

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

Nazli Namazi¹,
Zohreh Sajjadi Hazaveh²,
Elham Akhtari³,
Mohammad Hossein Ayati⁴,
Bagher Larijani⁵

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)

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 پروبیوتیک ها در کنترل انواع مختلف دیابت، به نظر می رسد جمع بندی شواهد موجود می تواند به روشن شدن میزان اثر این دست از مکمل های غذایی به کنترل دیابت کمک کند. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش پروبیوتیک ها بر کنترل شاخص وضعیت گلیسمی و سایر عوامل بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به دیابت می باشد.

مواد و روش ها: مطالعه حاضر یک مطالعه مروری چتری (Umbrella review) است که در آن مطالعات مرور سیستماتیک، متآنالیز، مطالعات مرور سیستماتیک و متآنالیزی که اثرات پروبیوتیک ها 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 جمع آوری شدند.

یافته ها: در نهایت ۳۱ مطالعه واجد شرایط شناسایی شدند. در این مطالعات تاثیر مصرف مکمل یا مواد غذایی غنی شده با پروبیوتیک بر شاخص های متابولیسم قند (۱۸ مطالعه)، پروفاایل 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 مکمل یاری با پروبیوتیک بر وضعیت گلیسمی، لیپیدی، فشارخون، وضعیت استرس اکسیداتیو و التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری می باشد. اما به دلیل هتروژنیته بالا در برخی از شاخص های بررسی شده، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی دوسو کور با کیفیت متدولوژی بالا می تواند به روشن شدن اثربخشی کمک کند.

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

مقدمه

نفر برسد. دیابت می تواند زمینه ابتلا به بیماری های مزمن میکروبیوم روده در حفظ سلامتی و تنظیم پاسخ بدن در برابر بیماری ها نقش قابل توجهی دارد. مطالعات متعدد حیوانی و انسانی اثرات تغییر میکروبیوتای روده را در رخداد التهاب و بیماری های مختلف نشان داده اند. دیابت

دیابت ملیتوس یکی از بیماری های 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 پیش بینی می شود این آمار در سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون

E-mail: amh-ayati@tums.ac.ir

مؤلف مسئول: محمد حسین آیتی - تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱. استادیار، مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. دانشجوی دکتری 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

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 (۳، ۴). 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 لیپولی ساکارید شده که موجب بروز التهاب در موکوس جدار روده می‌شود، به این ترتیب دیواره سلول‌های روده دچار تغییر نفوذپذیری شده و لیپولی ساکارید 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 علائم بالینی افزایش قندخون منتهی شود (۶، ۷). 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 (۸، ۹). 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 پروتئین G افزایش یافته و موجب تحریک پپتید شبه گلوکاگون و در نهایت تنظیم قندخون خواهد شد (۱۰). از دیگر مکانیسم‌های دخیل در کنترل 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 (۱۱، ۱۲).

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 از مکمل‌های 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 روش‌ها

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 نوع ۱، 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 سردیر، 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

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 (۱۹-۲۲)، ۱۱ مطالعه متا آنالیز (۱۵، ۱۶، ۳۱-۲۳) و ۱۴ مطالعه مرور سیستماتیک و متا آنالیز (۱۳، ۱۴، ۱۸، ۴۱-۳۲) بودند. در این مطالعات تاثیر مصرف مکمل یا مواد غذایی غنی شده با پروبیوتیک بر شاخص های 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 متا آنالیز انجام شده بود، اندازه اثر به صورت اختلاف میانگین (WMD) یا اختلاف میانگین استاندارد شده (SMD) گزارش شد. نام پروبیوتیک های بررسی شده در مطالعات در جدول شماره ۱ درج شده است.

کلمات کلیدی probiotic, microbiome, microbiota، diabetes، GDM، T2DM، T1DM، diabetic، systematic review، meta-analysis جهت جستجوی تکمیلی مورد بررسی قرار گرفتند. 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 جمع آوری 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، پایگاه های 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

جدول شماره ۱: گونه های باکتریایی به کار رفته در مطالعات واجد شرایط

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

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

دیابت نوع ۲: تعداد ۲۰ مطالعه بررسی کننده 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 می شدند.

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) در ۱۳ 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 تری گلیسرید (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 غیر معنی‌دار و ۴ مطالعه کاهش معنی‌دار تری گلیسرید و کلسترول تام سرم را گزارش نمودند. بنابراین در مورد این شاخص‌ها نمی‌توان با اطمینان نتیجه‌گیری کرد. ناهمگنی مطالعات اولیه از ۰ تا ۹۷/۴۶ درصد متغیر بود، ولی اغلب مطالعات I^2 بالاتر از ۵۰ درصد گزارش کرده بودند.

شاخص‌های التهاب و استرس اکسیداتیو: التهاب و استرس اکسیداتیو در قالب 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، ۳۹، ۴۲). شاخص‌های TAC، MDA 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 متآنالیز 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 بیش‌تر از ۵۰ درصد بود.

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

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

شاخص های قند خون: ۴ شاخص گلیسمی توسط ۵ مطالعه واجد شرایط مورد بررسی قرار گرفته بودند (۴۰، ۳۷، ۳۵، ۲۴، ۱۴). تاثیر پروبیوتیک بر قندخون ناشتا (FBG) در ۵ مطالعه بررسی شده بود که ۲ مطالعه ارتباط غیر معنی دار و ۳ مطالعه کاهش معنی دار سطح FBG در اثر مصرف پروبیوتیک را گزارش نمودند (-) WMD= -3.19 to 5.37mg/dL, 95% CI: -7.54 تا WMD= 0.08 to 1.05 (95% CI = 0.49). شاخص HOMA-IR در ۷ مطالعه و انسولین ناشتا در ۴ مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته بودند که همگی کاهش معنی دار این دو شاخص را تایید نمودند. برعکس، ۲ مطالعه بررسی کننده شاخص کمی حساسیت به انسولین (QUICKI) افزایش معنی دار آن تحت تاثیر پروبیوتیک ها 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 (۴۵، ۱۴). تری گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، کلسترول لیوپروتئین با وزن مولکولی پائین (LDL-C) و کلسترول لیوپروتئین با وزن مولکولی بالا (HDL-C) هر یک در ۲ مطالعه گزارش شده بودند. در خصوص LDL هر دو مطالعه نتیجه غیر معنی دار مشاهده و گزارش نمودند؛ اما سطح سرمی تری گلیسرید و

کلسترول تام در هر دو مطالعه به طور معنی داری کاهش یافته بود. در مورد HDL، یک مطالعه کاهش و یک مطالعه افزایش معنی دار آن را در اثر مصرف پروبیوتیک در زنان باردار گزارش کرده بود، گرچه هتروژنیته 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 بیش تری انجام شود. ناهمگنی مطالعات در مورد TG و LDL-C نیز کم تر از ۵۰ درصد بود.

شاخص های التهاب و استرس اکسیداتیو: با توجه به نتایج ۳ مطالعه بررسی کننده شاخص های التهابی و استرس اکسیداتیو (۴۵، ۲۴، ۱۴)، مصرف پروبیوتیک می تواند MDA، $TNF-\alpha$ ، IL-6 و hs-CRP را به طور معنی داری در زنان مبتلا به دیابت بارداری کاهش دهد، اما این که پروبیوتیک ها بر افزایش سطح سرمی TAC، NO و GSH موثر هستند یا خیر، نیاز به بررسی و آنالیز دقیق تر دارد. همچنین هتروژنیته کم تر از ۵۰ درصد در اغلب مطالعات مشاهده شد.

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

بحث

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

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 بیش‌تر نیز باشد. شایان ذکر است میزان هتروژنیته 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. هتروژنیته بالا می‌تواند به دلیل مطالعات کم‌وارد 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 معنی‌دار بر HbA1c به دنبال مصرف مکمل پروبیوتیک در تنها نیمی از مطالعات بر دیابت نوع ۲ معنی‌دار بود. با توجه به این که 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 شده‌اند 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).

مهار مسیرهای التهابی از جمله NF-KB سبب کاهش تولید سیتوکین های التهابی می شود. سیتوکین های التهابی پیام رسانی به گیرنده های انسولین را دچار اختلال می کند. لذا ترشح انسولین کاهش یافته و مقاومت به انسولین ایجاد می شود (۴۲). کاهش استرس اکسیداتیو سبب کاهش روند تخریب سلول های بتای پانکراس، افزایش عملکرد سلول های بتا و کاهش مقاومت به انسولین می شود. لذا وضعیت قندخون بهبود می یابد (۴۸،۲۳). مطالعات نشان داده اند که غلظت پلاسمایی لیپوپلی ساکاریدها با میزان بیفیدوباکتریوم روده رابطه عکس دارد. این گونه باکتریایی می تواند سطح اندوتوکسین های داخل روده را کاهش دهد و از این طریق التهاب را کم کند (۴۹،۶).

از نظر شاخص های 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 پروبیوتیک ها در چند مطالعه پیشین گزارش شده است (۵۰-۵۲). یک علت تفاوت بین نتایج می تواند بیماری زمینه ای باشد. به طور کلی عوامل مختلفی می توانند بر اثرات پروبیوتیک ها بر شاخص های 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 روده ای پایه، سطح پایه شاخص های بیوشیمیایی و تن سنجی و مدت مداخله.

تعدادی از مکانیسم های احتمالی مهم در خصوص اثرات مثبت پروبیوتیک ها بر شاخص های بیوشیمیایی مطرح شده به طور خلاصه عبارتند از: (۱) تغییر گونه

باکتریایی روده و کاهش گونه های باکتریایی گرم منفی و مضر و کاهش اندوتوکسین، (۲) افزایش ترشح انسولین و کاهش مقاومت به انسولین، (۳) بهبود عملکرد سلول های بتای پانکراس، (۴) کاهش تولید گلوکز کبدی، (۵) مهار برخی از مسیرهای التهابی و تولید سیتوکین های پیش التهابی، (۶) کمک به برقراری تعادل بین عوامل استرس اکسیداتیو و آنتی اکسیدان، (۷) اثر بر آنزیم ها و واسطه های دخیل در متابولیسم گلوکز و چربی خون از جمله لیپوپروتئین لیپاز، (۸) اثر بر بیان برخی از ژن های دخیل در متابولیسم قند و چربی خون از جمله PPAR-gamma (۴۱،۳۹،۳۱).

مطالعه حاضر دارای محدودیت هایی است، از آن جمله می توان 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 شاخص های بیوشیمیایی و تن سنجی ارزیابی شده در بیماران مبتلا به دیابت است.

نتیجه گیری: به طور کلی نتایج مطالعه حاضر حاکی از اثرات مثبت مکمل یاری با پروبیوتیک بر وضعیت گلیسمی، لیپیدی، فشارخون، وضعیت استرس اکسیداتیو و التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری می باشد. اما به دلیل هتروژنیتی بالا در برخی از شاخص های بررسی شده، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی دوسوکور با کیفیت متدولوژی بالا می تواند به روشن شدن اثربخشی مکمل یاری 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.

- 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

- 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 gestational diabetes 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, Hassanililou 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.

32. AbdelQadir YH, Hamdallah A, Sibaey EA, Hussein AS, Abdelaziz M, AbdelAzim A, et al. Efficacy of probiotic supplementation in patients with diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 40: 57-56.
33. Companys J, Pla-Pagà L, Calderón-Pérez L, Llauro 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.

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 fat diet-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.