

## The Effect of Probiotics on Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome-Associated Disorders

Elnaz Vaghef Mehrabani<sup>1</sup>, Leila Vaghef Mehrabani<sup>2</sup>, Sharareh Norouzi<sup>1</sup>, Somayyeh Ziyadi<sup>1</sup>, Aziz Homayouni Rad<sup>3\*</sup>

1- Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2- Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Food Science and Technology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 6 April 2015, Accepted: 12 Aug 2015

### Abstract

**Background:** Metabolic syndrome, a concurrence of overweight and abdominal fat distribution, disturbed glucose and insulin metabolism, mild dyslipidemia and hypertension is among the most important issues that man deals with, in today's world. Probiotics are live microorganisms which, when administered in adequate amounts, can confer a health benefit on the host. The aim of the present study was to review the clinical evidence available regarding the role of probiotics in improvement of disorders associated with metabolic syndrome.

**Materials and Methods:** In this research, clinical trials performed between 2000-2014 were searched in two databases, Pubmed and ScienceDirect. In both databases "Probiotics", "metabolic syndrome" and each of its elements were used as the key words.

**Results:** Probiotics may reduce body weight through manipulating the gut flora. Through reducing inflammation and immune-regulation, probiotics decrease insulin resistance. They also improve lipid profile through reducing cholesterol absorption and producing short chain fatty acids, as well as deconjugating bile acids and converting cholesterol to coprostanol. Moreover, probiotics have been suggested to have a hypotensive effect through release of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides, through proteolytic action.

**Conclusion:** Although some clinical trials have failed to obtain beneficial effects of probiotics on metabolic syndrome related situations, a majority of the studies have shown positive results for these microorganisms in this regard. Thus, probiotics can be looked upon as a novel approach when either prevention or alleviation of metabolic syndrome is aimed.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Dyslipidemia, Hypertension, Metabolic syndrome (syndrome X), Probiotics

\*Corresponding Author:

Address: Department of Food Science and Technology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Email: homayounia@tbzmed.ac.ir

## اثر پروبیوتیک‌ها بر پیش‌گیری و درمان اختلالات مربوط به سندرم متابولیک

الناز واقف مهربانی<sup>۱</sup>، لیلا واقف مهربانی<sup>۲</sup>، شراره نوروزی<sup>۳</sup>، سمیه زبیدی<sup>۴</sup>، عزیز همایونی راد<sup>۵\*</sup>

۱- کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۲- کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- کارشناس ارشد علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۴- کارشناس ارشد مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۵- دانشیار، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۴/۵/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم متابولیک که به مجموعه‌ای از اختلالات شامل وزن بالا و توزیع شکمی چربی‌ها، نقصان متابولیسم گلوکز و انسولین، دیس‌لیپیدمی و افزایش فشار خون اتلاق می‌شود، از مهم‌ترین مسائل پیش روی بشر در عصر حاضر است. پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف کافی، موجب بروز اثرات سلامت بخش در میزبان می‌شوند. هدف از مطالعه‌ی حاضر، مرور شواهد بالینی موجود در ارتباط با نقش پروبیوتیک‌ها در بهبود اختلالات وابسته به سندرم متابولیک می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق، مطالعات بالینی چاپ شده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ در Pubmed و ScienceDirect مورد بررسی قرار گرفتند. «پروبیوتیک»، «سندرم متابولیک» و اجزای آن به عنوان واژگان کلیدی به کار رفتند.

**یافته‌ها:** پروبیوتیک‌ها با تغییر فلور باکتریایی روده می‌توانند وزن را کاهش دهند و از طریق تعدیل عملکرد سیستم ایمنی و کاهش التهاب، منجر به کاهش مقاومت انسولینی شوند. بهبود پروفایل لیپیدی به دنبال مصرف پروبیوتیک‌ها ناشی از کاهش جذب کلسترول، تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، تجزیه‌ی اسیدهای صفراوی و تبدیل کلسترول به کوپروستانول می‌باشد. همچنین اظهار شده است که پروبیوتیک‌ها با عمل پروتئولیتیک خود و از طریق آزاد سازی پپتید مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین منجر به کاهش فشار خون می‌شوند.

**نتیجه‌گیری:** با وجود آن که کارآزمایی‌های بالینی اغلب از دستیابی به اثرات مفید پروبیوتیک‌ها بر اجزاء سندرم متابولیک عاجز مانده‌اند، اما اکثر مطالعات انجام گرفته در این زمینه نتایج مثبتی را برای این میکروارگانیسم‌ها ارائه کرده‌اند. از این رو، می‌توان استفاده از پروبیوتیک‌ها را به عنوان رویکردی نوین در پیش‌گیری یا بهبود اجزای سندرم متابولیک در نظر گرفت.

**واژگان کلیدی:** دیابت ملیتوس، دیس‌لیپیدمی، پرفشاری خون، متابولیک (سندرم X)، پروبیوتیک

\*نویسنده مسئول: ایران، تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه علوم و صنایع غذایی

Email: homayounia@tbzmed.ac.ir

## مقدمه

سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی شامل چاقی شکمی، افزایش قند خون ناشتا، افزایش فشار خون و اختلالات چربی‌های خون اطلاق می‌شود. این اختلال عمدتاً در میان‌سالی بروز می‌کند. مقاومت انسولینی که به معنای مقاومت سلولی در برابر انسولین بوده و منجر به افزایش ترشح انسولین از طریق پانکراس در تلاش برای تنظیم گلوکز خون می‌شود، مهم‌ترین ویژگی این سندرم می‌باشد. افراد دارای حداقل سه مورد از اختلالات: دور کمر بیش‌تر از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و ۸۸ سانتی‌متر در زنان، تری‌گلیسرید سرم بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کلسترول لیپوپروتئین پرچگال (HDL-C) کمتر از ۴۰ در مردان و کمتر از ۵۰ در زنان، فشار خون سیستولی ۱۳۵ و دیاستولی ۸۵ و یا بیش‌تر، گلوکز سرم ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیش‌تر، به عنوان بیماران دارای سندرم متابولیک تشخیص داده می‌شوند. این سندرم از مسائل مهم پیش‌روی بشر در عصر حاضر است؛ چرا که از عوامل خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی بوده و شیوع آن رو به افزایش است (۱-۲). شیوع سندرم متابولیک در ایران نسبت به میانگین جهان بسیار بالاتر بوده و ۳۳/۷ درصد شهروندان تهران دارای این اختلال متابولیکی می‌باشند (۳). از این رو، اقدامات مقتضی در راستای پیش‌گیری و کنترل مناسب این سندرم در سطح جامعه ضروری است.

پروبیوتیک‌ها به میکروارگانیسم‌های زنده‌ای اطلاق می‌شوند که در صورت مصرف در مقادیر کافی، باعث بروز اثرات سلامت‌بخش در مصرف‌کنندگان می‌شوند (۴). باکتری‌های تولیدکننده‌ی اسید لاکتیک شامل لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها از مهم‌ترین پروبیوتیک‌های مورد استفاده در صنایع غذا و دارو هستند. باکتری‌های غیر اسید لاکتیک، مخمرهای غیر بیماری‌زا و باکتری‌های فاقد اسپور و تاژک یا کوکوباسیل‌ها از دیگر انواع پروبیوتیک‌ها می‌باشند (۵). عموماً دریافت بیش از ۱۰<sup>۶</sup> تا ۱۰<sup>۸</sup> عدد پروبیوتیک در هر گرم ماده‌ی غذایی و یا بیش از

۱۰<sup>۸</sup> تا ۱۰<sup>۱۰</sup> عدد از میکروارگانیسم‌های مزبور در روز، جهت برخورداری از اثرات سلامت‌بخش آن‌ها ضروری است؛ هرچند تاکنون مقادیر دقیقی که تضمین‌کننده‌ی بروز اثرات مورد انتظار باشد، تعیین نشده است (۶). نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳ نشان داد که تعداد مقالات چاپ شده در حوزه‌ی پروبیوتیک‌ها از آغاز (سال ۱۹۹۳) تاکنون، در دو پایگاه علمی Medline و Web of Science به صورت صعودی افزایش یافته که این امر حاکی از افزایش توجه دانشمندان دنیا به این مقوله در طی سال‌های گذشته بوده است (۷).

تاکنون اثرات مفید بسیاری برای پروبیوتیک‌ها گزارش گردیده است و مقالات مروری متعددی با جمع‌بندی این مطالعات بالینی بر فواید پروبیوتیک‌ها صحنه گذاشته‌اند (۸-۱۵). مطالعات در سطح سلولی و حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی متعدد نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند نقشی مؤثر در بهبود اجزاء سندرم متابولیک ایفا کنند. تغییر میکروفلور روده‌ای به سود باکتری‌هایی که در روده‌ی افراد کم وزن غالب هستند، تغییر در جذب و متابولیسم مواد مغذی، تغییر ترشح هورمون‌ها، تعدیل عملکرد سیستم ایمنی و برخی آنزیم‌ها و نیز عملکرد آنزیمی خود این میکروارگانیسم‌ها از جمله مکانیسم‌های احتمالی می‌باشند که در این ارتباط مطرح گردیده‌اند (۱۶-۲۰). هدف از مطالعه‌ی حاضر، مرور شواهد بالینی موجود در ارتباط با نقش پروبیوتیک‌ها در بهبود اجزای سندرم متابولیک می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

مقالات مورد نظر در دو پایگاه علمی Pubmed و ScienceDirect جستجو گردید. عبارات «پروبیوتیک و سندرم متابولیک»، «پروبیوتیک و چاقی»، «پروبیوتیک و وزن»، «پروبیوتیک و چربی بدن»، «پروبیوتیک و قند خون»، «پروبیوتیک و انسولین»، «پروبیوتیک و چربی خون» و «پروبیوتیک و فشار خون» واژگان کلیدی مورد استفاده

شکمی، احشایی و زیر جلدی افراد چاق در انتهای دوره‌ی مداخله شد (۲۱). هم‌چنین تجویز ماست پروبیوتیک حاوی ترکیبی از گونه‌های مختلف پروبیوتیکی در دوزهای مختلف به مدت ۸ هفته منجر به کاهش معنی‌دار وزن بدن و شاخص توده‌ی بدنی افراد دچار سندرم متابولیک گردید (۲۲). در مطالعه‌ی دیگر، تجویز مکمل‌های حاوی  $10^{11}$  باکتری لاکتوباسیلوس گاسری به مدت ۱۲ هفته به بزرگسالان دارای اضافه وزن و چاقی منجر به کاهش معنی‌داری در وزن، دور کمر و دور باسن در مقایسه با گروه کنترل گردید (۲۳). مصرف ۵۰ گرم پنیر پروبیوتیک حاوی حدود  $10^8$  باکتری لاکتوباسیلوس پلانتروم به ازای گرم، شاخص توده‌ی بدنی را به طور معنی‌داری در افراد چاق دارای فشار خون بالا کاهش داد (۲۴).

مکانیسم‌های متعددی برای توضیح رابطه‌ی بین میکروفلور روده و تغییرات وزن ارائه گردیده است. میکروبیوم روده‌ای مرتبط با چاقی، فاقد ژن‌های دخیل در حرکات لوله‌ی گوارش شامل کموتاکسین‌ها، پروتئین‌های تحرک روده‌ای و اجتماع فلاژلی بوده و غنی از آنزیم‌هایی است که توانایی شکستن محتویات غذایی مقاوم به هضم را دارند. هم‌چنین میکروفلور مربوط به چاقی می‌تواند باعث تبدیل کولین رژیمی به متیل آمین گردد. متیل آمین ترکیبی سمی برای کبد بوده و از طرفی با کاهش دسترسی کبد به کولین که برای سنتز و ترشح لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بسیار پایین ضروری است، ممکن است منجر به استئاتوز کبدی، مقاومت انسولینی و پراکسیداسیون لیپیدی گردد. به علاوه، میکروفلور روده‌ای می‌تواند با تعدیل متابولیسم کبدی و سیستمیک چربی‌ها از طریق تأثیر بر الگوی کونژوگه شدن اسیدهای صفراوی، خواص امولسیفیکاسیون و جذب آن‌ها را به طور مستقیم و ذخیره‌ی کبدی چربی و پراکسیداسیون لیپیدی را از طریق تأثیر بر ویژگی‌های سیگنالی اسیدهای صفراوی به صورت غیر مستقیم تحت تأثیر قرار دهد. متابولیسم اسیدهای چرب نیز می‌تواند از طریق میکروفلور روده‌ای دستخوش تغییر گردد؛ لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتری‌ها می‌توانند اسید لینولئیک آزاد را به نوع

بودند. جستجو به کارآزمایی‌های بالینی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ محدود شد.

### یافته‌ها

از جستجوی مقالات کارآزمایی‌های بالینی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴، ۲۳ مقاله در ارتباط با نقش پروبیوتیک‌ها در اجزای سندرم متابولیک به دست آمد. در ادامه، نتایج این مطالعات به تفصیل ارائه می‌گردد.

### پروبیوتیک‌ها و چاقی

میکروفلور روده‌ی افراد چاق متفاوت از افراد لاغر می‌باشد. بر اساس مطالعات انجام گرفته بر روی نمونه‌های مدفوع انسانی، جمعیت میکروبی روده‌ی افرادی که کاهش وزن داشته‌اند با تغییراتی در فراوانی باکتری‌های گونه‌ی باکترئیدها همراه بوده است. بر خلاف یافته‌های مطالعات انسانی که در این ارتباط از قطعیت کافی برخوردار نیستند، نتایج حاصل از مطالعات حیوانی در تأیید هم بوده و حاکی از نسبت بالای فیرمیکوت‌ها به باکترئیدت‌ها در مدل‌های چاقی است. به علاوه، بر اساس این مطالعات، گونه‌های باکتریایی خاصی چون هالوموناس و اسفینگوموناس با فتوتیپ چاقی در ارتباط بوده و جمعیت باکتریایی کل و تعداد بیفیدوباکتری‌ها در نمونه‌های حیوانی چاق در مقایسه با حیوانات لاغر از نسبت پایین‌تری برخوردار بود. در تلاش برای یافتن پاسخ به این سؤال که آیا چاقی عامل تغییرات میکروفلور روده می‌باشد و یا معلول آن، گونه‌های مختلف باکتریایی به حیوانات پرورش یافته در شرایط استریل و تحت رژیم با کالری یکسان تجویز گردید که منجر به افزایش وزن بیش‌تر در حیوانات دریافت‌کننده‌ی گونه‌های مرتبط با چاقی شد (۱۶).

مطالعات بالینی در زمینه‌ی بررسی تأثیر مکمل‌یاری با پروبیوتیک‌ها بر تغییرات وزن افراد بسیار محدود است. کارآزمایی بالینی که توسط کادوکا و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام گرفت، نشان داد که تجویز شیر تخمیر شده حاوی  $10^{11}$  باکتری لاکتوباسیلوس گاسری به مدت ۱۲ هفته منجر به کاهش معنی‌داری در چربی

با وجود آن که مطالعات حیوانی حاکی از بروز دیابت در پی تجویز میکروب‌های خاص به حیوانات تحت شرایط استریل است، این احتمال را نیز باید در نظر گرفت که ژنوتیپ مربوط به دیابت ممکن است باعث بروز تغییراتی در ترکیب میکروفلور روده شود (۲۷). در تلاش برای تعدیل فلور باکتریایی روده جهت بهبود تحمل گلوکز، تاکنون چندین مطالعه‌ی بالینی در افراد سالم و افراد دیابتی صورت گرفته است و انواعی از پروبیوتیک‌ها در این تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

در مطالعه‌ای که اجتهاد و همکاران در سال ۱۳۹۰ بر روی افراد دیابتی نوع ۲ انجام دادند، مصرف روزانه ۳۰۰ گرم ماست پروبیوتیک حاوی  $10^9$  لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و  $9 \times 10^9$  بیفیدوباکتریوم لاکتیس به مدت ۶ هفته منجر به کاهش معنی‌داری در قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل گردید. در گروه مداخله، قند خون ناشتا در انتهای دوره‌ی مطالعه کاهش معنی‌داری را نشان داد؛ هرچند غلظت انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله و میزان مقاومت انسولینی تغییرات معنی‌داری را نشان نداد (۲۸). هم‌چنین تجویز کپسول‌های حاوی  $10^{11}$  لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس به مدت ۴ هفته به حفظ حساسیت انسولینی در بیماران دیابتی نوع ۲ انجامید، بدون آن که تأثیری بر التهاب سیستمیک بدن داشته باشد (۲۹). مطالعه‌ای که توسط مظلوم و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی ۳۴ بیمار دیابتی انجام گرفت نشان داد که تجویز مکمل پروبیوتیکی مشتمل بر چهار گونه‌ی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس بولگاریکوس، لاکتوباسیلوس بیفیدوم و لاکتوباسیلوس کازئی به بیماران برای مدت ۶ هفته منجر به کاهش جزئی در مقاومت انسولینی می‌گردد و تأثیری بر قند خون ناشتا ندارد (۳۰). مقاومت انسولینی از جمله مشکلات عمده در دوران بارداری است. ۹ هفته تجویز مکمل پروبیوتیکی حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم انیمالیس (در مجموع  $10^7$  عدد باکتری) به زنان بارداری که در سه ماهه‌ی سوم دوران بارداری خود بودند، نتوانست سطوح انسولین و

کونژوگه تبدیل نمایند. اسید لینولئیک کونژوگه دارای خواص ضد دیابتی، ضد آترواسکلروزی، تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی و ویژگی‌های ضد چاقی است (۱۶).

باکتری‌های ساکن روده، کربوهیدرات‌های غیر قابل هضم را به اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (عمدتاً استات، پروپیونات و بوتیرات) تخمیر می‌کنند. این ترکیبات به گیرنده‌های زوج شده با پروتئین G متصل شده و باعث تحریک ترشح هورمون روده‌ای PYY می‌گردند. این هورمون حرکات روده را کاهش داده و عبور مواد از روده را کند نموده و در نتیجه منجر به بهبود جذب مواد مغذی از روده می‌گردد (۱۶، ۲۵). از طرفی، PYY باعث کاهش اشتها می‌شود؛ از این منظر، نقش اسیدهای چرب کوتاه زنجیر تولید شده ناشی از پروبیوتیک‌ها در کاهش چاقی قابل توجه می‌باشد (۱۷). تخمیر کربوهیدرات‌های غیر قابل هضم توسط میکروفلور روده‌ای، باعث تمایز سلول‌های L واقع در ابتدای کولون نیز می‌شوند. این سلول‌ها دو هورمون پپتید شبه گلوکاگون (GLP) نوع ۱ و ۲ را ترشح می‌کنند. GLP نوع ۱ پپتیدی است که خاصیت ضد اشتها داشته و نیز از طریق تحریک ترشح انسولین و مهار آزادسازی گلوکاگون از پانکراس، باعث کاهش گلوکز خون پس از صرف غذا می‌گردد. GLP نوع ۲ در حفظ یکپارچگی دیواره‌ی روده دخیل است (۱۶، ۱۸).

### پروبیوتیک‌ها و قند خون

بر اساس شواهد موجود، میکروفلور روده‌ی بیماران دیابتی متفاوت از افراد سالم می‌باشد (۲۶). لارسن و همکاران طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که در این بیماران، فراوانی نسبی فیرمیکوت‌ها به طور معنی‌داری پایین و نسبت باکترئیدت‌ها و پروتئوباکتری‌ها تا حدودی بالاتر از افراد غیر دیابتی است. به علاوه، نسبت باکترئیدت‌ها به فیرمیکوت‌ها رابطه‌ی منفی معنی‌داری را با میزان تحمل گلوکز نشان داد. هم‌چنان که در بحث ارتباط بین میکروفلور روده و چاقی مطرح گردید، رابطه‌ی علت و معلولی بین تغییرات فلور میکروبی روده و فنوتیپ دیابت روشن نیست.

الگوی مولکولی مرتبط با میکروارگانیزم می‌باشند. یک راه دیگر برای ایجاد ارتباط بین سلول‌های دندردی و باکتری‌ها از طریق سلول‌های M (سلول‌های میکروفولد) موجود در پلاک‌های پی‌یر می‌باشد؛ به این ترتیب که باکتری موجود در لومن به صورت دست نخورده از طریق سلول M بلعیده شده و از سوی دیگر به فضای پلاک پی‌یر اگزوسیتوز گردیده و با سلول‌های دندردی مستقر در محل واکنش می‌دهد. بر حسب نوع مولکول‌های سطحی باکتری که بسته به گونه‌ی آن متفاوت‌اند، پس از اتصال باکتری به گیرنده‌های سلول دندردی، سیگنال‌های متفاوتی ایجاد می‌گردد و تولید سیتوکین‌های متنوعی را راه‌اندازی می‌کند که بر حسب نوع می‌تواند در تکثیر، تمایز و عملکرد سایر سلول‌های سیستم ایمنی تأثیر بگذارد (۱۴، ۳۴). تولید لینولئیک اسید کوژوگه از لینولئیک اسید آزاد و نیز تحریک ترشح GLP نوع ۱ ناشی از پروبیوتیک‌ها از دیگر عوامل مؤثر در کاهش قند خون می‌باشند که در قسمت قبلی به آن‌ها اشاره گردید (۱۶، ۱۸).

### پروبیوتیک‌ها و پروفایل لیپیدی

طی سال‌های اخیر، چندین مطالعه‌ی بالینی در ارتباط با نقش پروبیوتیک‌ها در بهبود پروفایل لیپیدی صورت گرفته است. بر خلاف مطالعات حیوانی، نتیجه‌ی مطالعات انسانی در این ارتباط گاه هم‌سو و گاه غیر هم‌سو با همدیگر بوده است. این تفاوت‌ها عمدتاً به تفاوت در گونه‌های پروبیوتیکی مورد استفاده، دوز تجویزی، طول مدت مداخله، ویژگی‌های بالینی افراد مورد مطالعه، حجم نمونه و طراحی متفاوت مطالعات مختلف نسبت داده شده است (۳۵). هم‌چنین بر اساس شواهد موجود، تجویز مکمل‌های پروبیوتیکی به جای مواد غذایی پروبیوتیک، تغییرات معنی‌داری در پروفایل لیپیدی افراد ایجاد نکرده است (۲۸، ۳۶). عدم وجود فرصت کافی برای باکتری‌های لیوفیلزیه‌ی موجود در کپسول‌ها برای فعالیت متابولیکی و بروز اثرات کاهندگی کلسترول، به عنوان عامل اصلی در این ارتباط مطرح گردیده است (۳۷).

شاخص مقاومت انسولینی HOMA-IR را کاهش دهد، اما تفاوت معنی‌داری در تغییرات این دو شاخص بین دو گروه مشاهده شد (۳۱). تجویز مکمل پروبیوتیک حاوی چند گونه‌ی باکتری به افراد دیابتی برای ۸ هفته، مانع از افزایش گلوکز خون ناشتا گردید. در این مطالعه، میزان HOMA-IR در هر دو گروه پروبیوتیک و دارونما افزایش یافت، اما این افزایش در گروه دارونما به طور معنی‌داری بیشتر بود (۳۲). در یک کارآزمایی بالینی متقاطع، تجویز مکملی حاوی پروبیوتیک لاکتوباسیلوس اسپرووجنز و پری‌بیوتیک اینولین به بیماران دیابتی با کاهش معنی‌داری در سطح انسولین و نیز قند خون ناشتا همراه بود. در این مطالعه، تغییر معنی‌داری در شاخص مقاومت انسولینی HOMA-IR مشاهده نگردید (۳۳).

التهاب به عنوان عاملی مهم در ایجاد مقاومت انسولینی و متعاقباً بروز دیابت نوع ۲ شناخته شده است. پیروی از الگوهای رژیم‌ی خاص مانند رژیم پر چرب می‌تواند آغازگر این نوع التهاب در افراد باشد. تغییر تعادل فلور میکروبی روده به سمت باکتری‌های مضر و به دنبال آن، افزایش تولید سیتوکین‌های التهابی و فعال شدن ماکروفاژها، مکانیسم احتمالی است که در این ارتباط مطرح گردیده است (۱۹). از جمله مهم‌ترین ویژگی‌های پروبیوتیک‌ها، تعدیل عملکرد سیستم ایمنی است. پروبیوتیک‌ها بسته به گونه، باعث القاء سلول‌های T کمک‌کننده‌ی نوع ۱ یا ۲ می‌شوند. اما در مجموع، در جهت ایجاد تعادل بین سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضد‌التهابی عمل می‌کنند. نحوه‌ی تحریک و تعدیل عملکرد سیستم ایمنی از طریق باکتری‌های پروبیوتیک بدین صورت است که سلول‌های دندردی که در لامینا پروپریا حضور دارند و نقش اصلی آن‌ها معرفی آنتی‌ژن به سایر سلول‌های سیستم ایمنی می‌باشد، پای کاذب خود را از بین سلول‌های مخاطی روده وارد فضای لومن می‌کنند. گیرنده‌هایی با عنوان گیرنده شناساگر الگو (PRP) وجود دارند که گیرنده شبه زنگوله‌ای از مهم‌ترین انواع آن‌ها است. این گیرنده‌ها قادر به شناسایی مولکول‌های ویژه بر سطح باکتری‌ها (MAM)،

کلسترول تام و LDL-C در افراد دچار سندرم متابولیک گردید (۲۲). در مطالعه‌ای که توسط عاصمی و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام گرفت، مصرف ماست پروبیوتیک برای ۹ هفته منجر به کاهش معنی‌داری در کلسترول تام، LDL-C، HDL-C و تری‌گلیسرید در زنان باردار گردید؛ ولی تفاوت بین گروه ماست پروبیوتیک و ماست معمولی غیر معنی‌دار بود (۴۵).

کاهش جذب کلسترول از روده، غیر کونژوگه کردن اسیدهای صفراوی و در نتیجه کاهش بازجذب آن‌ها از روده، ورود بخشی از چربی‌های دریافتی از رژیم به داخل دیواره‌ی سلولی این میکروارگانیسم‌ها و تبدیل بخشی از کلسترول دریافتی به ترکیب کوپراستانول غیر قابل جذب، مهم‌ترین مکانیسم‌های پیشنهاد شده برای اثرات کاهش‌دهنده کلسترول پروبیوتیک‌ها می‌باشند (۱۹، ۳۵). از طرفی، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر تولید شده ناشی از پروبیوتیک‌ها می‌توانند باعث مهار آنزیم هیدروکسی متیل‌گلوکوزارات کوآنزیم آ ردوکتاز، که آنزیم مهمی در مسیر سنتز کلسترول در کبد می‌باشد، شده و در نتیجه تولید کبدی کلسترول را کاهش دهند (۴۷-۴۶).

### پروبیوتیک‌ها و فشار خون

فشار خون به دو دسته تقسیم می‌شود: فشار خون اولیه و فشار خون ثانویه. علت اصلی بروز فشار خون اولیه روشن نیست. ولی فشار خون ثانویه در اثر بارداری و انواعی از بیماری‌ها شامل سندرم کوشینگ و اختلالات کلیوی و نیز اثر جانبی مصرف برخی داروها بروز می‌یابد. با وجود ناشناخته بودن دلیل اصلی فشار خون اولیه، چاقی، هیپرکلسترولمی، دیابت، تولید مقادیر بالای رنین و اختلالات هورمون‌های جنسی به عنوان فاکتورهای خطر در این ارتباط مطرح گردیده‌اند. چاقی باعث افزایش تولید هورمون لپتین می‌گردد. این هورمون فعالیت سیستم عصبی سمپاتییک را افزایش می‌دهد که به نوبه‌ی خود منجر به تغییراتی در پروفایل لیپیدی و بالا رفتن فشار خون از طریق ایجاد انقباضات عروق محیطی و افزایش بازجذب کلیوی

چهریز و همکاران با تجویز سوسیس حاوی  $5 \times 10^9$  لاکتوباسیلوس پاراکازنی به مدت ۵ هفته به افراد دچار هیپرکلسترولمی، تغییر معنی‌داری در پروفایل لیپیدی مشاهده نمودند؛ اما آنتی‌بادی‌های ضد LDL-C اکسیده به طور معنی‌داری در پایان دوره‌ی مداخله افزایش یافتند (۳۸). همچنین دریافت انتروکوکوس فاسیوم توسط افراد سالم برای مدت ۵۶ هفته باعث کاهش ۱۲ درصدی در کلسترول تام و کاهش ۱۹ درصدی در کلسترول LDL گردید؛ ولی تغییر معنی‌داری در HDL-C و تری‌گلیسرید مشاهده نشد (۳۹). مصرف روزانه  $9 \times 10^{11}$  بیفیدوباکتریوم لانگوم به مدت ۴ هفته منجر به کاهش قابل ملاحظه‌ای در کلسترول تام به ویژه در افراد دارای هیپرکلسترولمی خفیف گردید (۴۰). مکمل یاری افراد هیپر کلسترولمیک با  $6 \times 10^{11}$  لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس به مدت ۶ هفته، تغییر معنی‌داری در پروفایل لیپیدی افراد به دنبال نداشت (۳۷). همچنین، تجویز کپسول پروبیوتیک دارای  $4 \times 10^9$  لاکتوباسیلوس فرمنتوم به مدت ۱۰ هفته و کپسول‌های حاوی  $4 \times 10^{11}$  لاکتوباسیلوس رامنوسوس و پروپیونی‌باکتریوم فرودنریچی به مدت ۴ هفته به افراد هیپرکلسترولمیک، هیچ تغییر معنی‌داری در سطح لیپیدهای افراد مورد مطالعه ایجاد نکرد (۴۱-۴۲). اما در مطالعه‌ای که عطائی-جعفری و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام دادند، تجویز روزانه‌ی ماست دارای  $3 \times 10^8$  لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لاکتیس به مدت ۶ هفته، کلسترول تام را به طور معنی‌داری کاهش داد (۴۳). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، تجویز روزانه ۳۰۰ گرم ماست پروبیوتیک حاوی  $10^9$  لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و  $9 \times 10^9$  بیفیدوباکتریوم لاکتیس برای مدت ۶ هفته باعث کاهش معنی‌داری در کلسترول تام، LDL-C، نسبت کلسترول تام به HDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C در افراد دیابتی گردید؛ هرچند HDL-C تری‌گلیسرید در انتهای دوره‌ی مداخله نسبت به ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌داری در گروه پروبیوتیک نشان نداد (۴۴). تجویز ماست پروبیوتیک حاوی انواعی از پروبیوتیک‌ها به مدت ۸ هفته باعث کاهش معنی‌داری در

اما مکانیسمی که غالباً برای تأثیر پروبیوتیک‌ها بر فشار خون مطرح گردیده است، مهار فعالیت آنزیم ACE به واسطه‌ی پپتیدهای مهاری ACE می‌باشد. این پپتیدها با عملکرد پروتئولیزی پروبیوتیک‌ها از پروتئین اصلی و غیر فعال مشتق می‌شوند. ACE علاوه بر تولید آنژیوتانسین ۲ که دارای خاصیت تنگ‌کنندگی عروق است، هم‌چنین باعث غیر فعال شدن پپتید برادیکینین که خاصیت گشادکنندگی عروق را داراست، می‌گردد. مهار ACE از طریق پپتیدهای مهاری آن باعث کاهش تولید آنژیوتانسین ۲ و هم‌چنین کاهش تخریب پپتید برادیکینین گردیده و در نتیجه فشار خون کاهش می‌یابد. از طرفی، پروبیوتیک‌ها باعث بهبود جذب فیتواستروژن‌ها از طریق حذف گروه گلیکوزید از گروه فنولی این ترکیبات به واسطه‌ی محتوای آنزیمی بتاگلوکوزیداز خود می‌شوند. فیتواستروژن‌ها، ترکیبات گیاهی هستند که دارای خواص مشابه استروژن‌ها بوده و می‌توانند فشار خون را تنظیم کنند (۱۹).

### نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای سندرم متابولیک در دنیا و ایران، ضروری است که سیاست‌هایی در راستای کنترل مناسب این سندرم اتخاذ گردد. بر اساس مطالعات بالینی انجام گرفته، پروبیوتیک‌ها می‌توانند نقش مؤثری در بهبود اجزای این سندرم داشته باشند. با وجود آن که نتیجه‌ی مطالعات اغلب با یکدیگر مغایر بوده است، اکثر بررسی‌های انجام گرفته حاکی از اثرات مفید این میکروارگانیسم‌ها بوده و نتایج مغایر به تفاوت در طراحی مطالعات مختلف نسبت داده می‌شود. پیشنهاد می‌شود مطالعات بالینی بیشتری با به کارگیری دوزهای مختلف انواع گونه‌های پروبیوتیک در این زمینه انجام گیرد تا مؤثرترین گونه‌ها و مقادیر شناسایی شوند و به بخش صنایع غذایی معرفی گردند تا محصولات پروبیوتیکی بیش از پیش و با تنوع بیش‌تر در دسترس مصرف‌کنندگان قرار گیرد و پیش‌گیری و کنترل مناسب سندرم متابولیک میسر گردد. این رویکرد از لحاظ اقتصادی نیز برای دولت‌ها مقرون به صرفه خواهد بود.

سدیم می‌شود. به دنبال آن، مقاومت انسولینی و هیپرانسولینمی مانع از اثر گشادندگی عروق این هورمون شده و فعالیت عصب سمپاتیک را افزایش می‌دهد. رنین، آنزیم پروتئینازی است که نقشی کلیدی در سیستم رنین-آنژیوتانسین داشته و با هیدرولیز آنژیوتانسینوزن، آنژیوتانسین ۱ غیر فعال را رها می‌کند. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، آنژیوتانسین ۱ را به نوع ۲ تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین نوع ۲ باعث انقباض عروق و آزاد سازی آلدسترون و در نتیجه احتباس سدیم در بدن می‌شود و در نهایت فشار خون را بالا می‌برد. عدم تعادل در هورمون‌های استروژن و پروژسترون نیز به عنوان عاملی در ایجاد فشار خون اولیه شناخته شده است. این دو هورمون دارای اثرات ضد فشار خون هستند (۱۹).

مطالعه‌ای که توسط ناروسزویکز و همکاران در سال ۲۰۰۲ انجام گرفت نشان داد که مصرف نوشیدنی پروبیوتیکی به نام پروویوا حاوی  $10^{10} \times 2$  لاکتوباسیلوس پلاتناروم به مدت ۶ هفته می‌تواند فشار خون سیستولی و سطوح لپتین و فیبرینوژن را به طور معنی‌داری در افراد سیگاری کاهش دهد (۴۸). هم‌چنین، در کارآزمایی بالینی انجام شده توسط سپو و همکاران در سال ۲۰۰۳، تجویز پروبیوتیک لاکتوباسیلوس هلوتیکوس به بیماران دارای فشار خون بالا برای مدت ۲۱ هفته منجر به کاهش معنی‌داری در فشار سیستولیک گردید (۴۹). در مطالعه‌ی بالینی دیگر، مصرف پودر شیر تخمیر شده با لاکتوباسیلوس هلوتیکوس به مدت ۴ هفته باعث کاهش معنی‌داری در فشار خون دیاستولی گردید (۵۰). دریافت پروبیوتیک لاکتوباسیلوس فرمنتوم توسط داوطلبان دارای سطوح بالای کلسترول برای مدت ۱۰ هفته، تأثیری بر فشار خون نشان نداد (۵۱).

پروبیوتیک‌ها از طریق تعدیل علل احتمالی فشار خون اولیه می‌توانند در بهبود فشار خون مؤثر واقع شوند. همان‌طور که قبلاً اشاره گردید، برخی اثرات سلامت‌بخش پروبیوتیک‌ها عبارت‌اند از: کاهش وزن، افزایش حساسیت انسولینی و بهبود پروفایل لیپیدی؛ از این رو ممکن است از این لحاظ نقش قابل توجهی در کاهش فشار خون ایفا کنند.



9. Fedorak RN. Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008; 42: S111-S5.
10. Ejtahed HS, Homayouni-Rad A. Effects of probiotics on the prevention and treatment of gastrointestinal disorders. *Microbial biotechnological journal of Islamic Azad University*. 2010; 2(4):53-60.[Persian]
11. Homayouni-Rad A, Torab R, Mortazavian AM, Vaghef-Mehrabany E, Vaghef-Mehrabany L. Can probiotics prevent or improve common cold and influenza? *Nutrition*. 2013; 29: 805-6.
12. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ghalibaf M, Mortazavian AM, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *Journal of lower genital tract disease*. 2014; 18(1):79-86.
13. Homayouni Rad A, Torab R, Ghalibaf M, Norouzi S, Vaghef-Mehrabany E. Might patients with immune-related diseases benefit from probiotics? *Nutrition*. 2013; 29(3):583-6.
14. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Current issues in molecular biology*. 2008; 10(1/2): 37-54.
15. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, Merenstein JH, D Amico F. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *Journal of Family Practice*. 2005; 54(7): 613-20.
16. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Current opinion in gastroenterology*. 2010; 26(1):5-11.
17. Chaudhri OB, Wynne K, Bloom SR. Can gut hormones control appetite and prevent obesity? *Diabetes care*. 2008; 31(Supplement 2):S284-S9.
18. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010; 69(03): 434-41.
19. Lye H-S, Kuan C-Y, Ewe J-A, Fung W-Y, Liong M-T. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *International journal of molecular sciences*. 2009; 10(9):3755-75.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر و قدردانی می‌نمایند.

## منابع

1. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002; 288(21):2709-16.
2. Gee M, Mahan LK, Escott-Stump S. Weight management. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's Food and Nutrition Therapy*. 12th ed. St. Luis: Saunders; 2008. p. 541-2.
3. Anonymous. Health Assessment Research Center, Health Heart Education Website, Metabolic Syndrome. [cited 2014 May 2]. Available from: <http://www.heartresearch.ir/Main>. 2012.
4. Anonymous. Guidelines for the evaluation of probiotics in food, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report. [cited 2012 Jan 22]. Available from: [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/probiotics2/en](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics2/en). 2002.
5. Saraf K, Shashikanth M, Priya T, Sultana N, Chaitanya N. Probiotics-Do they have a Role in Medicine and Dentistry. *JAPI*. 2010; 58:488-92.
6. Champagne CP, Ross RP, Saarela M, Hansen KF, Charalampopoulos D. Recommendations for the viability assessment of probiotics as concentrated cultures and in food matrices. *International journal of food microbiology*. 2011; 149(3):185-93.
7. Homayouni-Rad A, Biglu M, Payahoo L, Vaghef-Mehrabany E, Jafarabadi M, Soleimani M. Assessment the publication status in the field of probiotics, prebiotics and synbiotics, indexed in Medline and Web of Science. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2013; 7(5):Pe421-Pe6, En7.
8. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif S-K, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014; 30(4):430-5.

20. Caesar R, Fåk F, Bäckhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *Journal of internal medicine*. 2010; 268(4): 320-8.
21. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2010; 64(6):636-43.
22. Chang B, Park S, Jang Y, Ko S, Joo N, Kim S, et al. Effect of functional yogurt NY-YP901 in improving the trait of metabolic syndrome. *European journal of clinical nutrition*. 2011; 65(11):1250-5.
23. Jung S-P, Lee K-M, Kang J-H, Yun S-I, Park H-O, Moon Y, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Korean journal of family medicine*. 2013; 34(2):80-9.
24. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepitova J, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients-A randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutrition journal*. 2013; 12(1):138-48.
25. Delzenne NM, Cani PD. Nutritional modulation of gut microbiota in the context of obesity and insulin resistance: Potential interest of prebiotics. *International Dairy Journal*. 2010; 20(4): 277-80.
26. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta diabetologica*. 2011; 48(4):257-73.
27. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg F, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*. 2010; 5(2):e9085-95.
28. Ejtahed HS, Mohtadi Nia J, Homayouni Rad A, Niafar M, Asghari M, Mofid V. The effects of probiotic and conventional yogurt on diabetes markers and insulin resistance in type 2 diabetes patients: A randomized controlled clinical trial. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011; 13(1):1-8.[Persian]
29. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2010; 104(12): 1831-8.
30. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A clinical trial. *Iranian journal of medical sciences*. 2013; 38(1): 38-43.
31. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Rad MN, Foroushani AR, Khorammian H, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2013; 67(1):71-4.
32. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi S-s, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013; 63(1-2):1-9.
33. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh S-A, Shakeri H, Esmailzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2014; 33(2):198-203.
34. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *Journal of gastroenterology*. 2009; 44(1):26-46.
35. Ooi L-G, Liong M-T. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *International journal of molecular sciences*. 2010; 11(6): 2499-522.
36. Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Alipoor B, Vaghef-Mehrabany L, Javadi M. Do probiotics act more efficiently in foods than in supplements? *Nutrition*. 2012; 28(7):733-6.
37. Lewis S, Burmeister S. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids.

- European journal of clinical nutrition. 2005; 59(6):776-80.
38. Jahreis G, Vogelsang H, Kiessling G, Schubert R, Bunte C, Hammes W. Influence of probiotic sausage (*Lactobacillus paracasei*) on blood lipids and immunological parameters of healthy volunteers. Food Research International. 2002; 35(2):133-8.
39. Hlivak P, Odraska J, Ferencik M, Ebringer L, Jahnova E, Mikes Z. One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels. Bratisl Lek Listy. 2005; 106(2):67-72.
40. Xiao J, Kondo S, Takahashi N, Miyaji K, Oshida K, Hiramatsu A, et al. Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. Journal of dairy science. 2003; 86(7): 2452-61.
41. Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2006; 16(8):531-5.
42. Hatakka K, Mutanen M, Holma R, Saxelin M, Korpela R. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. Journal of the American College of Nutrition. 2008; 27(4): 441-7.
43. Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi Majd H, Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. Annals of Nutrition and Metabolism. 2009; 54(1):22-7.
44. Ejtahed H, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. Journal of dairy science. 2011; 94(7):3288-94.
45. Asemi Z, Samimi M, Tabasi Z, Talebian P, Azarbad Z, Hydarzadeh Z, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on lipid profiles in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012; 25(9):1552-6.
46. Homayouni-Rad A. Therapeutical effects of functional probiotic, prebiotic and synbiotic foods. 1<sup>st</sup> ed. Tabriz: Tabriz University of Medical Sciences Press; 2008.[Persian]
47. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. Experimental diabetes research. 2012; 2012.
48. Naruszewicz M, Johansson M-L, Zapolska-Downar D, Bukowska H. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. The American journal of clinical nutrition. 2002; 76(6):1249-55.
49. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. The American journal of clinical nutrition. 2003; 77(2):326-30.
50. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R, Nakamura Y. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. Journal of the American College of Nutrition. 2005; 24(4):257-65.