

Probiotics and Metabolic Outcomes of Gestational Diabetes: A Review Article

Majid Hajifaraji¹,
Neda Dolatkah²

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 Dolatkah** - Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Email: neda_dolatkah@yahoo.com)

پروبیوتیک ها و پیامدهای متابولیک در دیابت بارداری: مقاله مروری

مجید حاجی فرجی^۱

ندا دولت خواه^۲

چکیده

دیابت بارداری شایع ترین عارضه متابولیک بارداری است. زنان مبتلا به دیابت حاملگی در صورت عدم مداخله در مقایسه با افراد بدون سابقه دیابت، در خطر بالاتری برای عوارض جانبی مادری و جنینی می باشند. افزایش اخیر و غیرمنتظره شیوع دیابت بارداری و نتایج متوسط حاصل از مداخلات رژیم غذایی تا حدودی می تواند به علت عدم توجه و یا شکست اصلاح ترکیب جدید و نامناسب میکروبیایی روده باشد که اغلب در نیمه دوم بارداری به خصوص همراه با اضافه وزن و چاقی دیده می شود. در رسیدن به این هدف در میان طیف عوامل مرتبط با شیوه زندگی، پروبیوتیک ها به عنوان جزئی از یک رژیم غذایی متعادل، مقرون به صرفه، عملی و رویکرد بالقوه مؤثر به این مشکل بهداشتی مطرح اند. هدف از این مقاله مروری روایتی، مروری است بر مطالعات انجام شده در خصوص اهمیت پروبیوتیک های مختلف و نقش آن ها در پیش گیری و درمان دیابت بارداری بوده است. مقالات از طریق مراجعه به پایگاه های اطلاعاتی Science direct, Scopus, Pubmed, Chochrane central و google scholar و هم چنین پایگاه اطلاعاتی Islamic World Science Citation (ISC Center) Magiran, IranMedex, SID و MedLib مورد جستجو قرار گرفتند. داده های موجود، پیشنهاد می کنند که دست کاری میکروبیوتای روده مادر در زنان در خطر یا مبتلا به دیابت بارداری احتمالاً می تواند فواید مهمی در ارتقاء پروفیل متابولیکی مادر و نتایج بارداری داشته باشد.

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

مقدمه

پذیرش ضعیف مداخلات شیوه زندگی، نیاز مبرم و ضروری برای راه حل های جدید احساس می شود. در سال های اخیر مشخص شده که توازن بهینه در تعداد میکروب های دستگاه گوارش بستگی به تغذیه و سلامتی دارد. میکروارگانسیم های اصلی مؤثر بر حفظ این توازن، لاکتوباسیل ها و بیفیدوباکترها هستند (۳). عواملی که بر میکروارگانسیم های روده ای تأثیر می گذارند (مانند استرس و رژیم غذایی) با بر هم زدن توازن بهینه

دیابت بارداری Gestational Diabetes Mellitus (GDM) اصلی ترین اختلال متابولیک است که در طی بارداری روی می دهد (۱). درمان های موجود با تمرکز بر نرمال سازی سطوح خونی گلوکز، موفقیت متغیری در کاهش عوارض کوتاه مدت دیابت بارداری داشته و احتمالاً تأثیری بر عوارض طولانی مدت دیابت بارداری نداشته اند (۲). لذا به علت نتایج محدود حاصل از کنترل عوامل خطر سنتی، رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی و

E-mail: neda_dolatkhah@yahoo.com

مؤلف مسئول: ندا دولت خواه - تبریز: خیابان آزادی، خیابان گلگشت، بیمارستان امام رضا (ع)

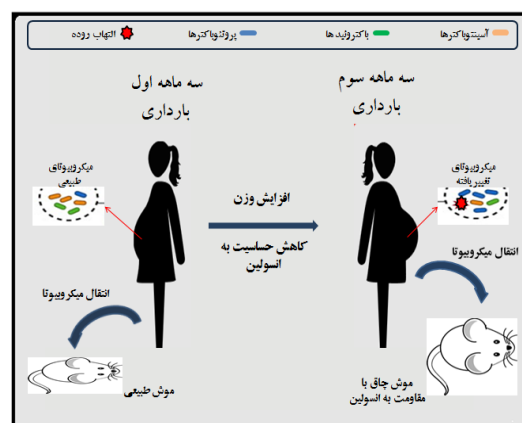
۱. دانشیار، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

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

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 در نتیجه 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 به عنوان افزودنی‌های رژیم غذایی با تعداد زیادی از غذاها آمیخته شده‌اند (۶). آنچه در این میان حائز اهمیت است، توجه به تأثیر بارداری بر ترکیب جمعیت میکروبی روده می‌باشد (۷). به طور کلی در پایان بارداری، تعداد پروتوباکترها و آسیتوباکترها افزایش یافته و غنای باکتریال کاهش می‌یابد (۷). این تغییرات در زنان باردار چاق، مبتلابه اضافه وزن یا وزن‌گیری بیش از حد بارداری، بارزتر می‌گردد (۷-۱۰) (تصویر شماره ۱). این تغییرات، قابلیت تعدیل سیستم ایمنی را برای تسهیل سازگاری متابولیک و ایمونولوژیکال دارا می‌باشد (۷، ۱۱) و بر همین اساس مطالعات تجربی چندی انجام گرفته است.

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 در نتیجه 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 به عنوان افزودنی‌های رژیم غذایی با تعداد زیادی از غذاها آمیخته شده‌اند (۶). آنچه در این میان حائز اهمیت است، توجه به تأثیر بارداری بر ترکیب جمعیت میکروبی روده می‌باشد (۷). به طور کلی در پایان بارداری، تعداد پروتوباکترها و آسیتوباکترها افزایش یافته و غنای باکتریال کاهش می‌یابد (۷). این تغییرات در زنان باردار چاق، مبتلابه اضافه وزن یا وزن‌گیری بیش از حد بارداری، بارزتر می‌گردد (۷-۱۰) (تصویر شماره ۱). این تغییرات، قابلیت تعدیل سیستم ایمنی را برای تسهیل سازگاری متابولیک و ایمونولوژیکال دارا می‌باشد (۷، ۱۱) و بر همین اساس مطالعات تجربی چندی انجام گرفته است.



تصویر شماره ۱: روند تغییر میکروبیوتای روده در طول بارداری

از جمله در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۱، اثر ماست پروبیوتیک حاوی بیفیدوباکتریوم بروه با دوز

میومتر، IL-6، IL-12p70 و IL-17 در جفت و IL-6، TNF- α ، CCL3 و CCL4 در مایع آمنیوتیک کاهش پیدا کرد. لذا پروبیوتیک GR-1 احتمالاً در پیشگیری از زایمان زودرس مرتبط با عفونت از طریق کنترل التهاب سیستمیک و رحمی فواید درمانی داشته باشد (۱۵). 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 به صورت کامل شناخته نشده 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). مطالعات متعددی پیشنهاد می‌کنند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند بروز دیابت حاملگی را کاهش دهند. هیچ عارضه جانبی در مادران و بچه‌های کسانی که در طی بارداری پروبیوتیک مصرف کرده‌اند، دیده نشده است. تفاوت قابل توجهی در میزان رشد قبل و بعد از تولد در گروه‌های مورد مطالعه دیده نشده است. این نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها ابزاری ایمن و مقرون به صرفه در پیشگیری از دیابت بارداری می‌باشند. با توجه به انجام چندین مطالعه کارآزمایی بالینی مختلف جهت بررسی تأثیر مکمل پروبیوتیک بر جنبه‌های مختلف متابولیک در زنان مبتلا یا در معرض ابتلا به دیابت بارداری، لزوم انجام یک مطالعه مروری برای جمع بندی نهایی و نتیجه‌گیری کلی کاملاً احساس می‌گردد. هدف از این مقاله، مروری بر مطالعات انجام گرفته اخیر در مورد تأثیر پروبیوتیک‌ها بر پیامدهای متابولیک در دیابت بارداری است.

مواد و روش‌ها

در مطالعه اخیر برای شناسایی مطالعات انجام شده از طریق مراجعه به پایگاه‌های اطلاعاتی Science، Scopus، Pubmed، ISI web of science، direct و Chocrane،

google scholar و EMBASE، central و google scholar نسبت به جمع‌آوری مطالعات مرتبط از ژانویه ۲۰۰۰ تا ماه آوریل ۲۰۱۷ اقدام شد. برای بررسی مقالات فارسی از پایگاه‌های اطلاعاتی پایگاه استنادی علوم جهان اسلام (ISC یا Islamic World Science Citation)، Magiran، بانک اطلاعاتی مقالات علوم پزشکی ایران (IranMedex)، مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و موتور جستجوی مقالات پزشکی (MedLib) استفاده شد. برای جستجو کلمات کلیدی مربوط به پروبیوتیک شامل Probiotic، Probiotics، Lactobacillus، bifidobacteria، bifidobacterium، lactobacilli، Streptococcus، synbiotic و functional food که بینشان از لغت "یا" (OR) استفاده شد و معادل فارسی آن‌ها و نیز کلمات کلیدی مربوط به دیابت بارداری شامل Gestational diabetes، GDM، diabetes pregnancy، glucose intolerance، metabolic، weight، glucose، oxidative stress، inflammation، metabolism که بینشان از لغت "یا" (OR) استفاده شد و معادل فارسی آن‌ها به کار رفت. برای اتصال دو ترکیب فوق‌الذکر از کلمه "و" (AND) برای جستجوی نهایی استفاده شد.

معیارهای ورود به شرح ذیل بودند

مقالاتی که به بررسی تأثیر مکمل یا محصول غذایی پروبیوتیک یا سین‌بیوتیک بر عوارض متابولیک (وزن‌گیری، متابولیسم گلوکز، التهاب و استرس اکسیداتیو) در ارتباط 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 انجام شده بودند.

معیارهای خروج شامل این موارد بودند:

مقالاتی که تنها چکیده آن‌ها در دسترس باشد.

مقالات مروری، مقطعی و کوهورت

مطالعاتی که به زبان‌هایی به جز انگلیسی و فارسی

نوشته شده باشند.

تأثیر پروبیوتیک بر وزن گیری

در کار آزمایشی 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 4×10^9 CFU > در مقایسه با دارونما به مدت ۸ هفته روی زنان باردار با تشخیص اخیر دیابت بارداری، نشان داده شده است که دریافت روزانه مکمل پروبیوتیک در مقایسه با دارونما باعث کاهش معنی دار وزن گیری زنان باردار از هفته ۶ تا ۸ مداخله می شود ($p < 0.05$) (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 می رسد به علت دوره کوتاه مداخله و تفاوت در سوش پروبیوتیک مورد استفاده باشد. بهبود وزن گیری در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری، به عنوان یکی از فاکتورهای شایع مؤثر بر نتایج بارداری، یک تغییر مثبت حاصل از دریافت مکمل پروبیوتیک در این بیماران می باشد. با توجه به عدم امکان محدودیت کالری سفت و سخت در زنان باردار چاق و اضافه وزنی مبتلا به دیابت بارداری، پروبیوتیک ها می توانند به عنوان ابزار ایمن برای کنترل وزن گیری در این بیماران مطرح گردند. اثرات پروبیوتیک ها از طریق نقش آن ها در نرمال سازی ترکیب میکروبیوتای روده، تعدیل ایمنی و حفظ عملکرد سد روده ای اعمال می گردند (۳۲، ۳۳). نقش میکروب های روده در تنظیم وزن بدن میزبان و هموستاز انرژی به صورت 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 میکروب های دستگاه گوارش و اضافه وزن و چاقی داشته است (۳۴، ۳۵).

این محققان نشان دادند که موش های معمولی در مقایسه با موش های استریل (بدون میکروب های گوارشی) با وجود دریافت کم تر غذا دارای ۴۰ درصد میزان چربی بیش تر در بدن خود هستند. مواجهه میکروبی در موش های استریل و تبدیل آن ها به موش های معمولی تنها در طی دو هفته و بدون دریافت اضافه تر غذا، به افزایش ۶۰ درصدی در توده چربی بدن منجر شد. این محققان نشان دادند که هم جهت با افزایش چربی بدن، مقاومت انسولینی، هیپرتروفی سلول های چربی و افزایش لپتین و گلوکز خون نیز در موش های معمولی (Conventionalized) اتفاق می افتد. جالب این جا بود که موش های استریل حتی در صورت مصرف رژیم های غذایی غربی نیز به اضافه وزن و چاقی دچار نمی شدند. این پژوهشگران دو سازوکار اصلی برای توجیه این مشاهدات را "استحصال انرژی غذایی" و "تغییرات متابولیک وابسته به لیپوپروتئین لیپاز LPL" برشمردند.

انسان ها فاقد آنزیم های ضروری برای هضم بسیاری از انواع پلی ساکارید های گیاهی مثل سلولز، گزیلان ها، نشاسته مقاوم و اینولین می باشند (۳۶). کربوهیدرات های غیر قابل هضم، می توانند توسط میکروب های روده برای تولید انرژی و ایجاد اسید های چرب کوتاه زنجیر (SCFA: Short Chain Fatty Acid) تخمیر شوند. این اسید های چرب کوتاه زنجیر می توانند به دو گیرنده متصل شده به پروتئین G (G Protein-coupled Receptor-41) و G Protein-coupled Receptor-43 در سلول های اپی تلیال روده متصل شده و آن ها را فعال نمایند. فعال شدن این گیرنده ها ترشح پپتید YY (Peptide YY) را القاء می نماید که آن نیز تحرک روده را سرکوب نموده و حرکت مواد در داخل روده را به تأخیر می اندازد. از طریق این مکانیسم، میکروبیوتای روده در افزایش برداشت مواد مغذی و شرکت در ایجاد اختلالات متابولیک ایفای نقش می نمایند. هم چنین نشان داده شده است که میکروبیوتای روده تولید FIAF (Fasting-induced Adipose Factor) از سلول های

روده را کاهش داده و این، فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) را مهار کرده و ذخیره تری گلیسیریدهای با منشأ کبدی را افزایش می‌دهد (۳۵).

تأثیر پروبیوتیک بر متابولیسم گلوکز

Laitinen و همکارانش ۲۵۶ زن باردار را در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: مشاوره رژیم غذایی همراه با کپسول پروبیوتیک (diet/Probiotics)، مشاوره رژیم غذایی همراه با دارونما (diet/placebo) و کنترل‌ها (control/placebo). کپسول پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG و بیفیدوباکتریوم لاکتیس Bb12 با دوز 10^{11} cfu از هر کدام بود (۳۷). بر اساس نتایج، غلظت گلوکز در گروه (diet/Probiotics) در طول دوره پی‌گیری در مقایسه با سایر گروه‌ها پایین‌ترین بود. تفاوت گروه (diet/Probiotics) با (diet/placebo) در سه‌ماهه سوم بارداری ($p=0/026$) قابل توجه و معنی‌دار بود. اگرچه در این زنان باردار سالم متوسط غلظت پلاسمایی گلوکز در تمام گروه‌های مطالعه در محدوده طبیعی بود، خطر افزایش غلظت گلوکز در گروه (diet/Probiotics) در طول دوره مطالعه کاهش پیدا کرد. شیوع نتایج پاتولوژیک آزمون تحمل گلوکز در گروه (diet/Probiotics) (۳۷ درصد نمونه‌ها) در مقایسه با گروه‌های (diet/placebo) (۵۸ درصد) و (control/placebo) (۵۷ درصد) پایین‌ترین بود. با این حال خطر نسبی RR از نظر آماری به‌طور قابل توجهی در گروه (diet/Probiotics) ($1/38$) تا $0/14$: فاصله اطمینان ۹۵ درصد ($0/44$ OR) و در گروه (diet/placebo) ($2/61$) تا $0/41$: فاصله اطمینان ۹۵ درصد ($1/03$ OR) در مقایسه با گروه (control/placebo) پایین‌تر نبود. در بررسی دیگری برای ارزیابی اختصاصی ایمن بودن مداخله قبلی انجام‌شده توسط همین گروه از محققین، کوهورت مادر-نوزاد ($n=256$) با ارزیابی دقیق نتایج بارداری و سلامت و رشد کودکان پی‌گیری شد (۲۹). بر

اساس نتایج مطالعه، خطر ابتلا به دیابت بارداری به‌صورت معنی‌داری در گروه (diet/Probiotics) در مقایسه با گروه کنترل کاهش پیدا کرد ($p=0/002$ ، $0/11-0/62$: فاصله اطمینان ۹۵ درصد، $0/27$ OR)، در حالی که در گروه (diet/placebo) این خطر با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/823$ ، $2/12-0/55$: فاصله اطمینان ۹۵ درصد) ($1/08$ OR) (۲۹).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور در نیوزلند، زنان باردار با سابقه بیماری اتوپیک در خود یا شریک جنسی‌شان، در هفته ۱۴ تا ۱۶ بارداری برای دریافت کپسول پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنوسوس CFU (colony-forming units) HN001 (HN001) 6×10^9 و یا دارونما از زمان شروع مطالعه تا ۶ ماه بعد از تولد نوزاد به‌صورت تصادفی تخصیص داده شدند. بررسی شونگان در هفته ۲۴ تا ۳۰ از نظر ابتلا به دیابت حاملگی با استفاده از معیارهای گروه‌های مطالعاتی انجمن بین‌المللی دیابت و بارداری (IADPSG) مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند. بر اساس نتایج، مکمل پروبیوتیک با ۳ برابر کاهش در شیوع دیابت بارداری در مقایسه با دارونما همراه بود ($0/12-0/81$ CI ۹۵ درصد، $0/31$ RR). مکمل پروبیوتیک در زنان با سابقه دیابت بارداری در حاملگی قبلی از وقوع مجدد آن جلوگیری نمود ($0/00-0/66$ CI ۹۵ درصد، $0/00$ RR) (۳۱). در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور روی زنان با دیابت بارداری تازه تشخیص داده‌شده با استفاده از آزمون تحمل گلوکز ۳ ساعته با استفاده از ۱۰۰ گرم گلوکز و اختلال تحمل گلوکز، شرکت‌کنندگان به‌صورت تصادفی برای دریافت روزانه کپسول پروبیوتیک لاکتوباسیلوس سالیاریوس UCC118 حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم از باکتری با دوز هدف 10^9 CFU و دارونما از زمان تشخیص تا زایمان تخصیص داده شدند. بر اساس نتایج آنالیز بیوشیمیایی نمونه‌های سرمی که قبل از شروع مطالعه و ۴ تا ۶ هفته بعد از آن از بیماران گرفته شد، تفاوت معنی‌داری از نظر سطح قندخون ناشتا، غلظت

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

در مطالعه دولت‌خواه و همکاران که در قالب کار آزمایشی بالینی دو سوکور تأثیر مکمل درمانی روزانه پروبیوتیک را در زنان باردار با تشخیص جدید دیابت بارداری در هفته ۲۴ تا ۲۸ حاملگی مورد بررسی قرار داده است، مکمل پروبیوتیک لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس LA-5، بیفیدوباکتریوم BB-12، استرپتوکوک ترموفیلوس DTY-31 و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس LBY-12 به میزان 4×10^9 CFU 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- میلی گرم بر دسی لیتر و $p=0/02$) (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 معنی دار نبود ($p < 0/05$). 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 قابل توجه و معنی دار 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 معنی دار نبود (۳۸).

احمدی و همکارانش تأثیر مکمل سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به عنوان پروبیوتیک به علاوه اینولین به عنوان پره بیوتیک را به مدت ۶ هفته روی زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری با آزمون تحمل گلوکز تک مرحله‌ای با ۷۵ گرم در هفته ۲۴ تا ۲۸

بارداری مورد بررسی قرار دادند. بررسی شونده‌گان روزانه یک کپسول و هر کپسول حاوی 2×10^9 CFU در گرم از هر باکتری و ۸۰۰ میلی گرم اینولین دریافت می نمودند. بر اساس نتایج بررسی های بیوشیمیایی غلظت سرمی قند خون ناشتا، تفاوت معنی داری از این نظر بین دو گروه مطالعه وجود نداشت (۹/۳) (۱/۷- در مقابل (۱۱/۴) (۱/۴ میکرو واحد بر میلی لیتر و $p=0/22$) (۲۶).

جعفر نژاد و همکارانش تأثیر کپسول پروبیوتیک VSL#3 حاوی استرپتوکوک ترموفیلوس، بیفیدوباکتریوم بروه، بیفیدوباکتریوم لونگوم، بیفیدوباکتریوم اینفندیس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس پلاتناروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس را در زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری با آزمون تحمل گلوکز تک مرحله‌ای با ۷۵ گرم در هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری مورد بررسی قرار دادند. بررسی شونده‌گان روزانه یک کپسول و هر کپسول حاوی $112/5 \times 10^9$ CFU به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. بررسی های بعد از مداخله نشان داد که مکمل فوق الذکر تأثیر قابل توجهی در سطح قندخون ناشتای بررسی شونده‌گان نداشت ($p=0/42$). با این حال سطح انسولین سرمی به صورت معنی داری 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 میلی لیتر و $p=0/005$). شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR در گروه مداخله به صورت معنی داری نسبت به گروه دارونما کاهش پیدا کرد ((۱/۳) (۰/۴- در مقابل (۲/۷) (۱/۱+ و $p=0/003$) و شاخص عملکرد سلول‌های بتا (HOMA-B) نیز کاهش معنی داری در گروه سین بیوتیک نشان داد. در مقابل شاخص حساسیت به انسولین (QUICKI) افزایش قابل توجهی را در گروه سین بیوتیک در مقایسه با گروه دارونما نشان داد ((۰/۰۱) (۰/۰۱+ در مقابل (۰/۰۲) (۰/۰۰۷- و $p=0/02$). بر اساس نتایج مکمل سین بیوتیک مورد مطالعه تأثیر قابل توجهی در مقادیر هموگلوبین A1C در مقایسه با دارونما

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 بررسی شده است. بررسی شوندهگان در گروه پروبیوتیک، روزانه یک کپسول حاوی 2×10^9 CFU 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 قابل توجهی در سطح قند خون ناشتا در گروه پروبیوتیک در مقایسه با دارونما مشاهده شد ($9/2$ - در مقابل $1/1$ ($12/2$) میلی گرم در دسی لیتر و $p < 0/001$). هم چنین در مورد غلظت سرمی انسولین تغییرات در گروه پروبیوتیک نسبت به دارونما قابل توجه بود ($3/1$ ($0/8$) - در مقابل $1/6$ ($10/6$) $+4/5$ واحد بر میلی لیتر و $p = 0/01$). شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR، کاهش قابل توجهی را در گروه پروبیوتیک در مقایسه با دارونما نشان داد ($0/9$ ($0/4$) $+1/1$ ($2/5$) و $p = 0/003$). شاخص HOMA برای عملکرد سلول های β در هر دو گروه افزایش نشان داد که این افزایش به صورت معنی دار و قابل توجهی در گروه پروبیوتیک کم تر از دارونما بود ($9/8$ ($1/1$) $+1/1$ در مقابل $42/5$ ($18/0$) $+1/1$ و $p = 0/03$). شاخص حساسیت به انسولین QUICKI در گروه پروبیوتیک افزایش و در گروه دارونما کاهش پیدا کرد که تفاوت ها از نظر آماری معنی دار و قابل توجه بودند ($0/1$ ($0/07$) $+0/07$ در مقابل $0/1$ ($0/02$) $-0/01$ و $p = 0/007$) (۲۴).

تأثیر همین ترکیب پروبیوتیک که حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم بود توسط بادنهوش و همکارانش نیز مورد بررسی گرفته و نتایج عمده ای از نظر تأثیر آن روی غلظت قند خون ناشتا مشاهده شده است ($6/7$ ($5/3$) $+5/3$ در مقابل $9/0$ ($0/3$) $+0/03$ میلی گرم بر دسی لیتر و $p = 0/01$) (۲۳).

مکانیسم دقیق اثر پروبیوتیک بر سطوح انسولین سرم و مقاومت به انسولین ناشناخته است. پروبیوتیک ها از گلوکز به عنوان منبع اولیه انرژی استفاده می کنند و اثر آن ها بر سطوح انسولین سرم احتمالاً از طریق اثر بر سطوح گلوکز خون وساطت می شود. هم چنین پروبیوتیک ها احتمالاً با تغییر در محیط روده ای (۳۹)، بروز ژنی و نفوذپذیری روده ای (۴۰) باعث کاهش جذب گلوکز می شوند. مصرف پروبیوتیک ها احتمالاً بر مسیر سیگنالینگ ترشح انسولین نیز تأثیر می گذارند. کاهش فعالیت Jun N-terminal kinase (یک کیناز تنظیم شونده توسط TNF که باعث افزایش مقاومت به انسولین می گردد) و کاهش فعالیت اتصال به DNA فاکتور هسته ای NF-kB به عنوان مکانیسم های دیگر بهبود مقاومت به انسولین توسط پروبیوتیک ها پیشنهاد شده اند (۴۱). هم چنین تغییر ترکیب میکروبیوتای روده نیز می تواند در اختلال ترشح هورمون های روده ای منتخب دخیل باشد. هورمون های روده ای از طریق کنترل رشد و طول عمر سلول های β ، نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز بازی می کنند. در واقع پروبیوتیک ها می توانند با کاهش سرعت حذف انسولین، سیستم آنتی اکسیدانی سلول های بتا را قوی تر نموده و هموستاز گلوکز را ارتقاء بخشند (۴۲). در زمینه تأثیر پروبیوتیک ها بر مقاومت انسولینی، فاکتور آدیپوسیت القاء شده توسط ناشتایی (FIAF) نیز می تواند مؤثر باشد. مطالعات نشان داده اند که ترکیب میکروفلور روده بر رونویسی از ژن FIAF در دستگاه گوارش مؤثر می باشد (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 می کند. مهار این هورمون باعث افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز و در نتیجه افزایش برداشت سلولی اسیدهای چرب و تجمع تری گلیسرید در بافت چربی و بروز چاقی و مقاومت انسولینی می گردد. بنابراین پروبیوتیک ها با تأثیر بر

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

تأثیر پروبیوتیک روی فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در خانم‌های باردار مبتلا به دیابت بارداری

مکمل درمانی با کپسول پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به میزان 2×10^9 CFU در گرم از هر کدام از سوش‌ها به مدت ۶ هفته در زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری در مقایسه با دارونما منجر به کاهش معنی دار سطوح سرمی شاخص التهابی hs-CRP ($2/2(2/7)$ - در مقابل $2/4(2/4)$ + میکروگرم بر میلی لیتر و $p < 0/001$) شد. هم چنین بعد از مکمل درمانی شاخص استرس اکسیداتیو مالون دی آلدئید (MDA) ($0/8(0/8)$ - در مقابل $0/5(1/5)$ + میکرومول بر لیتر و $p = 0/03$) به صورت معنی داری کاهش و شاخص ظرفیت تام آنتی اکسیدانی TAC ($103/3(103/3)$ + $65/4$ در مقابل $143/7$) $37/2$ - میلی مول بر لیتر و $p = 0/002$) به صورت معنی داری افزایش پیدا کرد. هم چنین نسبت MDA/TAC به صورت معنی داری در گروه پروبیوتیک نسبت به دارونما کاهش پیدا کرد ($0/0003(0/0008)$ - در مقابل $0/002$) $0/009$ + و $0/004$ (p=0/004). تأثیر مکمل پروبیوتیک VSL#3 به مدت ۸ هفته روی زنان باردار با تشخیص دیابت بارداری با آزمون تحمل گلوکز تک مرحله ای با ۷۵ گرم در هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری را روی فاکتورهای التهابی توسط جعفرنژاد و همکارانش نیز مورد بررسی قرار گرفته است. مکمل پروبیوتیک در مقایسه با دارونما باعث کاهش معنی دار شاخص های التهابی hs-CRP ($1087/2(1087/2)$ - $796/0$ در مقابل $1121/2$) $975/3$ + نانوگرم بر میلی لیتر و $p = 0/03$)، IL-6 ($0/5$) $0/44$ - در مقابل $0/33(0/42)$ پیکوگرم بر میلی لیتر و $p = 0/04$) و TNF- α ($1/0(1/0)$ - $0/62$ در مقابل $0/8(0/8)$ $0/45$) پیکوگرم بر میلی لیتر و $p = 0/04$) در زنان بارداری تحت بررسی گردید (۲۵). بیماری های متابولیک با یک التهاب

خفیف low grade مشخص می شود که نقش سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در آن دارای اهمیت به سزایی است (۴۴-۵۱). منشأ فاکتورهای ایجادکننده این التهاب قبل از بروز چاقی و دیابت شناخته نشده است. براساس مطالعات مختلف، افزایش غلظت پلاسمایی لیپوپلی ساکاریدهای باکتریال که در اثر رژیم غذایی پرچرب روی می دهد، مسئول شروع بیماری های متابولیک شناخته شده است، چراکه انفوزیون مداوم زیر جلدی و آهسته لیپوپلی ساکاریدهای باکتریال منجر به اکثر انواع بیماری های متابولیک شده است (۵۲).

ابتدا این فرضیه مطرح گردید که لیپوپلی ساکاریدها (LPS) که جزء التهابزای دیواره سلولی در باکتری های گرم منفی می باشند، 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 روده ای دارد که در اثر رژیم غذایی پرچرب نسبت گرم مثبت به گرم منفی در آن افزایش می یابد (۵۴). وقتی تعادل میکروفلور روده از بین برود و نسبت باکتری های گرم مثبت به باکتری های گرم منفی کاهش یابد، میزان دسترسی به لیپوپلی ساکاریدها و سایر مولکول های پیش التهابی و انتقال آن ها به گردش خون افزایش می یابد و همین موضوع باعث افزایش ترشح سیتو کین ها و فعالیت ماکروفاژها شده و در نهایت منجر به بروز التهاب می شود (۵۵، ۵۶). ارتباط اثبات شده میان التهاب تحت بالینی و دیابت بارداری از طریق مکانیسم های مختلفی قابل توضیح است. مقاومت پیش رونده به انسولین در نتیجه اثرات ضد انسولینی افزایش یافت چربی و هورمون های جفتی (کورتیزول و لاکتوژن جفتی انسانی) در بیماران دیابت بارداری روی می دهد (۵۷). محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون که در نتیجه افزایش قندخون تولید می شوند، باعث افزایش استرس اکسیداتیو می گردند. آن ها هم چنین ماکروفاژها را فعال و باعث افزایش سطوح سرمی IL-1، IL-6 و

لیوپتیدهای باکتریال به Toll-like receptor ها مثل TLR-4 برانگیخته شده و به صورت منفی، هموستاز گلوکز را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷۴،۷۰،۵۳). مطالعات نشان می‌دهند که تجویز پروبیوتیک‌های حاوی گونه‌های لاکتوباسیل، می‌تواند 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 PPAR γ می‌باشد. اسیدلینولئیک کونژوگه توسط تعدادی از گونه‌های لاکتوباسیل (مثل اسیدوفیلوس، پلانناروم، پاراکازنی و کازنی) تولید می‌شود و دارای عملکرد بالقوه به عنوان آگونیست PPAR γ 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 استرس اکسیداتیو عبارت‌اند از: بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، تحریک سیستم ایمنی و کاهش التهاب و بنابراین کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از سایتوکین‌ها، مهار پاتوژن‌های مختلف و کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو افزایش جذب ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش چربی‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو (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 Fe²⁺ و Cu²⁺ هستند (۸۱). در سایه انتخاب گونه‌های باکتریایی خاص و شواهد مؤثر بودن آن‌ها در کنترل رادیکال‌های آزاد اکسیژن، می‌تواند در فرموله‌سازی غذاها یا مکمل‌های پروبیوتیک جدید، می‌تواند گام مؤثری در پیشگیری از استرس اکسیداتیو بیماری‌های مرتبط باشد.

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 داده شده 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 استرس اکسیداتیو افزایش می‌دهند (۶۲). به نظر می‌رسد که واسطه‌های التهابی، می‌توانند سلول‌های بنای پانکراس و عملکردشان را تخریب نموده و در نتیجه 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 به صورت کامل روشن نشده است. در ماکروفاژها، سلول‌های چربی، نفوسیت‌های 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 محافظت شده که یا الگوهای اختصاصی اجزای میکروبیال (مثل لیپولی ساکاریدهای باکتریایی) (۶۶) یا فاکتورهای تغذیه‌ای (مثل اسیدهای چرب آزاد) (۷۰-۶۷) می‌باشند، فعال می‌گردند. اتصال به PRR ها، پاسخ‌های التهابی را با وساطت فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای κ B (NF κ B) 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 با اتصال LPS و

تأثیر پروبیوتیک بر پروفیل لیپیدی

در مطالعه Lindsay و همکاران تأثیری 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 به صورت معنی داری کم تر از گروه دارونما بود ($p=0/031$). هم چنین از نظر غلظت سرمی کلسترول LDL، این تفاوت از نظر آماری قابل توجه بود ($p=0/011$). تفاوت معنی داری از نظر سایر شاخص های پروفیل لیپیدی در بین دو گروه 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 تری گلیسیرید به میزان $14/8$ ($56/5$) میلی گرم در دسی لیتر در طول ۶ هفته درمان با مکمل گردید. در حالی که سطح تری گلیسیرید کل در گروه دارونما بعد از ۶ هفته به میزان $30/4$ ($37/8$) میلی گرم در دسی لیتر افزایش پیدا کرد. این تغییرات در مقایسه بین دو گروه مکمل و دارونما به صورت معنی داری قابل توجه بود. روند مشابهی در مورد کلسترول VLDL مشاهده شد ($11/3$) $3/0$ - در گروه پروبیوتیک در مقایسه با $6/1$ ($7/6$) $+$ در گروه دارونما و $0/01$ ($p < 0/01$) (۲۶). از نظر سایر شاخص های پروفیل لیپیدی تفاوت معنی داری بین دو گروه از مطالعه بعد از مداخله مشاهده نشد ($p=0/39$ ، $p=0/64$) و $p=0/22$ 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 2×10^9 CFU 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 از نظر آماری قابل توجه بود ($59/4$) $1/6$ - در مقابل ($37/9$) $27/1$ $+$ میلی گرم بر دسی

لیتر و $0/03$ ($p=$). در مورد تأثیر مکمل بر سطح کلسترول VLDL نتایج مشابه بود ($11/9$) $0/3$ - میلی گرم بر دسی لیتر در گروه پروبیوتیک در مقابل ($5/4$) $4(7/6)$ $+$ در گروه دارونما و $0/03$ ($p=$). از نظر سایر شاخص های پروفیل لیپیدی تفاوت معنی داری بین دو گروه از مطالعه بعد از مداخله مشاهده نشد ($p=0/58$ ، $p=0/15$ و $p=0/82$) به ترتیب برای کلسترول کل، کلسترول LDL و کلسترول HDL (۲۴).

تأثیر پروبیوتیک بر فشارخون در بیماران 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 قرار گرفته است. مکمل پروبیوتیک لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس LA-5، بیفیدوباکتریوم BB-12، استرپتوکوک ترموفیلوس DTY-31 و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس LBY-12 به میزان 4×10^9 CFU همراه با توصیه های رژیم غذایی به مدت ۸ هفته از افزایش فشارخون سیستمی جلوگیری کرده و باعث کاهش قابل توجه در فشارخون دیاستولی از هفته دوم مداخله به بعد گردید ($p=0/014$) (۲۲). نشان داده شده است که مکمل و فرآورده های غذایی پروبیوتیک از طریق کاهش کلسترول کل و کلسترول LDL ($83/82$) کاهش گلوکز سرمی و مقاومت به انسولین ($85/84$) و تثبیت سیستم رنین-آنژیوتانسین ($87/86$) و نیز کاهش التهاب (۸۸) قادر به بهبود کنترل فشارخون می باشند. از سوی دیگر التهاب ناشی از چاقی می تواند منجر به اختلال اندوتلیال گردد (۸۷) و ارتباط معنی داری بین وزن گیری در بارداری و فشارخون وجود دارد (۸۸). این بدان معنی است که از طریق کنترل وزن گیری در زنان باردار، می توان از افزایش فشارخون پیشگیری کرد.

سد روده ای و اندوتوکسمی/باکتری می متابولیک: تعامل

میزبان/میکروبیوتا

غلظت لیپوپلی ساکاریدها در پلاسما با جمعیت

ج) MyD88 (Myeloid Differentiation 88) برای حفظ اتصالات تنگ و عملکرد سد روده‌ای با واسطه TLR-2 در پاسخ به التهاب و استرس مورد نیاز است (۳۹). تنظیم رو به بالای وابسته به MyD88 ترکیبات ضد میکروبیال 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) یک حس‌گر میکروبیال مهم در سد روده‌ای است که مورالیدی پپتید (MDP) را که یک جزء پپتیدو گلیکان 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 با واسطه سلولی مهار می‌نماید (۹۵). انسان‌های حامل جهش Nod2 frameshift (SNP13)، بار افزایش یافته قابل توجه Bacteroidetes و Firmicutes دارند و پلی مورفیسم‌های مولتیپل Nod2 دارای خطر بالاتری برای بیماری التهابی روده می‌باشند.

التهاب استریل: اسیدهای چرب به‌عنوان لیگاند‌های PRR هم‌چنین توسط مولکول‌های با منشأ غیر میکروبیال (التهاب استریل) به خصوص چربی‌های رژیم غذایی فعال می‌شوند (تصویر شماره ۳).
4 و TLRs (TLR-2) و NLRs می‌توانند توسط اسیدهای چرب اشباع فعال شوند و توسط اسیدهای چرب امگا-۳ مهار گردند (۹۴). فعال‌سازی TLRهای ۲ و ۴ به صورت 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

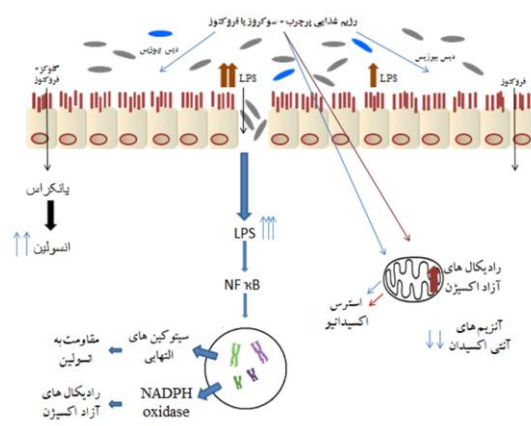
بیفیدوباکترها در روده ارتباط معکوسی دارد. بیفیدوباکترها می‌توانند سطح اندوتوکسین‌های داخل روده را کاهش دهند و عملکرد سد مخاطی روده را بهبود بخشند و از این طریق غلظت لیپوپلی ساکاریدهای پلازما را کاهش داده و التهاب را کنترل کنند. غلظت لیپوپلی ساکاریدهای پلازما با غلظت انسولین ناشتا و مقاومت انسولینی ارتباط 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 پپتیدو گلیکان غشای سلولی، لیپوتیکوئیک اسید و لیپوپروتئین از باکتری‌های گرم منفی و نیز لیپوآرآینومانان 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).

می تواند 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 در زمینه پروبیوتیک را با تعداد محدودی از مقالات در این زمینه مدنظر قرار داده است. اطلاعات استخراج شده برای این مطالعه از ۱۰ مقاله در راستای اهداف مطالعه استخراج شده است. نتایج این مطالعه مروری، دارای محدودیت هایی است. اکثر مطالعات انجام گرفته در این حیطه، حجم نمونه پایینی داشته و طول دوره مداخله نیز نسبتاً کوتاه بوده است. هم چنین گونه های پروبیوتیک مورداستفاده در مطالعات تفاوت های زیادی با هم دارند که نتیجه گیری قطعی را دچار مشکل می کند. استفاده از پروبیوتیک ها می تواند فواید دیگری در کاهش عوارض دیابت بارداری هم چون خطر ماکروزومی، خطر

پره اکلامپسی و عوارض متابولیک درازمدت داشته باشد که در مطالعات مروری بعدی باید مدنظر قرار گیرد. به جنبه های دیگری هم چون دوزاژ پروبیوتیک، گونه های خاص پروبیوتیک و شرایط نگهداری نیز در مطالعات آتی باید توجه گردد. ارتباط میان رژیم غذایی، متابولیسم و میکروبیوتای روده میزبان، جنبه های مختلفی دارد. رژیم غذایی توانایی تأثیر بر ترکیب میکروبیایی روده و نیز تغییر مستقیم متابولیسم میزبان را دارد. این تغییرات پایه تغییرات ایجاد شده در مسیرهای التهابی میزبان، متابولیسم گلوکز و متابولیسم لیپید می باشد. به نظر می رسد استفاده از پروبیوتیک ها چه به صورت مکمل خوراکی و چه به صورت فرآورده های غذایی پروبیوتیک، تأثیرات امیدوارکننده ای در پیش گیری و درمان عوارض متابولیک دیابت بارداری داشته باشند، هرچند نتایج حاصله به میزان زیادی متناقض می باشند که نتیجه گیری قطعی را در این زمینه با مشکل مواجه می نماید. انجام مطالعات بالینی بیش تری با استفاده از سوش های باکتریال اختصاصی ضروری به نظر می رسد.

سپاسگزاری

از راهنمایی ها و تلاش های ارزشمند استاد گران قدر جناب آقای دکتر حاجی فرجی و کارشناسان محترم مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان بخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز کمال سپاس و تشکر را داریم.

References

1. American 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

- 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, Dolatkhan N. Effect of Probiotic Supplementation on

- 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. Dolatkah 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.

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. Dolatkhan 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

- 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-Soheily 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.

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- α : 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

- 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.