/۱	۲۲۳/۳ ± ۸۴/۲	۰/۶۸
	پایان هفته هشتم	۲۱۶/۸ ± ۵۹/۸	۱۶۹/۹ ± ۶۵/۶*	۰/۰۲
کلسترول LDL (mg/dl)	شروع مطالعه	۱۱۴/۶ ± ۳۵/۳	۱۱۰/۶ ± ۴۰/۹	۰/۲۸
	پایان هفته هشتم	۱۱۶/۳ ± ۴۲/۱	۸۹/۶ ± ۴۱/۴*	۰/۰۷
کلسترول HDL (mg/dl)	شروع مطالعه	۴۰/۶ ± ۵/۶	۳۷/۲ ± ۶/۰	۰/۰۸
	پایان هفته هشتم	۴۳/۵ ± ۴/۲	۴۷/۴ ± ۷/۶*	۰/۰۸
hs-CRP	شروع مطالعه	۱۳/۰ ± ۸/۹	۱۷/۹ ± ۳/۰*	۰/۰۰۹
	پایان هفته هشتم	۱۱/۹ ± ۶/۵	۵/۳ ± ۳/۰*	۰/۰۳

†† تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه در ابتدای مطالعه، *تفاوت آماری معنی دار بین ابتدا و انتهای مطالعه در داخل هر گروه، * تفاوت آماری معنی

دار بین دو گروه در انتهای مطالعه. برای مقایسه میانگین متغیرهای قبل و بعد از مداخله در هر گروه از Paired t-test و برای بین گروه ها از تی

مستقل و تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد.

یکدیگر نداشتند. اما از لحاظ hs-CRP مابین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود داشت.

در پایان هفته هشتم، با تعدیل مخدوش گرهای دریافت فیبر رژیمی، تغییرات وزن، hs-CRP و متغیرهای پایه کاهش معنی داری در میانگین فشار خون سیستولی (۸/۵٪) بین دو گروه اینولین و دارونما مشاهده گردید ($p < ۰/۰۱$). کاهش معنی داری در فشار خون سیستولی و دیاستولی گروه اینولین نسبت به ابتدای مطالعه مشاهده گردید ($p < ۰/۰۰۱$). این دو متغیر در گروه دارونما در طول مطالعه تغییرات معنی داری نیافت.

در پایان مطالعه، کاهش در غلظت کلسترول تام (۱۲/۹٪) و تری گلیسرید (۲۳/۶٪) ما بین دو گروه مورد مطالعه معنی دار بود. دریافت اینولین باعث کاهش غیر معنی دار در LDL-C و افزایش غیرمعنی داری در HDLc در مقایسه با گروه مالتودکسترین گردید ($p < ۰/۰۵$), تحلیل کو واریانس با تعدیل

دریافت فیبر رژیمی، تغییرات وزن، hs-CRP و متغیرهای پایه). کلیه متغیرهای فوق، در گروه اینولین، در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه، به طور معنی داری تغییر یافت. در طول مطالعه، تغییرات آماری معنی داری در هیچ یک از متغیرهای فوق در گروه مالتودکسترین مشاهده نگردید.

بحث

بیشتر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به دلیل اختلال در متابولیسم گلوکز و چربی دچار افزایش غلظت تری گلیسرید و کلسترول خون و التهاب هستند و پرفشاری خون نیز در میان آن ها شیوع بالایی دارد [۳]. رژیم های با فیبر بالا، اثرات مفیدی در پیشگیری و درمان دیابت دارند. شواهد حاکی از این است که مصرف فیبرهای پری بیوتیکی، در کنترل دیابت مؤثر است [۱۲]. بر این اساس، مطالعه ی حاضر با

هدف بررسی تأثیر مکمل اینولین بر الگوی لیپیدی، التهاب و فشارخون در بیماران دیابتی نوع ۲ صورت گرفت. در این مطالعه مصرف مکمل اینولین به میزان ۱۰ g/day به مدت ۸ هفته کاهش معنی داری در وزن و نمایه توده بدنی بیماران در مقایسه با گروه دارونما ایجاد نمود. نتایج مشابهی با مصرف الیگوفروکتوزها در مطالعات حیوانی و بیماران دیابتی نوع ۲ گزارش گردیده است [۱۰،۷]. پارنل^۱ و همکاران نشان دادند که مصرف ۲۱ g/day الیگو فروکتوز به مدت ۱۲ هفته در افراد سالم باعث کاهش معنی داری در وزن گردید. اثر احتمالی فروکتان ها بر کاهش وزن، می تواند به دلیل کاهش دریافت انرژی و دریافت غذا از طریق تعدیل هورمون های دخیل در اشتها باشد [۱۵]. در مطالعه ما نیز دریافت اینولین با کاهش دریافت انرژی، کربوهیدرات و چربی کل همراه بود ($p < 0.05$).

مکمل یاری اینولین به مدت ۸ هفته، باعث کاهش معنی داری در فشار خون سیستولی در مقایسه با دارونما گردید. در یک مطالعه، مصرف الیگو فروکتوزها توسط بیماران دیابتی نوع ۲ (۲۰ g/day) به مدت ۶ هفته) با کاهش معنی دار در فشارخون سیستولی و دیاستولی همراه بوده است [۱۶]. مصرف ۱۲ g/day فیبر (پروتئین سویا و فیبر استحصالی از پسیلیوم) به مدت ۸ هفته در مردان و زنان غیرسیگاری با فشار خون سیستولیک ۱۶۰-۱۳۰ mmHg و مصرف کننده داروی ضد فشارخون، موجب شد که فشار خون سیستولی به میزان ۵/۹ mmHg کاهش یابد [۱۷]. تفاوت در ویژگی های متابولیک و میزان فشار خون اولیه افراد مورد مطالعه، تفاوت در طول مداخله، نوع و دوز پری بیوتیک مصرفی می تواند از علل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات باشد.

یک مکانیسم مهم افزایش فشار خون، افزایش مقاومت انسولینی است. مقاومت انسولینی با ایجاد

اختلال در انقباض وابسته به آندوتلیوم، به افزایش فشار خون کمک می کند [۱۸]. فیبرهای پری بیوتیکی با بهبود سطح گلوکز خون [۱۹] و کاهش ترشح انسولین (به واسطه ی داشتن اندیس گلیسمی پایین)، غلظت انسولین خون را افزایش و با ارتقاء عملکرد رسپتورهای انسولین، میزان حساسیت انسولینی را افزایش می دهند [۲۰]. اسیدهای چرب حاصل از فرمانتاسیون کولونی نیز حساسیت انسولینی کبد را بهبود می بخشد [۲۱]. افراد چاق و دارای اضافه وزن در مقایسه با افراد سالم بیشتر در معرض افزایش فشار خون هستند. چاقی با افزایش فعالیت سیستم سمپاتیکی همراه است و مقاومت طولانی مدت اعصاب سمپاتیکی، منجر به افزایش فشار سرخرگی از طریق افزایش انقباض عروق محیطی و بازجذب توبولی سدیم می شود [۲۲]. بنابراین کاهش وزن ناشی از مصرف پری بیوتیک ها می تواند خطر افزایش فشار خون را کاهش دهد. مطالعات حاکی از این است که فروکتان ها با افزایش تولید هورمون پپتید شبه گلوکاگونی ۱ (GLP-1) به عنوان هورمون تعدیل گر دریافت غذا، به کاهش وزن کمک می نمایند [۱۹،۱۵]. نهایتاً، مطالعه های زیادی نشان داده اند که میزان فشار خون می تواند با دریافت برخی مواد معدنی نظیر پتاسیم و منیزیم [۲۳] و آنتی اکسیدان هایی نظیر سلنیم [۲۴] در ارتباط باشد. همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است میزان دریافت این مواد مغذی در دو گروه مورد بررسی و هم چنین در هر گروه پیش و پس از مداخله تفاوت آماری معنی داری را نشان نداده است. پس کاهش فشارخون مشاهده شده نمی تواند ناشی از دریافت این ترکیبات در رژیم باشد.

در پژوهش کنونی تجویز اینولین در مبتلایان به دیابت نوع ۲ سبب بهبود اختلال چربی و شاخص التهابی hs-CRP خون شد. بر طبق یک متآنالیز، مکمل اینولین قادر است الگوی لیپیدی سرم را در افراد هیپرلیپیدمیک بهبود دهد [۲۵]. تاکنون چهار

¹ Parnell

مطالعه اثرات فروکتان های اینولینی بر سطح لیپیدهای سرمی افراد دیابتی نوع ۲ ارزیابی نموده است که سه مطالعه فروکتان های اینولینی از نوع الیگوفروکتوز [۸-۱۰] و یک مطالعه اثر اینولین ارزیابی نموده است [۱۱]. در مطالعه ی یاماشیتا^۱ و همکاران روی افراد دیابتی نوع ۲، مصرف ۸ g/day الیگوفروکتوز به مدت ۲ هفته، باعث کاهش ۶٪ در سطح کلسترول تام گردید [۸]. بالکاذرمونز^۲ و همکاران نشان دادند که در افراد هیپرلیپیدمی، مصرف ۷ g/day اینولین، به مدت ۴ هفته، با کاهش ۲۰٪ در کلسترول تام و ۲۷٪ در غلظت تری گلیسرید همراه بود [۲۶]. مروتی^۳ و همکاران گزارش نمودند که تجویز سین بیوتیک حاوی الیگوفروکتوز به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به مدت ۳۰ روز باعث کاهش غیر معنی دار در غلظت تری گلیسرید سرم و کلسترول تام و افزایش معنی دار در HDL-C گردید [۲۷]. این یافته ها با یافته های ما همسو است. در مقابل، سه مطالعه روی بیماران دیابتی نوع ۲ نشان داد که تجویز الیگوفروکتوزها (به ترتیب ۲۰ g/day به مدت ۴ هفته و ۱۵ g/day به مدت ۳ هفته) [۱۰، ۹] و اینولین (۱۰ g/day) به مدت ۱۲ هفته) بر سطح لیپیدهای سرم تأثیری ندارد [۱۱]. لسرف^۴ و همکاران گزارش نمودند که مکمل یاری افراد سالم با ترکیبی از اینولین و گزیلوالیگوساکارید بیان ژنی فاکتورهای التهابی $TNF\alpha$ و $IL1\beta$ را کاهش و بیان ژنی $IL10$ را به عنوان فاکتور ضد التهابی کاهش داد [۲۸]. دولف^۵ و همکاران در مطالعه اثر اینولین غنی شده با الیگوفروکتوز در زنان چاق، اثری از این فروکتان بر سطح hs-CRP گزارش ننمود [۲۹]. این یافته های متفاوت می تواند مربوط به تفاوت در نوع، دوز و

مدت مکمل یاری، ویژگی های بالینی شرکت کنندگان، سطح اولیه لیپیدهای سرم و نوع دارونما باشد.

مکانیسم های بیولوژیکی که فروکتان های اینولینی به بهبود الگوی لیپیدی پلاسما در انسان کمک می نمایند، به طور کامل شناخته نشده است. به نظر می رسد که اثرات مفید فروکتان های اینولینی بر روی الگوی لیپیدی سرم از طریق اسیدهای چرب کوتاه زنجیره باشد که طی تخمیر توسط پری بیوتیک ها در دستگاه گوارش تولید می شوند. بوتیرات از سنتز کلسترول در کبد جلوگیری می کند و منبع خوبی از انرژی، برای سلول های پوششی کولون محسوب می شود [۳۰]. استات به عنوان پیش ساز کلسترول، سنتز آن را در کبد تحریک می کند و پروپیونات احتمالاً با کاهش استفاده از استات جهت سنتز کلسترول، سرعت سنتز کلسترول در کبد کاهش می دهد [۳۱].

احتمالاً مکانیسم اصلی در کاهش تری گلیسرید سرم، کاهش فعالیت های لیپوژنیک در کبد باشد. کاهش بیان ژنی آنزیم های لیپوژنیک نظیر استیل کوآ کربوکسیلاز، آنزیم مالیک، سیترات لیاز، گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز و اسید چرب سنتاز، کاتابولیسم لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید را افزایش می دهد [۳۲]. گلوکز و انسولین نیز محرک اصلی لیپوژن هستند کاهش سطح گلوکز خون ناشتا و انسولین می تواند لیپوژن را کاهش دهد [۳۳].

برای کاهش کلسترول توسط پری بیوتیک ها، مکانیسم های متفاوتی پیشنهاد شده است. هیدرولیز اسیدهای صفراوی و توقف چرخش روده ای- کبدی آنها می تواند یکی از مکانیسم های احتمالی باشد. زمانی که اسیدهای صفراوی غیر مزدوج می شوند، حلالیت و میزان جذبشان در روده کاهش می یابد و از طریق مدفوع دفع می شوند. در نتیجه، بدن دوباره از کلسترول برای ساخت اسیدهای صفراوی جدید استفاده می کند و همین موضوع می تواند غلظت

¹ Yamashita

² Balcazar-Munoz

³ Moroti

⁴ Lecerf

⁵ Dewulf

کلسترول سرم را پایین بیاورد [۳۰]. یکی دیگر از مکانیسم های پیشنهادی، کاهش قابلیت جذب روده ای کلسترول با افزایش ضخامت لایه های پوششی جدار روده است [۳۳]. افزایش بیان ژنی آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوکاریل کوآنزیم آ ردوکتاز و افزایش در پروتئین های عناصر پیوندی کنترل استرول [۳۲] نیز از مکانیسم های دیگر کاهش کلسترول توسط پری بیوتیک هاست.

مکانیسم اثر تعدیلی اینولین بر فاکتورهای التهابی به طور کامل شناخته نشده است. احتمالاً اینولین با کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل شاخص های گلیسمی [۱۹] و ممانعت از تولید NF- κ B از طریق بوتیرات [۳۴] به کاهش التهاب کمک می نماید.

در مجموع، این مطالعه نشان داد که مصرف ۱۰ g/day اینولین به مدت ۸ هفته می تواند تأثیر مثبتی بر فشار خون، الگوی لیپیدی و hs-CRP زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ داشته باشد و احتمالاً عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی را در این بیماران تا حدی بهبود بخشد. شایان ذکر است که اینولین به عنوان یک ماده طبیعی می تواند در تولید فرآورده های غذایی مورد نیاز بیماران دیابتیک استفاده گردد. این ترکیب می تواند یک روش کم هزینه جهت ارتقاء میزان فیبر رژیمی در سایر فرآورده های غذایی

نظیر نوشیدنی ها، فرآورده های لبنی، غلات و ... برای سایر افراد مطرح گردد. 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 شاخص های بیوشیمیایی دیگر بود.

نتیجه گیری

در مجموع یافته های این پژوهش نشان داد که اینولین به عنوان یک پری بیوتیک می تواند در بهبود فشار خون، اختلالات لیپیدی و التهابی سودمند باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بابت حمایت مالی اعلام می دارند. همچنین از کلیه بیماران شرکت کننده در این پژوهش، کارکنان کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان سینا و آقای دکتر فیروز پوررحیم که نهایت همکاری را داشتند، تشکر و قدردانی می شود. نتایج این مقاله، برگرفته از پایان نامه دکترای تغذیه می باشد.

References

- 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.
- Ray A, Huisman MV, Tamsma JT. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2009 May; 20(3): 253-60.
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan; 26 (Suppl1): S80-2.
- Davi G, Sanitilli F, Patrono C. Nutraceuticals in diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovasc Ther*. 2010 Aug; 28(4): 216-26.
- Kolida S, Gibson GR. Prebiotic Capacity of Inulin-Type Fructans. *J Nutr*. 2007 Nov; 137(11 Suppl): 2503S-6S.
- Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*. 2011 Nov; 60(11):2775-86.

- 6- Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigne C, Mazur A, Rayssiguier Y. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and prooxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr.* 2003 Jun; 133(6):1903-8.
- 7- Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effects of fructooligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr Res.* 1984 Nov-Dec; 4: 961-6.
- 8- 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. *J Nutr.* 2000 Jun; 130(6):1572-7.
- 9- 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.
- 10- Bonsu NKA, Johnson S. Effects of inulin fibre Supplementation on Serum Glucose and Lipid Concentration in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Diabetes Metab.* 2012 Dec; 21:80-86.
- 11- Bonsu NKA, Johnson CS, Mcleod KM. Can dietary fructans lower serum glucose? *J Diabetes.* 2011 March; 3: 58-66.
- 12- Sheu WH, Lee IT, Chen W, Chan YC. Effects of xylooligosaccharides in type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vita.* 2008 Oct; 54(5): 396-401.
- 13- Friedewald WT, Levy RRI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin chem.* 1972 Jun; 18(6):499-502.
- 14- 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.
- 15- Cicek B, Arslan P, Kelestimur F. The effects of oligofructose and polydextrose on metabolic control parameters in type-2 diabetes. *Pak J Med Sci.* 2009 Jul - Sep; 25 (4): 573-8.
- 16- Burke V, Hodgson JM, Beilin LJ, Giangulioi N, Rogers P, Puddey IB. Dietary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treated hypertensives. *Hypertension.* 2001 Oct; 38: 821-6.
- 17- Saad MF, Rewer M, Selby J, Howard G, Jinagouda S, Fahmi S, et al. Insulin resistance and hypertension: The insulin resistance atherosclerosis study. *Hypertension.* 2004 Jun; 43(6): 1324-31.
- 18- 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 April; 37(2):140-8.
- 19- Robertson MD, Currie JM, Morgan LM, Jewell DP, Frayn KN. Prior short-term consumption of resistant starch enhances postprandial insulin sensitivity in healthy subjects. *Diabetol.* 2003 May; 46(5):659-65.
- 20- Weickert MO, Mohlig M, Schofl C, Arafat AM, Otto B, Viehoff H, et al. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care.* 2006 Apr; 29(4):775-80.
- 21- Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005 Jan; 45: 9-14.
- 22- Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Saadat N, Hosseini M. The impact of vitamins and/or mineral supplementation on blood pressure in type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2004 Jun; 23(3):272-9.
- 23- Mistry HD, Wilson V, Ramsay MM, Symonds ME, Broughton Pipkin F. Reduced selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in preeclamptic pregnancies. *Hypertension.* 2008 Nov; 52(5):881-8.
- 24- Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Tian FW, Zhang H, Zhang HP, et al. Effects of inulin on the plasma lipid profile of normolipidemic and hyperlipidemic subjects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Lipidol.* 2012 April, 7(2): 215-22.

- 25- Balcazar-Munoz B, Martinez-Abindis E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in subjects with obesity and dyslipidemia. *Rev Med Chil*. 2003 Jun; 131(6):597-604.
- 26- 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 Health Dis*. 2012 Feb; 11: 29.
- 27- Lecerf JM, Depeint 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 Feb; 108(10): 1847-58.
- 28- 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 August; 62(8): 1112–21.
- 29- Trautwein EA, Rieckhoff D, Erbersdobler HF. Dietary inulin lowers plasma cholesterol and triacylglycerol and alters biliary bile acid profile in hamsters. *J Nutr*. 1998 Nov; 128(11): 1937-43.
- 30- Demigné C, Morand C, Levrat MA, Besson C, Moundras C, Rémésy C. Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *Br J Nutr*. 1995 Aug; 74(2): 209-19.
- 31- Delzenne NM, Kok NN. Biochemical basis of oligofructose-induced hypolipidemia in animal models. *J Nutr*. 1999 Jul; 129 (7 Suppl):1467S-70S.
- 32- Beylot M. Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models. *Br J Nutr*. 2005 Apr; 93 Suppl 1:S163-8.
- 34- Place RF, Noonan EJ, Giardina C. HDAC inhibition prevents NF-kappa B activation by suppressing proteasome activity: down-regulation of proteasome subunit expression stabilizes I kappa B alpha. *Biochem Pharmacol*. 2005 Aug; 70(3): 394-406.