

## تاثیر پروبیوتیک در درمان بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

دکتر مریم جامه شورانی<sup>۱</sup>، دکتر عفت رفیعی<sup>۲</sup>، دکتر حسن نیشابوری<sup>۳</sup>، دکتر کوروش کمالی<sup>۴</sup>

نویسنده‌ی مسئول: گروه داخلی، بیمارستان ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان E.r5341@yahoo.com

دریافت: ۹۴/۱۱/۱۴ پذیرش: ۹۵/۶/۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** در دوران مدرن کنونی، بیماری کبد چرب غیرالکلی باری عمده بر دوش سیستم‌های سلامت در سراسر دنیا محسوب می‌گردد. از سوی دیگر، نبود یک روش درمانی ویژه و موثر دانشمندان را در جهت یافتن درمان‌های نوین تشویق کرده است، که در این بین پروبیوتیک‌ها اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی تاثیر پروبیوتیک در درمان بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بود.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده، در مجموع ۹۰ بیمار با کبد چرب غیرالکلی به مدت ۸ هفته پایپی در دو گروه ۴۵ نفری تحت یک برنامه‌ی استاندارد فعالیت بدنی و محدودیت غذایی بدون درمان دارویی (گروه شاهد) و درمان دارویی با کیسول فامیلاکت ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، به علاوه فعالیت بدنی و محدودیت غذایی (گروه مورد) قرار گرفتند. درصد تغییر در شاخص توده‌ی بدنی، فشارخون، و سطوح سرمی قند ناشتا، تری‌گلیسیرید، کلسترول (توتال، HDL، LDL، AST، ALT) بین گروه‌ها مقایسه شد.

**یافته‌ها:** در انتهای مطالعه در گروه فامیلاکت شاخص‌های توده‌ی بدنی، قند ناشتا، کلسترول، AST و ALT به‌طور معنی‌داری بهبود یافتند. در گروه شاهد تنها پارامتری که کاهش معنی‌دار نشان داد، LDL سرم بود. مقایسه بین گروهی نشان دهنده‌ی کاهش معنی‌دار بیشتر در شاخص‌های کلسترول و LDL در گروه فامیلاکت بود. با این وجود در گروه شاهد تغییرات در فشار خون و سطوح HDL به‌طور معنی‌داری بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه فامیلاکت پروبیوتیکی ایمن و موثر در بهبود قند خون، شاخص توده‌ی بدنی و پروفایل چربی (به‌جز HDL) و کاهش ترانس آمینازهای کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بوده است. با این حال مطالعات بیشتر و بررسی هیستولوژی جهت نتیجه‌گیری قطعی توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** پروبیوتیک، فامیلاکت، کبد چرب غیرالکلی

### مقدمه

کبد چرب غیرالکلی یا Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) با شیوع رو به افزایش خود کودکان و بزرگسالان را درگیر نموده و منجر به موربیدیتی

قابل توجهی شده است. این بیماری در دهه‌های اخیر به یکی از علل اصلی بیماری‌های کبدی در کشورهای صنعتی تبدیل شده است (۱). در سیر بیماری، چربی در کبد رسوب

۱- متخصص داخلی، استادیار مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

۲- رزیدنت داخلی، گروه داخلی، بیمارستان ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

۳- فوق تخصص گوارش و کبد، استادیار مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

۴- دکترای اپیدمیولوژی، استادیار مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

می‌کند (استائوز)، که این واقعه ارتباطی به مصرف بیش از حد الکل ندارد، بلکه در رابطه با سندروم متابولیک (چاقی، هیپرلیپیدمی، مقاومت به انسولین و فشارخون بالا) می‌باشد (۲۰۳). NAFLD ممکن است نهایتاً منجر به سیروز، کارسینوم هپاتوسلولار و مرگ گردد (۴). در حال حاضر درمان‌های ثابت شده‌ای برای NAFLD وجود ندارد، با این حال طیف وسیعی از درمان‌های احتمالی پیشنهاد شده و مورد مطالعه قرار دارند. اگر چه بسیاری از این درمان‌ها باعث کاهش سطح مارکرهای سرمی آسیب کبدی مانند آلانین ترانسفرازها می‌شوند، ولی اکثریت آن‌ها نمی‌توانند اختلالات بافت شناسی را تغییر دهند (۵). از جمله درمان‌های نسبتاً موثر شناخته شده می‌توان به رژیم غذایی (۵)، کاهش وزن (۲) و تجویز حساسگرهای انسولین مانند متفورمین (۷ و ۶) و تیازولیدیندیون‌ها (۸) اشاره کرد. اغلب افراد دچار کبد چرب مبتلا به سندروم متابولیک نیز می‌باشند و استفاده از یک کاهنده‌ی چربی خون می‌تواند نقش مفیدی در درمان موربیدیتی‌های همراه سندروم متابولیک و دیس لیپیدمی داشته باشد (۹). موارد جدیدی در درمان NAFLD مورد مطالعه قرار گرفته که از آن جمله می‌توان به الیگوفروکتوز موجود در برخی گیاهان از جمله سیر، پیاز، کنگرکوهی و غیره اشاره کرد (۱۰ و ۱۱). مطالعات جدید استفاده از پروبیوتیک‌ها را در درمان این بیماران توصیه می‌کنند. پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌هایی (باکتری یا قارچ) هستند که چنانچه با دوز مناسبی مصرف شوند، بر روی سلامت افراد تاثیر مفیدی بر جا می‌گذارند. در مطالعات اخیر استفاده از این فراورده‌ها در درمان کبد چرب و کاهش سطح سرمی آمینوترانسفرازهای کبدی، کلسترول توتال و LDL، کاهش سطح سرمی مارکرهای التهابی و کاهش مقاومت به انسولین بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۲). فامیلاکت (FamiLact) یک ترکیب پروبیوتیک و پری بیوتیک (سین بیوتیک) است که حاوی مقادیر بالایی از ۷ سویه باکتری سودمند (لاکتوباسیل‌ها، بیفیدوباکترها،

استرپتوکوکوس ترموفیلوس) به همراه پری بیوتیک فروکتوالیگوساکارید (کمک کننده به رشد و فعالیت پروبیوتیک‌ها)، لاکتوز، منیزیم استنارات و تالک می‌باشد. سویه‌های پروبیوتیک به کار رفته در این محصول از مفیدترین و شناخته شده ترین پروبیوتیک‌ها هستند که بر اساس گروه سنی مصرفی و اهداف مورد نظر، انتخاب شده‌اند. با توجه به اینکه در فامیلاکت از ۷ سویه و ۳ خانواده باکتریایی استفاده شده است، اثربخشی و طیف اثر گسترده تری را از پروبیوتیک در شرایط و بیماری‌های مختلف می‌توان مشاهده کرد. مصرف این پروبیوتیک در برطرف کردن انواع اسهال (ویروسی، مسافرتی، ناشی از مصرف آنتی بیوتیک)، سندروم روده‌ی تحریک پذیر، بیماری‌های التهابی روده (کولیت و کرون)، زخم‌های گوارشی ناشی از عفونت هلیکوباکتریلوری، سوء تغذیه از جمله کمبود ویتامین‌ها و املاح ضروری (آهن، کلسیم، منیزیم)، پوکی استخوان، استرس، تغییرات تغذیه‌ای و فصلی، در زمان عود عفونت جهت کاهش دوره نقاهت، بیماری‌های قلبی- عروقی از جمله و هیپرتانسیون بیماری‌های متابولیکی نظیر اختلالات پروفایل چربی و دیابت ملیتوس نوع ۱ و ۲ توصیه شده است. مکانیسم اثر پروبیوتیک‌ها و سین بیوتیک‌ها از سه طریق ذکر شده است که شامل: ۱- تاثیرات آنتی میکروبی مستقیم ۲- تقویت تمامیت سد دفاعی مخاطی ۳- تغییرات مطلوب در سیستم ایمنی بدن می‌باشد (۱۳). همچنین فلور میکروبی روده‌ای نقش بسیار عمده‌ای در ایجاد سندروم متابولیک بازی می‌کند. از سوی دیگر، مشخص شده است که فلور میکروبی روده، تحت تاثیر رژیم غذایی است. این تاثیر فلور میکروبی بر سندروم متابولیک، ناشی از تاثیر تنظیم کننده‌ی آن بر جذب انرژی، حرکات روده‌ای، اشتها، متابولیسم گلوکز و چربی و در نهایت ذخیره‌ی چربی کبدی است. اختلال در تعادل بین میکروبی‌های روده‌ای و ایمنی میزبان می‌تواند منجر به جابجایی در فراگمان‌های باکتریایی روده و در نهایت اندوتوکسمی متابولیک، التهاب

لازم درباره مقدار انرژی و فعالیت روزانه و تغذیه داده شود. گروه‌ها روزانه حداقل ۳۰ دقیقه ورزش و فعالیت بدنی داشتند و با کمک کارشناس تغذیه، رژیم غذایی در حد ۳۰۰ کیلو کالری کمتر از قبل دریافت نمودند. گروه دوم علاوه بر موارد فوق کپسول فامیلاکت ۵۰۰ میلی گرمی تهیه شده از شرکت زیست تخمیر، یک بار در روز بعد از غذا دریافت نمودند. قبل از شروع مطالعه و پس از گذشت هشت هفته از شروع درمان سطح سرمی **FBS**، تری گلیسرید، کلسترول، **LDL**، **HDL**، **AST** و **ALT** اندازه گیری شد. در انتهای مطالعه اندازه گیری **BMI** و فشارخون سیستولی و دیاستولی نیز صورت گرفت. در نهایت تغییر و درصد تغییر در پارامترهای اشاره شده در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه محاسبه و بین دو گروه و بین دو جنس مقایسه شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران مبتلا به استئاتوهایپاتیت الکلی، بیماران مبتلا به بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، بیماری‌های التهابی، بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های اتوایمیون کبد، سرولوژی مثبت ویرال هپاتیت (به روش الیزا و با دستگاه الیزا ریدر شرکت Stat Fax)، **ANA** و **AMA** مثبت (به روش الیزا و با دستگاه الیزا ریدر شرکت Stat Fax)، سرولوپلاسمین مثبت (به روش الیزا و با دستگاه الیزا ریدر شرکت Stat Fax)، سایر علل ثانویه کبدچرب و بیماران با مصرف هر نوع دارویی که بر کبد تاثیر می‌گذارد، در نظر گرفته شدند.

**آنالیز آماری:** آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار **SPSS** نسخه‌ی ۲۱ انجام شد. وضعیت توزیع داده‌های کمی با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. مقایسه‌ی داده‌های کمی با استفاده از آزمون من ویتنی یو و ویل کاکسون صورت گرفت. مقایسه‌ی تنها داده کیفی (جنس) با استفاده از آزمون کای دو صورت گرفت. اثر مخدوش کننده‌ها با استفاده از روش رگرسیون لجستیک حذف گردید. سطح معنی‌دار آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

سیستمیک و مقاومت به انسولین شود. نشان داده شده است که تجویز پروبیوتیک‌ها از طریق دستکاری در فلور میکروبی روده التهاب درجه پایین روده‌ای را کاهش داده و تمامیت سد روده ای را ارتقا می‌بخشد. بر همین اساس، نقش پروبیوتیک‌ها در بهبود وضعیت متابولیک و ارتقای کاهش وزن توجیه می‌گردد (۱۵و۱۶). بر اساس توضیحات فوق و با توجه به شیوع روزافزون کبد چرب در جامعه‌ی کنونی، هدف از این مطالعه تعیین تاثیر پروبیوتیک در کاهش آنزیم‌های کبدی **AST**، **ALT** و درمان بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می‌باشد.

### روش بررسی

در این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی با کد ثبت شده‌ی (IRCT2014112019554N2) بود، بیماران مراجعه کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان ولیعصر یا مطب‌های خصوصی زنجان با **NAFLD** ثابت شده توسط سونوگرافی و **ALT** بیش از ۵/۱ تا ۵ برابر نرمال و با **BMI** بین ۲۵ تا ۲۹/۹ وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت آگاهانه و پس از پر کردن رضایت نامه وارد این طرح تحقیقاتی گردیدند (لازم به ذکر است کد اخلاقی **zums.rec.1394.45** می‌باشد).

روش نمونه‌گیری در دسترس بوده و با استفاده از فرمول مناسب محاسبه شده و با در نظر گرفتن ۱۰٪ **Loss**، ۴۵ بیمار در هر گروه (مجموع=۹۰) وارد مطالعه شدند. روش نمونه‌گیری در دسترس بوده و با استفاده از فرمول محاسبه شده و با در نظر گرفتن **Loss** ۱۰ درصد، ۴۵ بیمار در هر گروه (در مجموع ۹۰ نفر) وارد مطالعه شدند.

در ابتدای مطالعه فشار خون، وزن و قد کلیه‌ی بیماران اندازه‌گیری و **BMI** محاسبه شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۴۵ نفره تقسیم شدند. هر دو گروه به‌عنوان کنترل به کارشناس تغذیه ارجاع داده شدند تا توضیحات و اطلاعات

## یافته ها

۴۵ بیمار گروه مورد (فامیلاکت) شامل ۲۵ نفر مرد (۵۵/۶ درصد) و ۲۰ نفر زن (۴۴/۴ درصد) با متوسط سنی ۴۳/۲ (انحراف معیار: ۸/۴، ۲۹-۶۳ با میانه ۴۱) و ۴۵ بیمار گروه شاهد (ورزش و تغذیه) شامل ۲۶ نفر مرد (۵۷/۸ درصد) و ۱۹ نفر زن (۴۲/۲ درصد) با متوسط سنی ۴۰/۸ سال (انحراف معیار: ۵/۸، ۳۳-۴۹، میانه ۳۹) سال بود. بر اساس نتیجه آزمون کای دو دو گروه از نظر جنسی

( $P=0/832$ ) و بر اساس نتیجه آزمون من ویتنی یو دو گروه از نظر سنی ( $P=0/189$ ) همسان بودند. متغیرهای پایه در دو گروه در جدول ۱ خلاصه و مقایسه شده‌اند. براین اساس متوسط FBS، HDL و فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه شاهد و متوسط تری گلیسیرید در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید.

جدول ۱: متغیرهای پایه دو گروه مورد و شاهد

P-value	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
۰/۰۹۴	۲۷/۰±۱/۴	۲۷/۶±۱/۹	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
<۰/۰۰۱	۱۰۰/۰±۴/۰	۹۳/۹±۹/۲	FBS (mg/dL)
۰/۲۶۰	۱۸۹/۴±۳۸/۶	۱۹۸/۶±۳۸/۸	کلسترول (mg/dL)
۰/۰۷۵	۱۱۰/۵±۳۵/۴	۱۲۳/۸۳۳۶/۳	LDL (mg/dL)
۰/۰۰۸	۴۷/۸±۱۴/۱	۴۱/۶±۵/۸	HDL (mg/dL)
۰/۰۱۷	۱۴۰/۱±۵۸/۳	۱۷۵/۰±۷۶/۲	تری گلیسیرید (mg/dL)
۰/۱۰۳	۴۴/۸±۱۱/۱	۴۹/۴±۱۴/۱	AST (U/L)
۰/۴۶۶	۵۸/۹±۱۹/۲	۵۵/۷±۲۲/۱	ALT (U/L)
<۰/۰۰۱	۱۲۵/۸±۱۲/۰	۱۱۵/۶±۱۰/۱	فشارخون سیستولی (mmHg)
۰/۰۱۰	۷۸/۸±۱۰/۰	۷۳/۷±۸/۵	فشارخون دیاستولی (mmHg)

داده‌ها به صورت (درصد) فراوانی یا انحراف معیار متوسط نشان داده شده‌اند.

$P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

سیستولی و فشارخون دیاستولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. (ب) در گروه شاهد بر اساس نتیجه آزمون ویل کاکسون، کاهش BMI، FBS، کلسترول، تری گلیسیرید، AST، ALT، فشارخون سیستولی و فشار خون دیاستولی و افزایش HDL در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن از نظر آماری معنی‌دار بود. تغییر LDL از نظر آماری معنی‌دار نبود.

میان‌های متغیرهای بررسی شده در دو گروه مورد و شاهد در ابتدا و انتهای مطالعه در جدول ۲ خلاصه و در هر گروه مقایسه شده است. بر این اساس:

(الف) در گروه مورد بر اساس نتیجه آزمون ویل کاکسون، کاهش BMI، FBS، کلسترول، LDL، AST و ALT در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن از نظر آماری معنی‌دار بود. تغییر HDL، تری گلیسیرید، فشارخون

جدول ۲: متغیرهای بررسی شده در دو گروه مورد و شاهد در ابتدا و انتهای مطالعه و مقایسه‌ی درون گروهی تغییرات

p-value	گروه شاهد		p-value	گروه مورد		متغیر
	پایه	انتهایی		پایه	انتهایی	
<۰/۰۰۱	۲۵(۲)	۲۶(۲)	<۰/۰۰۱	۲۷(۲/۸)	۲۸(۲/۵)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
<۰/۰۰۱	۹۲(۵/۵)	۹۹(۵/۵)	<۰/۰۰۱	۸۸(۱۳)	۹۵(۱۵/۵)	FBS (mg/dL)
۰/۰۱۹	۱۷۴(۶۴)	۱۷۴(۷۵)	۰/۰۴۳	۱۸۵(۴۱/۵)	۱۹۶(۴۷/۵)	کلسترول (mg/dL)
۰/۲۸۸	۹۹(۵۱)	۹۶(۶۹)	۰/۰۲۲	۱۰۵(۳۶/۵)	۱۱۵(۳۶)	LDL (mg/dL)
۰/۰۰۱	۴۵(۲۸)	۴۲(۲۷/۵)	۰/۷۳۰	۴۲(۶)	۴۲(۵)	HDL (mg/dL)
<۰/۰۰۱	۱۱۱(۱۱۳/۵)	۱۱۷(۱۱۴/۵)	۰/۷۹۱	۱۶۰(۴۲/۵)	۱۵۰(۱۰۶)	گلیسیرید (mg/dL)
<۰/۰۰۱	۳۱(۲۲)	۴۰(۲۲/۵)	<۰/۰۰۱	۳۵(۱۵/۵)	۴۷(۲۰)	AST (U/L)
۰/۰۰۳	۴۰(۳۲)	۵۵(۲۸)	<۰/۰۰۱	۳۹(۲۰)	۵۲(۲۰)	ALT (U/L)
<۰/۰۰۱	۱۰۹(۳۹/۵)	۱۲۱(۲۴)	۰/۷۸۵	۱۲۰(۱۰)	۱۲۰(۱۰)	فشارخون سیستولی (mmHg)
<۰/۰۰۱	۷۰(۱۸)	۷۵(۲۰)	۰/۸۹۵	۷۰(۱۰)	۷۰(۱۰)	فشارخون دیاستولی (mmHg)

داده‌ها به صورت [Interquartile range] میانه نشان داده شده است.  $P < ۰/۰۵$  معنی دار در نظر گرفته شده است.

گروه مورد، و میزان کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی و افزایش HDL در گروه شاهد به طور معنی داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت آماری معنی داری مشاهده نگردید.

میزان تغییر پارامترهای بررسی شده در دو گروه در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه در جدول ۳ خلاصه و مقایسه شده است. بر این اساس، میزان کاهش کلسترول و LDL در

جدول ۳: میزان تغییر پارامترهای بررسی شده در دو گروه در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه در دو گروه مورد و شاهد

P-value	گروه مورد (۴۵ بیمار)	گروه شاهد (۴۵ بیمار)	میزان تغییر
۰/۲۲۸	-۱/۰(۱/۰)	-۱/۰(۰/۰)	BMI
۰/۵۷۲	-۷/۰(۸/۵)	-۷/۰(۰/۰)	FBS
۰/۰۲۶	-۱۲/۰(۴۴/۵)	۰/۰(۱۰/۰)	کلسترول
۰/۰۲۳	-۱۱/۰(۲۴/۵)	۳/۰(۱۸/۰)	LDL
<۰/۰۰۱	۰/۰(۴/۵)	۶/۰(۳/۰)	HDL
۰/۲۴۵	۵/۰(۶۲/۰)	-۶/۰(۲/۰)	تری گلیسیرید
۰/۶۱۸	-۹/۰(۱۰/۰)	-۹/۰(۲/۰)	AST
۰/۳۱۹	-۱۰/۰(۷/۰)	-۲۰/۰(۵۰/۵)	ALT
<۰/۰۰۱	۰/۰(۱۷/۵)	-۱۲/۰(۱۶/۰)	فشارخون سیستولی
<۰/۰۰۱	۰/۰(۲۰/۰)	-۵/۰(۲/۰)	فشار خون دیاستولی

داده‌ها به صورت [Interquartile range] میانه نشان داده شده است.  $P < ۰/۰۵$  معنی دار در نظر گرفته شده است.

مورد، و میزان کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی و افزایش HDL در گروه شاهد به طور معنی داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت آماری معنی داری مشاهده نگردید.

درصد بهبود متغیرهای بررسی شده در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه در دو گروه در جدول ۴ خلاصه و مقایسه شده است. بر این اساس، میزان کاهش کلسترول و LDL در گروه

جدول ۴: درصد بهبود متغیرهای بررسی شده در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه در دو گروه مورد و شاهد

P-value	گروه مورد (۴۵ بیمار)	گروه شاهد (۴۵ بیمار)	درصد تغییر
۰/۳۲۸	۳/۹(۳/۵)	۳/۹(۰/۳)	کاهش BMI
۰/۶۴۸	۶/۷(۹/۸)	۷/(۰/۴)	کاهش FBS
۰/۰۲۲	۶/۵(۲۲/۳)	۰/۰(۵/۰)	کاهش کلسترول
۰/۰۰۲	۹/۱(۲۰/۶)	-۳/۱(۱۷/۲)	کاهش LDL
<۰/۰۰۱	۰/۰(۱۱/۳)	۱۴/۶(۲/۶)	افزایش HDL
۰/۱۳۵	-۲/۴(۴۳/۵)	۵/۴(۵/۵)	کاهش تری گلیسیرید
۰/۹۵۸	۲۰/۵(۲۰/۰)	۲۱/۶(۸/۶)	کاهش AST
۰/۲۱۰	۲۰/۹(۱۵/۶)	۳۸/۶(۸۲/۱)	کاهش ALT
<۰/۰۰۱	۰/۰(۱۴/۲)	۹/۹(۱۴/۱)	کاهش فشارخون سیستولی
۰/۰۰۱	۰/۰(۲۳/۶)	۶/۱(۰/۹)	کاهش فشار خون دیاستولی

داده‌ها به صورت [Interquartile range] میانه نشان داده شده است.

جدول ۵: درصد بهبود متغیرها در دو گروه مورد و شاهد بر اساس جنسیت بیماران

P-value	گروه شاهد		گروه مورد		متغیر	
	مونث	مذکر	P-value	مونث		مذکر
۰/۶۹۵	۳/۹	۳/۹	۰/۱۸۰	۳/۵	۴/۷	کاهش BMI
۰/۹۶۳	۷/۰	۷/۱	۰/۱۱۸	۴/۱	۷/۸	کاهش FBS
۰/۸۸۱	۰/۰	۰/۲	۰/۴۷۹	۷/۷	۶/۴	کاهش کلسترول
۰/۹۱۸	-۳/۱	-۱/۲	۰/۷۴۹	۹/۲	۹/۱	کاهش LDL
۰/۸۰۹	۱۴/۷	۱۴/۶	۰/۴۹۳	۰/۰	-۲/۲	افزایش HDL
۰/۹۰۹	۵/۱	۵/۶	۰/۲۳۹	۹/۸	-۶/۷	کاهش تری گلیسیرید
۰/۷۵۶	۲۲/۲	۲۱/۱	۰/۶۳۱	۱۶/۹	۲۵/۰	کاهش AST
۰/۷۵۶	۳۷/۵	۴۰/۲	۰/۵۸۳	۲۲/۵	۲۰/۴	کاهش ALT
۰/۸۲۷	۹/۹	۸/۹	۰/۷۵۵	۰/۴	۰/۵	کاهش فشارخون سیستولی
۰/۵۵۰	۶/۲	۶۰/۰	۰/۹۱۶	۰/۶	۰/۴	کاهش فشار خون دیاستولی

داده‌ها به صورت میانه نشان داده شده‌اند.

کاهش دهد (۲۲). تاثیر مطلوب پروبیوتیک بر چاقی (BMI) نقطه‌ی مشترک نتایج این مطالعه و تحقیق فعلی می‌باشد. در یک مطالعه‌ی دیگر توسط ریتز و همکاران در مدل موش دچار کبد چرب، تاثیر تجویز پروبیوتیک (*Lactobacillus rhamnosus*) به مدت ۸ هفته ارزیابی شد. این درمان در نهایت منجر به کاهش التهاب و آنزیم‌های کبدی شد (۲۳). همان‌گونه که اشاره شد در مطالعه‌ی ما نیز بهبود سطح آنزیم‌های کبدی در انتهای مداخله در گروه پروبیوتیک بارز بود، با این حال انجام مطالعات آتی با در نظر گرفتن تاثیر پروبیوتیک بر فاکتورهای التهابی ضروری به نظر می‌رسد. در مطالعه‌ی صورت پذیرفته توسط ام ای و همکاران بر روی مدل موش، نشان داده شد که تجویز پروبیوتیک (VSL#3) می‌تواند تاثیر مطلوب بر پروفایل چربی، مقاومت به انسولین، وزن و استئاتوز کبدی داشته باشد (۲۴). همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد یافته‌های این مطالعه از نظر تاثیر مطلوب پروبیوتیک بر پروفایل چربی در کبد چرب هم راستا با نتایج مطالعه‌ی ما بوده است. به علاوه در مطالعه‌ی ما نیز کاهش معنی‌دار FBS و BMI در انتهای مداخله در گروه مورد مشاهده شد. در یک مطالعه‌ی دیگر توسط سنو و همکاران، در مدل رت، تجویز پروبیوتیک (*Clostridium butyricum MIYAIRI 588*) به مدت ۱۲ هفته منجر به کاهش معنی‌دار تجمع قطرات چربی در کبد شد. به علاوه در سطح مولکولی نتایج قابل ملاحظه‌ای دال بر بهبود متابولیسم چربی در این دسته از رت‌های تحت درمان با پروبیوتیک گزارش گردید (۲۵). در مطالعه‌ی صورت پذیرفته توسط اندو و همکاران در رت، تجویز پروبیوتیک (میکروارگانسیم‌های تولید کننده‌ی بوتیرات، MIYAIRI 588) توانست پیشرفت کبد چرب را به‌طور قابل ملاحظه‌ای متوقف یا کند سازد (۲۶). در یک مطالعه‌ی جامع مروری توسط لی و همکاران تاثیر تجویز پروبیوتیک‌های مختلف در NAFLD مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی ۴ کارآزمایی بالینی تصادفی شده شامل ۱۳۴ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفته و

علامت منفی نشانه بدتر شدن متغیر در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه است. درصد بهبود متغیرها در دو گروه بر اساس جنسیت بیماران در جدول ۵ خلاصه و مقایسه شده است. بر اساس نتایج آزمون من ویتنی یو تفاوت آماری معنی‌داری از این نظر بین دو جنس مذکر و مونث وجود نداشت.

## بحث

در این مطالعه تاثیر تجویز پروبیوتیک فامیلاکت در بیماران دچار NAFLD در مقایسه با رژیم استاندارد غذایی و فعالیت بدنی بررسی گردید. بر این اساس، فامیلاکت توانست بهبود معنی‌دار آماری در BMI و سطح سرمی FBS، کلسترول، AST، ALT ایجاد نماید. در مقایسه با گروه مقابل، کاهش کلسترول و LDL در گروه فامیلاکت به‌طور معنی‌داری بیشتر صورت گرفت، در حالی که افزایش HDL و کاهش فشارخون در گروه مقابل بارزتر بود. در سایر موارد تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نگردید. هرچند هم راستا با این یافته‌ها، پیشتر نشان داده شده است که پروبیوتیک‌ها قادرند وضعیت متابولیک در بیماران مبتلا به NAFLD را بهبود بخشند (۲۰-۱۶). در مطالعه‌ی مروری صورت گرفته توسط تاراتینو و فینلی مشخص شد که به علت نبود یا محدود بودن تعداد مطالعات تصادفی شده و یا با متودولوژی صحیح امکان نتیجه‌گیری قطعی در زمینه‌ی تاثیر تجویز پروبیوتیک‌ها بر NAFLD و ارائه راهکار قطعی بالینی وجود ندارد (۲۱). به همین دلیل به نظر می‌رسد هنوز جهت رسیدن به یافته‌های قابل اتکا نیازمند مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشیم که بر همین اساس، مطالعه‌ی فعلی طراحی و اجرا شد. در مطالعه‌ی انجام شده توسط ساوچنیوک و همکاران در مدل رت نشان داده شد که تجویز پروبیوتیک‌های مختلف در طول زندگی رت‌های نوزاد می‌تواند خطر بروز کبد چرب و چاقی را به‌طور معنی‌داری

مشخص شد که پروبیوتیک می‌تواند به‌طور معنی‌داری منجر به کاهش ALT، AST، کلسترول، مقاومت به انسولین و HDL شود. با این حال تغییر در BMI، گلوکز و LDL از نظر آماری معنی‌دار نگردید (۱۲).

همان‌گونه که ملاحظه می‌شود، نتایج این مطالعه از جهت تاثیر مطلوب پروبیوتیک بر سطح سرمی آنزیم‌های کبدی، کلسترول و FBS با یافته‌های مطالعه‌ی ما مطابقت دارد. نکته‌ی جالب دیگر، تاثیر معکوس تجویز پروبیوتیک بر سطح HDL می‌باشد. در پژوهش ما نیز HDL از جمله متغیرهایی بود که تغییر آن در انتهای مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نگردید، این در حالی است که در گروه ورزش و تغذیه بهبود واضح در سطح HDL ملاحظه گردید. با توجه به ماهیت این لیپوپروتئین و وابستگی قوی آن به فاکتورهای تغذیه‌ای (۲۷)، این یافته و تفاوت بین دو گروه توجیه پذیر می‌باشد. در همین راستا، در مطالعه‌ی صورت پذیرفته توسط نبوی و همکاران تاثیر تجویز ماست پروبیوتیک (حاوی *Bifidobacterium lactis* و *Lactobacillus acidophilus* La5 Bb12) در بیماران دچار NAFLD مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بود، ۷۲ بیمار در دو گروه، ماست پروبیوتیک و ساده به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. در گروه مداخله در انتهای بررسی کاهش معنی‌دار ALT، AST و LDL مشاهده شد. با این وجود، تغییر در سطح گلوکز، تری‌گلیسیرید و HDL سرم وجود نداشت (۲۸).

با این حال، نتایج تمام مطالعات در این زمینه هنوز یک دست و مشابه نمی‌باشد. به‌عنوان مثال در پژوهش صورت پذیرفته توسط هوانگ و همکاران در مدل همستر، تاثیر پروبیوتیک تجویزی بر هیپرلیپیدمی القا شده مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه ۶ هفته درمان حیوانات با پروبیوتیک منجر به کاهش معنی‌دار سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسیرید و LDL و افزایش سطح سرمی HDL شد (۲۹). بنابراین به

نظر می‌رسد جهت رسیدن به نتایج قطعی در این زمینه (تاثیر پروبیوتیک بر HDL سرم) انجام مطالعات بیشتر با به کارگیری انواع مختلف پروبیوتیک‌ها و دوزهای متغیر کمک کننده باشد.

در مطالعه‌ای که اخیراً توسط سپیده و همکاران صورت پذیرفت، ۴۲ بیمار دچار NAFLD به‌طور تصادفی به‌مدت ۸ هفته پروبیوتیک (مولتی استرین) و یا دارونما دریافت نمودند. در مقایسه با داده‌های آغازین، مصرف پروبیوتیک به‌طور معنی‌داری FBS، انسولین و مقاومت به انسولین را کاهش داد. در این مطالعه پروفایل چربی تحت بررسی قرار نگرفته بود (۳۰).

تاثیر مطلوب پروبیوتیک بر FBS نقطه‌ی مشترک این مطالعه و بررسی ما بوده است. اعتقاد بر این است که پروبیوتیک‌ها و سین بیوتیک‌ها می‌توانند از سه طریق عمده فلور روده‌ای را تغییر داده و متابولیت‌های مربوطه را ارتقا بخشند، به‌گونه‌ای که تاثیر مطلوب بر سلامت و درمان برخی از بیماری‌ها از جمله NAFLD حاصل گردد. این سه طریق شامل موارد زیر می‌باشند:

۱- تاثیرات آنتی میکروبی مستقیم

۲- تقویت تمامیت سد دفاعی مخاطی

۳- تغییرات مطلوب در سیستم ایمنی بدن (۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط ژانگ و همکاران صورت پذیرفت، مشخص شد، پروبیوتیک می‌تواند در NAFLD مانع استئاتوز و آسیب کبدی شود. در این مطالعه نیز مکانیسم این تاثیر مطلوب، بهبود عملکرد سد دفاعی روده‌ای مطرح گردید، که در نهایت منجر به کاهش اندوتوکسمی می‌شود (۳۱).

ام‌ای و همکاران تاثیرات مطلوب پروبیوتیک‌ها در این دسته از بیماران را مرتبط با افزایش تعداد تی سل‌های کشنده طبیعی (Natural Killer) و کاهش سیگنال‌های التهابی گزارش نمودند (۲۴).

لیانگ و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود نشان دادند که تاثیرات



باکتری‌های روده‌ای هستند. این دسته از اسیدهای چرب نقش عمده‌ای در جذب کالری توسط میزبان داشته و از طریق مسیرهای سیگنال دهی مختلف جذب روده‌ای را افزایش می‌دهند. فلور میکروبی در بیماران دچار NAFLD دارای توانایی خاص در تولید الکل هستند. مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران دچار NAFLD، فلور میکروبی گرم منفی و اندوتوکسمی افزایش یافته‌اند. بر این اساس است که برخی محققین این ایده را مطرح نمودند که مداخله با پروبیوتیک‌ها در این دسته از بیماران ممکن است نقش مهمی در پیشگیری، ممانعت از پیشرفت و درمان NAFLD ایفا کند. با این حال، هنوز مطالعات موجود در این زمینه ناکافی می‌باشد (۳۴). هرچند بررسی مکانیسم تاثیر پروبیوتیک بر وضعیت متابولیک بیماران دچار NAFLD خارج از اهداف تعیین شده اولیه در این مطالعه بوده و نمی‌تواند به‌عنوان محدودیتی عمده در نظر گرفته شود، ولی با توجه به نتایج مطلوب حاصله می‌توان این گزینه را جهت در نظر گرفتن در مطالعات آتی مدنظر قرار داد. این امر به ویژه در زمینه‌ی بررسی تغییر در فاکتورهای مرتبط با التهاب که بیشتر مورد تاکید بوده‌اند، اهمیت دارد (۲۷ و ۲۰).

یکی از دلایل بالقوه‌ی تفاوت در یافته‌های مربوط به تاثیر پروبیوتیک‌ها بر وضعیت متابولیک بیماران دچار NAFLD، می‌توان به تفاوت در نوع پروبیوتیک‌ها و دوز مصرفی اشاره کرد. پیش‌تر نشان داده شده است که تمامی پروبیوتیک‌ها تاثیر یکسانی نداشته و تفاوت‌های عمده‌ای چه از نظر تاثیر مطلوب بر سلامت و چه از نظر عوارض احتمالی مرتبط ممکن است وجود داشته باشد. علاوه بر این، وضعیت میزبان از این نظر که چگونه شرایطی جهت ارتباط بین فاکتورهای پروبیوتیکی و فاکتورهای ذاتی بدن و از جمله فلور میکروبی روده فراهم سازد نیز در این زمینه دارای اهمیت فوق‌العاده است (۳۲ و ۲۳). به همین دلیل یک راهکار مناسب جهت انجام مطالعات آتی مقایسه‌ی انواع مختلف پروبیوتیک‌ها با دوزهای

مطلوب پروبیوتیک در مدل‌های کبد چرب ناشی از کاهش استئاتوز از طریق سلول‌های کشنده طبیعی کبدی است (۳۲). در یک مطالعه‌ی دیگر که توسط ولایودهام و همکاران در مدل موش تجویز پروبیوتیک (VSL#3) توانست فیروز کبدی در حیوانات دچار کبد چرب را از طریق کاهش تجمع کلاژن و اکتین مهار سازد (۳۳). بر اساس اطلاعات موجود، فلور میکروبی روده‌ای نقش بسیار عمده‌ای در ایجاد سندروم متابولیک بازی می‌کند. از سوی دیگر، مشخص شده است که فلور میکروبی روده، چه از نظر ترکیب و چه از نظر عملکرد به‌طور چشمگیری تحت تاثیر رژیم غذایی است. این تاثیر فلور میکروبی بر سندروم متابولیک، ناشی از تاثیر تنظیم‌کننده‌ی آن بر جذب انرژی، حرکات روده‌ای، اشتها، متابولیسم گلوکز و چربی و در نهایت ذخیره چربی کبدی است. اختلال در تعادل بین میکروب‌های روده‌ای و ایمنی میزبان می‌تواند منجر به جابجایی در فراگمان‌های باکتریایی روده و در نهایت اندوتوکسمی متابولیک، التهاب سیستمیک و مقاومت به انسولین شود. نشان داده شده است که تجویز پروبیوتیک‌ها از طریق دستکاری در فلور میکروبی روده التهاب درجه پایین روده‌ای را کاهش داده و تمامیت سد روده‌ای را ارتقا می‌بخشد. بر همین اساس، نقش پروبیوتیک‌ها در بهبود وضعیت متابولیک و ارتقای کاهش وزن توجیه می‌گردد (۱۵ و ۱۴).

نقش فلور میکروبی در ایجاد NAFLD اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته است. نشان داده شده که متابولیت‌های میکروبی و اجزای سلولی مربوطه می‌توانند در ایجاد استئاتوز کبدی و التهاب نقش مهمی ایفا نمایند، این دو جزئی در پاتوژنز NAFLD دارای اهمیت فراوانی هستند. فلور میکروبی روده می‌تواند به‌طور مستقل منجر به چاقی شود که خود فاکتور مهمی دیگر در پاتوژنز NAFLD به شمار می‌آید. به نظر می‌رسد نقش اخیر در ارتباط با اسیدهای چرب با زنجیره‌ی کوتاه باشد که فرآورده عمده‌ی فرمانتاسیون

درمانی بتوان مجموعه‌ای کامل از منافع را کسب و توصیه نمود.

### نتیجه گیری

در مجموع، در بیماران مبتلا به NAFLD تجویز پروبیوتیک فامیلاکت به تنهایی در مقایسه با رژیم تغذیه‌ای به همراه فعالیت بدنی در زمینه‌ی بهبود وضعیت کلسترول و LDL سرم نتایج بهتری به همراه داشته و در زمینه‌ی افزایش HDL و بهبود فشارخون سیستولی و دیاستولی تاثیر کمتری دارد. در مورد بهبود BMI، FBS، تری‌گلیسیرید، AST و ALT دو روش درمانی مشابه بوده‌اند.

### تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر حاصل پایان نامه دستیاری بوده، لذا نویسندگان این مقاله نهایت تشکر را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زنجان دارند.

### References

- 1- Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 503-22.
- 2- Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* 2006; 82: 315-22.
- 3- Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA.* 2003; 289: 3000-4.
- 4- Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic

متغیر می‌باشد. انجام مطالعه‌ی انسانی با متغیرهای بالینی آزمایشگاهی کاربردی، به کارگیری گروهی از بیماران به عنوان گروه شاهد که تحت راهکار درمانی معمول در این زمینه (ورزش به همراه تعدیل تغذیه) می‌باشند، و به کارگیری نوع خاصی از پروبیوتیک که شامل سویه‌های مختلف باکتریایی است، از مزیت‌های عمده بررسی فعلی هستند. بایستی متذکر شد که استفاده از فامیلاکت در این زمینه تاکنون سابقه نداشته و مطالعه‌ی فعلی اولین مورد می‌باشد. یک توصیه‌ی حائز اهمیت جهت رسیدن به نتایج قطعی‌تر، انجام مطالعات بیشتر با در نظر گرفتن ترکیب این دو راهکار درمانی (ورزش به همراه تغذیه و تجویز پروبیوتیک‌ها) می‌باشد. این امر از آن جهت مهم است که برخی نتایج مطلوب منحصر در گروه درمانی خاص مشاهده شد. به عنوان مثال بهبود در سطح HDL و فشارخون تنها در گروه شاهد وجود داشت و همزمان، کاهش سطح LDL تنها در مصرف کنندگان پروبیوتیک ملاحظه گردید. شاید با ترکیب این دو شیوه

syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 861-7.

5- Huang MA, Greenon JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1072-81.

6- Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1082-90.

7- Duseja A, Das A, Dhiman RK, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in

- patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol.* 2007; 6: 222-6.
- 8- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2297-307.
- 9- Agheli N, Kabir M, Berni-Canani S, et al. Plasma lipids and fatty acid synthase activity are regulated by short-chain fructo-oligosaccharides in sucrose-fed insulin-resistant rats. *J Nutr.* 1998; 128: 1283-8.
- 10- Kok N, Roberfroid M, Robert A, Delzenne N. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rats. *Br J Nutr.* 1996; 76: 881-90.
- 11- Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:723-6.
- 12- Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:6911-8.
- 13- Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis.* 2015; 60 Suppl 2: S108-21.
- 14- Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 16079-94.
- 15- de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 16518-28.
- 16- Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015; 61: 273-92.
- 17- Miloh T. Probiotics in Pediatric Liver Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49 Suppl 1: S33-6.
- 18- Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. Probiotics as a complementary therapeutic approach in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015; 7: 559-65.
- 19- Lo RS, Austin AS, Freeman JG. Is there a role for probiotics in liver disease? *Scientific World Journal.* 2014; 2014: 874768.
- 20- Druart C, Alligier M, Salazar N, Neyrinck AM, Delzenne NM. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic and probiotic properties. *Adv Nutr.* 2014; 5: 624S-33S.
- 21- Tarantino G, Finelli C. Systematic review on intervention with prebiotics/probiotics in patients with obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Future Microbiol.* 2015; 10: 889-902.
- 22- Savcheniuk O, Kobylak N, Kondro M, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T. Short-term periodic consumption of multiprobiotic from childhood improves insulin sensitivity, prevents development of non-alcoholic fatty liver disease and adiposity in adult rats with glutamate-induced

- obesity. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14: 247-57.
- 23- Ritze Y, Bardos G, Claus A, et al. Lactobacillus rhamnosus GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One.* 2014; 9: e80169.
- 24- 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: 821-30.
- 25- Seo M, Inoue I, Tanaka M, et al. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 improves high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 3534-44.
- 26- Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One.* 2013; 8:e63388.
- 27- Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006; 116: 3090-100.
- 28- Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014; 97: 7386-93.
- 29- Huang WC, Chen YM, Kan NW, et al. Hypolipidemic effects and safety of Lactobacillus reuteri 263 in a hamster model of hyperlipidemia. *Nutrients* 2015; 7: 3767-82.
- 30- Sepideh A, Karim P, Hossein A, et al. Effects of multistrain probiotic supplementation on glycemic and inflammatory indices in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr.* 2015: 1-6.(Epub ahead of Print)
- 31- Zhang M, Wang C, Wang C, et al. Enhanced AMPK phosphorylation contributes to the beneficial effects of Lactobacillus rhamnosus GG supernatant on chronic-alcohol-induced fatty liver disease. *J Nutr Biochem.* 2015; 26: 337-44.
- 32- Liang S, Webb T, Li Z. Probiotic antigens stimulate hepatic natural killer T cells. *Immunology.* 2014; 141: 203-10.
- 33- Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology.* 2009; 49: 989-97.
- 34- Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. *Pediatr Res.* 2015; 77: 245-51.

## Treatment Effects of Probiotic in Non Alcoholic Fatty Liver Disease

Jameshorani M<sup>1</sup>, Rafiee E<sup>2</sup>, Nayshaburi H<sup>1</sup>, Kamali K<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

<sup>2</sup>Dept.of Internal Medicine, Vliasr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

**Corresponding Author:** Rafiee E, Dept. of Internal Medicine, Vliasr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

**E-mail:** E.r5341@yahoo.com

**Received:** 3 Feb 2016 **Accepted:** 22 Aug 2016

**Background and Objective:** In the modern era, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a huge burden on the shoulders of health systems around the world. On the other hand, lack of a specific and effective therapeutic approach has persuaded scientists to look for new treatments, among which probiotics have recently raised interest. The aim of this study was to investigate the effect of probiotics in non alcoholic fatty liver disease treatment.

**Materials and Methods:** In this randomized clinical trial, 90 patient were enrolled with NAFLD and divided into two groups: 45 patients in the diet and exercise group, and 45 patients received 500 mg/d FamiLact capsules in addition to diet and exercise. Then the serum level changes of FBS, Triglycerides, Cholesterol, AST and ALT as well as weight and blood pressure were compared between the groups.

**Results:** In the FamiLact group, BMI, FBS, cholesterol, LDL, AST and ALT had improved significantly. In the control group, the only insignificantly changed variable was serum LDL. Comparison of the groups showed a significantly better improvement in the FamiLact group in terms of cholesterol and LDL changes. However in the control group, changes in blood pressure and HDL levels were significantly better.

**Conclusion:** FamiLact is a safe and effective probiotic in improving blood sugar, BMI and lipid profile values (except for HDL) in patients with NAFLD.

**Key words:** Probiotic, FamiLact, NAFLD