REVIEW ARTICLE

# *The Role of Probiotics on Controlling Diabetes Mellitus: An Umbrella Review*

Nazli Namazi[1],
Zohreh Sajjadi Hazaveh[2],
Elham Akhtari[3],
Mohammad Hossein Ayati[4],
Bagher Larijani[5]

[1] Assistant Professor, Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Ph.D Student in Nutrition, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, School of Persian Traditional Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Associate Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5] Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 1, 2020 ; Accepted November 22, 2020)

## *Abstract*

**Background and purpose:** There are some evidences about the effects of probiotics on controlling different types of diabetes and reviewing these studies could be of great help in clarifying the efficacy of these dietary supplements in management of diabetes. Thus, we aimed to review the role of probiotics on glycemic control and other biochemical parameters in patients with diabetes.

**Materials and methods:** An umbrella review of systematic reviews, meta-analyses, systematic reviews and meta-analysis in English and Persian were performed by thorough search in PubMed and Scopus. Eligible studies on the effects of probiotics in patients with diabetes published up to 30 September 2020 were selected.

**Results:** Thirty one eligible papers were identified. In these studies, the effects of probiotic supplements or probiotic food products on glycemic status (n=18), lipid profile (n=12), inflammatory and oxidative stress factors (n=11), blood pressure (n=4), and Body Mass Index (n=2) in patients with type 2 diabetes and gestational diabetes were investigated.

**Conclusion:** Findings revealed positive effects of probiotic supplements on glycemic status, lipid profile, blood pressure, oxidative stress and inflammation in patients with type 2 diabetes, and gestational diabetes. However, due to high heterogeneity in some parameters, further high quality double-blind clinical trials can shed light on the effectiveness of these supplements.

***Keywords:*** probiotics, diabetes mellitus, oxidative stress, inflammation, lipid profile

**J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 47-58 (Persian).**

* **Corresponding Author: Mohammad Hossein Ayati -** Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: mh-ayati@tums.ac.ir)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره ۱۹۳ بهمن سال ۱۳۹۹ (۵۸-۴۷)

# مروری بر نقش پروبیوتیک ها در کنترل دیابت

**نازلی نمازی**[۱]
**زهره سجادی هزاوه**[۲]
**الهام اختری**[۳]
**محمد حسین آیتی**[۴]
**باقر لاریجانی**[۵]

## چکیده

**سابقه و هدف:** با وجود مطالعات متعدد در خصوص اثر پروبیوتیک‌ها در کنترل انواع مختلف دیابت، به نظر می‌رسد جمع‌بندی شواهد موجود می‌تواند به روشن شدن میزان اثر این دست از مکمل‌های غذایی به کنترل دیابت کمک کند. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش پروبیوتیک‌ها بر کنترل شاخص وضعیت گلیسمی و سایر عوامل بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه حاضر یک مطالعه مروری چتری (Umbrella review) است که در آن مطالعات مرور سیستماتیک، متاآنالیز، مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیزی که اثرات پروبیوتیک‌ها را در انواع دیابت مورد بررسی قرار داده بودند، به زبان انگلیسی و فارسی در دو پایگاه الکترونیکی Pubmed و Scopus تا انتهای سپتامبر ۲۰۲۰ جمع‌آوری شدند.

**یافته‌ها:** در نهایت ۳۱ مطالعه واجد شرایط شناسایی شدند. در این مطالعات تاثیر مصرف مکمل یا مواد غذایی غنی شده با پروبیوتیک بر شاخص‌های متابولیسم قند (۱۸ مطالعه)، پروفایل لیپیدی (۱۲ مطالعه)، عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو (۱۱ مطالعه)، فشار خون (۴ مطالعه) و BMI (۲ مطالعه) در بیماران دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفته بود.

**استنتاج:** نتایج مطالعه حاضر حاکی از اثرات مثبت مکمل‌یاری با پروبیوتیک بر وضعیت گلیسمی، لیپیدی، فشارخون، وضعیت استرس اکسیداتیو و التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری می‌باشد. اما به دلیل هتروژنیتی بالا در برخی از شاخص‌های بررسی شده، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی دوسوکور با کیفیت متدولوژی بالا می‌تواند به روشن شدن اثربخشی کمک کند.

**واژه های کلیدی:** پروبیوتیک، دیابت، استرس اکسیداتیو، التهاب، لیپید

## مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از بیماری‌های غیرواگیر است که شیوع آن در جهان در حال افزایش است. بر اساس گزارش منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت، ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ میلادی مبتلا به دیابت بودند و پیش‌بینی می‌شود این آمار در سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر برسد. دیابت می‌تواند زمینه ابتلا به بیماری‌های مزمن میکروبیوم روده در حفظ سلامتی و تنظیم پاسخ بدن در برابر بیماری‌ها نقش قابل توجهی دارد. مطالعات متعدد حیوانی و انسانی اثرات تغییر میکروبیوتای روده را در رخداد التهاب و بیماری‌های مختلف نشان داده‌اند. دیابت

**مولف مسئول: محمد حسین آیتی**– تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران E-mail: mh-ayati@tums.ac.ir
۱. استادیار، مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکترای تغذیه، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. استادیار، دانشکده طب ایرانی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۴. استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۹/۸/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۹/۹/۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۹/۹/۲

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

از جمله بیماری‌هایی می‌باشد که تغییر در میکروبیوم روده می‌تواند احتمال بروز آن را افزایش دهد(۱). بر اساس مطالعات انجام شده، مبتلایان به دیابت با سطوح پایین‌تر میکروبیوتای مفید روده مواجه هستند. در این افراد تراوایی جدار روده نیز دستخوش تغییر می‌شود(۲).

مطالعات متعددی همراهی وجود التهاب و از دست رفتن سد روده‌ای و تغییر تراوایی سلول‌های جدار روده را با افزایش مقاومت سلول‌ها به انسولین نشان داده‌اند. به این ترتیب فرضیه‌ای شکل گرفته است که تخریب سد سلولی روده ماحصل برهم خوردن میکروبیوتای روده و سرآغاز التهاب در بدن است(۴،۳). تغییر میکروبیوتای روده، دیس‌بیوزیس گفته می‌شود. شواهد متعددی در دست است که این عدم تعادل سبب برهم خوردن تنظیم متابولیک بدن می‌گردد(۵). در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که این تغییر موجب تولید مقادیر قابل توجهی لیپوپلی ساکارید شده که موجب بروز التهاب در موکوس جدار روده می‌شود، به این ترتیب دیواره سلول‌های روده دچار تغییر نفوذپذیری شده و لیپوپلی‌ساکارید به جریان خون راه یافته، التهاب سیستمیک و در نهایت مقاوت به انسولین رخ خواهد داد. این روند تدریجی می‌تواند در نهایت به بروز دیابت و علایم بالینی افزایش قندخون منتهی شود(۷،۶). به این ترتیب دخالت در روند میکروبیوتای روده بالقوه می‌تواند در پیشگیری از بروز دیابت یا تشدید این بیماری و بروز عوارض ناشی از دیابت موثر باشد. یکی از عوامل تغییر در گونه و تعداد میکروبیوم‌های روده، مصرف پروبیوتیک‌ها در قالب محصولات غذایی یا مکمل‌های غذایی می‌باشد(۹،۸). پروبیوتیک‌ها در افزایش باکتری‌های مفید روده از جمله لاکتوباسیلوس و بیفیدو باکتریوم و تولید زنجیره‌های کوتاه اسیدهای چرب موثرند. با ورود این اسیدهای چرب به جریان خون، امکان اتصال آن‌ها با پروتئینG افزایش یافته و موجب تحریک پپتید شبه گلوکاگون و در نهایت تنظیم قندخون خواهد شد(۱۰). از دیگر مکانیسم‌های دخیل درکنترل دیابت توسط پره‌بیوتیک‌ها می‌توان به اثرات ضدالتهابی اسیدهای چرب کوتاه زنجیر تولید شده بخصوص بوتیرات اشاره کرد. مصرف پره‌بیوتیک‌ها می‌تواند بستری برای تولید این نوع اسیدهای چرب و تغییر گونه و تعداد میکروبیوم‌های روده را فراهم کند(۱۲،۱۱).

مطالعات مروری متعددی اثرات پروبیوتیک‌ها در کنترل انواع مختلف دیابت، پارامترهای تن سنجی و بیوشیمیایی مختلف را نشان داده است(۱۸-۱۳). لذا بنظر می‌رسد جمع‌بندی شواهد موجود می‌تواند برای روشن شدن میزان اثر این دست ازمکمل‌های غذایی یا محصولات غذایی پروبیوتیک در کنترل دیابت، مفید واقع شود. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش پروبیوتیک‌ها بر کنترل شاخص‌های گلیسمی و سایر عوامل بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به دیابت است.

## مواد و روش ها

نوع مطالعه و معیارهای ورود و خروج از مطالعه: مطالعه حاضر یک مطالعه مروری چتری (Umbrella review) است که در آن به مروری بر مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز پرداخته شده است. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: ۱) مطالعات مرور سیستماتیک، متاآنالیز، مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز، ۲) در نظر گرفتن پروبیوتیک‌ها (به شکل مکمل یا محصول غذایی) به عنوان عامل مداخله، ۳) بررسی اثر بر بیماران مبتلا به دیابت (دیابت نوع۱، نوع ۲، دیابت بارداری)، ۴) در نظر گرفتن شاخص‌های گلیسمی، سایر عوامل بیوشیمیایی و تن سنجی به عنوان پیامد. در این مطالعه سایر انواع مطالعات اولیه (انسانی، حیوانی و غیره)، مطالعات مروری غیرسیستماتیک، نامه به سردبیر، پایان‌نامه، مصاحبه، چکیده ارائه شده در کنفرانس‌ها، کتاب و سایر انتشارات بجز مقاله کامل، بررسی نشدند.

جستجوی مقالات: جهت جمع آوری مطالعات واجد شرایط، پایگاه‌های الکترونیکی Pubmed, Scopus توسط دو پژوهشگر به صورت مستقل از یکدیگر با

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

کلمات کلیدی probiotic, microbiome, microbiota, diabetes, GDM, T2DM, T1DM, diabetic که با systematic review, meta-analysis ترکیب شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. جهت جستجوی تکمیلی Google Scholar هم بررسی شد. در این مطالعه، مقالات به زبان فارسی و انگلیسی که تا ۳۰ سپتامبر ۲۰۲۰ منتشر شده بودند، وارد شدند.

بررسی مقالات: در ابتدا مقالات جمع‌آوری شده به کتابخانه اندنوت منتقل شده و پس از حذف مقالات تکراری، بر اساس عنوان و چکیده مورد بررسی قرار گرفتند و در صورتی که از روی عنوان و چکیده واجد شرایط بودن مقاله ای محرز نشد، مقاله کامل در مرحله بعد مورد بررسی قرار گرفت.

استخراج داده: براساس فرم از پیش آماده شده، مشخصات اصلی مقالات وارد شده استخراج و در فرم وارد گردید. مشخصات در نظر گرفته شده در فرم عبارت هستند از: نام نویسنده، سال انتشار مقاله، پایگاه‌های الکترونیکی مورد بررسی، بازه زمانی جستجو، نوع مطالعات وارد شده، تعداد مقالات وارد شده نهایی برای هر شاخص بررسی شده، نام پیامد، نتایج کلی، کیفیت مطالعات وارد شده در مطالعات پایه و اطلاعات کمی مربوط به نتایج کلی به دست آمده ( Weighted mean difference/Standard mean difference)، درصد هتروژنتی($I^2$)، P-value).

## یافته ها

پس از جستجوی پایگاه های اطلاعاتی و حذف موارد تکراری، ۵۳ مطالعه شناسایی شدند. با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، ۳۱ مطالعه واجد شرایط شناسایی شدند. از ۳۱ مطالعه، ۴ مطالعه مرور سیستماتیک(۲۲-۱۹)، ۱۱ مطالعه متا آنالیز(۱۵،۱۶،۳۱-۲۳) و ۱۴ مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز(۱۳،۱۴،۱۸،۴۱-۳۲) بودند. در این مطالعات تاثیر مصرف مکمل یا مواد غذایی غنی شده با پروبیوتیک بر شاخص‌های متابولیسم قند (۱۸ مطالعه)، الگوی لیپیدی (۱۲ مطالعه)، عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو (۱۱ مطالعه)، فشارخون (۴ مطالعه) و BMI (۲ مطالعه) در بیماران دیابت نوع ۲ و یا دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفته و در مطالعاتی که متاآنالیز انجام شده بود، اندازه اثر به صورت اختلاف میانگین (WMD) یا اختلاف میانگین استاندارد شده (SMD) گزارش شد. نام پروبیوتیک‌های بررسی شده در مطالعات در جدول شماره ۱ درج شده است.

**جدول شماره ۱:** گونه‌های باکتریایی به‌کار رفته در مطالعات واجد شرایط

| فاکتور مورد بررسی | | گونه های باکتریایی به کار رفته در مکمل یا غذاهای پروبیوتیک |
|---|---|---|
| شاخص های قند خون | Lactobacillus | L. phermentum, L. brevis, L. salivarius, L. sporogenes, L. delbrueckii Bulgaricus, L. paracasei, L. bulgaricus, L. fermentum, L. plantarum, L. lactis, L. helveticus, L. routeri,L. acidophilus, L. casei, L. rhamnosus, L. bulgaricus |
| | Bifidobacterium | B. brevei, B. longum, Strep. Thermophilus, B. bifidum, B. infantis |
| | Other species and strains | Lactococcus, Bifidobacterium, Propionibacterium, Acetobacter, Saccharomyces, cerevisiae, strep. Thermophilus, Lactococcus lactis (W19 and W58), Saccharomyces cerevisiae |
| عوامل التهابی | Lactobacillus | L.paracasei, L.delbrueckii Bulgaricus, L.paracasei, L. fermentum, L. plantarum,L. routeri, L. bulgaricus, L. plantarum, L. helveticus, L. paracasei, L. acidophilus,L. casei, L. paracasei, L.rhamnosus, L. plantarum |
| | Bifidobacterium | B.bifidum. catenulatum, B. longum, B.infantis, B.breve |
| | Other species and strains | S. thermophilus, S.thermophilusthe, Pediococcus pentosaceus, Leuconostoc mesenteroides, Bacillus coagulans |
| الگوی چربی | Lactobacillus | L.brevis, L.salivarius, L.sporogenes, L.phermentum, L.fermentum,L. helveticus, L.routeri, L.plantarum, L.acidophilus, L.casei, L.rhamnosus, L.bulgaricus |
| | Bifidobacterium | B. brevei, B. longum, B. lactis, B. bifidum, B. infantis |
| | Other species and strains | Strep. Thermophilus, Lactococcus, Bifidobacterium, Propionibacterium, Acetobacter, Saccharomyces cerevisiae, Lactococcus lactis (W19 and W58), brewer's yeast extract |
| فشار خون | Lactobacillus | L. reuteri, L. fermentum, L. plantarum, L. acidophilus, L. brevis, L. casei, L. salivarius |
| | Bifidobacterium | B. bifidum, B. lactis, Lactococcus lactis (W19 and W58), B. longum, B. infantis |
| | Other species and strains | Saccharomyces cerevisiae |
| سایر شاخص ها ( BMI, وزن بارداری، سن بارداری) | Lactobacillus | L. brevis, L. salivarius,L. fermentum, L. phermentum, L. sporogenes, L. helveticus, L. routeri,L. plantarum, L. acidophilus, L. casei, L. rhamnosus, L. bulgaricus |
| | Bifidobacterium | B. brevei, B. longum, B. lactis, B. bifidum |
| | Other species and strains | Strep. Thermophilus, Lactococcus, Bifidobacterium, Propionibacterium, Acetobacter, Saccharomyces cerevisiae, Strep. Thermophilus, Lactococcus lactis (W19 and W58) |

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

در مطالعات انجام شده بر دیابت بارداری، پیامدهای وزن‌گیری (۲ مطالعه) و سن بارداری (۳ مطالعه) نیز گزارش شده بود. در این مرور چتری، پیامدهایی که حاصل متاآنالیز داده‌های کم‌تر از ۲ مطالعه اولیه بودند، خارج شدند.

دیابت نوع ۲: تعداد ۲۰ مطالعه بررسی‌کننده اثر پروبیوتیک بر دیابت نوع ۲ بودند(۱۳, ۱۵, ۱۶, ۱۸, ۱۹, ۲۱, ۲۳, ۳۴-۲۵, ۳۸, ۳۹, ۴۱, ۴۲) که در مجموع ۲۴۵ مطالعه اولیه را شامل می‌شدند.

شاخص‌های قندخون: ۵ شاخص گلیسمی توسط ۱۳ مطالعه واجد شرایط مورد بررسی قرار گرفته بودند(۱۳, ۱۵, ۱۶, ۲۳, ۳۰-۲۵, ۳۸, ۴۱, ۴۳). تاثیر پروبیوتیک بر قندخون ناشتا (FBG) در۱۳ مطالعه، انسولین ناشتا در ۹ مطالعه، مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در ۱۰ مطالعه، هموگلوبین A1c (HbA1c) در ۱۱ مطالعه و شاخص کمی حساسیت به انسولین (QUICKI) در ۱ مطالعه گزارش شده بود. به طور کلی به نظر می‌رسد پروبیوتیک‌ها سطح قند خون و انسولین ناشتا را کاهش داده و از مقاومت به انسولین نیز می‌کاهند. اما شاخص کمی حساسیت به انسولین که تنها در یک مطالعه مورد بررسی قرار گرفته بود به‌طور معنی‌داری تحت تاثیر پروبیوتیک قرار نگرفت (SMD= 0.00,95%CI: −0.00 to 0.01, P = 0.27). به علاوه در خصوص هموگلوبین A1c، از آن‌جا که ۶ مطالعه کاهش معنی‌دار و ۵ مطالعه عدم تغییر معنی‌دار این شاخص را گزارش کرده بودند (SMD از 1.77− تا 0.06 mmol/L، P=0.00)، نمی‌توان به طور قطع تاثیر پروبیوتیک بر HbA1C را تایید نمود. ناهمگنی مطالعات اولیه در اغلب مطالعات برای تمامی پیامدها بالاتر از ۵۰ درصد بوده و P معنی‌دار داشتند.

الگوی لیپیدی: از ۳۱ مطالعه وارد شده در پژوهش حاضر، ۱۰ مطالعه به بررسی ۴ شاخص چربی خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته بودند(۱۵, ۱۶, ۲۵, ۲۶, ۲۸-۳۰, ۳۴, ۴۰, ۴۱). تاثیر پروبیوتیک بر تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، کلسترول لیپوپروتئین با وزن مولکولی پائین (LDL-C) و کلسترول لیپوپروتئین با وزن مولکولی بالا (HDL-C) در ۹ مطالعه گزارش شده بودند. در خصوص LDL-C با توجه به نتیجه غیر معنی‌دار مشاهده شده در اغلب مطالعات، می‌توان گفت پروبیوتیک نمی‌تواند به طور موثری سطح LDL-C سرم را کاهش دهد. از طرفی، از ۹ مطالعه بررسی کننده تاثیر پروبیوتیک‌ها بر الگوی چربی، ۴ مطالعه تغییر غیر معنی‌دار و ۵ مطالعه افزایش معنی‌دار HDL-C، ۵ مطالعه اثر غیرمعنی‌دار و ۴ مطالعه کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید و کلسترول تام سرم را گزارش نمودند. بنابراین در مورد این شاخص‌ها نمی‌توان با اطمینان نتیجه‌گیری کرد. ناهمگنی مطالعات اولیه از ۰ تا ۹۷/۴۶درصد متغیر بود، ولی اغلب مطالعات $I^2$بالاتر از ۵۰ درصد گزارش کرده بودند.

شاخص‌های التهاب و استرس اکسیداتیو: التهاب و استرس اکسیداتیو درقالب فاکتورهای *CRP(C-reactive protein)*، High-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP)، IL-6(Interleukin-6)، TAC(Total antioxidant capacity)، MDA(Malondialdehyde)، TNF-α(tumor necrosis factor)، NO (Nitric oxide) و GSH(Glutathione) در ۹ مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند(۱۵،۱۶،۱۸،۲۸،۳۰،۳۲،۳۸،۳۹،۴۲). شاخص‌های MDA،TAC و IL-6 هر یک توسط ۳ مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و هر سه مطالعه در خصوص کاهش معنی‌دار MDA، افزایش معنی‌دار TAC و عدم تغییر معنی‌دار IL-6 تحت تاثیر پروبیوتیک اتفاق نظر داشتند. اغلب مطالعات نیز کاهش معنی‌دار CRP و hs-CRP را گزارش نمودند. اما با توجه به نتایج ضد و نقیض مطالعات متاآنالیز در خصوص شاخص‌های GSH، TNF-α و NO، لازم است مطالعات بیش‌تری صورت گرفته تا تاثیر پروبیوتیک بر کاهش، افزایش، یا عدم تغییر سطح سرمی این شاخص‌ها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مشخص گردد. به غیر از GSH، $I^2$در مورد سایر عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو اغلب بیش تر از ۵۰ درصد بود.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

سایر پیامدها: شاخص توده بدنی (BMI) در دو مطالعه متاآنالیز مورد بررسی قرار گرفته بود(۴۱،۱۴) که هر دوی این مطالعات عدم تغییر معنی‌دار این شاخص در اثر مصرف پروبیوتیک را گزارش نمودند ( SMD=-0.02, 95%CI, -0.17 to 0.13 و (WMD: -0.17; 95% CI: -0.38– 0.04; P = 0.016. همچنین ۴ متاآنالیز اذعان نمودند که فشارخون سیستولی و دیاستولی در اثرمصرف پروبیوتیک‌ها به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابند(۱۴, ۳۴, ۳۹, ۴۴).

دیابت بارداری: در ۹ مطالعه(۱۴،۲۰،۲۴،۳۷-۳۵،۴۰،۴۴،۴۵) اثر پروبیوتیک‌ها بر دیابت بارداری بر اساس ۶۵ مطالعه اولیه بررسی و جمع‌بندی شده بود.

شاخص‌های قند خون: ۴ شاخص گلیسمی توسط ۵ مطالعه واجد شرایط مورد بررسی قرار گرفته بودند(۱۴،۲۴،۳۵،۳۷،۴۰). تاثیر پروبیوتیک بر قندخون ناشتا (FBG) در ۵ مطالعه بررسی شده بود که ۲ مطالعه ارتباط غیرمعنی دار و ۳ مطالعه کاهش معنی‌دار سطح FBG در اثر مصرف پروبیوتیک را گزارش نمودند (WMD= -5.37mg/dL, 95% CI: -7.54 to -3.19 تا WMD= 0.49; 95% CI =1.05 to 0.08). شاخص HOMA-IR در ۷ مطالعه و انسولین ناشتا در ۴ مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته بودند که همگی کاهش معنی‌دار این دو شاخص را تایید نمودند. برعکس، ۲ مطالعه بررسی‌کننده شاخص کمی حساسیت به انسولین (QUICKI) افزایش معنی‌دار آن تحت تاثیر پروبیوتیک‌ها را گزارش کردند. ناهمگنی مطالعات اولیه برای اغلب پیامدها بالاتر از ۵۰ درصد گزارش شد.

پروفایل لیپیدی: از ۱۱ مطالعه انجام شده در دیابت بارداری،۲ مطالعه به بررسی ۴ شاخص چربی خون پرداخته بودند(۱۴،۴۵). تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول‌تام (TC)، کلسترول لیپوپروتئین با وزن مولکولی پائین (LDL-C) و کلسترول لیپوپروتئین با وزن مولکولی بالا (HDL-C) هریک در ۲ مطالعه گزارش شده بودند. در خصوص LDL هر دو مطالعه نتیجه غیر معنی‌دار مشاهده و گزارش نمودند؛ اما سطح سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول تام در هر دو مطالعه به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود. در مورد HDL، یک مطالعه کاهش و یک مطالعه افزایش معنی‌دار آن را در اثر مصرف پروبیوتیک در زنان باردار گزارش کرده بود، گرچه هتروژنیتی مطالعه تایید کننده اثر معنی دار مصرف پروبیوتیک بر افزایش HDL پایین تر بود ($I^2$=35%در مقابل$I^2$=76%)، اما لازم است در این خصوص مطالعات بیش‌تری انجام شود. ناهمگنی مطالعات در مورد TG و LDL-C نیز کم‌تر از ۵۰ درصد بود.

شاخص‌های التهاب و استرس اکسیداتیو: با توجه به نتایج ۳ مطالعه بررسی‌کننده شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو(۱۴،۲۴،۴۵)، مصرف پروبیوتیک می‌تواند MDA، TNF-α، IL-6و hs-CRP را به‌طور معنی‌داری در زنان مبتلا به دیابت بارداری کاهش دهد، اما این‌که پروبیوتیک‌ها بر افزایش سطح سرمی TAC، NO و GSH موثر هستند یا خیر، نیاز به بررسی و آنالیز دقیق‌تر دارد. همچنین هتروژنیتی کم‌تر از ۵۰ درصد در اغلب مطالعات مشاهده شد.

سایر پیامدها: تاثیر مصرف پروبیوتیک بر وزن‌گیری در دوران بارداری و سن بارداری به ترتیب در ۲ (۳۷،۴۵) و ۳ (۱۴،۳۷،۴۵) مطالعه متاآنالیز مورد ارزیابی قرار گرفتند و گزارش کردند که این دو عامل به‌طور معنی‌داری تحت تاثیر پروبیوتیک قرار نمی‌گیرند ( WMD 1.37 days, 95% CI -1.33 to 4.07تا WMD: 0.07; 95% CI = 0.20–0.34; p= .63 برای سن بارداری، و WMD: 0.11; 95% CI = 0.38–0.16; p= 0.43 تا WMD 0.24, 95% CI -0.30 to 0.78 برای وزن‌گیری بارداری).

## بحث

به طور کلی نتایج مطالعه حاضر حاکی از اثرات مثبت مکمل‌یاری با پروبیوتیک بر وضعیت گلیسمی، لیپیدی، فشارخون، وضعیت استرس اکسیداتیو و التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری می‌باشد. در هیچکدام از مطالعات مروری وارد شده،

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

اثرات پروبیوتیک‌ها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ مورد بررسی قرار نگرفته بود.

از نظر شاخص‌های گلیسمی، اکثریت مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاکی از تغییرات کاهشی بر FBS در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری بودند. اما در تعدادی از مطالعات نیز تغییرات معنی‌داری گزارش نشد. تفاوت در نتایج بین مطالعات می‌تواند به دلیل تفاوت در بازه زمانی جستجو، پایگاه‌های الکترونیک مورد بررسی و معیارهای ورود به مطالعه باشد. با شرایط یکسان از نظر معیارهای ورود، مطالعات مرور سیستماتیک جدیدتر دارای تعداد مطالعات بیش‌تری هستند و تغییر در نتایج و اثرات مشاهده شده ممکن است به دلیل وارد شدن مطالعات بیش تر نیز باشد. شایان ذکر است میزان هتروژنیتی در اکثر مطالعات از نظر اثر بر FBS بالا بود. لذا نمی‌توان به صورت قطعی در خصوص اثرات مثبت مکمل‌های پروبیوتیکی بر قند خون ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت نظر داد. هتروژنیتی بالا می‌تواند به دلیل مطالعات کم وارد شده، ویژگی‌های افراد مورد بررسی در مطالعات اولیه (سن، جنس،BMI، سطح اولیه FBS)، گونه پروبیوتیک، دوز پروبیوتیک مصرفی و مدت مداخله باشد.

بر اساس نتایج به دست آمده اثرات معنی دار بر HbA1c به‌دنبال مصرف مکمل پروبیوتیک در تنها نیمی از مطالعات بر دیابت نوع ۲ معنی‌دار بود. با توجه به این‌که حداقل ۲ ماه لازم است تا تغییرات در HbA1c به دنبال مداخله مشاهده شود، این پارامتر بیوشیمیایی در دیابت بارداری گزارش نشده است. مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند در اثرات مثبت پروبیوتیک بر قند خون موثر باشد، یکی از این مکانیسم‌های احتمالی اثرات پروبیوتیک‌ها بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و کاهش مقاومت به انسولین است(۴۶). در تعدادی از مطالعات مرور سیستماتیک وارد شده در این مطالعه، انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین و حساسیت به انسولین گزارش شده است. اکثر مطالعات حاکی از اثرات کاهشی پروبیوتیک‌ها بر سطوح انسولین ناشتا و کاهش مقاومت به انسولین بوده‌اند. در مطالعات محدودی اثرات در خانم‌های مبتلا به دیابت بارداری بررسی شده است که همین مطالعات محدود هم حاکی از اثرات مثبت بر این دست از شاخص‌های گلیسمی هستند. در کل، تنها در ۳ مطالعه حساسیت به انسولین بررسی شده است که دو مطالعه اثرات افزایش حساسیت به انسولین را نشان داده‌اند.

یکی از عواملی که می‌تواند بر نتایج مطالعات مروری اثرگذار باشد، سطح کیفیت در مطالعات اولیه وارد شده است. براساس اطلاعات استخراج شده، کیفیت در تعداد قابل توجهی از مطالعات ورودی بالا بوده است، لذا احتمال خطا در نتایج به دست آمده بر اساس کیفیت کم است. تنها مطالعه Okesene و همکاران که در آن به جمع‌بندی مطالعات بر دیابت بارداری پرداخته است، کیفیت مطالعات وارد شده پائین بود(۴۵). در این مطالعه نیز اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر اکثر شاخص‌های گلیسمی، لیپیدی و استرس اکسیداتیو گزارش شد.

در مطالعه مروری حاضر، سایر شاخص‌های بیوشیمیایی که در بیماران مبتلا به دیابت مهم هستند نیز مورد بررسی قرار گرفت. جمع‌بندی نتایج مطالعات مرور سیستماتیک حاکی از اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر فشار خون سیستولی و دیاستولی بود. اما در خصوص اثر بر عوامل لیپیدی نتایج بیش‌تر می‌تواند اثربخشی آن را مشخص کند. بر اساس نتایج استخراج شده، پروبیوتیک در تعدادی از مطالعات اثرات کاهندگی بر TC, TG, LDL-C و اثرات افزایشی بر HDL-C را نشان داد.

از نظر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و التهابی هر چند در مطالعات مروری محدودی این عوامل بیوشیمیایی بررسی شده اند اما اکثر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و التهابی به دنبال دریافت پروبیوتیک‌ها در بیماران مبتلا به دیابت کاهش یافته است. همین‌طور شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله TAC افزایش یافته است. کاهش وضعیت التهابی و استرس اکسیداتیو نیز یکی از مکانیسم‌های احتمالی دخیل در کنترل قند خون می‌تواند باشد(۴۷،۴۲).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

مهار مسیرهای التهابی از جمله NF-KB سبب کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی می‌شود. سیتوکین‌های التهابی پیام‌رسانی به گیرنده‌های انسولین را دچار اختلال می‌کند. لذا ترشح انسولین کاهش یافته و مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود(۴۲). کاهش استرس اکسیداتیو سبب کاهش روند تخریب سلول‌های بتای پانکراس، افزایش عملکرد سلول‌های بتا و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود. لذا وضعیت قندخون بهبود می‌یابد(۴۸،۲۳). مطالعات نشان داده‌اند که غلظت پلاسمایی لیپوپلی‌ساکاریدها با میزان بیفیدوباکتریوم روده رابطه عکس دارد. این گونه باکتریایی می‌تواند سطح اندوتوکسین‌های داخل روده را کاهش دهد و از این طریق التهاب را کم کند(۴۹،۶).

از نظر شاخص‌های تن سنجی، تنها در ۲ مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز، BMI در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج حاکی از عدم تغییر آماری و بالینی بر این شاخص است. هر چند که اثرات کاهندگی وزن به دنبال مصرف پروبیوتیک‌ها در چند مطالعه پیشین گزارش شده است(۵۲-۵۰). یک علت تفاوت بین نتایج می‌تواند بیماری زمینه‌ای باشد. به طور کلی عوامل مختلفی می‌توانند بر اثرات پروبیوتیک‌ها بر شاخص‌های تن سنجی و بیوشیمیایی موثر باشند که تعدادی از این عوامل احتمالی عبارتند از نوع و میزان گونه باکتریایی استفاده شده در مکمل، شکل پروبیوتیک دریافتی (مکمل غذایی یا محصول غذایی)، ژنوتیپ، نژاد، میکروفلور روده‌ای پایه، سطح پایه شاخص‌های بیوشیمیایی و تن سنجی و مدت مداخله.

تعدادی از مکانیسم‌های احتمالی مهم در خصوص اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر شاخص‌های بیوشیمیایی مطرح شده به‌طور خلاصه عبارتند از: ۱) تغییر گونه باکتریایی روده و کاهش گونه‌های باکتریایی گرم منفی و مضر و کاهش اندوتوکسین، ۲) افزایش ترشح انسولین و کاهش مقاومت به انسولین، ۳) بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، ۴) کاهش تولید گلوکز کبدی، ۵) مهار برخی از مسیرهای التهابی و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی، ۶) کمک به برقراری تعادل بین عوامل استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان، ۷) اثر بر آنزیم‌ها و واسطه‌های دخیل در متابولیسم گلوکز و چربی خون از جمله لیپوپروتئین لیپاز، ۸) اثر بر بیان برخی از ژن‌های دخیل در متابولیسم قند و چربی خون از جمله PPAR-gamma (۴۱،۳۹،۳۱).

مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی است، از آن جمله می‌توان به جستجوی غیرسیستماتیک مطالعات و عدم بررسی کیفیت مطالعات مرور سیستماتیک وارد شده اشاره کرد. از جمله نقاط قوت این مطالعه، بررسی این موضوع برای اولین بار، جستجوی مقالات توسط دو نفر به صورت مستقل برای به حداقل رساندن مقالات مرتبط از دست رفته و در نظر گرفتن تمام انواع دیابت و تمام شاخص‌های بیوشیمیایی و تن‌سنجی ارزیابی شده در بیماران مبتلا به دیابت است.

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج مطالعه حاضر حاکی از اثرات مثبت مکمل‌یاری با پروبیوتیک بر وضعیت گلیسمی، لیپیدی، فشارخون، وضعیت استرس اکسیداتیو و التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری می‌باشد. اما به دلیل هتروژنیتی بالا در برخی از شاخص‌های بررسی شده، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی دوسوکور با کیفیت متدولوژی بالا می‌تواند به روشن شدن اثربخشی مکمل‌یاری با پروبیوتیک در دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری کمک کند.

## References


1. Ho J, Nicolucci AC, Virtanen H, Schick A, Meddings J, Reimer RA, et al. Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(10): 4427-4440.
2. Brugman S, Klatter F, Visser J, Wildeboer-Veloo A, Harmsen H, Rozing J, et al.


[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? Diabetologia 2006; 49(9): 2105-2108.

3. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. Mol Aspects Med 2013; 34(1): 39-58.
4. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. Physiology 2016; 31(4): 283-293
5. Li X, Watanabe K, Kimura I. Gut microbiota dysbiosis drives and implies novel therapeutic strategies for diabetes mellitus and related metabolic diseases. Front Immunol 2017; 8: 1882.
6. 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.
7. 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.
8. Mujico JR, Baccan GC, Gheorghe A, Díaz LE, Marcos A. Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. Br J Nutr 2013; 110(4): 711-720.
9. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. Nutrients 2020; 12(1): 222.
10. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. Benef Microbes 2014; 5(1): 3-17.
11. Dehghan P, Gargari BP, Jafar-Abadi MA. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus :a randomized controlled clinical trial. Nutrition 2014; 30(4): 418-423.
12. LeBlanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. Microb Cell Fact 2017; 16(1): 79.
13. Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Nutr Rev 2016; 74(12): 774-784.
14. Zhang J ,Ma S, Wu S, Guo C, Long S, Tan H. Effects of Probiotic Supplement in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Diabetes Res 2019; 2019: 5364730.
15. Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. Pol Arch Med Wewn 2015; 125(11): 803-813.
16. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Med Sci Monit 2017; 23: 3044-3053.
17. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

review and meta-analysis of controlled trials. Eur J Nutr 2018; 57(1): 95-106.

18. Kazemi A, Soltani S, Ghorabi S, Keshtkar A, Daneshzad E, Nasri F, et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Clin Nutr 2020; 39(3): 789-819.
19. Bezerra AN, Carvalho NS, Viana ACC, Morais SR. Effect of probiotics supplementation in diabetes mellitus: A systematic review. Revista HUPE 2016; 15(2): 129-139.
20. Koczarski M. The Effect of Probiotic Supplementation on Glycemic Control in Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Top Clin Nutr 2020; 35(3): 270-276.
21. Razmpoosh E, Javadi M, Ejtahed HS, Mirmiran P. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32(2): 143-168.
22. Vlachou E, Ntikoudi A, Govina O, Lavdaniti M, Kotsalas N, Tsartsalis A, et al. Effects of Probiotics on Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. Curr Clin Pharmacol 2020; 15(3): 234-242.
23. Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Qorbani M, Larijani B, Jalili RB. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. DARU J Pharm Sci 2019: 27: 827-837.
24. Chen Y, Yue R, Zhang B, Li Z, Shui J, Huang X. Effects of probiotics on blood glucose, biomarkers of inflammation and oxidative stress in pregnant women with gestationaldiabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin 2020; 154(6): 199-206.
25. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of RCTs. Medicine 2017; 96(51): e9166.
26. Hu YM, Zhou F, Yuan Y, Xu YC. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. Medicina Clínica 2017; 148(8): 362-370.
27. Jafar-Abadi MA, Dehghani A ,Khalili L, Barzegar A, Mesrizad M, Hassanalilou T. A meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of probiotic food or supplement on glycemic response and body mass index in patients with type 2 diabetes, updating the evidence. Curr Diabetes Rev 2020. Online ahead of print.
28. Kocsis T, Molnár B, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Bálint A, et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sci Rep 2020; 10(1): 11787.
29. Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Medicine 2016; 95(26): e 4088.
30. Liang T, Wu L, Xi Y, Li Y, Xie X, Fan C, et al. Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus: An update of meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr 2020: 1-19.
31. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. J Transl Med 2020; 18(1): 30.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

32. AbdelQadir YH, Hamdallah A, Sibaey EA, Hussein AS, Abdelaziz M, AbdelAzim A, et al. Efficacy of probiotic supplementation in patientswith diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr ESPEN 2020; 40: 57-56.
33. Companys J, Pla-Pagà L, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Solà R, Pedret A, et al. Fermented Dairy Products, Probiotic Supplementation, and Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Adv Nutr 2020; 11(4): 834-863.
34. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2018; 37(2): 532-541.
35. Jin S, Sha L, Dong J, Yi J, Liu Y, Guo Z, et al. Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Diabetes Res 2020; 2020: 6062478.
36. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeir J, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2019; 9(3): e017995.
37. Pan J, Pan Q, Chen Y, Zhang H, Zheng X. Efficacy of probiotic supplement for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32(2): 317-323.
38. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2016; 118:172-182.
39. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Akbari M, Akbari H, Vakili S, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers among patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pharmacol 2019; 852: 254-264.
40. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, et al. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients 2017; 9(5): 461.
41. Wang X, Juan QF, He YW, Zhuang L, Fang YY, Wang YH. Multiple effects of probiotics on different types of diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Pediatr Endocrinol Metab 2017; 30(6): 611-622.
42. Zheng HJ, Guo J, Jia Q, Huang YS, Huang WJ, Zhang W, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res 2019; 142: 303-313.
43. Mafi A, Namazi G, Soleimani A, Bahmani F, Aghadavod E, Asemi Z. Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Food Funct 2018; 9(9): 4763-4770.
44. Dallanora S, Medeiros de Souza Y, Deon RG, Tracey CA, Freitas-Vilela AA, Wurdig Roesch LF, et al. Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review. Arch Gynecol Obstet 2018; 298(3): 477-485.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]

45. Okesene-Gafa KA, Moore AE, Jordan V, McCowan L, Crowther CA. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. Cochrane Database Syst Rev 2020; 6(6): Cd012970.
46. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. J Hepatol 2008; 49(5): 821-830.
47. Badehnoosh B, Karamali M, ZarratiM, 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 2018; 31(9): 1128-1136.
48. Tonucci LB, Dos Santos KMO, de Oliveira LL, Ribeiro SMR, Martino HSD. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Nutr 2017; 36(1): 85-92.
49. Kim HI, Kim J-K, Kim J-Y, Jang S-E, Han MJ, Kim D-H. Lactobacillus plantarum LC27 and Bifidobacterium longum LC67 simultaneously alleviate high-fat diet-induced colitis, endotoxemia, liver steatosis, and obesity in mice. Nutr Res 2019; 67: 78-89.
50. Arora T ,Singh S, Sharma RK. Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential. Nutrition 2013; 29(4): 591-596.
51. An HM, Park SY, Lee DK, Kim JR, Cha MK, Lee SW, et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of Bifidobacterium spp. in high fatdiet-induced obese rats. Lipids Health Dis 2011; 10(1): 116.
52. Rather SA, Pothuraju R, Sharma RK, De S, Mir NA, Jangra S. Anti obesity effect of feeding probiotic dahi containing Lactobacillus casei NCDC 19 in high fat diet induced obese mice. Int J Dairy Technol 2014; 67(4): 504-509.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-12 ]