

## Effects of synbiotic Gaz consumption on insulin function and serum hs-CRP in pregnant women

F. Bahmani\*      Z. Asemi\*\*      M. Taghizadeh\*\*      A. Khassaf\*\*\*      SA. Alizadeh\*\*\*\*

\*Assistant Professor of Clinical Biochemistry, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

\*\*Assistant Professor of Nutrition, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

\*\*\*B.Sc. in Midwifery, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

\*\*\*\*M.Sc. in Microbiology, Department of Research and Development, Sekkeh Gaz Company, Isfahan, Iran

### \*Abstract

**Background:** Although much effort has gone into decreasing insulin resistance and inflammatory factors by consumption of probiotic-containing products in pregnant women, limited data are available assessing the effects of synbiotic foods.

**Objective:** The aim of this study was to determine the effects of synbiotic Gaz consumption on insulin function and serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in Iranian pregnant women.

**Methods:** This randomized placebo-controlled clinical trial was conducted in 52 primigravida pregnant women aged 18-35 years old in the third trimester during 2012. After a 2-week run-in period, subjects were randomly allocated to consume either synbiotic (n=26) or control Gaz (n=26) for 9 weeks. Each gram synbiotic Gaz consisted of a probiotic *Lactobacillus sporogenes* ( $1 \times 10^7$  CFU), 0.04 g inulin as prebiotic with 0.38 g isomalt, 0.36 g sorbitol and 0.05 g stevia as sweetener. Control Gaz (the same substance without probiotic bacteria and inulin) was packed in identical 9-gram packages. Fasting plasma glucose (FPG), insulin function and serum hs-CRP levels were measured at baseline and after a 9-week intervention. Data were analyzed using independent sample T-test, paired T-test, ANOVA, ANCOVA, Mann Whitney U test and Wilcoxon signed rank test.

**Findings:** The following changes were statistically significant compared with the control group: decrease in insulin levels (-0.26 vs. 6.34  $\mu$ IU/mL,  $P=0.014$ ) and HOMA-IR (-0.13 vs. 1.13,  $P=0.033$ ), difference in HOMA-B (5.30 vs. 34.22,  $P=0.040$ ) and increase in QUICKI (0.002 vs. -0.02,  $P=0.022$ ). The differences for FPG and hs-CRP levels were not statistically significant.

**Conclusion:** With regards to the results, consumption of synbiotic Gaz for 9 weeks had beneficial effects on insulin function among pregnant women, but did not affect FPG and serum hs-CRP levels.

**Keywords:** Synbiotics, Blood Glucose, C-Reactive Protein, Pregnant Women

**Corresponding Address:** Zatollah Asemi, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

**Email:** aseme\_r@yahoo.com

**Tel:** +98-31-55463378

**Received:** 9 Feb 2014

**Accepted:** 21 Jul 2014

## اثر گز سین بیوتیک بر عملکرد انسولین و پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا در زنان باردار

دکتر فرشته بهمنی\* دکتر ذات‌اله عاصمی\*\* دکتر محسن تقی‌زاده\*\* اکرم خصاف\*\*\* صبیحه‌السادات علیزاده\*\*\*\*

\* استادیار بیوشیمی بالینی مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی کاشان  
 \*\* استادیار تغذیه مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی کاشان  
 \*\*\* کارشناس مامایی مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی کاشان  
 \*\*\*\* کارشناس ارشد میکروبیولوژی مرکز تحقیق و توسعه شرکت گز سکه اصفهان

آدرس نویسنده مسؤول: مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، تلفن ۰۹۱۳۳۶۱۵۴۴۶

Email: asemi\_r@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۳/۴/۳۰

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۲۰

### \* چکیده

**زمینه:** اگرچه برای کاهش مقاومت به انسولین و عوامل التهابی در زنان باردار از طریق مصرف محصولات حاوی پروبیوتیک تلاش زیادی شده است، اما همچنان اطلاعات در مورد اثر غذاهای سین بیوتیک محدود است.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین اثر مصرف گز سین بیوتیک بر عملکرد انسولین و مقدار پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا (hs-CRP) سرم در زنان باردار ایرانی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده در سال ۱۳۹۱ بر روی ۵۲ زن باردار ۱۸ تا ۳۵ ساله انجام شد که در سه ماهه سوم از بارداری اول خود بودند. پس از دو هفته خودداری از مصرف غذاهای سین بیوتیک یا پروبیوتیک، افراد به طور تصادفی به دو گروه مصرف گز سین بیوتیک (۲۶ نفر) و شاهد (۲۶ نفر) تقسیم شدند. هر گرم گز سین بیوتیک حاوی باکتری لاکتوباسیلوس اسپروژنز (۱×۱۰<sup>۷</sup>) واحد تشکیل‌دهنده کلنی) و ۰/۰۴ گرم اینولین به عنوان پری بیوتیک و همچنین ۰/۳۸ گرم ایزومالت، ۰/۳۶ گرم سوربیتول و ۰/۰۵ گرم شیرین‌کننده استویا بود. گز شاهد (حاوی مواد مشابه به جز باکتری پروبیوتیک و اینولین) در بخش‌های ۹ گرمی مشابه، بسته‌بندی شد. نمونه خون ناشتای بیماران در ابتدای مطالعه و پس از ۹ هفته مداخله برای اندازه‌گیری قند خون ناشتا، عملکرد انسولین و hs-CRP سرمی گرفته شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی مستقل، تی زوجی، آنالیز واریانس، کو واریانس، من-ویتنی و ویلکوکسون تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** در مقایسه گروه مداخله با شاهد چنین تغییرات معنی‌داری مشاهده شد: کاهش معنی‌دار در سطوح انسولین (۰/۲۶- در مقابل ۶/۳۴ میکرو واحد در میلی‌لیتر، P=۰/۰۲۹)، HOMA-IR (۰/۱۳- در مقابل ۱/۱۳، P=۰/۰۴۹)، تفاوت معنی‌دار در HOMA-B (۵/۳۰ در مقابل ۳۴/۲۲، P=۰/۰۴۰) و افزایش معنی‌دار در QUICKI (۰/۰۰۲ در مقابل ۰/۰۰۲، P=۰/۰۲۲). تغییر معنی‌داری در میزان FPG و سطح hs-CRP سرم، پس از مصرف گز سین بیوتیک مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، مصرف ۹ هفته‌ای گز سین بیوتیک در مقایسه با گز شاهد اثرات مفیدی بر عملکرد انسولین در زنان باردار داشت، اما بر میزان قند خون ناشتا و غلظت hs-CRP سرم تأثیری نداشت.

**کلیدواژه‌ها:** سین بیوتیک‌ها، قند خون، پروتئین واکنش گر C، زنان باردار

### \* مقدمه:

نیست<sup>(۱)</sup> بارداری با هموستاز غیرطبیعی گلوکز، مقاومت به انسولین و افزایش التهاب سیستمیک به ویژه در سه ماهه سوم همراه است. علت آن افزایش وزن، افزایش ترشح سایتوکاین‌هایی مانند لپتین، رزیستین، اینترلوکین-

مقاومت به انسولین از جمله شرایط فیزیولوژیکی است که در آن، سطح انسولین در گردش خون برای تحریک و ایجاد پاسخ متابولیک در بافت چربی، ماهیچه اسکلتی، سلول‌های کبد و دیگر بافت‌های حساس به انسولین کافی

سیکلوکسیژناز-۲ (COX-2) و IL-1 $\alpha$  (۱۵،۱۴) با توجه به این که گزارشی مبنی بر بررسی اثرات مصرف گز سین بیوتیک بر وضعیت گلاسمیک و عوامل التهابی در زنان باردار وجود نداشت، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر مصرف گز سین بیوتیک بر وضعیت گلاسمیک و hs-CRP در زنان باردار ایرانی انجام شد.

### \* مواد و روش‌ها:

این کارآزمایی بالینی تصادفی پس از تأیید کمیته اخلاق با شماره ثبت IRCT201212105623N در شهر کاشان و در بازه زمانی تیر تا آذر ۱۳۹۱ انجام شد. براساس فرمول تعیین حجم نمونه برای مطالعه‌های کارآزمایی بالینی تصادفی (۱۳) برای مطالعه حاضر ۲۶ نفر در هر گروه تعیین شد. زنان مورد مطالعه (۵۶ نفر) از بین مراجعه‌کنندگان به درمانگاه زایمان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کاشان انتخاب شدند. این زنان در هفته ۲۷ از اولین بارداری خود بودند و ۱۸ تا ۳۵ سال سن داشتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: عدم ابتلا به پره اکلامپسی، فشارخون بالا، دیابت حاملگی، استراحت مطلق (CBR)، بستری در بیمارستان، مرگ داخل رحمی جنین (IUFD)، کاهش رشد داخل رحمی (IUGR)، عدم سابقه آرتریت روماتوئید، بیماری‌های تیروئید، پارائیتروئید یا آدرنال، مشکلات کبدی و کلیوی، عدم مصرف سیگار و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) و آسپرین. سن بارداری با توجه به معاینه‌های بالینی و تاریخ آخرین دوره قاعدگی تخمین زده شد. (۱۶) مطالعه براساس قوانین هلسینکی انجام و از تمام شرکت‌کنندگان رضایت نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. جهت به دست آوردن اطلاعات دقیق از رژیم غذایی دریافتی افراد مورد مطالعه، تمام زنان وارد دوره دو هفته کارآزمایی شدند. در این دوره، افراد باید از مصرف غذاهای سین بیوتیک یا پروبیوتیک خودداری می‌کردند. در پایان دو هفته (هفته ۲۷ بارداری)، ۲۸ نفر به طور تصادفی روزانه ۲۷ گرم گز سین بیوتیک (گروه مداخله) و ۲۸ نفر گز

۶ (IL-6) و فعالیت فیزیکی پایین است. (۶-۲) افزایش انسولین، وضعیت گلاسمیک مادر و افزایش شاخص‌های التهابی ممکن است به زایمان زودرس، افزایش احتمال سزارین، ایجاد فشارخون بالا ناشی از بارداری و دیابت حاملگی منجر شود. (۷) دیابت حاملگی با توجه به روش غربال‌گری، معیارهای تشخیصی و جمعیت غربال شده حدود ۱۴ درصد بارداری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. (۸) این بیماری با پیامدهای بارداری ناخواسته همراه است مانند دیستوشی شانه، کاهش قند خون نوزادی، سندرم زجر تنفسی، کاهش کلسیم (هایپوکلسمی)، ماکروزومی و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع دو در مراحل بعدی زندگی. (۹-۱۰)

درمان اولیه برای مقاومت به انسولین و التهاب، رژیم درمانی به‌ویژه رژیم‌های غذایی با شاخص گلاسمیک پایین، ورزش و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین E و C است. استفاده از داروهای ضد دیابت و ترکیب‌های ضد التهاب برای کاهش مقاومت به انسولین و عوامل التهابی در زنان باردار توصیه شده است. (۱۱) اگرچه برای کاهش مقاومت به انسولین و عوامل التهابی در زنان باردار از طریق مصرف محصولات حاوی پروبیوتیک تلاش زیادی شده است، اما اطلاعات محدودی از اثرگذاری ترکیب‌های سین بیوتیک در دسترس است. (۱۲) همچنین مطالعه‌های قبلی در زمینه اثر سین بیوتیک‌ها، اغلب در زنان غیرباردار و مدل‌های حیوانی انجام شده است. (۱۳) یک مطالعه نشان داد که مصرف گز سین بیوتیک در بیماران دیابتی به مدت ۶ هفته، به کاهش انسولین سرم و میزان پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا (hs-CRP) منجر شد. (۱۳) با این حال، مکمل یاری با سین بیوتیک‌ها به مدت ۳ ماه، هیچ تغییر معنی‌داری در سایتوکاین‌های التهابی در افراد سالم ایجاد نکرد. (۱۴)

سین بیوتیک‌ها ممکن است از طرق زیر بر مقاومت به انسولین و التهاب تأثیرگذار باشند: تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) و کاهش بیان ژن‌های مرتبط با التهاب مانند اینترلوکین ۶ (IL-6)، IL-8،

مداخله انجام شد. وزن در حالت ناشتایی، بدون کفش، با حداقل لباس و با استفاده از ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. قد با کمک متر نواری و با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی از طریق فرمول نسبت وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) محاسبه گردید.

در ابتدای مطالعه و ۹ هفته پس از مداخله، از افراد شرکت‌کننده ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون ناشتا در آزمایشگاه مرجع کاشان گرفته شد. میزان قند خون ناشتا (FPG) با روش گلوکز اکسیداز/پراکسیداز (GOD-POD) و به کمک کیت‌های تجاری موجود (پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. سطح انسولین سرم با کیت الیزا (دیامترا، میلان، ایتالیا) تعیین شد. ضریب تغییرات (CVs) برای انسولین ۳/۱ و ۶/۲ درصد بود. مدل هموستازی ارزیابی مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، عملکرد سلول بتا (HOMA-B) و ایندکس کمی ارزیابی حساسیت انسولین (QUICKI) به کمک فرمول‌های ارائه شده محاسبه گردید.<sup>(۱۷)</sup> غلظت hs-CRP سرم توسط کیت الیزا (LDN، نوردهورن، آلمان) تعیین شد. ضریب تغییرات در اندازه‌گیری hs-CRP ۵/۱ تا ۷/۵ درصد بود. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۷ و آزمون‌های آماری تی مستقل، تی زوجی، آنالیز واریانس، کد واریانس، من ویتنی و ویکلوکسون تحلیل شدند.

#### \* یافته‌ها:

در گروه سینه‌بیوتیک، دو نفر به دلایل بستری شدن در بیمارستان و IUGR و در گروه شاهد نیز دو نفر به دلایل پره اکلامپسی و GDM از مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۲۶ نفر در هر گروه باقی ماندند.

تفاوت معنی‌داری در میانگین سن، وزن قبل از بارداری یا نمایه توده بدنی بین دو گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

شاهد را به مدت ۹ هفته دریافت کردند. این مطالعه به صورت سه سوکور انجام شد و علاوه بر بیماران و محققین، فرد تحلیل‌کننده نتایج نیز از نوع درمان گرفته شده افراد مطلع نبود. زنان باردار براساس دو معیار سن (بالتر از ۳۰ و کم‌تر از ۳۰ سال) و نمایه توده بدنی (بالتر از ۲۵ و کم‌تر از ۲۵) در طبقه‌های مجزا قرار گرفتند. از شرکت‌کنندگان خواسته شد در این دوران فعالیت فیزیکی روزانه و رژیم غذایی معمول خود را تغییر ندهند و به جز گز داده شده از هیچ نوع غذای سینه‌بیوتیک یا پروبیوتیک و هیچ نوع محصول تخمیر شده‌ای استفاده نکنند. گز سینه‌بیوتیک و شاهد به صورت هفتگی برای شرکت‌کنندگان تهیه گردید. هر گرم گز سینه‌بیوتیک حاوی باکتری زنده و مقاوم به حرارت لاکتوباسیلوس اسپروژنز (واحد تشکیل‌دهنده کلنی  $1 \times 10^7$ )، ۰/۰۴ گرم اینولین به عنوان پری‌بیوتیک همراه با ۰/۳۸ گرم ایزومالت، ۰/۳۶ گرم سوربیتول و ۰/۰۵ گرم شیرین‌کننده استویا بود. از زنان باردار خواسته شد تا سه بار در روز و هر بار ۹ گرم از گزهای سینه‌بیوتیک را مصرف کنند. لذا، میزان دریافت روزانه باکتری لاکتوباسیلوس اسپروژنز در آن‌ها واحد تشکیل‌دهنده کلنی  $18 \times 10^7$  و اینولین ۰/۷۲ گرم بود. گز شاهد حاوی مواد مشابه با نوع سینه‌بیوتیک و فقط فاقد باکتری پروبیوتیک و اینولین پری‌بیوتیک بود و در بسته‌بندی‌های مشابه توسط شرکت سکه گز اصفهان تهیه شد.

پیروی شرکت‌کنندگان از مصرف گزها، هفته‌ای یک بار از طریق تماس تلفنی و همچنین با استفاده از ثبت غذای سه روزه طی مطالعه کنترل شد. برای به دست آوردن دریافت مواد مغذی شرکت‌کنندگان بر پایه گزارش غذایی سه روزه، از نرم‌افزار N4 تعدیل شده برای غذای ایرانیان استفاده شد.

اطلاعات مربوط به وزن و قد قبل از بارداری، از گزارش‌های موجود در درمانگاه جمع‌آوری شد. اندازه‌گیری شاخص‌های تن‌سنجی توسط مامای آموزش دیده در درمانگاه زایمان، در ابتدای مطالعه و پس از ۹ هفته

### جدول ۱- مقایسه میانگین مشخصات کلی دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	
	شاهد (۲۶ نفر)	مداخله (۲۶ نفر)
سن مادر (سال)	۲۹/۰±۴/۶	۲۶/۴±۶/۳
قد (سانتی‌متر)	۱۶۰/۰±۶/۱	۱۶۰/۵±۷/۳
وزن (کیلوگرم)	قبل از بارداری	۶۷/۱±۱۰/۶
	شروع مطالعه	۷۲/۲±۱۱/۵
	پایان مطالعه	۷۵/۶±۱۳/۵
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	قبل از بارداری	۲۶/۲±۳/۷
	شروع مطالعه	۲۸/۲±۴/۱
	پایان مطالعه	۲۹/۵±۴/۱

غذایی دریافت شده. هر چند مصرف گز سین بیوتیک هیچ تغییر معنی‌داری در عملکرد انسولین در گروه سین بیوتیک نداشت، با این وجود در مقایسه با گروه شاهد سبب این تغییرات شد: کاهش معنی‌دار در سطح انسولین سرم (۰/۲۶- در مقابل ۶/۳۴ میکرو واحد در میلی‌لیتر،  $P=0/029$ ) HOMA-IR (۰/۱۳- در مقابل ۱/۱۳،  $P=0/049$ )، تفاوت معنی‌دار در HOMA-B (۵/۳۰) در مقابل ۳۴/۲۲،  $P=0/040$ ) و افزایش معنی‌دار در مقیاس QUICKI (۰/۰۰۲ در مقابل ۰/۰۲-،  $P=0/022$ ) (جدول شماره ۳). تغییر معنی‌داری در میزان FPG و سطح hs-CRP سرم، پس از مصرف گز سین بیوتیک مشاهده نشد. تفاوت‌های درون گروهی در گروه شاهد، نشان داد سطح انسولین سرمی (۶/۳۴ میکرو واحد در میلی‌لیتر،  $P=0/003$ ) HOMA-IR (۱/۱۳)،  $P=0/017$ ) و HOMA-B (۳۴/۲۲)،  $P=0/002$ ) افزایش معنی‌دار و میزان QUICKI (۰/۰۲-،  $P=0/006$ ) کاهش معنی‌داری داشته است.

هنگامی که داده‌ها با مقادیر ابتدای مطالعه تعدیل شدند، تغییر معنی‌داری در یافته‌ها مشاهده نشد. همچنین تعدیل براساس سن مادر، هیچ تغییر معنی‌داری در یافته‌های این مطالعه به جز HOMA-IR ( $P=0/052$ ) نشان نداد. هیچ اثر مضری به دنبال مصرف گز سین بیوتیک در زنان باردار در طول مدت زمان مطالعه گزارش نشد.

در شروع مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ رژیم غذایی دریافتی وجود نداشت. با مقایسه جداگانه رژیم غذایی دریافتی در هر گروه در دوره دو هفته کارآزمایی و در طول مطالعه، مشاهده شد که تفاوت درون گروهی معنی‌داری در رژیم دریافتی وجود نداشت به استثناء اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه (MUFA) در گروه شاهد ( $P=0/013$ ) و فیبر رژیم غذایی در گروه سین بیوتیک ( $P=0/022$ ) (جدول شماره ۲).

بر پایه گزارش‌های غذایی سه روزه در طول مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در موارد زیر وجود نداشت: از لحاظ انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع (SFA)، اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه (PUFA)، MUFA، کلسترول و فیبرهای

### جدول ۲- مقایسه میانگین دریافت مواد غذایی دو گروه در ابتدا و طول مطالعه

متغیر	گروه	گز شاهد			گز سین بیوتیک		
		ابتدای مطالعه (۲۶ نفر)	طول مطالعه (۲۶ نفر)	سطح معنی‌داری *	ابتدای مطالعه (۲۶ نفر)	طول مطالعه (۲۶ نفر)	سطح معنی‌داری **
انرژی (کیلو کالری در روز)	۲۳۲۴±۲۰۳	۲۳۸۴±۲۳۷	۰/۵۴۲	۳۳۷۰±۱۴۱	۳۳۹۶±۲۳۹	۰/۶۵۹	
کربوهیدرات (گرم در روز)	۳۲۶/۸±۳۰/۲	۳۲۶/۴±۴۵/۱	۰/۹۵۵	۳۲۳/۲±۴۸/۹	۳۳۷/۳±۳۹/۶	۰/۳۶۳	
پروتئین (گرم در روز)	۸۸/۰±۹/۵	۸۸/۰±۱۳/۲	۰/۹۹۱	۸۵/۱±۱۸/۹	۹۳/۶±۲۱/۴	۰/۱۴۳	
چربی (گرم در روز)	۸۲/۵±۱۲/۵	۸۷/۵±۱۰/۲	۰/۱۱۸	۷۹/۹±۱۸/۱	۸۲/۶±۱۴/۶	۰/۷۱۵	
SFA (گرم در روز)	۲۳/۸±۵/۶	۲۶/۳±۳/۸	۰/۰۶۷	۲۲/۸±۷/۴	۲۴/۱±۵/۶	۰/۶۰۹	
PUFA (گرم در روز)	۲۷/۶±۶/۴	۲۵/۹±۵/۵	۰/۲۷۹	۲۷/۶±۶/۷	۲۳/۶±۵/۰	۰/۳۷۲	
MUFA (گرم در روز)	۲۱/۷±۵/۱	۲۵/۴±۵/۹	۰/۰۱۳	۲۰/۹±۷/۵	۲۲/۸±۶/۹	۰/۵۰۴	
کلسترول (میلی‌گرم در روز)	۲۱۰/۸±۱۱۰/۸	۲۱۶/۷±۱۰۷/۱	۰/۸۱۵	۲۰۹/۳±۱۵۹/۱	۱۹۰/۶±۱۰۲/۹	۰/۵۱۲	
فیبر غذایی (گرم در روز)	۱۸/۱±۴/۰	۱۹/۵±۴/۲	۰/۱۸۰	۱۷/۹±۴/۸	۲۰/۵±۳/۸	۰/۳۹۷	

\* براساس آزمون تی زوجی

\*\* براساس آزمون تی مستقل و برای مقایسه رژیم دریافتی بین دو گروه در طول مطالعه

SFA: اسید چرب اشباع، PUFA: اسید چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه، MUFA: اسید چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه

### جدول ۳- مقایسه میانگین قند خون ناشتا، شاخص‌های عملکرد انسولین و hs-CRP سرم دو گروه در ابتدای دوره کارآزمایی و پس از مداخله

سطح معنی‌داری	گزارش‌دهنده بیوتیک (۲۶ نفر)		گزارش‌دهنده شاهد (۲۶ نفر)		گروه
	هفته ۹	ابتدا	هفته ۹	ابتدا	
۰/۹۲۵	۶۲/۸۸±۱۷/۸۱	۶۵/۲۶±۲۲/۹۳	۶۹/۹۲±۱۴/۸۱	۷۲/۸۰±۱۰/۳۶	قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۰۲۹††	۱۰/۳۵(۲/۲-۲۵/۰۰)	۹/۳۰(۴/۷۰-۳۶/۵۰)	۱۰/۰۰(۱/۲۰-۷۳/۵۰) †	۷/۳۰(۱/۳۰-۳۳/۷۰)	انسولین (میکرو IU در میلی‌لیتر)
۰/۰۴۹††	۱/۲۱(۰/۴۱-۵/۷۹)	۰/۹۸(۰/۶۰-۷/۳۰)	۱/۷۳(۰/۱۶-۱۶/۱۴) †	۱/۳۱(۰/۲۲-۵/۴۱)	HOMA-IR
۰/۰۴۰	۶۹/۰۲±۵۱/۹۲	۶۳/۷۲±۴۱/۷۶	۸۰/۰۰±۷۶/۱۶*	۳۰/۷۸±۴۵/۰۴	HOMA-B
۰/۰۲۲	۰/۳۶±۰/۰۳	۰/۳۶±۰/۰۳	۰/۳۵±۰/۰۵*	۰/۳۷±۰/۰۴	QUICKI
۰/۵۰۱	۴۵۶۳/۲±۴۱۲۴/۶	۵۰۴۱/۲±۴۰۵۳/۳	۵۶۶۴/۷±۳۶۵۲/۸	۶۷۳۳/۰±۴۰۷۸/۲	hs-CRP (نانوگرم در میلی‌لیتر)

\*  $P < 0.05$  با استفاده از آزمون تی زوجی در مقایسه با ابتدای مطالعه

†  $P < 0.05$  با استفاده از آزمون ویلکوکسون در مقایسه با ابتدای مطالعه

†† مقادیر P با استفاده از آزمون من ویتنی

HOMA-IR: مدل هموستازی ارزیابی مقاومت به انسولین، HOMA-B: مدل هموستازی ارزیابی عملکرد سلول بتا، QUICKI: ایندکس کمی ارزیابی حساسیت به انسولین، hs-CRP: پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا

### \* بحث و نتیجه‌گیری:

مصرف گز سین‌بیوتیک حاوی باکتری لاکتوباسیلوس اسپروژنز (واحد تشکیل کلنی  $10^7 \times 27$ ) و  $1/0.8$  گرم اینولین پس از ۶ هفته، سبب کاهش معنی‌دار انسولین سرم در مقایسه با گروه شاهد شد، اما تأثیری بر HOMA-IR نداشت.<sup>(۱۳)</sup> مکمل یاری با لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس به مدت ۴ هفته در بیماران دیابتی نوع دو نیز سبب حفظ حساسیت به انسولین در مقایسه با گروه دارونما شد.<sup>(۲۰)</sup> همچنین، بهبود تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین به دنبال مصرف سویه‌های مختلف باکتریایی مثل لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم در مدل‌های حیوانی مشاهده شده است.<sup>(۲۱-۲۳)</sup> تجویز لاکتوباسیلوس روتاری به مدت ۱۲ هفته در موش‌های صحرائی تغذیه شده با رژیم دارای فروکتوز بالا، موجب سرکوب معنی‌دار گلوکز و انسولین سرم و بهبود مقاومت به انسولین گردید.<sup>(۲۴)</sup> بهبود تحمل گلوکز و ترشح انسولین القاء شده با گلوکز نیز در اثر مصرف بیفیدوباکتریوم در موش‌های دیابتی تغذیه شده با رژیم پرچرب مشاهده شده است.<sup>(۲۳)</sup> علاوه بر فواید مصرف تک سویه پروبیوتیک‌ها، اثرات مفید استفاده ترکیبی از این مواد در کاهش شروع مقاومت به انسولین و دیابت نیز در مدل‌های حیوانی دیده شده است. مصرف پروبیوتیک VSL#3 حاوی بیفیدوباکتریوم،

این مطالعه نشان داد مصرف گز سین‌بیوتیک به مدت ۹ هفته در سه ماهه سوم بارداری، موجب کاهش معنی‌دار میزان انسولین سرم، HOMA-IR، HOMA-B و افزایش معنی‌دار میزان QUICKI در مقایسه با گروه شاهد شد، اما تأثیری بر سطوح FPG و hs-CRP سرم نداشت. مطالعه‌های قبلی در زمینه اثرات سین‌بیوتیک‌ها در شرایط برون‌تنی و بیماران با صدمه‌های مختلف انجام شده و تحقیق حاضر، اولین مطالعه از تأثیر سین‌بیوتیک‌ها در زنان باردار است.<sup>(۱۸، ۱۹)</sup>

زنان باردار نسبت به مقاومت به انسولین و افزایش عوامل التهابی، به ویژه در سه ماهه سوم بارداری، بسیار حساس هستند. مقاومت به انسولین و افزایش عوامل التهابی در طول بارداری می‌تواند موجب مشکلات متعدد در مادر و جنین شود.<sup>(۷)</sup> قبلاً اثرات مفید سین‌بیوتیک و پروبیوتیک‌ها بر مقدار انسولین سرم و مقاومت به انسولین گزارش شده است. در راستای مطالعه حاضر، در یک مطالعه مصرف روزانه ۲۰۰ گرم ماست پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لاکتیس (واحد تشکیل کلنی  $10^7$ ) در دوران بارداری منجر به بهبود مقاومت به انسولین در مقایسه با ماست معمولی شده است.<sup>(۱۲)</sup> مطالعه‌ای بر روی بیماران دیابتی نشان داد که

مطالعه، مصرف روزانه ۲۰۰ گرم ماست پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدفیلوس و بیفیدوباکتریوم لاکتیس (واحد تشکیل کلنی  $10^7$ ) در دوران بارداری به کاهش hs-CRP سرمی در مقایسه با ماست معمولی منجر شد.<sup>(۳۲)</sup> به علاوه، دریافت غذای سین‌بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس کازئی، بیفیدوباکتریوم بریوی و گالاتوالیگوساکارید موجب کاهش hs-CRP در بیماران مبتلا به اختلال در سیستم کبدی- صفراوی شد.<sup>(۳۳)</sup> یافته‌های مشابهی در اثر مصرف سین‌بیوتیک حاوی بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس و گالاتوالیگوساکارید در بیماران پیوند کبد با یا بدون سیروز کبدی دیده شده است.<sup>(۳۴)</sup> عدم تأثیر مصرف گز سین‌بیوتیک بر میزان hs-CRP سرم در این مطالعه، ممکن است به دلیل نوع طراحی مطالعه، بیماران تحت بررسی یا طول مدت مطالعه باشد.

در مطالعه حاضر به دلیل محدودیت بودجه، اثرات گز سین‌بیوتیک بر عوامل التهابی دیگر مانند IL-1، IL-6 و عامل نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و همچنین اثرات این گز بر پیامدهای بارداری تعیین نشد.

در مجموع، مصرف ۹ هفته‌ای گز سین‌بیوتیک در زنان باردار، اثرات مفیدی بر عملکرد انسولین داشت، اما تغییری در قند خون ناشتا و غلظت hs-CRP سرم ایجاد نکرد.

### \* سیاست‌گذاری:

تحقیق حاضر به شماره طرح ۹۰۱۳ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شده است. از همکاری کارکنان درمانگاه زنان بیمارستان‌های نقوی و شهید بهشتی کاشان و بخش تحقیق و توسعه شرکت گز سکه اصفهان تشکر می‌شود.

### \* مراجع:

1. Johnson CA. Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. *Theriogenology* 2008 Dec; 70 (9): 1418-23

لاکتوباسیلوس و استرپتوکوکوس ترموفیلوس به مدت ۴ هفته در موش‌های دیابتی، موجب بهبود مقاومت به انسولین کبدی شد.<sup>(۲۵)</sup> یافته‌های مشابهی همچنین در اثر مصرف بیفیدوباکتریوم بریو ۳-B به میزان  $10^8$  یا  $10^9$  واحد تشکیل کلنی در روز به مدت ۸ هفته در موش تغذیه شده با رژیم پرچرب و لاکتوباسیلوس کاسی ۰/۰۵ درصد به مدت ۴ هفته نشان داده شده است.<sup>(۲۱ و ۲۶)</sup>

در یک مطالعه، مصرف مکمل‌های پروبیوتیک به مدت ۸ هفته توانست تأثیری بر FPG، سطح انسولین سرم و HOMA-IR بیماران دیابتی نوع دو در مقایسه با گروه شاهد داشته باشد.<sup>(۲۷)</sup> مکانیسم‌های متعددی می‌توانند تأثیرات مفید گز سین‌بیوتیک بر انسولین سرم و مقاومت به انسولین را توجیه کنند. اثرات مفید بر حساسیت به انسولین، ممکن است به دلیل تأثیر این ترکیب‌ها بر بیان ژن‌هایی باشد که موجب تجمع چربی و پدیده چاقی می‌شوند.<sup>(۲۸)</sup> به علاوه، تولید SCFA به ویژه بوتیرات توسط پروبیوتیک‌ها، موجب تحریک آزادسازی پپتید مشابه هورمون گلوکاگن (GLP-1) از سلول‌های روده‌ای L و بهبود تحمل گلوکز می‌شود.<sup>(۲۹)</sup> همچنین سین‌بیوتیک‌ها ممکن است از طریق تأثیر بر روی میزان پپتید مشابه هورمون روده‌ای YY (PYY) و فعال‌سازی گیرنده‌های لیپو پلی ساکاریدی-۲ باعث بهبود وضعیت گلاسیمیک شوند.

مطالعه حاضر نشان داد مصرف گز سین‌بیوتیک نمی‌تواند تأثیری بر میزان hs-CRP سرم داشته باشد. همسو با مطالعه حاضر، دریافت سین‌بیوتیک‌ها در افراد سالم مسن پس از ۳ ماه، هیچ تغییر معنی‌داری در سایتوکاین‌های التهابی نداشت.<sup>(۱۴)</sup> مکمل یاری ۶ هفته‌ای با پروبیوتیک‌ها تفاوت معنی‌داری در hs-CRP افراد دیابتی در مقایسه با گروه دارونما نشان نداد.<sup>(۳۰)</sup> یافته‌های مشابهی در اثر مصرف لاکتوباسیلوس رامونوسوس GG در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و مصرف لاکتوباسیلوس پلانتروم در بیماران با بیماری‌های حاد دیده شده است.<sup>(۳۰ و ۳۱)</sup> برخلاف مطالعه حاضر، در یک

2. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 2009 Oct; 16 (10): 921-37
3. Clapp JF 3rd, Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic markers tumor necrosis factor alpha and leptin. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Feb; 182 (2): 300-6
4. Lu HK, Hsieh CC, Hsu JJ, et al. Preventive effects of *Spirulina platensis* on skeletal muscle damage under exercise-induced oxidative stress. *Eur J Appl Physiol* 2006 Sep; 98 (2): 220-6
5. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2006 Mar-Apr; 22 (2): 131-8
6. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002 Dec; 51 (12): 3391-9
7. Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, et al. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2005 Dec 1; 162 (11): 1108-13
8. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Sep; 106 (3): 246-9
9. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5 (1): 153-64
10. Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, et al. Gestational diabetes mellitus manifests in all trimesters of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Sep; 77 (3): 482-4
11. Ferrara A, Hedderson MM, Albright CL, et al. A pregnancy and postpartum lifestyle intervention in women with gestational diabetes mellitus reduces diabetes risk factors: a feasibility randomized control trial. *Diabetes Care* 2011 Jul; 34 (7): 1519-25
12. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2013 Jan; 67 (1): 71-4
13. Asemi Z, Khorrani-Rad A, Alizadeh SA, et al. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014 Apr; 33 (2): 198-203
14. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiol* 2010 Jan 7; 10: 4
15. Voltolini C, Battersby S, Etherington SL, et al. A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. *Endocrinology* 2012 Jan; 153 (1): 395-403
16. Jehan I, Zaidi S, Rizvi S, et al. Dating gestational age by last menstrual period, symphysis-fundal height, and ultrasound in urban Pakistan. *Int J Gynaecol Obstet* 2010 Sep; 110 (3): 231-4
17. Pisprasert V, Ingram KH, Lopez-Davila MF, et al. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. *Diabetes Care* 2013 Apr; 36 (4): 845-53
18. Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S,



- Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *J Trauma* 2009 Oct; 67 (4): 815-21
19. Vitali B, Ndagijimana M, Maccaferri S, et al. An in vitro evaluation of the effect of probiotics and prebiotics on the metabolic profile of human microbiota. *Anaerobe* 2012 Aug; 18 (4): 386-91
20. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr* 2010 Dec; 104 (12): 1831-8
21. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, 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 Nov; 50 (11): 2374-83
22. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010 Oct; 33 (10): 2277-84
23. Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus* GG in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003 Jun; 67 (6): 1421-4
24. Hsieh TT, Chen SF, Lo LM, et al. The association between maternal oxidative stress at mid-gestation and subsequent pregnancy complications. *Reprod Sci* 2012 May; 19 (5): 505-12
25. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003 Feb; 37 (2): 343-50
26. Naito E, Yoshida Y, Makino K, et al. Beneficial effect of oral administration of *Lactobacillus casei* strain Shirota on insulin resistance in diet-induced obesity mice. *J Appl Microbiol* 2011 Mar; 110 (3): 650-7
27. Asemi Z, Jazayeri S, Najafi M, et al. Effect of daily consumption of probiotic yogurt on oxidative stress in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 (1): 62-8
28. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011 Sep; 14 (5): 483-90
29. Yadav UC, Ramana KV, Srivastava SK. Aldose reductase inhibition suppresses airway inflammation. *Chem Biol Interact* 2011 May 30; 191 (1-3): 339-45
30. 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. *Iran J Med Sci* 2013 Mar; 38 (1): 38-43
31. Hatakka K, Martio J, Korpela M, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis-a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003; 32 (4): 211-5
32. Asemi Z, Jazayeri S, Najafi M, et al. Effects of daily consumption of probiotic yoghurt on inflammatory factors in pregnant women: a randomized controlled trial. *Pak J Biol Sci* 2011 Apr 15; 14 (8): 476-82
33. Sugawara G, Nagino M, Nishio H, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006 Nov; 244 (5): 706-14
34. Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment

on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011 May; 35 (3): 317-28