مجله دیابت و لیپید ایران. آذر- دی ۱۳۹۰؛ دوره ۱۱ (شماره ۲) ۱۵۳-۱۴۸

بررسی اثر مکمل یاری با پودر جوانه بروکلی بر مقاومت انسولینی و شاخص‌های التهابی در مبتلایان به دیابت نوع ۲: کارآزمایی بالینی شاهددار و دو سوکور

زهرا بهادران[۱]، پروین میرمیران[۱*]، فرهاد حسین‌پناه[۱]، محبوبه صادقی[۱]، فریدون عزیزی[۱]

چکیده

مقدمه: استفاده از آنتی اکسیدان‌ها رویکرد جدید در بهبود مقاومت انسولینی و التهاب در دیابت نوع ۲ بشمار می‌رود. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر پودر جوانه بروکلی به عنوان منبع غنی ترکیب آنتی اکسیدانی سولفورفان بر مقاومت انسولینی و شاخص‌های التهابی در مبتلایان به دیابت نوع ۲ بوده است.

روش‌ها: ۸۱ فرد مبتلا به دیابت واجد شرایط پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه، بصورت تصادفی در سه گروه مداخله قرار گرفتند؛ گروه ۱ (۱۰ گرم/ روز پودر جوانه بروکلی، n=۲۷)، گروه ۲ (۵ گرم/ روز پودر جوانه بروکلی، n=۲۹) و گروه ۳ (۵ گرم/ روز دارونما، n=۲۵). طول مدت مداخله ۴ هفته (۲۸ روز) بود. غلظت سرمی گلوکز، انسولین، پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا و شاخص مقاومت انسولینی در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: ۷۲ نفر مطالعه را کامل کردند (۲۳ نفر در گروه ۱، ۲۶ نفر در گروه ۲، و ۲۳ نفر در گروه ۳). در پایان هفته چهارم، گلوکز ناشتای سرم، غلظت سرمی انسولین، شاخص مقاومت انسولینی و پروتئین واکنشگر C در گروه مصرف کننده ۱۰ گرم در روز پودر جوانه بروکلی، کاهش معنی‌دار داشت (P<۰/۰۵ برای همه). همچنین تاثیر مکمل یاری با پودر جوانه بروکلی در دوز ۱۰ گرم در مقایسه با گروه دارونما در کاهش انسولین سرم، مقاومت انسولینی، پروتئین واکنشگر C و اینترلوکین-۶ معنی‌دار بود (P<۰/۰۵ برای تاثیر درمان).

نتیجه‌گیری: جوانه بروکلی به عنوان منبع غنی سولفورفان می‌تواند در بهبود مقاومت انسولینی و شاخص‌های التهابی در مبتلایان به دیابت سودمند باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، مقاومت انسولینی، التهاب، جوانه بروکلی، سولفورفان

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* ***نشانی:*** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک۲۴، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰-۰۲۱، نمابر: ۲۲۴۱۶۲۶۴-۰۲۱، پست الکترونیک: mirmiran@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت:۹۰/۰۶/۲۱ **تاریخ درخواست اصلاح: ۹۰/۰۷/۱۹** **تاریخ پذیرش: ۹۰/۰۸/۲۸**

مقدمه

دیابت نوع ۲ نوعی اختلال شایع متابولیک است که با اختلال در هموستاز گلوکز، اختلال در ترشح و عملکرد انسولین شناخته می‌شود. دیابت نوع ۲ که بیش از ۹۰ درصد موارد ابتلا به دیابت را تشکیل می‌دهد، عوارض تاخیری متعددی از جمله عوارض عروقی را در مبتلایان موجب می‌گردد که علاوه بر کاهش کیفیت زندگی و تحمیل هزینه‌های درمانی، خطر مرگ و میر را نیز در این افراد ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌دهد [۱و۲].

مقاومت به انسولین و التهاب دو عامل موثر شناخته شده در گسترش دیابت نوع ۲ و بروز عوارض تاخیری در مبتلایان هستند و تعدیل این دو عامل رویکرد جدید در مدیریت دیابت و پیشگیری از عوارض آن است [۵-۳]. مقاومت به انسولین به عنوان کاهش پاسخ بافت‌های محیطی به عملکرد انسولین تعریف می‌شود. افزایش اسیدهای چرب آزاد پلاسما، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و نقص در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی از جمله علل گسترش مقاومت انسولینی در دیابت است [۶]. افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا، اینترلوکین-۶ و پروتئین واکنشگر C نیز نقش مهمی در آبشار التهابی، مقاومت انسولینی سیستمیک، کاهش عملکرد سلول‌های بتا پانکراس و ترشح انسولین و متعاقبا پیشرفت دیابت نوع ۲، دارد [۷].

استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدانی در کاهش مقاومت انسولینی و التهاب مزمن و در نتیجه مدیریت بهتر دیابت در تحقیقات اخیر مورد توجه ویژه واقع گردیده است [۸]. یکی از ترکیبات مهم آنتی اکسیدانی که توانایی فوق العاده‌ای در القای آنزیم‌ها و پروتئین‌های سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن دارد، سولفورفان (R-1-isothiocyanato-4-methylsulfinyl butane) است که به‌وفور در سبزیجات خانواده چلیپائیان و خاصه در جوانه‌های ۳ روزه کلم بروکلی یافت می‌گردد [۹]. خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی سولفورفان در مطالعات in vitro و مدل‌های حیوانی به اثبات رسیده است [۱۰و۱۱] اما تاثیر سولفورفان بر مقاومت انسولینی و شاخص‌های التهابی در انسان روشن نیست؛ از این رو مطالعه کنونی با هدف ارزیابی اثر مکمل یاری با پودر جوانه بروکلی به عنوان منبع غنی سولفورفان، بر مقاومت به انسولین و سیتوکین‌های التهابی در مبتلایان به دیابت نوع ۲ صورت پذیرفت.

روش‌ها

بیماران مورد مطالعه

مطالعه حاضر در قالب یک کارآزمایی بالینی دو سوکور و کنترل دار انجام گرفت. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با حداقل یک سال سابقه بیماری از زمان تشخیص پزشک، که در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال قرار داشتند پس از فراخوان در انجمن دیابت و کلینیک غدد بیمارستان طالقانی و درمانگاه غدد پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم، وارد مطالعه شدند. چنانچه افراد اختلالات حاد یا مزمن قلبی، کبدی، کلیوی یا بیماری‌های عفونی داشتند از مطالعه خارج شدند. بارداری و شیردهی، تزریق انسولین، مصرف داروهای آنتاگونیست ویتامین K و مصرف مکمل‌های آنتی اکسیدانی نیز از دیگر معیارهای خروج افراد از مطالعه در نظر گرفته شد. در نهایت ۸۱ فرد مبتلا به دیابت واجد شرایط پس از تکمیل فرم رضایت نامه، بصورت تصادفی در سه گروه مداخله قرار گرفتند؛ گروه ۱ (۱۰ گرم/روز پودر جوانه بروکلی، n=۲۷)، گروه ۲ (۵ گرم/روز پودر جوانه بروکلی، n=۲۹) و گروه ۳ (۵ گرم/روز دارونما، n=۲۵). طول مدت مداخله ۴ هفته (۲۸ روز) بود.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید. این کارآزمایی به شماره IRCT138901181640N2 در پایگاه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ثبت گردیده است.

روش انجام مداخله

هر یک از افراد مورد مطالعه یک ظرف تیره و دربسته حاوی ۲۸ بسته پودر دریافت کردند. در گروه ۱ هر بسته حاوی ۱۰ گرم پودر جوانه بروکلی ، در گروه ۲ هر بسته

حاوی ۵ گرم پودر جوانه بروکلی و در گروه شاهد هر بسته حاوی ۵ گرم پودر نشاسته ذرت رنگین شده با پودر اسفناج بود. پودر جوانه بروکلی با نام تجاری BroccoPhane از شرکت Cyvex Nutrition از کشور امریکا خریداری شد. مقدار دریافتی سولفورفان در گروه ۱۰ گرم در روز و ۵ گرم در روز بترتیب در حدود ۲۲۵ و ۱۱۲ میکرومول بود. به بیماران توصیه شد که هر روز یک بسته از پودر را بنا بر عادت غذایی خود به همراه ماست، دوغ و یا سالاد، مصرف نمایند و در طول مدت مطالعه برنامه غذایی و شیوه زندگی خود را تا حد امکان تغییر ندهند. به منظور بی اطلاع بودن محقق از نوع درمان بیمار، توزیع مکمل و دارونما توسط فرد دیگری انجام شد. بیماران نیز از نوع درمان خود بی اطلاع بودند. در طول مدت مطالعه ، هر هفته حداقل یک بار با بیمار تماس حاصل شد تا از وضعیت مصرف مکمل و مشکلات احتمالی، اطلاع حاصل شود. وزن و قد افراد در ابتدای مطالعه و پایان هفته چهارم بترتیب با ترازوی سکا با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قد سنج با دقت ۰/۵ سانتی متر بدون کفش و با پوشش حداقل اندازه گیری گردید.

اندازه گیری شاخص‌های بیوشیمیایی

نمونه خون وریدی شرکت کنندگان پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی در ابتدا و پایان هفته چهارم مداخله گرفته شد و پس از جداسازی لخته از سرم، نمونه های سرم در فریزر آزمایشگاه پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری شد [۶،۷]. گلوکز سرم با استفاده از کیت گلوکز اکسیداز (کیت های خریداری شده از شرکت پارس آزمون) و به روش رنگ سنجی آنزیمی اندازه گیری شد. غلظت انسولین سرم نیز با استفاده از کیت آزمایشگاهی خریداری شده از شرکت Mercodia، سوئد، به روش ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه گیری شد. مقاومت انسولینی از مدل HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) محاسبه گردید؛ این شاخص بصورت غلظت پلاسمایی انسولین در حالت ناشتایی (mU/l) در غلظت گلوکز ناشتا سرم (mmol/l) تقسیم بر عدد ۲۲/۵، تعریف می‌گردد [۱۲]. غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا، به روش ELISA با استفاده از کیت آزمایشگاهی خریداری شده از شرکت Diagnostics Biochem Canada، کانادا، اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا نیز به روش ELISA و با استفاده از کیت آزمایشگاهی خریداری شده از Diaclone Besancon فرانسه، اندازه گیری شد. تغییرات ضریب درون آزمون برای متغیرهای اندازه‌گیری شده، کمتر از ۵ درصد بود.

آنالیز آماری داده‌ها

آنالیز آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ استفاده شد. توزیع داد ها از نظر نرمال بودن با استفاده از آزمون آماری کولموگروف - اسمیرنوف مشخص گردید. جهت مقایسه میانگین متغیرها در هفته چهارم نسبت به ابتدای مطالعه در هر گروه از آزمون تی جفتی و جهت مقایسه میانگین متغیرها در پایان هفته چهارم بین گروه ها از آزمون ANCOVA استفاده شد: اندازه متغیر در پایان هفته چهارم بعنوان متغیر وابسته، نوع درمان بعنوان فاکتور ثابت و اندازه اولیه متغیر بعنوان عامل مخدوش گر وارد مدل گردید. سطح معنی داری برای همه آزمون ها $p< ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در پایان، ۷۲ نفر مطالعه را کامل کردند (۷ نفر در گروه های پودر جوانه بروکلی به دلیل عوارض گوارشی و شکایت از نفخ شکم از ادامه مطالعه انصراف دادند، ۲ نفر در گروه شاهد موفق به مراجعه دوم نشدند) و اطلاعات آن‌ها (۲۳ نفر در گروه ۱، ۲۶ نفر در گروه ۲، و ۲۳ نفر در گروه ۳) وارد آنالیز شد. میانگین سنی شرکت کنندگان در گروه مداخله۱، ۵/۹ ± ۵۴ سال، در گروه۲، ۶/۰ ± ۵۰ سال، و در گروه شاهد ۷/۵ ± ۵۲ سال، بود. میانگین توده بدنی افراد در ابتدای مطالعه در گروه ۱، ۲ و گروه دارونما، به ترتیب ۴/۹ ± ۲۷/۹، ۳/۶ ± ۲۸/۹ و ۳/۹ ± ۲۸/۵ کیلوگرم بر متر مربع بود. تفاوت معنی داری بین سه گروه از نظر میانگین سن، نمایه توده بدن، توزیع جنسی (تعداد

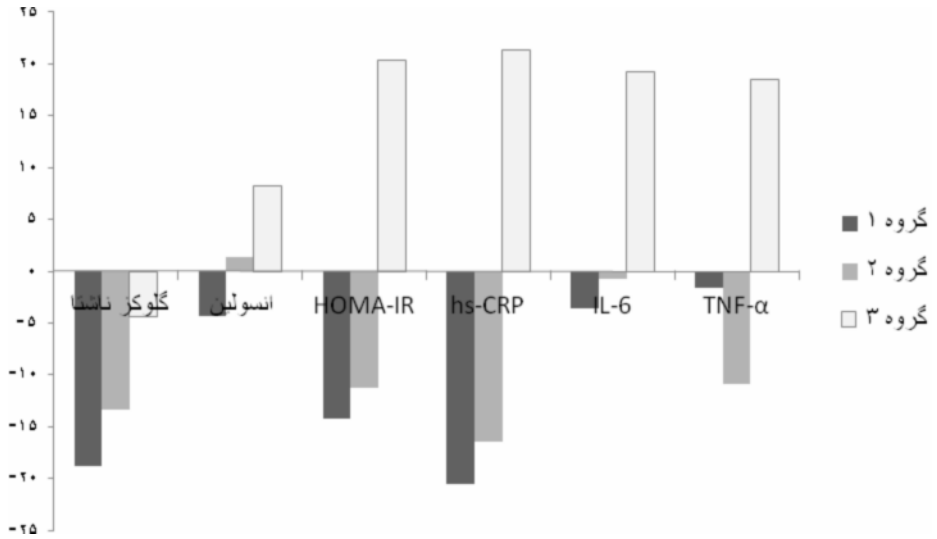
زن و مرد)، مدت ابتلا به دیابت، مصرف داروهای پایین آورنده قند خون و شاخص های بیوشیمیایی در ابتدای مطالعه وجود نداشت. مقایسه بین شاخص‌های بیوشیمیایی اندازه گیری شده در ابتدا و انتهای مطالعه در جدول ۱ نمایش داده شده است. در پایان هفته چهارم، گلوکز ناشتا سرم، غلظت سرمی انسولین، شاخص مقاومت انسولینی و پروتئین واکنشگر C در گروه مصرف کننده ۱۰ گرم در روز پودر جوانه بروکلی کاهش معنی دار داشت. همچنین تاثیر مکمل یاری با پودر جوانه بروکلی در دوز ۱۰ گرم در مقایسه با گروه دارونما در کاهش انسولین سرم، مقاومت انسولینی، پروتئین واکنشگر C و اینترلوکین-۶ معنی دار بود. درصد تغییرات متغیرهای بیوشیمیایی در پایان مدت مداخله نسبت به ابتدا در شکل ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های بیوشیمیایی در سه گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

	پودر جوانه بروکلی ۱۰g/d ۲۳ نفر		پودر جوانه بروکلی ۵g/d ۲۶ نفر		دارونما ۲۳ نفر		p برای اثربخشی
	پایه	هفته چهارم	پایه	هفته چهارم	پایه	هفته چهارم	مکمل*
گلوکز ناشتا سرم (mmol/l)	۱۱/۱۰ ± ۵/۹۱	۸/۶۹± ۴/۰۱ [a]	۷/۹۸± ۲/۹۹	۶/۸۱ ± ۲/۷۶	۸/۱۵ ± ۲/۶۳	۷/۴۲ ± ۳/۱۳	NS
انسولین سرم (mU/l)	۵/۴۲ ± ۳/۹۵	۴/۲۵±۳/۰۵ [a,b]	۷/۴۵± ۴/۴۲	۶/۹۰ ± ۴/۸۸	۶/۵۱ ± ۳/۷۲	۸/۱۰ ± ۶/۷۱	P<۰/۰۵
شاخص مقاومت انسولینی	۲/۵۹ ± ۲/۱۲	۱/۵۶± ۱/۳۲ [a,b]	۱/۹۳± ۰/۳۸	۲/۰۴ ± ۰/۴۱	۲/۲۵ ± ۱/۳۷	۲/۶۹ ± ۳/۱۸	P<۰/۰۱
پروتئین واکنشگر C (ng/ml)	۳/۶۷ ± ۲/۹۷	۲/۷۵± ۲/۳۸ [a,b]	۴/۱۲ ± ۲/۸۶	۳/۰۳± ۲/۲۸ [a]	۳/۴۵ ± ۱/۹۷	۳/۸۴ ± ۲/۰۴	P<۰/۰۱
اینترلوکین-۶ (pg/ml)	۳/۰ ± ۱/۱۷	۲/۸۱ ± ۰/۹۱ [b]	۴/۲۳ ± ۳/۱۰	۳/۵۲ ± ۳/۶۴	۳/۹۲± ۶/۰۲	۶/۱۰ ± ۶/۵۰	P<۰/۰۵
فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا (pg/ml)	۱۳/۹۷ ± ۸/۰۶	۱۲/۷۲ ± ۴/۲۵	۱۵/۱۸ ± ۷/۱۹	۱۱/۰۵± ۳/۳۱	۱۱/۳۲ ± ۲/۰۲	۱۵/۹۹ ±۱۱/۴۹	NS

[a] تفاوت معنی دار نسبت به ابتدای مطالعه (آزمون paired-t-test)

[b] تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل آزمون (ANCOVA اندازه متغیر در هفته چهارم بعنوان متغیر وابسته، گروه درمان بعنوان عامل ثابت، اندازه اولیه متغیر بعنوان covariate در مدل)



HOMA-IR, Homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP, High sensitive C reactive protein; IL-6, Interleukine-6; TNF-α, Tumor necrosis factor-α

شکل ۱- تغییرات شاخص‌های بیوشیمیایی در سه گروه مداخله نسبت به ابتدای مطالعه

بحث

در مطالعه حاضر برای نخستین بار تاثیر پودر جوانه بروکلی بر مقاومت انسولینی و شاخص‌های التهابی در مبتلایان به دیابت مورد ارزیابی قرار گرفت. از جمله یافته‌های این مطالعه تاثیر معنی دار مکمل یاری در دوز ۱۰ گرم در روز با پودر جوانه بروکلی با غلظت بالای سولفورفان، در کاهش سطوح سرمی انسولین و مقاومت انسولینی در مبتلایان به دیابت بود. از آنجا که هیپر انسولینمی و مقاومت انسولینی نقش کلیدی در افزایش خطر عوارض قلبی عروقی در مبتلایان به دیابت دارد، بهبود مقاومت به انسولین از اهداف مهم درمانی در این بیماران است که علاوه بر تعدیل هموستاز گلوکز در کاهش عوارض تاخیری دیابت اهمیت بسزایی دارد [۱۳،۵]. تاثیر سولفورفان بر مقاومت انسولینی تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است و سازوکار دقیق این تاثیر نیز ناشناخته است اما با توجه به توان بالای سولفورفان در فعالسازی مسیرهای پیامرسانی درون سلولی القای کننده سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و با توجه به تاثیر آنتی اکسیدان‌ها در کاهش مقاومت انسولینی، می‌توان تاثیر پودر جوانه بروکلی در بهبود مقاومت انسولینی منتسب به خواص آنتی اکسیدانی سولفورفان دانست [۱۴]. سولفورفان بواسطه فعال کردن فاکتور رونویسی NF-E2-related factor-2 (Nrf-2) نقش مهمی در افزایش بیان آنزیم‌ها و پروتئین‌های فاز ۲، از جمله سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، NADPH کوئینون ردوکتاز، گلوتاتیون، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و گلوتاتیون-S- ترانسفراز، و در نتیجه تعدیل وضعیت اکسیدانی آنتی اکسیدانی بدن دارد [۱۶،۱۵]. مطالعات متعددی تقویت سد دفاعی آنتی اکسیدانی و مهار استرس اکسیداتیو را در بهبود مقاومت انسولینی و پیشگیری از گسترش عوارض دیابت موثر دانسته‌اند [۱۸،۱۷].

از دیگر یافته‌های مهم این مطالعه، تاثیر پودر جوانه بروکلی در دوز ۱۰ گرم در روز، در کاهش پروتئین واکنشگر C و اینترلوکین-۶ به‌عنوان مهمترین شاخص‌های التهابی، در مبتلایان به دیابت نوع ۲ بود. افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی و فعال شدن آبشار التهابی عامل مهمی در گسترش مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌گردد و از این رو تعدیل التهاب رویکردی جدید در کنترل دیابت بشمار می‌رود [۴]. در مطالعه حاضر میانگین پروتئین واکنشگر C در گروه‌های ۱، ۲ و گروه کنترل به ترتیب ۲/۶۴ ± ۳/۳۳، ۲/۹۴ ± ۴/۳۷، و ۱/۹۹ ± ۳/۵۴ بود؛ بر این اساس هر سه گروه در طبقه افراد دیابتی با غلظت بالای التهاب (hs-CRP>3 mg/dl) [۱۹] و خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی قرار داشتند. چهار هفته مکمل یاری با پودر جوانه بروکلی موجب گردید درجه التهاب در هر دو گروه دریافت کننده کاهش یابد.

بحث و بررسی تاثیر سولفورفان در تعدیل مسیرهای التهابی به مطالعات in vitro و مدل‌های حیوانی محدود می‌شود. نتایج این مطالعات نشان داده‌اند سولفورفان بواسطه فعالسازی مسیر پیامرسانی Nrf-2 و القای آنزیم NADPH کوئینون ردوکتاز ۱، موجب توقف تولید سیتوکین‌های پیش التهابی از جمله اینترلوکین-۸ و اینترلوکین-۱بتا می‌گردد. سولفورفان همچنین بواسطه مهار فعالیت فاکتور رونویسی Nuclear factor-κB (NF-κB) ، تاثیر مستقیم در کاهش واسطه‌های التهابی از جمله فاکتور نکروزه کننده تومور، اینترلوکین -۶، پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکساید داشته است [۱۰، ۱۱، ۲۱،۲۰].

از جمله محدودیت های این تحقیق کوتاه بودن طول دوره مداخله بود. تعیین دوز مناسب و تعیین اثر بخشی دقیق نیازمند افزایش طول مدت تجویز، افزایش تعداد دفعات خونگیری در مدت مداخله، استفاده از تعداد دوزهای بیشتر و اندازه گیری شاخص بیوشیمیایی دیگر نیز هست.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد جوانه بروکلی بعنوان منبع غنی سولفورفان می تواند در بهبود مقاومت انسولینی و شاخص‌های التهابی در مبتلایان به دیابت سودمند باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب قدردانی و تشکر خود را از رئیس محترم انجمن دیابت ایران، جناب آقای دکتر اسداله رجب، شرکت کنندگان در طرح، و پرسنل محترم درمانگاه و آزمایشگاه پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم اعلام

می‌دارند. مقاله حاضر از نتایج طرح پژوهشی کد ۳۳۳ و با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نگارش گردیده است.

مأخذ

1. Mosaad A. Abou-Seif, Abd-Allah Youssef. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta* 2004; 346: 161–170.
2. Santaguida PL, Balion C, Hunt D. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess* 2008; 12(8): 1–11.
3. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(5):993-9.
4. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl):1527-34.
5. Laakso M. Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of Type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2001; 121: 8-12.
6. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ, Stocker R. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(42):17787-92.
7. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3171-82.
8. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52(1):1-8.
9. Fahey J, Talalay P. Antioxidant function of sulforaphane: a potent inducer of phase 2 detoxyfication enzymes. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 973-9.
10. Ritz SA, Wan J, Diaz-Sanchez D. Sulforaphane-stimulated phase II enzyme induction inhibits cytokine production by airway epithelial cells stimulated with diesel extract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292(1):L33-9.
11. Heiss E, Herhaus C, Klimo K, Bartsch H, Gerhäuser C. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J Biol Chem* 2001; 276(34):32008-15.
12. Hanley AJ, Stern MP, Williams K, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. *Diab care* 2002; 25: 1177-84.
13. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010; 11(9):633-47.
14. Xue M, Qian Q, Adaikalakoteswari A, Rabbani N, Babaei-Jadidi R, Thornalley PJ. Activation of NF-E2-related factor-2 reverses biochemical dysfunction of endothelial cells induced by hyperglycemia linked to vascular disease. *Diabetes* 2008; 57(10): 2809 – 17.
15. Riedl MA, Saxon A, Diaz-Sanchez D. Oral sulforaphane increases Phase II antioxidant enzymes in the human upper airway. *Clin Immunol* 2009; 130(3):244-51.
16. Wu L, Noyan MH, Facci M. Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system. *Proc Natl Acad Sci* 2004;. 101(18):7094-9.
17. Evans JL. Antioxidants: Do they have a role in the treatment of insulin resistance? *Indian J Med Res* 2007; 125: 355-72.
18. Laakso M. Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of Type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2001; 121: 8-12.
19. Nyström T. C-reactive protein: a marker or a player? *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(2):79-81.
20. Cheung KL, Khor TO, Kong AN. Synergistic effect of combination of phenethyl isothiocyanate and sulforaphane or curcumin and sulforaphane in the inhibition of inflammation. *Pharm Res* 2009; 26(1):224-31.
21. Prawan A, Saw CL, Khor TO, Keum YS, Yu S, Hu L, et al. Anti-NF-kappaB and anti-inflammatory activities of synthetic isothiocyanates: effect of chemical structures and cellular signaling. *Chem Biol Interact* 2009; 179(2-3):202-11.