Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

REVIEW ARTICLE

# *Probiotics and Metabolic Outcomes of Gestational Diabetes: A Review Article*

Majid Hajifaraji[1],
Neda Dolatkhah[2]

[1] Associate Professor, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received June 20, 2017; Accepted November 22, 2017)

## *Abstract*

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common metabolic complication of pregnancy. Compared with individuals without diabetes, women with GDM, in absence of intervention, are at higher risk of adverse maternal and fetal outcomes. The recent and unexpected increase in the prevalence of GDM and the average results of dietary interventions could partly be due to inattention or failure in modifying the new composition and inappropriate intestinal micro flora which occurs often in the second half of pregnancy particularly when accompanied by obesity. In the spectrum of lifestyle-related factors, probiotics are proposed as part of a balanced diet, affordable, practical and potentially effective approach to this health problem. The purpose of this narrative review paper was to review previous studies according to the importance of probiotics and their role in prevention and treatment of GDM. Electronic search was done in databases, including Scopus, Science direct, PubMed, Cochrane central, Google Scholar, ISC, Magiran, IranMedex, SID, and MedLib. Evidence suggest that manipulation of microbiota in gut during pregnancy by selected probiotics in women at risk of or affected by GDM, can probably be of great benefit in improving the metabolic profile of mother and pregnancy results.

***Keywords:*** gestational diabetes mellitus, metabolic, probiotic, microbiota

**J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (162):155- 174 (Persian).**

* **Corresponding Author: Neda Dolatkhah -** Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Email: neda_dolatkhah@yahoo.com)

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۲ تیر سال ۱۳۹۷ (۱۷۴-۱۵۵)

# پروبیوتیک ها و پیامدهای متابولیک در دیابت بارداری: مقاله مروری

مجید حاجی فرجی[۱]
ندا دولت خواه[۲]

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

## چکیده

دیابت بارداری شایع‌ترین عارضه متابولیک بارداری است. زنـان مبتلابـه دیابـت حـاملگی در صـورت عدم‌مداخلـه در مقایسه با افراد بدون سابقه دیابت، درخطر بالاتری برای عوارض جانبی مادری و جنینی می‌باشند. افزایش اخیر و غیرمنتظره شیوع دیابت بارداری و نتایج متوسط حاصل از مداخلات رژیم غذایی تا حدودی می‌تواند به علّت عدم توجه و یا شکسـت اصلاح ترکیب جدید و نامناسب میکروبیایی روده باشد که اغلب در نیمه دوم بارداری به خصـوص همـراه بـا اضـافه‌وزن و چاقی دیده می‌شود. دررسیدن به این هدف در میان طیف عوامل مرتبط با شیوه زنـدگی، پروبیوتیک‌هـا بـه‌عنوان جزئـی از یک رژیم غذایی متعادل، مقرون‌به‌صرفه، عملی و رویکرد بالقوه مؤثر به این مشکل بهداشتی مطرح‌اند. هدف از ایـن مقالـه مروری روایتی، مروری اسـت بـر مطالعـات انجام‌شـده در خصـوص اهمیـت پروبیوتیـک هـای مختلـف و نقـش آن‌هـا در پیش‌گیری و درمان دیابت بارداری بوده است. مقالات از طریق مراجعه به پایگاه‌های اطلاعـاتی Scopus،Science direct، Pubmed، Chochrane central و google scholar و هـم چنـین پایگـاه اطلاعـاتی (Islamic World Science Citation Center) ISC، Magiran ، IranMedex ، SID و MedLib مورد جستجو قرار گرفتند. داده‌های موجود، پیشـنهاد می‌کننـد که دست‌کاری میکروبیوتای روده مادر در زنان در خطر یا مبتلا به دیابت بارداری احتمالاً می‌تواند فواید مهمـی در ارتقـاء پروفیل متابولیکی مادر و نتایج بارداری داشته باشد.

**واژه های کلیدی:** دیابت بارداری، متابولیک، پروبیوتیک، میکروبیوتا

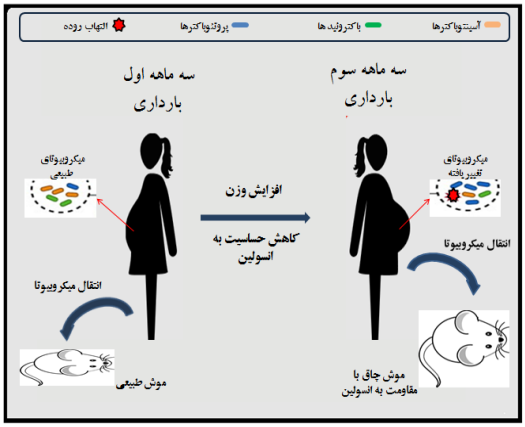
## مقدمه

دیابت بـارداری Gestational Diabetes Mellitus (GDM) اصلی‌ترین اختلال متابولیک است کـه در طـی بارداری روی می‌دهد(۱). درمان‌های موجود با تمرکز بر نرمال‌سازی سطوح خونی گلـوکز، موفقیـت متغیـری در کـاهش عـوارض کوتاه‌مـدت دیابـت بـارداری داشـته و احتمالاً تأثیری بر عوارض طولانی‌مدت دیابت بـارداری نداشته‌اند(۲). لذا به علت نتایج محدود حاصـل از کنتـرل عوامل خطـر سـنتی، رژیـم غـذایی و فعالیـت فیزیکـی و پذیرش ضـعیف مـداخلات شـیوه زنـدگی، نیـاز مبـرم و ضروری برای راه‌حل‌هـای جدیـد احسـاس می‌شـود. در سال‌های اخیـر مشخص‌شـده کـه تـوازن بهینـه در تعـداد میکروب‌های دستگاه گوارش بستگی به تغذیه و سلامتی دارد. میکروارگانیسـم‌های اصـلی مـؤثر بـر حفـظ ایـن توازن، لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکترها هستند(۳). عـواملی کـه بـر میکروارگانیسـم‌های روده‌ای تـأثیر می‌گذارنـد (مانند استرس و رژیم غذایی) با بر هـم زدن توازن بهینـه

**مولف مسئول: ندا دولت خواه**– تبریز: خیابان آزادی، خیابان گلگشت، بیمارستان امام رضا (ع) E-mail: neda_dolatkhah@yahoo.com
۱. دانشیار، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۳/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۳/۳۱ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۹/۱

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

میکروبی بر سلامتی انسان اثر سوء خواهند داشت. مصرف مواد غذایی حاوی میکروارگانیسم‌های مفید که از آن‌ها تحت عنوان پروبیوتیک یاد می‌شود، کمک شایانی به بقاء و نگهداری میکروب‌های بومی روده و توازن میکروبی آن کرده و درنتیجه منافع بسیار زیادی را برای سلامتی انسان به همراه دارند(۴). امروزه دانش افراد و نگرش ایشان نسبت به سلامت خود ارتقاء یافته و اکثر افراد به دنبال روش‌هایی برای بهبود سلامت و جلوگیری از ابتلا به بیماری‌ها هستند(۵). در سال‌های اخیر باکتری‌های پروبیوتیک به‌عنوان افزودنی‌های رژیم غذایی با تعداد زیادی از غذاها آمیخته‌شده‌اند(۶). آن‌چه در این میان حائز اهمیت است، توجه به تأثیر بارداری بر ترکیب جمعیت میکروبی روده می‌باشد(۷). به‌طورکلی در پایان بارداری، تعداد پروتئوباکترها و آسینتوباکترها افزایش یافته و غنای باکتریال کاهش می‌یابد(۷). این تغییرات در زنان باردار چاق، مبتلابه اضافه‌وزن یا وزن‌گیری بیش‌ازحد بارداری، بارزتر می‌گردد(۱۰-۷) (تصویر شماره ۱). این تغییرات، قابلیت تعدیل سیستم ایمنی را برای تسهیل سازگاری متابولیک و ایمونولوژیکال دارا می‌باشد(۱۱،۷) و بر همین اساس مطالعات تجربی چندی انجام‌گرفته است.




**تصویر شماره ۱:** روند تغییر میکروبیوتای روده در طول بارداری

از جمله در مطالعه انجام‌شده در سال ۲۰۱۱ ، اثر ماست پروبیوتیک حاوی بیفیدوباکتریوم بروه با دوز $۱/۴ * ۱۰^{۶}$ cfu/g بر وزن‌گیری و پروفیل لیپیدی موش‌های باردار موردبررسی قرار گرفت. گروه‌های پروبیوتیک وزن‌گیری بالاتری از گروه کنترل نشان دادند. بعد از زایمان، وزن کاهش پیدا کرد ولی موش‌ها به وزن اولیه قبل از بارداری نرسیدند(۱۲). اگرچه بر اساس متون علمی سطوح کلسترول توتال و LDL و تری‌گلیسرید به‌طور پیش‌رونده در طی بارداری افزایش می‌یابد(۱۳)، تغذیه با پروبیوتیک روند متفاوتی را نشان داد. غلظت کلسترول کل، کلسترول LDL و تری‌گلیسرید در موش‌ها در هنگام حاملگی افزایش پیدا کرد و این افزایش تا رسیدن به غلظت ماکزیمم ادامه پیدا کرد و سپس تا زمان زایمان رو به کاهش گذاشت. سرعت کاهش در موش‌های گروه پروبیوتیک بارزتر بود. اثر مفید مصرف پروبیوتیک‌ها هم چنین در غلظت VLDL نمود داشت که کاهشی به سمت غلظتی پایین‌تر از سطح قبل از بارداری بعد از هفته اول بارداری مشاهده شد(۱۲). درمطالعه دیگری درسال ۲۰۰۶ در قالب کار آزمایی بالینی، ۱۷ خوک پریمی‌پاروس را در روز ۹۰ بارداری تا روز ۲۸ شیرخوارگی با باکتری Enterococcus fecium 7134 با دوز $۵ * ۱۰^{۸}$ cfu بر کیلوگرم مورد مکمل یاری قراردادند و تأثیر آن را بر دریافت غذایی و وزن خوک‌ها در مقایسه با ۱۶ خوک بدون دریافت پروبیوتیک بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت غذایی گروه مکمل در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود (۴/۱۶ در مقابل ۳/۷۱ کیلوگرم در روز). علاوه بر این بر اساس نتایج مطالعه وزن خوک‌های دریافت‌کننده پروبیوتیک در پایان مطالعه ۱۱ کیلوگرم بیش‌تر از خوک‌های متعلق به گروه کنترل بود(۱۴). اثر پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنوسوس GR-1 بر ترشح سیتوکین‌ها در موش باردار در مطالعه دیگری مورد بررسی قرار گرفته است.تجویز پروبیوتیک تولید سیتوکاینهای IL-1β، IL-6، IL-12p40، TNF-α، CCL4 و CCL5 در پلاسمای مادر، IL-6، IL-12p70، TNF-α، IL-17 و IL-13 در

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

میـومتر، IL-6، IL-12p70 و IL-17 در جفـت و IL-6، TNF-α، CCL3 و CCL4 در مـایع آمنیوتیـک کـاهش پیدا کرد. لذا پروبیوتیک GR-1 احتمالاً در پیشگیری از زایمان زودرس مرتبط با عفونت از طریق کنترل التهـاب سیستمیک و رحمی فواید درمانی داشته باشد(۱۵). محیط میکروبیـایی روده در برنامـه‌ریزی و کنتـرل بسـیاری از اعمال فیزیولوژیک شامل تکامل اپی‌تلیوم، گردش خون و مکانیسـم‌های ذاتـی و سـازگارانه روده نقـش دارد، هرچند به‌صورت کامل شناخته‌نشده است(۱۷،۱۶). فرضیه جدیدی نشان می‌دهـد کـه محیط میکروبیـایی روده در تنظیم هموستاز انرژی شرکت می‌نماید. لـذا در صـورت وجـود محـیط آسـیب‌پذیر، جمعیـت میکروبـی روده می‌تواند اختلال در هموستاز انرژی را دامن زده و منجـر بـه اخـتلالات متابولیـک گـردد(۱۸). مطالعـات متعـددی پیشنهاد می‌کنند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند بروز دیابـت حاملگی را کاهش دهند. هیچ عارضه جـانبی در مـادران و بچه‌های کسانی که در طی بارداری پروبیوتیک مصرف کرده‌اند، دیده نشده است. تفاوت قابل‌توجهی در میـزان رشد قبل و بعد از تولد در گروه‌هـای موردمطالعـه دیـده نشده است. این نشان می‌دهد کـه پروبیوتیک‌هـا ابـزاری ایمن و مقرون‌به‌صـرفه در پیشـگیری از دیابـت بـارداری می‌باشند. با توجه بـه انجـام چنـدین مطالعـه کارآزمـایی بالینی مختلف جهت بررسی تأثیر مکمل پروبیوتیـک بـر جنبه‌های مختلف متابولیک در زنان مبـتلا یـا در معـرض ابتلا به دیابت بارداری، لزوم انجام یک مطالعـه مـروری برای جمع بندی نهایی و نتیجه‌گیری کلی کاملاً احساس می‌گـردد. هـدف از ایـن مقالـه، مـروری بـر مطالعـات انجام‌گرفتـه اخیـر در مـورد تـأثیر پروبیوتیـک‌هـا بـر پیامدهای متابولیک در دیابت بارداری است.

## مواد و روش‌ها

در مطالعه اخیر برای شناسایی مطالعات انجام‌شده از طریق مراجعه به پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، Science direct، ISI web of science، Pubmed، Chochrane central، EMBASE و google scholar نسـبت بـه جمـع‌آوری مطالعـات مـرتبط از ژانویـه ۲۰۰۰ تـا مـاه آوریل ۲۰۱۷ اقدام شد. برای بررسی مقـالات فارسـی از پایگاه‌های اطلاعاتی پایگاه استنادی علـوم جهـان اسـلام (ISC یـا Islamic World Science Citation)، Magiran، بانـک اطلاعـاتی مقـالات علـوم پزشـکی ایـران (IranMedex)، مرکز اطلاعات علمی جهـاد دانشـگاهی (SID) و موتور جستجوی مقـالات پزشـکی (MedLib) استفاده شد. بـرای جسـتجو کلمـات کلیـدی مربـوط بـه پروبیوتیک شـامل Probiotic، Probiotics، lactobacillus، lactobacilli، bifidobacterium، bifidobacteria، Streptococcus، synbiotic و functional food کـه بینشان از لغت "یا" (OR) استفاده شد و معادل فارسی آن‌ها و نیز کلمات کلیدی مربـوط بـه دیابـت بـارداری شـامل diabetes pregnancy، GDM، Gestational diabetes، glucose intolerance، metabolic، weight، glucose metabolism، inflammation و oxidative stress کـه بینشان از لغت "یا" (OR) استفاده شـد و معـادل فارسـی آن‌ها به کار رفت. برای اتصال دو ترکیب فوق‌الـذکر از کلمه "و" (AND) برای جستجوی نهایی استفاده شد.

*معیارهای ورود به شرح ذیل بودند*

مقالاتی که به بررسی تأثیر مکمل یـا محصـول غـذایی پروبیوتیک یا سین بیوتیک برعوارض متابولیـک (وزن‌گیـری، متابولیسم گلوکز، التهاب و استرس اکسـیداتیو) در ارتبـاط با پیشگیری یا مدیریت دیابت بارداری پرداخته بودند.

مقالاتی که به متن کامل آن‌ها به انگلیسی یا فارسی دسترسی وجود داشت

مطالعات کارآزمایی بالینی

مطالعاتی که روی نمونه‌های انسانی انجام‌شده بودند.

معیارهای خروج شامل این موارد بودند:

مقالاتی که تنها چکیده آن‌ها در دسترس باشد.

مقالات مروری، مقطعی و کوهورت

مطالعاتی که به زبان‌هایی بـه‌جز انگلیسـی و فارسـی نوشته‌شده باشند.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

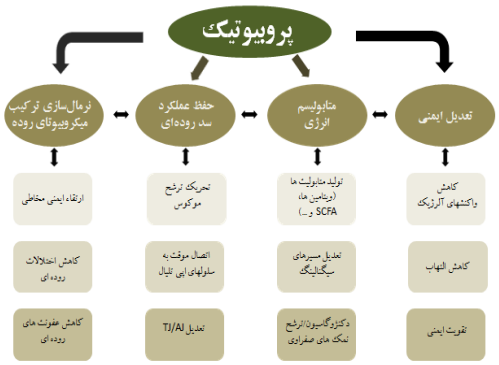
برای ارزیابی نهایی کیفیت مقالات متن کامل آن‌ها خوانده شد و مطالعاتی که از کیفیت مناسب برخوردار بودند مورد استفاده قرار گرفتند. جستجو استخراج داده‌ها و نیز ارزیابی کیفی توسط ۲ نفر به‌صورت مستقل انجام شد.

به‌منظور ارزیابی کیفیت هرکدام از مقالات از مقیاس PEDRo استفاده شد(۱۹). این مقیاس ۱۱ آیتم دارد که پاسخ هر آیتم با علامت مثبت (اجرای صحیح آن) و منفی (اجرای نادرست یا عدم توجه به آن) مشخص می‌شود. نمره کل حاصل جمع نمرات بوده که حداقل ۰ و حداکثر ۱۰ می‌باشد (جدول شماره ۱)(۱۹).

درنهایت تعداد ۶۸۳ مقاله یافت شد که تعداد ۶۵۴ مقاله از آن‌ها به علت این‌که مرتبط باهدف مقاله حاضر نبودند، کنار گذاشته شدند. سپس چکیده ۲۹ مقاله مرتبط، تهیه و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. درنهایت تنها ۱۰ مقاله که در راستای اهداف و معیارهای ورود مطالعه حاضر بودند موردبررسی قرار گرفتند.

## بحث

اگرچه پروبیوتیک‌ها ابتدا در رابطه با سلامت معدی-روده‌ای موردبررسی قرار گرفتند، شواهد رو به رشدی از اثرات میکروبیوتای روده در خارج از دستگاه گوارش نیز وجود دارد. مطالعات طب در دهه گذشته، جمعیت میکروبی روده را با اختلالات متابولیک، به خصوص دیابت و چاقی مرتبط دانسته‌اند (تصویر شماره۲). محیط میکروبیایی روده در برنامه‌ریزی و کنترل بسیاری از اعمال فیزیولوژیک شامل تکامل اپی‌تلیوم، گردش خون و مکانیسم‌های ذاتی و سازگارانه روده نقش دارد، هرچند به‌صورت کامل شناخته‌نشده است(۱۶،۱۷). فرضیه جدیدی نشان می‌دهد که محیط میکروبیایی روده در تنظیم هموستاز انرژی شرکت می‌نماید. لذا در صورت وجود محیط آسیب‌پذیر، جمعیت میکروبی روده می‌تواند اختلال در هموستاز انرژی را دامن زده و منجر به اختلالات متابولیک گردد(۱۸). پروبیوتیک‌ها فعالیت ضدمیکروبی دارند و باعث تحریک و تعدیل فعالیت سیستم ایمنی افراد می‌شوند و از این طریق در درمان آلرژی‌ها و عفونت‌های دستگاه ادراری مؤثرند. پروبیوتیک‌ها درزمینه افزایش میزان دسترسی و جذب ریزمغذی‌ها و کاهش کلسترول و فشارخون نیز اثرات سودمندی دارند(۲۰،۲۱). این اثرات در ارتباط با دیابت بارداری در ادامه بحث خواهد شد.




**تصویر شماره ۲:** اثرات سلامت بخش پروبیوتیک ها ( SCFA: short chain fatty acid، TG: tight junction، AJ: adhesion junction)

**جدول شماره ۱:** ارزیابی کیفی مقالات استخراج‌شده برای انجام مطالعه مروری بر اساس مقیاس PEDRo

| | ویکتز و همکاران (۳۱) | لاتین و همکاران (۳۰) | لوتو همکاران (۲۹) | دولت‌خواه و همکاران (۲۸) | لیندسی و همکاران (۲۷) | احمدی و همکاران (۲۶) | جعفر نژاد و همکاران (۲۵) | کرم علی و همکاران (۲۴) | بادمنوش و همکاران (۲۳) | حاجی فرجی و همکاران (۲۲) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eligibility criteria were specified | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Random allocation of subjects | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Allocation was concealed | + | + | + | + | + | _ | + | + | + | _ |
| Group similar at baseline | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| There was blinding of all subjects | + | + | + | + | + | + | + | + | + | _ |
| Blinding of therapists | + | _ | + | + | + | + | _ | _ | _ | _ |
| Blinding of assessors | + | _ | _ | + | + | + | _ | + | + | + |
| >1 key outcome was obtained for more than 85درصد of subjects initially allocated groups | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| All subjects received the treatment or control condition as allocated or, where there was not the case, data for at least one key outcome was analyzed by "intention to treat" | + | + | + | _ | + | + | + | + | + | + |
| Results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Total | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 8 | 9 | 9 | 7 |

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

*تأثیر پروبیوتیک بر وزن گیری*

در کار آزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور برای تعیین تأثیر کپسول پروبیوتیک حاوی مکمل پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس LA-5، بیفیدوباکتریوم BB-12، استرپتوکوک ترموفیلوس DTY-31 و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس LBY-12 با میزان CFU $۴\times۱۰^{۹}$ < در مقایسه با دارونما به مدت ۸ هفته روی زنان باردار با تشخیص اخیر دیابت بارداری، نشان داده‌شده است که دریافت روزانه مکمل پروبیوتیک در مقایسه با دارونما باعث کاهش معنی‌دار وزن گیری زنان باردار از هفته ۶ تا ۸ مداخله می‌شود (p<۰/۰۵)(۲۸). این تأثیر در مورد مکمل پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به مدت ۶ هفته و کپسول پروبیوتیک حاوی باکتوباسیلوس سالیواریوس UCC118 به مدت ۴ تا ۶ هفته در مقایسه با دارونما مشاهده نشد که به نظر می‌رسد به علت دوره کوتاه مداخله و تفاوت در سوش پروبیوتیک مورداستفاده باشد. بهبود وزن‌گیری در زنان باردار مبتلابه دیابت بارداری، به‌عنوان یکی از فاکتورهای شایع مؤثر بر نتایج بارداری، یک تغییر مثبت حاصل از دریافت مکمل پروبیوتیک در این بیماران می‌باشد. با توجه به عدم امکان محدودیت کالری سفت‌وسخت در زنان باردار چاق و اضافه‌وزنی مبتلابه دیابت بارداری، پروبیوتیک‌ها می‌توانند به‌عنوان ابزاری ایمن برای کنترل وزن‌گیری در این بیماران مطرح گردند. اثرات پروبیوتیک‌ها از طریق نقش آن‌ها در نرمال‌سازی ترکیب میکروبیوتای روده، تعدیل ایمنی و حفظ عملکرد سد روده‌ای اعمال می‌گردند(۳۳،۳۲). نقش میکروب‌های روده در تنظیم وزن بدن میزبان و هموستاز انرژی به‌صورت اولیه در مطالعات حیوانی آشکار گشت. بدون تردید نتایج مطالعات منتشره از سوی Backhed و همکارانش در سال ۲۰۰۴ و ۲۰۰۷ اهمیت زیادی در کشف رابطه احتمالی میان میکروب‌های دستگاه گوارش و اضافه‌وزن و چاقی داشته است(۳۵،۳۴). این محققان نشان دادند که موش‌های معمولی در مقایسه با موش‌های استریل (بدون میکروب‌های گوارشی) با وجود دریافت کم‌تر غذا دارای ۴۰ درصد میزان چربی بیش‌تر در بدن خود هستند. مواجهه میکروبی در موش‌های استریل و تبدیل آن‌ها به موش‌های معمولی تنها در طی دو هفته و بدون دریافت اضافه‌تر غذا، به افزایش ۶۰ درصدی در توده چربی بدن منجر شد. این محققان نشان دادند که هم‌جهت با افزایش چربی بدن، مقاومت انسولینی، هیپرتروفی سلول‌های چربی و افزایش لپتین و گلوکز خون نیز در موش‌های معمولی (Conventionalized) اتفاق می‌افتد. جالب این جا بود که موش‌های استریل حتی در صورت مصرف رژیم‌های غذایی غربی نیز به اضافه‌وزن و چاقی دچار نمی‌شدند. این پژوهشگران دو سازوکار اصلی برای توجیه این مشاهدات را "استحصال انرژی غذایی" و "تغییرات متابولیک وابسته به لیپوپروتئین لیپاز LPL" برشمردند.

انسان‌ها فاقد آنزیم‌های ضروری برای هضم بسیاری از انواع پلی‌ساکاریدهای گیاهی مثل سلولز، گزیلان‌ها، نشاسته مقاوم و اینولین می‌باشند(۳۶). کربوهیدرات‌های غیرقابل‌هضم، می‌توانند توسط میکروب‌های روده برای تولید انرژی و ایجاد اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFA: Short Chain Fatty Acid) تخمیر شوند. این اسیدهای چرب کوتاه زنجیر می‌توانند به دو گیرنده متصل شده به پروتئین G (G Protein-coupled Receptor-41 و G Protein-coupled Receptor-43) در سلول‌های اپی‌تلیال روده متصل شده و آن‌ها را فعال نمایند. فعال شدن این گیرنده‌ها ترشح پپتید YY (Peptide YY) را القاء می‌نماید که آن نیز تحرک روده را سرکوب نموده و حرکت مواد در داخل روده را به تأخیر می‌اندازد. از طریق این مکانیسم، میکروبیوتای روده در افزایش برداشت مواد مغذی و شرکت در ایجاد اختلالات متابولیک ایفای نقش می‌نمایند. هم‌چنین نشان داده‌شده است که میکروبیوتای روده تولید FIAF (Fasting-induced Adipose Factor) از سلول‌های

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

روده را کـاهش داده و ایـن، فعالیـت لیپـوپروتئین لیپـاز (LPL) را مهار کرده و ذخیره تری‌گلیسیریدهای با منشأ کبدی را افزایش می‌دهد(۳۵).

*تأثیر پروبیوتیک بر متابولیسم گلوکز*

Laitinen و همکـــارانش ۲۵۶ زن بـــاردار را در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، به‌طور تصـادفی بـه سه گروه تقسیم شدند: مشـاوره رژیـم غـذایی همـراه بـا کپسـول پروبیوتیـک (diet/Probiotics)، مشـاوره رژیـم غـذایی همـراه بـا دارونمـا (diet/placebo) و کنترل‌هـا (control/placebo). کپســـول پروبیوتیـــک حـــاوی لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG و بیفیـدوباکتریوم لاکتـیس Bb12 بـا دوز $10^{10}$ cfu از هرکـدام بـود(۳۷). بـر اسـاس نتـایج، غلظـت گلـوکز در گـروه (diet/Probiotics) در طول دوره پی‌گیری در مقایسه با سایر گروه‌ها پایین‌ترین بود. تفاوت گروه (diet/Probiotics) بـا (diet/placebo) در سه‌ماهه سوم بارداری (p=۰/۰۲۶) قابل‌توجـه و معنـی‌دار بـود. اگرچـه در ایـن زنـان بـاردار سـالم متوسـط غلظـت پلاسمایی گلوکز در تمـام گروه‌هـای مطالعـه در محـدوده طبیعـی بـود، خطـر افـزایش غلظـت گلـوکز در گـروه (diet/Probiotics) در طول دوره مطالعه کاهش پیدا کرد.

شیوع نتایج پاتولوژیک آزمـون تحمـل گلـوکز در گـــروه (diet/Probiotics) (۳۷درصـــد نمونـــه‌ها) در مقایســـه بـــا گروه‌هـــای (diet/placebo)(۵۸درصـــد) و (control/placebo) (۵۷ درصـــد) پـــایین‌ترین بـــود. بـــا این‌حال خطر نسبی RR ازنظر آماری به‌طور قابل‌توجهی در گـــروه (diet/Probiotics) (۱/۳۸ تـــا ۰/۱۴: فاصـــله اطمینان ۹۵ درصد) OR ۰/۴۴) و در گـروه (diet/placebo) (۲/۶۱ تا ۰/۴۱: فاصله اطمینان ۹۵ درصد) OR ۱/۰۳) در مقایسـه بـا گـروه (control/placebo) پـایین‌تر نبـود. در بررسـی دیگـری بـرای ارزیـابی اختصاصـی ایمـن بـودن مداخله قبلی انجام‌شده توسط همـین گـروه از محققـین، کوهورت مادر- نوزاد (n =۲۵۶) با ارزیابی دقیـق نتـایج بارداری و سلامت و رشد کودکان پی گیری شد(۲۹). بر اسـاس نتـایج مطالعـه، خطـر ابـتلا بـه دیابـت بـارداری به‌صـورت معنـی‌داری در گـروه (diet/Probiotics) در مقایسه بـا گـروه کنتـرل کـاهش پیـدا کـرد (p=۰/۰۰۲ ، ۰/۶۲-۰/۱۱: فاصـله اطمینـان ۹۵ درصـد، OR=۰/۲۷)، درحالی‌که در گروه (diet/placebo) این خطر بـا گـروه کنتـرل تفـاوت معنـی‌داری نداشـت (p=۰/۸۲۳ ، ۲/۱۲-۰/۵۵: فاصله اطمینان ۹۵ درصد) OR =۱/۰۸)(۲۹).

در یک مطالعه کار آزمایی بـالینی دو سـو کـور در نیوزلند ، زنان باردار با سابقه بیماری اتوپیک در خود یـا شـریک جنسی‌شـان، در هفتـه ۱۴ تـا ۱۶ بـارداری بـرای دریافت کپسول پروبیوتیک لاکتوباسـیلوس رامنوسـوس HN001(HN001) حـاوی CFU(colony-forming units) $6\times10^{9}$ و یا دارونما از زمان شروع مطالعه تا ۶ ماه بعـد از تولـد نـوزاد به‌صـورت تصـادفی تخصـیص داده شـدند. بررسی شوندگان در هفته ۲۴ تا ۳۰ ازنظر ابتلا به دیابـت حـاملگی بـا اسـتفاده از معیارهـای گروه‌هـای مطالعـاتی انجمـن بین‌المللـی دیابـت و بـارداری (IADPSG) مـورد بررسی و ارزیـابی قـرار گرفتنـد. بـر اسـاس نتـایج، مکمـل پروبیوتیک با ۳ برابر کاهش در شیوع دیابت بارداری در مقایسه با دارونما همراه بود (۰/۸۱-۰/۱۲ CI ۹۵ درصد، RR=۰/۳۱). مکمل پروبیوتیک در زنـان باسـابقه دیابـت بارداری در حاملگی قبلی از وقوع مجدد آن جلـوگیری نمـود (۰/۶۶-۰/۰۰ CI ۹۵ درصـد ، RR=۰/۰۰)(۳۱). در یک کارآزمایی بالینی دوسـوکور روی زنـان بـا دیابـت بارداری تـازه تشـخیص داده‌شـده بـا اسـتفاده از آزمـون تحمل گلوکز ۳ ساعته با استفاده از ۱۰۰ گـرم گلـوکز و اخـتلال تحمـل گلـوکز، شـرکت‌کنندگان به‌صـورت تصـادفی بـرای دریافـت روزانـه کپسـول پروبیوتیـک لاکتوباســـیلوس ســـالیواریوس UCC118 حـــاوی ۱۰۰ میلی‌گرم از باکتری با دوز هدف $10^{9}$ CFU و دارونمـا از زمان تشخیص تا زایمـان تخصـیص داده شـدند. بـر اسـاس نتایج آنالیز بیوشیمیایی نمونه‌های سرمی که قبل از شروع مطالعـه و ۴ تـا ۶ هفتـه بعـدازآن از بیمـاران گرفتـه شـد، تفاوت معنی‌داری ازنظـر سـطح قنـدخون ناشـتا، غلظـت

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

انسولین، مقاومت به انسولین (HOMA index) و غلظت c-peptide بعد از مداخله بین دوگروه پروبیوتیک و دارونما مشاهده نشد(۲۷).

در مطالعه دولت‌خواه و همکاران که در قالب کار آزمایی بالینی دو سوکور تأثیر مکمل درمانی روزانه پروبیوتیک را در زنان باردار با تشخیص جدید دیابت بارداری در هفته ۲۴ تا ۲۸ حاملگی موردبررسی قرار داده است، مکمل پروبیوتیک لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس LA-5، بیفیدوباکتریوم BB-12، استرپتوکوک ترموفیلوس DTY-31 و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس LBY-12 به میزان CFU ۱۰^۹×۴ < همراه با توصیه‌های رژیم غذایی به مدت ۸ هفته باعث کاهش قابل توجه سطح گلوکز خون ناشتا در مقایسه با دارونما شده است (۱/۸۳) ۱۵/۲۷- در مقابل (۳/۰۴) ۷/۳۰- میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و p=۰/۰۲)(۳۸). تغییرات سطح انسولین سرم در گروه پروبیوتیک کاهش و در گروه دارونما کاهش پیدا کرد، هرچند در مقایسه بین دو گروه این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p<۰/۰۵). در خصوص شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، مقدار آن در گروه پروبیوتیک کاهش ((۰/۱۳) ۰/۴۰-) و در گروه دارونما افزایش ((۰/۱۲) ۰/۰۱) پیدا کرد که این تغییرات در مقایسه دو گروه قابل‌توجه و معنی‌دار بود. شاخص حساسیت به انسولین ( QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index ) در دو گروه پروبیوتیک و دارونما افزایش پیدا کرد (۰/۰۰۳) ۰/۰۰۸ در گروه پروبیوتیک و (۰/۰۰۲) ۰/۰۰۲ در گروه دارونما)، هرچند در مقایسه تغییرات بین دو گروه نتایج معنی‌دار نبود(۳۸).

احمدی و همکارانش تأثیر مکمل سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به‌عنوان پروبیوتیک به علاوه اینولین به‌عنوان پره بیوتیک را به مدت ۶ هفته روی زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری با آزمون تحمل گلوکز تک‌مرحله‌ای با ۷۵ گرم در هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری موردبررسی قراردادند. بررسی شوندگان روزانه یک کپسول و هر کپسول حاوی CFU ۱۰^۹× ۲ در گرم از هر باکتری و ۸۰۰ میلی‌گرم اینولین دریافت می‌نمودند. بر اساس نتایج بررسی‌های بیوشیمیایی غلظت سرمی قند خون ناشتا، تفاوت معنی‌داری از این نظر بین دو گروه مطالعه وجود نداشت (۹/۳) ۱/۷- در مقابل (۱۱/۴) ۱/۴ میکرو واحد بر میلی‌لیتر و p=۰/۲۲)(۲۶).

جعفر نژاد و همکارانش تأثیر کپسول پروبیوتیک VSL#3 حاوی استرپتوکوک ترموفیلوس، بیفیدوباکتریوم بروه، بیفیدوباکتریوم لونگوم، بیفیدوباکتریوم اینفندیس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس پلانتاروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس را در زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری با آزمون تحمل گلوکز تک‌مرحله‌ای با ۷۵ گرم در هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری موردبررسی قراردادند. بررسی‌شوندگان روزانه یک کپسول و هر کپسول حاوی CFU ۱۰^۹×۱۱۲/۵ به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. بررسی‌های بعد از مداخله نشان داد که مکمل فوق‌الذکر تأثیر قابل‌توجهی در سطح قندخون ناشتای بررسی شوندگان نداشت (p=۰/۴۲). بااین‌حال سطح انسولین سرمی به‌صورت معنی‌داری در گروه سین بیوتیک در مقایسه با گروه دارونما کاهش پیدا کرد ((۵/۹) ۱/۵- در مقابل (۱۱/۵) ۴/۸+ میکرو واحد بر میلی‌لیتر و p=۰/۰۰۵). شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR در گروه مداخله به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه دارونما کاهش پیدا کرد ((۱/۳) ۰/۴- در مقابل (۲/۷) ۱/۱+ و p=۰/۰۰۳) و شاخص عملکرد سلول‌های بتا (HOMA-B) نیز کاهش معنی‌داری در گروه سین بیوتیک نشان داد. در مقابل شاخص حساسیت به انسولین (QUICKI) افزایش قابل‌توجهی را در گروه سین بیوتیک در مقایسه با گروه دارونما نشان داد ((۰/۰۱) ۰/۰۱+ در مقابل (۰/۰۲) ۰/۰۰۷- و p=۰/۰۲). براساس نتایج مکمل سین بیوتیک مورد مطالعه تأثیر قابل توجهی در مقادیر هموگلوبین A1C در مقایسه با دارونما

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

نداشت(۲۵). تأثیر تجویز روزانه کپسول پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به مدت ۶ هفته روی زنان باردار با تشخیص اخیر دیابت بارداری توسط کرم علی و همکارانش در قالب کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار بررسی‌شده است. بررسی شوندگان در گروه پروبیوتیک، روزانه یک کپسول حاوی CFU ۱۰^۹ × ۲ از هر باکتری در هر گرم را دریافت نمودند و اثرات آن بر قند خون ناشتا در مقایسه با دریافت روزانه دارونما مورد مقایسه قرار گرفت. کاهش قابل‌توجهی در سطح قند خون ناشتا در گروه پروبیوتیک در مقایسه با دارونما مشاهده شد ((۹/۲)۹/۲- در مقابل (۱۲/۲)۱/۱+ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و p<۰/۰۰۱). هم‌چنین در مورد غلظت سرمی انسولین تغییرات در گروه پروبیوتیک نسبت به دارونما قابل‌توجه بود ((۳/۱) ۰/۸- در مقابل (۱۰/۶) ۴/۵+ واحد بر میلی‌لیتر و p=۰/۰۱). شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR، کاهش قابل‌توجهی را در گروه پروبیوتیک در مقایسه با دارونما نشان داد ((۰/۹) ۰/۴+ در مقابل (۲/۵) ۱/۱+ و p=۰/۰۰۳). شاخص HOMA برای عملکرد سلول‌های β در هر دو گروه افزایش نشان داد که این افزایش به‌صورت معنی‌دار و قابل‌توجهی در گروه پروبیوتیک کم‌تر از دارونما بود ((۹/۸) ۱/۱+ در مقابل (۴۲/۵) ۱۸/۰+ وp=۰/۰۳). شاخص حساسیت به انسولین QUICKI در گروه پروبیوتیک افزایش و در گروه دارونما کاهش پیدا کرد که تفاوت‌ها ازنظر آماری معنی‌دار و قابل‌توجه بودند ((۰/۰۱) ۰/۰۰۷+ در مقابل (۰/۰۲) ۰/۰۱- و p=۰/۰۰۷)(۲۴).

تأثیر همین ترکیب پروبیوتیک که حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم بود توسط باده‌نوش و همکارانش نیز موردبررسی گرفته و نتایج عمده‌ای از نظر تأثیر آن روی غلظت قند خون ناشتا مشاهده‌شده است ((۶/۷) ۵/۳+ در مقابل (۹/۰) ۰/۰۳+ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و p=۰/۰۱)(۲۳).

مکانیسم دقیق اثر پروبیوتیک بر سطوح انسولین سرم و مقاومت به انسولین ناشناخته است. پروبیوتیک‌ها از گلوکز به‌عنوان منبع اولیه انرژی استفاده می‌کنند و اثر آن‌ها بر سطوح انسولین سرم احتمالاً از طریق اثر بر سطوح گلوکز خون وساطت می‌شود. هم‌چنین پروبیوتیک‌ها احتمالاً با تغییر در محیط روده‌ای(۳۹)، بروز ژنی و نفوذپذیری روده‌ای(۴۰) باعث کاهش جذب گلوکز می‌شوند. مصرف پروبیوتیک‌ها احتمالاً بر مسیر سیگنالینگ ترشح انسولین نیز تأثیر می‌گذارند. کاهش فعالیت Jun N-terminal kinase (یک کیناز تنظیم شونده توسط TNF که باعث افزایش مقاومت به انسولین می‌گردد) و کاهش فعالیت اتصال به DNA فاکتور هسته‌ای NF-κB به‌عنوان مکانیسم‌های دیگر بهبود مقاومت به انسولین توسط پروبیوتیک‌ها پیشنهادشده‌اند(۴۱). هم چنین تغییر ترکیب میکروبیوتای روده نیز می‌تواند در اختلال ترشح هورمون‌های روده‌ای منتخب دخیل باشد. هورمون‌های روده‌ای از طریق کنترل رشد و طول عمر سلول‌های β، نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز بازی می‌کنند. درواقع پروبیوتیک‌ها می‌توانند با کاهش سرعت حذف انسولین، سیستم آنتی‌اکسیدانی سلول‌های بتا را قوی‌تر نموده و هموستاز گلوکز را ارتقاء بخشند(۴۲). درزمینه تأثیر پروبیوتیک‌ها بر مقاومت انسولینی، فاکتور آدیپوسیت القاء شده توسط ناشتایی (FIAF) نیز می‌تواند مؤثر باشد. مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب میکروفلور روده بر رونویسی از ژن FIAF در دستگاه گوارش مؤثر می‌باشد(۴۳). FIAF هورمونی سرمی است که مستقیماً در تعدیل حساسیت انسولینی در کبد نقش دارد و بیان کم این پروتئین با دیابت نوع دو همراه است. FIAF از فعالیت لیپوپروتئین لیپاز ممانعت می‌کند. مهار این هورمون باعث افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز و درنتیجه افزایش برداشت سلولی اسیدهای چرب و تجمع تری گلیسرید در بافت چربی و بروز چاقی و مقاومت انسولینی می‌گردد. بنابراین پروبیوتیک‌ها با تأثیر بر

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

میکروفلور روده احتمالاً می‌توانند باعث بهبود و افزایش بیان ژن FIAF شوند(۳۴).

*تأثیر پروبیوتیک روی فاکتورهای التهابی واسترس اکسیداتیو در خانم‌های باردار مبتلابه دیابت بارداری*

مکمل درمانی با کپسول پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به میزان CFU $۲\times۱۰^{۹}$ در گرم از هرکدام از سوش‌ها به مدت ۶ هفته در زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری در مقایسه با دارونما منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی شاخص التهابی hs-CRP ((۲/۷)۲/ ۲- در مقابل (۲/۴) ۰/۵+ میکروگرم بر میلی‌لیتر و p<۰/۰۰۱) شد. هم چنین بعد از مکمل درمانی شاخص استرس اکسیداتیو مالون دی آلدئید MDA ((۰/۸) ۰/۱- در مقابل (۱/۵) ۰/۵+ میکرو مول بر لیتر و p=۰/۰۳) به‌صورت معنی‌داری کاهش و شاخص ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی TAC (۱۰۳/۳) ۶۵/۴+ در مقابل (۱۴۳/۷) ۳۷/۲- میلی مول بر لیتر و p=۰/۰۰۲) به‌صورت معنی‌داری افزایش پیدا کرد. هم‌چنین نسبت MDA/TAC به‌صورت معنی‌داری در گروه پروبیوتیک نسبت به دارونما کاهش پیدا کرد ((۰/۰۰۰۸)۰/۰۰۰۳- در مقابل (۰/۰۰۲) ۰/۰۰۰۹+ و p=۰/۰۰۴)(۲۳). تأثیر مکمل پروبیوتیک VSL#3 به مدت ۸ هفته روی زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری با آزمون تحمل گلوکز تک‌مرحله‌ای با ۷۵ گرم در هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری را روی فاکتورهای التهابی توسط جعفرنژاد و همکارانش نیز مورد بررسی قرارگرفته است. مکمل پروبیوتیک در مقایسه با دارونما باعث کاهش معنی‌دار شاخص‌های سرمی التهابی hs-CRP ((۱۰۸۷/۲) ۷۹۶/۰- در مقابل (۱۱۲۱/۲) ۹۷۵/۳+ نانوگرم بر میلی‌لیتر و p=۰/۰۳)، IL-6 ((۰/۵) ۰/۴۴- در مقابل (۰/۴۲)۰/۳۳ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و p=۰/۰۴) و TNF-α (۱/۰) ۰/۶۲- در مقابل (۰/۸) ۰/۴۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و p=۰/۰۴) در زنان بارداری تحت بررسی گردید(۲۵). بیماری‌های متابولیک با یک التهاب خفیف low grade مشخص می‌شود که نقش سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در آن دارای اهمیت به سزایی است (۵۱-۴۴). منشأ فاکتورهای ایجادکننده این التهاب قبل از بروز چاقی و دیابت شناخته‌نشده است. براساس مطالعات مختلف، افزایش غلظت پلاسمایی لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتریال که در اثر رژیم غذایی پرچرب روی می‌دهد، مسئول شروع بیماری‌های متابولیک شناخته‌شده است، چراکه انفوزیون مداوم زیر جلدی و آهسته لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتریال منجر به اکثر انواع بیماری‌های متابولیک شده است(۵۲).

ابتدا این فرضیه مطرح گردید که لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) که جزء التهابزای دیواره سلولی در باکتری‌های گرم منفی می‌باشند، نقش علیتی در بروز التهاب خفیف در پاسخ به رژیم غذایی پرچرب دارند(۵۳). اگرچه علل افزایش غلظت پلاسمایی LPS باکتریال در اثر رژیم پرچرب مشخص نشده است، سطوح آن ارتباط نزدیکی با تغییرات میکروبیوتای روده‌ای دارد که در اثر رژیم غذایی پرچرب نسبت گرم مثبت به گرم منفی در آن افزایش می‌یابد(۵۴). وقتی تعادل میکروفلور روده از بین برود و نسبت باکتری‌های گرم مثبت به باکتری‌های گرم منفی کاهش یابد، میزان دسترسی به لیپوپلی‌ساکاریدها و سایر مولکول‌های پیش التهابی و انتقال آن‌ها به گردش خون افزایش می‌یابد و همین موضوع باعث افزایش ترشح سیتوکین‌ها و فعالیت ماکروفاژها شده و درنهایت منجر به بروز التهاب می‌شود(۵۵،۵۶). ارتباط اثبات‌شده میان التهاب تحت بالینی و دیابت بارداری از طریق مکانیسم‌های مختلفی قابل توضیح است. مقاومت پیش‌رونده به انسولین درنتیجه اثرات ضد انسولینی افزایش بافت چربی و هورمون‌های جفتی (کورتیزول و لاکتوژن جفتی انسانی) در بیماران دیابت بارداری روی می‌دهد(۵۷). محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون که درنتیجه افزایش قندخون تولید می‌شوند، باعث افزایش استرس‌اکسیداتیو می‌گردند. آن‌ها هم چنین ماکروفاژها را فعال و باعث افزایش سطوح سرمی IL-1، IL-6 و

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

TNF می‌گردند که حاصل همگی افزایش تولید CRP است(۵۸). افزایش سطح CRP در بیماران دیابت بارداری هم‌چنین به سیتوکاین‌های بافت چربی قابل انتساب است(۵۹). نقش فاکتورهای التهابی در دیابت و عوارض آن در تعدادی از مطالعات نشان داده‌شده است(۶۰،۶۱). هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین می‌توانند منجر به افزایش دانسیته محصولات نهایی گلیکاسیون AGEs گردند. این محصولات مستقیماً سنتز سیتوکاین‌های IL-1، IL-6 و TNF-α را از طریق فعال‌سازی ماکروفاژها و افزایش استرس‌اکسیداتیو افزایش می‌دهند(۶۲). به نظر می‌رسد که واسطه‌های التهابی، می‌توانند سلول‌های بتای پانکراس و عملکردشان را تخریب نموده و درنتیجه باعث ایجاد مقاومت به انسولین گردند(۶۳،۶۴). با توجه به نقش مرکزی التهاب در پاتوژنز عوارض مقاومت به انسولین و دیابت، کاهش سیتوکاینهای التهابی می‌تواند در پیشگیری از این عوارض مؤثر باشد(۶۵).

مکانیسم ارتباط میان افزایش سنتز فاکتورهای التهابی و مقاومت به انسولین هنوز به‌صورت کامل روشن نشده است. در ماکروفاژها، سلول‌های چربی، لنفوسیت‌های B ارائه‌دهنده آنتی‌ژن، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کوپفر در کبد، گیرنده‌های تشخیص الگوی کدگذاری germline (PRRs) مثل گیرنده‌های TLR (Toll Like Receptor) از طریق اتصال لیگاند با موتیف‌های با ساختار محافظت‌شده که یا الگوهای اختصاصی اجزای میکروبیال (مثل لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتریایی)(۶۶) یا فاکتورهای تغذیه‌ای (مثل اسیدهای چرب آزاد)(۶۷-۷۰) می‌باشند، فعال می‌گردند. اتصال به PRR ها، پاسخ‌های التهابی را با وساطت فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای κB (NFκB) و پروتئین فعال‌کننده ۱ (AP-1) و مسیرهای آن‌ها افزایش می‌دهند(۷۱). بعد از فعال‌سازی، این آبشارهای مولکولی داخل سیتوپلاسمی، رونویسی ژن‌های سیتوکاین‌های پیش التهابی(۷۲) و به دنبال آن سنتز واسطه‌های التهابی فاز حاد(۷۳) را افزایش می‌دهند. بر اساس شواهد، التهاب مزمن بااتصال LPS و لیپوپپتیدهای باکتریال به Toll-like receptor ها مثل TLR-4 برانگیخته شده و به‌صورت منفی، هموستاز گلوکز را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۵۳،۷۰،۷۴). مطالعات نشان می‌دهند که تجویز پروبیوتیک‌های حاوی گونه‌های لاکتوباسیل، می‌توانند ترکیب میکروبیایی روده را تغییر داده، گسترش جمعیت بیفیدوباکتریایی خود میزبان را ارتقاء بخشیده و فعالیت پیش التهابی را کاهش دهند(۷۵). یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی در القاء کاهش سیگنالینگ التهابی، از طریق فعال‌سازی آگونیست PPARγ می‌باشد. اسیدلینولئیک کونژوگه توسط تعدادی از گونه‌های لاکتوباسیل (مثل اسیدوفیلوس، پلانتاروم، پاراکازئی و کازئی) تولید می‌شود و دارای عملکرد بالقوه به‌عنوان آگونیست PPARγ می‌باشد که باعث افزایش آدیپونکتین و کاهش التهاب و توده بافت چربی و بهبود مقاومت انسولین از طریق بلوک سرکوب گلوکز ترانسپورتر ۴ می‌گردد(۷۶).

مکانیسم‌های پیشنهادی در رابطه با اثر پروبیوتیک‌ها بر استرس‌اکسیداتیو عبارت‌اند از: بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، تحریک سیستم ایمنی و کاهش التهاب و بنابراین کاهش استرس‌اکسیداتیو ناشی از سایتوکین‌ها، مهار پاتوژن‌های مختلف وکاهش التهاب و استرس‌اکسیداتیو افزایش جذب ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش چربی‌های مرتبط با استرس‌اکسیداتیو(۷۷-۸۰). پروبیوتیک‌ها علاوه بر تولید آنتی‌اکسیدان‌ها، دارای فعالیت شلاته کردن فلزات نیز هستند که این عمل مانع تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. نتایج مطالعه‌ای نشان می‌دهد که باکتری‌های استرپتوکوک ترموفیلوس و بیفیدوباکتریوم لونگوم دارای بالاترین توانایی در شلاته کردن یون‌های $Fe^{2+}$ و $Cu^{2+}$ هستند(۸۱). در سایه انتخاب گونه‌های باکتریایی خاص و شواهد مؤثر بودن آن‌ها در کنترل رادیکال‌های آزاد اکسیژن، می‌توانند در فرموله‌سازی غذاها یا مکمل‌های پروبیوتیک جدید، می‌تواند گام مؤثری در پیشگیری از استرس‌اکسیداتیو بیماری‌های مرتبط باشد.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

*تأثیر پروبیوتیک بر پروفیل لیپیدی*

در مطالعه Lindsay و همکارانتأثیری نسبی از پروبیوتیک لاکتوباسیلوس سالیواریوس UCC118 بر پروفیل لیپیدی بیماران مشاهده شد. در مقایسه پارامترهای لیپیدی بعد از مداخله در دو گروه، سطح کلسترول کل بعد از مداخله در گروه پروبیوتیک به‌صورت معنی‌داری کم‌تر از گروه دارونما بود (p=۰/۰۳۱). هم‌چنین ازنظر غلظت سرمی کلسترولLDL، این تفاوت ازنظرآماری قابل توجه بود (p=۰/۰۱۱). تفاوت معنی‌داری ازنظر سایر شاخص‌های پروفیل لیپیدی دربین دوگروه مشاهده نشد(۲۷).

مکمل سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به علاوه اینولین روی زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری منجر به کاهش سطح سرمی تری‌گلیسیرید به میزان (۵۶/۵) ۱۴/۸ میلی‌گرم در دسی لیتر در طول ۶ هفته درمان با مکمل گردید. درحالی‌که سطح تری‌گلیسیرید کل در گروه دارونما بعد از ۶ هفته به میزان (۳۷/۸) ۳۰/۴ میلی‌گرم در دسی لیتر افزایش پیدا کرد. این تغییرات در مقایسه بین دو گروه مکمل و دارونما به‌صورت معنی‌داری قابل‌توجه بود. روند مشابهی در مورد کلسترول VLDL مشاهده شد (۱۱/۳) ۳/۰- در گروه پروبیوتیک در مقایسه با (۷/۶) ۶/۱+ در گروه دارونما و p<۰/۰۰۱)(۲۶). ازنظر سایر شاخص‌های پروفیل لیپیدی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از مطالعه بعد از مداخله مشاهده نشد (p=۰/۳۹، p=۰/۶۴ و p=۰/۲۲ به ترتیب برای کلسترول کل، کلسترول LDL و کلسترول HDL)(۲۶). دریافت روزانه کپسول پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به میزان CFU ۱۰^۹ × ۲ در گرم از هر باکتری به مدت ۶ هفته در زنان باردار با تشخیص اخیر دیابت بارداری منجر به کاهش سطح سرمی تری گلیسیرید بعد از ۶ هفته از مداخله شد که در مقایسه با گروه دارونما ازنظر آماری قابل‌توجه بود (۵۹/۴) ۱/۶- در مقابل (۳۷/۹) ۲۷/۱+ میلی‌گرم بر دسی لیتر و p=۰/۰۳). در مورد تأثیر مکمل بر سطح کلسترول VLDL نتایج مشابه بود (۱۱/۹) ۰/۳- میلی‌گرم بر دسی لیتر در گروه پروبیوتیک در مقابل (۷/۶)۴ ۵/۴+ در گروه دارونما و p=۰/۰۳). ازنظر سایر شاخص‌های پروفیل لیپیدی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از مطالعه بعد از مداخله مشاهده نشد(p=۰/۵۸، p=۰/۱۵ و p=۰/۸۲ به ترتیب برای کلسترول کل،کلسترولLDL وکلسترول HDL) (۲۴).

*تأثیر پروبیوتیک برفشارخون دربیماران مبتلا به دیابت بارداری*

در کارآزمایی بالینی دو سوکور انجام شده توسط حاجی فرجی و همکاران تأثیر مکمل پروبیوتیک روزانه در زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری مورد بررسی قرارگرفته است. مکمل پروبیوتیک لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس LA-5، بیفیدوباکتریوم BB-12، استرپتوکوک ترموفیلوس DTY-31 و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس LBY-12 به میزان CFU ۱۰^۹ ×۴ < همراه با توصیه‌های رژیم غذایی به مدت ۸ هفته از افزایش فشارخون سیستولی جلوگیری کرده و باعث کاهش قابل‌توجه در فشارخون دیاستولی از هفته دوم مداخله به بعد گردید (p =۰/۰۱۴) (۲۲). نشان داده‌شده است که مکمل و فرآورده‌های غذایی پروبیوتیک از طریق کاهش کلسترول کل و کلسترول LDL (۸۳،۸۲) کاهش گلوکز سرمی و مقاومت به انسولین(۸۵،۸۴) و تثبیت سیستم رنین-آنژیوتانسین(۸۷،۸۶) و نیز کاهش التهاب(۸۸) قادر به بهبود کنترل فشارخون می‌باشند. از سوی دیگر التهاب ناشی از چاقی می‌تواند منجر به اختلال اندوتلیال گردد(۸۷) و ارتباط معنی‌داری بین وزن‌گیری در بارداری و فشارخون وجود دارد(۸۸). این بدان معنی است که از طریق کنترل وزن‌گیری در زنان باردار، می‌توان از افزایش فشارخون پیشگیری کرد.

*سد روده‌ای و اندوتوکسمی/باکتریمی متابولیک: تعامل میزبان/میکروبیوتا*

غلظت لیپوپلی‌ساکاریدها در پلاسما با جمعیت

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

بیفیدوباکترها در روده ارتباط معکوسی دارد. بیفیدوباکترها می‌توانند سطح اندوتوکسین‌های داخل روده را کاهش دهند و عملکرد سد مخاطی روده را بهبود بخشند و از این طریق غلظت لیپوپلی‌ساکاریدهای پلاسما را کاهش داده و التهاب را کنترل کنند. غلظت لیپوپلی‌ساکاریدهای پلاسما با غلظت انسولین ناشتا و مقاومت انسولینی ارتباط دارد. بنابراین مکمل یاری با پروبیوتیک‌ها با تأثیر بر ترکیب میکروفلور روده، می‌تواند در کنترل دیابت مؤثر باشد(۸۹،۹۰).

*مکانیسم‌های حفظ‌کننده عملکرد سد روده و پیشگیری از عبور باکتریال شامل موارد ذیل می‌باشد:*

*الف) GLP-2*

Intestinotrophic proglucagon-derived peptide (GLP)-2 پپتیدی است که توسط سلول‌های L روده تولید می‌شود و رشد روده و عملکرد سد روده‌ای را از طریق مسیرهای فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ و b catenin پیش می‌برد. اثرات پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم بالأخص بر عملکرد سد روده‌ای، با افزایش تولید GLP-2 مرتبط بوده و هم‌زمان با ارتقاء یکپارچگی اتصالات محکم روده‌ای (افزایش mRNA پروتئین‌های اتصالی ZO-1 و occluding) و کاهش نفوذپذیری روده است(۵۴).

ب) TLR-2

TLR-2 یک PRR مرتبط با غشای سلولی است که مولکول‌های میکروبیال متعددی شامل پپتیدوگلیکان غشای سلولی، لیپوتیکوئیک اسید و لیپوپروتئین از باکتری‌های گرم منفی و نیز لیپوآرابینومانان از مایکوباکتریوم‌ها را شناسایی می‌کند(۹۱). TLR-2 تمامیت سد اپی‌تلیوم روده را در خط مقدم دفاع میزبان نگهداری می‌کند. سیگنالینگ TLR-2 مسیر آنتی‌آپوپتوتیک PI3K/AKT (Phosphatidyl Inositol-3-Kinase and Protein Kinase B) را فعال می‌کند. لذا TLR-2 سلول‌های اپی‌تلیوم روده را از آپوپتوز القاء شده توسط استرس یا آسیب محافظت می‌نماید(۳۹).

ج) MyD88 (Myeloid Differentiation 88)

MyD88 برای حفظ اتصالات تنگ و عملکرد سد روده‌ای باواسطه TLR-2 در پاسخ به التهاب و استرس مورد نیاز است(۳۹). تنظیم رو به بالای وابسته به MyD88 ترکیبات ضدمیکروبیال آندوژن میزبان، برای کنترل نفوذپذیری سد روده‌ای توسط باکتری‌های مقیم و نیز بیماری‌زا اساسی است. MyD88 یک واسطه مهم تعامل میزبان- میکروبیوتا است که سلامت متابولیک را حفظ می‌نماید(۹۲).

د) NLRC2 (NOD2)

NLRC2 یک حس‌گر میکروبیال مهم در سد روده‌ای است که مورالیبدی پپتید (MDP) را که یک جزء پپتیدوگلیکان حیاتی تمام دیواره‌های سلولی باکتریال است، شناسایی می‌کند.

NLRC2 ساختار جمعیتی میکروبیال را حفظ می‌کند و کولونیزاسیون میکروب‌های فرصت‌طلب در ایلئوم انتهایی را با تعدیل ایمنی باواسطه سلولی مهار می‌نماید(۹۵). انسان‌های حامل جهش Nod2 frameshift(SNP13)، بار افزایش‌یافته قابل‌توجه Bacteroidetes و Firmicutes دارند و پلی‌مورفیسم‌های مولتیپل Nod2 دارای خطر بالاتری برای بیماری التهابی روده می‌باشند.

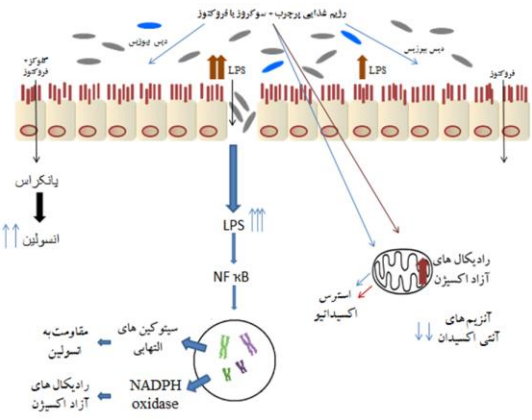
*التهاب استریل: اسیدهای چرب به‌عنوان لیگاندهای PRR*

PRRs هم‌چنین توسط مولکول‌های با منشأ غیرمیکروبیال (التهاب استریل) به خصوص چربی‌های رژیم غذایی فعال می‌شوند (تصویر شماره ۳).

(4 و TLR-2) TLRs و NLRCs می‌توانند توسط اسیدهای چرب اشباع فعال شوند و توسط اسیدهای چرب امگا-۳ مهار گردند(۹۴). فعال‌سازی TLRهای ۲ و ۴ به‌صورت مستقیم در گسترش التهاب مرتبط با چاقی و مقاومت انسولین نقش دارد که پیشنهادکننده این مطلب است که التهاب القاء شده توسط اسیدهای چرب آزاد

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

می‌تواند اندوتوکسمی متابولیک را تشدید کرده و یا با آن اثر سینرژیک داشته باشد(۳۹).




**تصویر شماره ۳:** تأثیر رژیم غذایی بر اندوتوکسمی متابولیک

مطالعه مروری حاضر، حیطه جدیدی از تحقیقات درزمینه پروبیوتیک را با تعداد محدودی از مقالات در این زمینه مدنظر قرار داده است. اطلاعات استخراج‌شده برای این مطالعه از ۱۰ مقاله در راستای اهداف مطالعه استخراج‌شده است. نتایج این مطالعه مروری، دارای محدودیت‌هایی است. اکثر مطالعات انجام گرفته در این حیطه، حجم نمونه پایینی داشته و طول دوره مداخله نیز نسبتاً کوتاه بوده است. هم‌چنین گونه‌های پروبیوتیک مورداستفاده در مطالعات تفاوت‌های زیادی با هم دارند که نتیجه‌گیری قطعی را دچار مشکل می‌کند. استفاده از پروبیوتیک‌ها می‌تواند فواید دیگری در کاهش عوارض دیابت بارداری هم‌چون خطر ماکروزومی، خطر پره‌اکلامپسی و عوارض متابولیک درازمدت داشته باشد که در مطالعات مروری بعدی باید مدنظر قرار گیرد. به جنبه‌های دیگری هم‌چون دوزاژ پروبیوتیک، گونه‌های خاص پروبیوتیک و شرایط نگهداری نیز در مطالعات آتی باید توجه گردد. ارتباط میان رژیم غذایی، متابولیسم و میکروبیوتای روده میزبان، جنبه‌های مختلفی دارد. رژیم غذایی توانایی تأثیر بر ترکیب میکروبیایی روده و نیز تغییر مستقیم متابولیسم میزبان را دارد. این تغییرات پایه تغییرات ایجادشده در مسیرهای التهابی میزبان، متابولیسم گلوکز و متابولیسم لیپید می‌باشد. به نظر می‌رسد استفاده از پروبیوتیک‌ها چه به‌صورت مکمل خوراکی و چه به‌صورت فرآورده‌های غذایی پروبیوتیک، تأثیرات امیدوارکننده‌ای در پیش‌گیری و درمان عوارض متابولیک دیابت بارداری داشته باشند، هرچند نتایج حاصله به میزان زیادی متناقض می‌باشند که نتیجه‌گیری قطعی را در این زمینه با مشکل مواجه می‌نماید. انجام مطالعات بالینی بیش‌تری با استفاده از سوش های باکتریال اختصاصی ضروری به نظر می‌رسد.

## سپاسگزاری

از راهنمایی‌ها و تلاش‌های ارزشمند استاد گران‌قدر جناب آقای دکتر حاجی فرجی و کارشناسان محترم مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز کمال سپاس و تشکر را داریم.

## References

1. Ameriacan Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care 34(Suppl 1): S11–S61.
2. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352(24): 2477-2486.
3. Tamime AY. Probiotics Dairy Products: Oxford: Blackwell Pub; 2005.
4. Bonyadi F, Tukmechi A, Mohebalian H. An overview of probiotics and their role in cancer management. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(112): 128-140 (Persian).
5. Bahareh Nikooyeh, Majid Hajifaraji. Food supplements: opportunity or threat. Pajoohandeh

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

2014; 19(2): 60-65 (Persian).

6. Kooshki MR, Khosravi K. Probiotics in milk and dairy products. Tehran: Sarva; 2008. (Persian).
7. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell 2012; 150(3): 470-480.
8. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. Am J Clin Nutr 2008; 88(4): 894-899.
9. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. Pediatr Res 2012; 72(1): 77-85.
10. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, Segura MT, Martin-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. Br J Nutr 2010; 104(1): 83-92.
11. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009; 457(7228): 480-484.
12. Ali A-RA, Metwally AM, Mahmoud AH, Attia HF, editors. Effect of feeding probiotics on rats' immunity and health conditions during pregnancy. Food Nutr Sci 2011; (2): 96-104.
13. Lewis CE, Funkhouser E, Raczynski JM, Sidney S, Bild DE, Howard BV. Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol 1996; 144(3): 247-254.
14. Bohmer BM, Kramer W, Roth-Maier DA. Dietary probiotic supplementation and resulting effects on performance, health status, and microbial characteristics of primiparous sows. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2006; 90(7-8): 309-315.
15. Yang S, Li W, Challis JR, Reid G, Kim SO, Bocking AD. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 supernatant prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice. Am J Obstet Gynecol 2014; 211(1): 44.e1-44.e12.
16. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr 1999; 69(5): 1035S-1045S.
17. Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. Trends Ecol Evol 2006; 21(9): 517-523.
18. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuno MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. Front Microbiol. 2014; 5: 190.
19. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. Phys Ther 2003; 83(8): 713-721.
20. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. Clin Infect Dis 2008; 46(Suppl 2):S96-100; discussion S44-51.
21. Kaur IP, Kuhad A, Garg A, Chopra K. Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits. J Med Food 2009; 12(2): 219-235.
22. Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Abbasi MM, Dolatkhah N. Effect of Probiotic Supplementation on

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

Blood Pressure of Females with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Double Blind Controlled Clinical Trial. Iran Red Crescent Med J 2017; 19(6): e55662 (Persian).

23. Badehnoosh B, Karamali M, Zarrati M, Jamilian M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med 2017: 1-9.
24. Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, Ahmadi S, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Metab 2016; 42(4): 234-241.
25. Jafarnejad S, Saremi S, Jafarnejad F, Arab A. Effects of a Multispecies Probiotic Mixture on Glycemic Control and Inflammatory Status in Women with Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. Journal of nutrition and metabolism. 2016; 2016: 5190846.
26. Ahmadi S, Jamilian M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Asemi Z. The effects of synbiotic supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: a2016; 116(8): 1394-1401.
27. Lindsay KL, Brennan L, Kennelly MA, Maguire OC, Smith T, Curran S, et al. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2015; 212(4): 496.e1-11
28. Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Mesgari Abbasi M. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. J Health Popul Nutr 2015; 33(1): 25.
29. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr 2010; 103(12): 1792-1799.
30. Nitert MD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Wilkinson S, Lingwood B, et al. SPRING: an RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. BMC Pregnancy Childbirth 2013; 13: 50.
31. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Br J Nutr 2017; 117(6): 804-813.
32. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. Nat Rev Immunol 2014; 14(3): 141-153.
33. Firouzi S, Barakatun-Nisak MY, Ismail A, Majid HA, Nor Azmi K. Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. Int J Food Sci Nutr 2013; 64(6): 780-786.
34. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(44): 15718-15723.
35. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(3): 979-984.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

36. Salyers AA, Gherardini F, O'Brien M. Utilization of xylan by two species of human colonic Bacteroides. Appl Environ Microbiol 1981; 41(4): 1065-1068.
37. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. Br J Nutr 2009; 101(11): 1679-1687.
38. Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. J Health Popul Nutr 2015; 33(1): 1.
39. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. Mol Aspects Med 2013; 34(1): 39-58.
40. Awney HA. The effects of Bifidobacteria on the lipid profile and oxidative stress biomarkers of male rats fed thermally oxidized soybean oil. Biomarkers 2011; 16(5): 445-452.
41. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. EMBO Mol Med 2011; 3(9): 559-572.
42. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Oral administration of dahi containing probiotic Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. J Dairy Res 2008; 75(2): 189-195.
43. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. Pharmacol Ther 2011; 130(2): 202-212.
44. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest 2006; 116(7): 1793-1801.
45. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444(7121): 860-867.
46. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetologia 1998; 41(10): 1241-1248.
47. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, Segafredo C, Nibbelink M, Andre M, et al. Adipose tissues as an ancestral immune organ: site-specific change in obesity. FEBS Lett 2005; 579(17): 3487-3492.
48. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. Nat Med 2009; 15(8): 930-939.
49. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112(12): 1796-1808.
50. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. Nat Med 2009; 15(8): 921-929.
51. Najmi M, Hajifaraji M, Abd Mishani M. The Effect of adipokines secreted from adipose tissue on immune function in obese subjects. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology 2013; 7(5): 887-896 (Persian).
52. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 2012; 489(7415): 242-249.
53. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56(7): 1761-1772.
54. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 2009; 58(8): 1091-1103.

55. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, 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): 2374-2383.
56. Lye HS, Kuan CY, Ewe JA, Fung WY, Liong MT. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. Int J Mol Sci 2009; 10(9): 3755-3775.
57. Di Benedetto A, Russo GT, Corrado F, Di Cesare E, Alessi E, Nicocia G, et al. Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2005; 28(1): 34-38.
58. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. Lancet 1999; 353(9165): 1649-1652.
59. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 2002; 51(4): 1131-1137.
60. 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): 3171-3182.
61. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes Care 2010; 33(4): 804-810.
62. Coppola G, Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Vitale G, Lo Coco L, et al. Increased levels of C-reactive protein and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with NIDDM. Int J Cardiol 2006; 106(1): 16-20.
63. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(8): 1432-1438.
64. Wang C, Guan Y, Yang J. Cytokines in the Progression of Pancreatic beta-Cell Dysfunction. Int J Endocrinol 2010; 2010: 515136.
65. Badawi A, Klip A, Haddad P, Cole DE, Bailo BG, El-Sohemy A, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. Diabetes Metab Syndr Obes 2010; 3: 173-186.
66. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(3): 813-823.
67. Bilan PJ, Samokhvalov V, Koshkina A, Schertzer JD, Samaan MC, Klip A. Direct and macrophage-mediated actions of fatty acids causing insulin resistance in muscle cells. Arch Physiol Biochem 2009; 115(4): 176-190.
68. Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2006; 346(3): 739-745.
69. Beutler B. Innate immunity: an overview. Mol Immunol 2004; 40(12): 845-859.
70. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest 2006; 116(11): 3015-3025.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

71. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. Semin Immunol 2004; 16(1): 3-9.
72. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. N Engl J Med 2000; 343(5): 338-344.
73. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15(2): 74-80.
74. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259(5091): 87-91.
75. Park DY, Ahn YT, Park SH, Huh CS, Yoo SR, Yu R, et al. Supplementation of Lactobacillus curvatus HY7601 and Lactobacillus plantarum KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. PLoS One 2013; 8(3): e59470.
76. Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. Nutr Metab (Lond) 2012; 9(1): 60.
77. Kullisaar T, Songisepp E, Mikelsaar M, Zilmer K, Vihalemm T, Zilmer M. Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. Br J Nutr 2003; 90(2): 449-456.
78. Mikelsaar M, Zilmer M. Lactobacillus fermentum ME-3-an antimicrobial and antioxidative probiotic. Microb Ecol Health Dis 2009; 21(1): 1-27.
79. Songisepp E, Kals J, Kullisaar T, Mandar R, Hutt P, Zilmer M, et al. Evaluation of the functional efficacy of an antioxidative probiotic in healthy volunteers. Nutr J 2005; 4: 22.
80. Uskova MA, Kravchenko LV. Antioxidant properties of lactic acid bacteria--probiotic and yogurt strains. Vopr Pitan 2009; 78(2): 18-23.
81. Lin MY, Yen CL. Antioxidative ability of lactic acid bacteria. J Agric Food Chem 1999; 47(4): 1460-1466.
82. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2003; 37(2): 343-350.
83. Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, Yamada N, Ishida T, Hosoda M, et al. Antidiabetic effect of Lactobacillus GG in streptozotocin-induced diabetic rats. Biosci Biotechnol Biochem 2003; 67(6): 1421-1424.
84. Ong L, Shah NP. Release and identification of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides as influenced by ripening temperatures and probiotic adjuncts in Cheddar cheeses. LWT-Food Science and Technology 2008; 41(9): 1555-1566.
85. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure–lowering effect in hypertensive subjects. Am J Clin Nutr 2003; 77(2): 326-330.
86. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12(6): 583-587.
87. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(9): 4231-4237.
88. Swank M, Caughey A, Farinelli C, Main E, Melsop K, Gilbert W, et al. The impact of change in pregnancy body mass index on the development of gestational hypertensive disorders. J Perinatol 2014; 34(3): 181-185.
89. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des 2009; 15(13): 1546-1558.
90. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 12:07 +0430 on Monday July 23rd 2018

and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. Am J Clin Nutr 2009; 90(5): 1236-1243.

91. Kawai T, Akira S. Pathogen recognition with Toll-like receptors. Curr Opin Immunol 2005; 17(4): 338-344.

92. Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, Koren O, Nookaew I, Fricker A, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. Gut 2012; 61(8): 1124-1131.

93. Rehman A, Sina C, Gavrilova O, Hasler R, Ott S, Baines JF, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. Gut 2011; 60(10): 1354-1362.

94. Davis JE, Gabler NK, Walker-Daniels J, Spurlock ME. The c-Jun N-terminal kinase mediates the induction of oxidative stress and insulin resistance by palmitate and toll-like receptor 2 and 4 ligands in 3T3-L1 adipocytes. Horm Metab Res 2009; 41(7): 523-530.