Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 38, No. 4, Oct. – Nov. 2016, Pages: 22-29

Original Article

Effects of Synbiotic Gaz Consumption on Lipid Profile in Pregnant Women: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial

Fereshteh Bahmani[1], Zatollah Asemi[1]*, Mohsen Taghizadeh[1], Zahra Jafari [2], Akram Hosseini [1], Sabiheh Alizadeh[3]

[1]Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
[2]Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
[3]Department of Research and Development of Sekkeh Gaz Company, Isfahan, Iran

Received: 10 May, 2014 **Accepted: 12 Aug, 2014**

Abstract

Background & Objectives: Although several attempts have been made to decrease lipid profile through consumption of probiotic-containing products among pregnant women, limited data are available assessing the effects of synbiotic foods. This study was conducted to evaluate the effects of daily consumption of a synbiotic Gaz on blood lipid profile and biomarkers of oxidative stress including plasma total antioxidant capacity (TAC) and total glutathione (GSH) in pregnant women.

Materials and Methods: This randomized, double-blind, controlled clinical trial was performed on 52 primigravida pregnant women, aged 18-35 year old at their third trimester. After a 2 week run-in period, subjects were randomly assigned to consume either a synbiotic (n=26) or control food (n=26) for 9 weeks. The synbiotic Gaz consisted of a probiotic viable and heat-resistant *Lactobacillus sporogenes* (1×10^7 CFU) and 0.04 g inulin /g as the prebiotic. Patients were asked to consume the synbiotic and control Gaz twice a day. Biochemical measurements including blood lipid profile, plasma total antioxidant capacity (TAC) and total glutathione (GSH) were conducted before and after 9 weeks of intervention.

Results: Consumption of synbiotic Gaz for 9 weeks resulted in a significant reduction in serum TAG (P=0.04), VLDL (P=0.04) and a significant rise in plasma GSH levels (P=0.004) compared to the control Gaz. No significant effect of the synbiotic Gaz consumption on serum TC, LDL, HDL or plasma TAC levels were observed.

Conclusion: Consumption of synbiotic Gaz for 9 weeks resulted in decreased serum triglycerides, VLDL-cholesterol and increased plasma total GSH levels compared with the control Gaz among pregnant women.

Keywords: Synbiotic, Lipid profile, Oxidative stress, Pregnant women

*Corresponding author:
E-mail: asemi_r@yahoo.com

Citation: Bahmani F, Asemi Z, Taghizadeh M, Jafari Z, Hosseini A, Alizadeh S. Effects of Synbiotic Gaz Consumption on Lipid Profile in Pregnant Women: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial.Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2016;38(4):22-29.

مقاله پژوهشی

اثر مصرف گز سین‌بیوتیک بر پروفایل لیپیدی زنان باردار: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور

فرشته بهمنی[۱]، ذات اله عاصمی[۱*]، محسن تقی زاده[۱]، زهرا جعفری[۲]، اکرم حسینی[۱]، صبیحه السادات علیزاده[۳]

[۱]مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۲]گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۳]مرکز تحقیق و توسعه شرکت گز سکه، اصفهان، ایران

دریافت: ۹۳/۲/۲۰ پذیرش: ۹۳/۵/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: اگرچه تلاش زیادی برای کاهش پروفایل لیپیدی از طریق مصرف محصولات حاوی پروبیوتیک ها در زنان باردار شده است، اما همچنان اطلاعات محدودی در مورد اثرات غذاهای سین‌بیوتیک در دسترس می‌باشد. مطالعه حاضر جهت ارزیابی اثرات مصرف روزانه گز سین‌بیوتیک بر پروفایل لیپیدی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو شامل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (TAC) و گلوتاتیون تام (GSH) در زنان باردار طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده بر روی ۵۲ زن باردار ۳۵-۱۸ ساله در سه ماهه سوم بارداری انجام شد. پس از دو هفته Run-in period، افراد به طور تصادفی برای مصرف گز سین‌بیوتیک (۲۶ نفر) یا کنترل (۲۶ نفر) به مدت ۹ هفته تقسیم شدند. گز سین‌بیوتیک حاوی باکتری لاکتوباسیلوس اسپوروژنز زنده و مقاوم به حرارت (CFU ۱×۱۰۷) به عنوان پروبیوتیک و ۰/۰۴ گرم اینولین به ازای هر گرم به عنوان پری‌بیوتیک بود. از بیماران خواسته شد تا گز سین‌بیوتیک و کنترل را دو بار در روز مصرف کنند. اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی شامل پروفایل لیپیدی خون، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (TAC) و گلوتاتیون تام (GSH) قبل و پس از ۹ هفته مداخله انجام شد. شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT201212105623N3

یافته‌ها: مصرف گز سین‌بیوتیک به مدت ۹ هفته سبب کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید (P=۰/۰۴)، VLDL (P=۰/۰۴) و افزایش معنی‌دار در سطوح GSH پلاسما (P=۰/۰۴) در مقایسه با گز کنترل شد. هیچ اثر معنی‌داری در اثر مصرف گز سین‌بیوتیک بر پارامترهای سرمی کلسترول تام، LDL، HDL و مقدار TAC پلاسما (P>۰/۰۵) مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در مجموع، مصرف گز سین بیوتیک برای ۹ هفته در زنان باردار منجر به کاهش سطوح تری گلیسرید، VLDL سرمی و افزایش سطوح توتال گلوتاتیون پلاسمایی شده است.

کلید واژه‌ها: سین‌بیوتیک، پروفایل لیپیدی، استرس اکسیداتیو، زنان باردار

* ایمیل نویسنده رابط: asemi_r@yahoo.com

مقدمه

به دلیل افزایش وزن بویژه در اواسط دوران بارداری و تغییرات فیزیولوژیک در میزان لیپوپروتئین‌های ناشی از تغییرات هورمونی، بارداری با افزایش سطوح پروفایل لیپیدی همراه است. بعلاوه، افزایش نیاز به اکسیژن، آزادسازی سیستمیک فاکتورهای جفتی مانند مارکرهای التهابی و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در طول بارداری، ممکن است سبب افزایش حساسیت به استرس اکسیداتیو شود (۱). دیس‌لیپیدمی مادر و استرس اکسیداتیو با عوارض متعدد مانند دیابت حاملگی (GDM)، پره‌اکلامپسی و کاهش رشد درون رحمی (IUGR) همراه است (۲و۳).

رژیم درمانی بویژه رژیم‌های کم چرب، مکمل‌های غذایی مناسب و تغییر شیوه زندگی مانند افزایش فعالیت فیزیکی، اولین گام در کنترل پروفایل لیپیدی و استرس اکسیداتیو در دوران بارداری است (۴). همچنین، استفاده از ترکیبات کاهنده لیپیدها و داروهای کم‌کننده استرس اکسیداتیو برای کاهش پروفایل لیپیدی و

بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در زنان باردار توصیه شده است (۵). اخیرا در برخی مطالعات اثرات محصولات حاوی سین‌بیوتیک‌ها بر پروفایل لیپیدی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در زنان غیر باردار (۶) و مدل‌های حیوانی (۷) بررسی شده است. سین‌بیوتیک‌ها مکمل‌های تغذیه‌ای هستند که دارای دو جزء پروبیوتیک و پری‌بیوتیک می‌باشند. مطالعه قبلی ما، که نوعی کارآزمایی بالینی متقاطع بر روی بیماران دیابت نوع ۲ بود، افزایش معنی‌دار گلوتاتیون تام پلاسما در اثر مصرف ۶ هفته‌ای گز سین‌بیوتیک را نشان داد (۸). از سوی دیگر، دریافت مکمل‌های سین‌بیوتیک حاوی باکتری لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، فروکتو الیگو ساکارید، اینولین و مانیتول به مدت ۸ هفته سبب کاهش سطوح تری گلیسرید، کلسترول تام و LDL و همچنین افزایش غلظت HDL در خوک‌های هایپرکلسترولمیک شد (۹).

سین‌بیوتیک‌ها بر تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA)، کربن دی‌سولفید و استات متیل تاثیر گذاشته و می‌توانند سبب بهبود پروفایل لیپیدی شوند. همچنین سین‌بیوتیک‌ها ممکن است از طریق اثراتشان بر کاوئولین-۱ و NOS اندوتلیالی و همین‌طور با کاهش بیان ژن‌های درگیر در مسیر استرس اکسیداتیو و گیرنده‌های مرتبط با آن‌ها (۱۰) بر فرآیند استرس اکسیداتیو تاثیرگذار باشند. با توجه به جستجوهای انجام شده، هیچ گزارشی مبنی بر بررسی اثرات مصرف گز سین‌بیوتیک بر پروفایل لیپیدی خون و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در زنان باردار وجود نداشت. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات مصرف گز سین‌بیوتیک بر پروفایل لیپیدی خون و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (TAC) و گلوتاتیون تام (GSH) در زنان باردار ایرانی بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده بوده، که در شهر کاشان و در بازه زمانی تیر تا آذر ۹۱ انجام شد. براساس فرمول تعیین حجم نمونه که برای مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی پیشنهاد شده است، و با در نظر گرفتن خطای نوع ۱، ۵ درصد و خطای نوع ۲، ۲۰ درصد و سطوح گلوتاتیون پلاسما بعنوان متغیر کلیدی (۸)، به حجم نمونه ۲۶ نفر در هر گروه رسیدیم. زنان باردار در محدوده سنی ۳۵-۱۸ سال که در هفته ۲۷ از اولین بارداری و تک قلو بوده‌اند، برای مطالعه انتخاب شدند. سن بارداری با توجه به معاینات کلینیکی و تاریخ آخرین دوره قاعدگی تخمین زده شد. افرادی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، از بین مراجعه کنندگان به کلینیک زایمان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کاشان انتخاب شدند. در این مطالعه، افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی، فشار خون بالا، دیابت حاملگی، استراحت مطلق (CBR)، مرگ درون رحمی جنین (IUFD)، یا آن‌هایی که سابقه آرتریت روماتوئید، بیماری‌های تیروئید، پاراتیروئید یا آدرنال و مشکلات کبدی و کلیوی داشتند، خارج شدند. همچنین، افراد سیگاری و آن‌هایی که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) و آسپرین مصرف می‌کردند، وارد مطالعه نشدند. از مجموع ۸۵ زن باردار، ۵۶ نفر دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند. شرکت‌کنندگان به طور تصادفی برای دریافت گز سین‌بیوتیک (۲۸ نفر) یا گز کنترل (۲۸ نفر) به مدت ۹ هفته تقسیم شدند. مطالعه فوق براساس قوانین هلسینکی انجام گردید. همچنین این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان به تصویب رسید و از تمام شرکت‌کنندگان در آن رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

جهت بدست آوردن اطلاعات دقیق از رژیم غذایی دریافتی شرکت‌کنندگان در مطالعه، تمام زنان وارد دوره دو هفته‌ای Run-in period شدند، که در این دوره، این افراد باید از مصرف غذای سین‌بیوتیک یا غذاهای پروبیوتیک خودداری کنند. در پایان دو هفته (هفته ۲۷ بارداری)، افراد به طور تصادفی برای دریافت روزانه ۱۸ گرم گز سین‌بیوتیک یا کنترل به مدت ۹ هفته تقسیم شدند.

بدلیل افزایش بیشتر پروفایل‌های متابولیک و استرس اکسیداتیو در سه ماهه آخر بارداری (۱۱)، در مطالعه حاضر، ما بهترین زمان ممکن برای مداخله را از هفته ۳۶-۲۷ بارداری در نظر گرفتیم. قرارگیری افراد در گروه‌ها به طور تصادفی و با استفاده از اعداد پیشنهاد شده توسط کامپیوتر انجام شد. از مامای آموزش دیده در کلینیک زایمان برای توزیع تصادفی شرکت‌کنندگان در گروه‌ها استفاده شد. از شرکت‌کنندگان در مطالعه خواسته شد تا فعالیت فیزیکی روزانه و رژیم غذایی معمول خود را تغییر ندهند و به جز گز داده شده از هیچ نوع غذای سین‌بیوتیک یا پروبیوتیک دیگر استفاده نکنند. گز سین‌بیوتیک و کنترل به صورت هفتگی برای شرکت‌کنندگان تهیه گردید. پیروی شرکت‌کنندگان از مصرف گزها، هفته‌ای یک بار از طریق تماس تلفنی و همچنین با استفاده از ثبت غذای سه روزه در طی مطالعه کنترل شد. برای بدست آوردن دریافت مواد مغذی شرکت‌کنندگان، بر پایه گزارش غذایی سه روزه، از نرم افزار N4 تعدیل شده برای غذای ایرانیان استفاده شد. این کارآزمایی بالینی پس از تایید کمیته اخلاق در دانشگاه با کد IRCT201212105623N3 در پایگاه کارآزمایی بالینی کشور ثبت شده است. اطلاعات مربوط به اندازه‌گیری وزن و قد قبل از بارداری، از گزارشات موجود در کلینیک جمع‌آوری شد. اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریک توسط مامای آموزش دیده در کلینیک زایمان، در ابتدای مطالعه و پس از ۹ هفته مداخله انجام شد. وزن در حالت ناشتایی، بدون کفش، با حداقل لباس و با استفاده از ترازوی دیجیتالی Seca با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. قد با کمک متر نواری و با دقت ۰/۱ سانتیمتر اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن برحسب کیلوگرم به توان ۲ قد بر حسب متر محاسبه گردید.

ارزیابی‌های بیوشیمیایی

از افراد شرکت‌کننده در مطالعه ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون ناشتا در ابتدای مطالعه و ۹ هفته پس از مداخله، در آزمایشگاه رفرانس کاشان گرفته شد. غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL و LDL سرم با استفاده از روش‌های آنزیمی استاندارد و کیت‌های تجاری موجود (پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد.

غلظت VLDL سرم توسط روش‌های فتومتریک و با بلوکه کردن LDL، HDL و شیلومیکرون توسط آنتی‌بادی‌ها و با استفاده از کیت‌های آنزیمی موجود (زیست شیمی، تهران، ایران) تعیین شد. میزان حساسیت کیت گلوکز mg/dl ۵ و کیت‌های تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL، LDL و VLDL، mg/dl ۱ بود. میزان ضریب تغییرات (CVs) در اندازه‌گیری قند و پروفایل لیپیدی کمتر از ۵ درصد بود. مقدار TAC پلاسما با روش FRAP ارائه شده توسط Benzie و Strain (۱۲) و میزان گلوتاتیون تام پلاسما توسط متد Beutler (۱۳) تعیین شد. میزان CVs در اندازه‌گیری‌های TAC و گلوتاتیون تام به ترتیب ۴/۵ و ۳/۱ درصد بود. هر گرم گز سین‌بیوتیک حاوی باکتری زنده و مقاوم به حرارت لاکتوباسیلوس اسپروژنز (CFU ۱×۱۰۷)، ۰/۰۴ گرم اینولین (HPX) به عنوان پری‌بیوتیک همراه با ۰/۳۸ گرم ایزومالت، ۰/۳۶ گرم سوربیتول و ۰/۰۵ گرم شیرین‌کننده استویا بود. از زنان باردار خواسته شد تا دو بار در روز و هر بار ۹ گرم از گزهای سین‌بیوتیک را مصرف کنند. لذا، میزان دریافت روزانه باکتری لاکتوباسیلوس اسپوروژنز در آنها ۱۸×۱۰۷CFU و اینولین ۰/۷۲ گرم بود. گز کنترل حاوی مواد مشابه با نوع سین‌بیوتیک بوده و فقط فاقد باکتری پروبیوتیک و اینولین پری‌بیوتیک بود، که در بسته‌بندی‌های مشابه توسط شرکت سازنده تهیه گردید. گزهای سین بیوتیک و کنترل در بخش‌های ۹ گرمی مشابه، بسته‌بندی شد. به دلیل زنده ماندن و مقاومت به حرارت، اسیدیته معده، اسیدهای صفراوی و رشد در شرایط فیزیولوژیک و همچنین داشتن اثرات مفید بر محیط روده و مدفوع (۱۴)، از بین گونه‌های مختلف لاکتوباسیلوس، لاکتوباسیلوس اسپوروژنز انتخاب گردید. اگرچه مطالعات مختلف دوزهای متفاوتی از پروبیوتیک را استفاده نمودند، با این وجود ما دوز ۱۰۷ باکتری را براساس یک مطالعه قبلی که نشان‌دهنده موثر بودن این باکتری بر روی پروفایل لیپیدی بوده است، انتخاب کردیم (۱۵). گزهای سین‌بیوتیک و کنترل توسط شرکت سکه گز اصفهان تهیه شد. برای اطمینان از توزیع نرمال متغیرها، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. اطلاعات مربوط به رژیم غذایی توسط آزمون t زوجی مقایسه شد. همچنین از آزمون t زوجی برای تعیین تفاوت‌های بین گروه‌ها استفاده گردید. جهت تعیین اثرات گز سین‌بیوتیک بر پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما و گلوتاتیون تام، از آنالیز t زوجی استفاده شد. جهت بررسی تاثیر مقادیر ابتدایی پارامترها بر میزان و بزرگی تغییرات مشاهده شده، تمام آنالیزها براساس مقادیر اندازه‌گیری شده در ابتدای مطالعه و با استفاده از آزمون ANCOVA تنظیم شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۷ صورت گرفت.

یافته‌ها

در بین افراد گروه سین‌بیوتیک، دو نفر (یک نفر CBR و یک نفر IUGR) از مطالعه خارج شدند. تعداد افراد خارج شده از مطالعه در گروه کنترل نیز دو زن (یک نفر به دلیل بستری شدن در بیمارستان و یک نفر مبتلا به GDM) بودند. تعداد افراد باقی‌مانده ۵۲ نفر بود (۲۶ نفر در گروه سین‌بیوتیک و ۲۶ نفر در گروه کنترل) که دوره کارآزمایی را با موفقیت به پایان رساندند (شکل ۱). هیچ اثر مضری در اثر مصرف گز سین‌بیوتیک، در زنان باردار، در طول مدت زمان مطالعه گزارش نشد. همچنین تفاوت معنی‌داری در میانگین سن، وزن قبل از بارداری یا نمایه توده بدنی بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱). وزن و نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه و پس از انجام مداخله تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های کنترل و سین‌بیوتیک نداشت. بر پایه گزارش‌های غذایی سه روزه، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع (SFA)، اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه (PUFA)، اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه (MUFA)، کلسترول، فیبرهای غذایی، منیزیم، منگنز و ویتامین C دریافت شده وجود نداشت (جدول ۲). مصرف گز سین‌بیوتیک به مدت ۹ هفته سبب کاهش معنی‌دار تری گلیسرید سرم (**P**=۰/۰۴)، VLDL (**P**=۰/۰۴) و افزایش معنی‌دار گلوتاتیون پلاسما (**P**=۰/۰۰۴) در مقایسه با گز کنترل شد (جدول ۳). هیچ تغییری در کلسترول تام، LDL، HDL و سطوح TAC پلاسما دیده نشد (**P**>۰/۰۵). تفاوت درون گروهی در گروه کنترل، افزایش معنی‌دار در تری گلیسرید سرمی (**P**=۰/۰۰۸)، VLDL (**P**=۰/۰۰۸) و کاهش معنی‌دار در HDL (**P**=۰/۰۲) و گلوتاتیون پلاسما (**P**<۰/۰۰۰۱) را نشان داد. هنگامی که آنالیزها با مقادیر ابتدای مطالعه تنظیم شدند، تغییر معنی‌داری در یافته‌های ما مشاهده نشد (اطلاعات نشان داده نشد).

جدول ۱: مشخصات کلی شرکت‌کنندگان در مطالعه

	گز کنترل (n=۲۶)	گز سین‌بیوتیک (n=۲۶)	P value a
سن مادر (سال)	۲۹/۰±۴/۶b	۲۶/۹±۶/۰	۰/۱۶
قد (سانتی‌متر)	۱۶۰/۴±۶/۰	۱۶۰/۰±۷/۲	۰/۸۵
وزن قبل از بارداری (کیلوگرم)c	۶۶/۵±۱۰/۹	۶۵/۰±۱۲/۹	۰/۶۴
وزن در شروع مطالعه (کیلوگرم)	۷۱/۸±۱۱/۷	۷۱/۹±۱۴/۰	۰/۹۸
وزن در پایان مطالعه (کیلوگرم)	۷۵/۲±۱۱/۷	۷۵/۵±۱۳/۵	۰/۹۴
BMI قبل از بارداری (کیلوگرم بر مترمربع)c	۲۵/۸±۳/۸	۲۵/۳±۴/۵	۰/۶۷
BMI در شروع مطالعه (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۰±۴/۲	۲۸/۰±۴/۹	۰/۹۹
BMI در پایان مطالعه (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۹/۴±۴/۲	۲۹/۵±۴/۷	۰/۹۳

[a] *P* value براساس آزمون t مستقل می‌باشد.

[b] داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار می‌باشد.
[c] براساس گزارش‌های موجود از وزن و قد اندازه‌گیری شده درکلینیک زایمان

جدول ۲.: دریافت مواد غذایی شرکت‌کنندگان در مطالعه از گز سین‌بیوتیک و کنترل در ابتدای دوره کارآزمایی و در طول مطالعه

متغیرها	ابتدای مطالعه			در طول مطالعه[a]		
	گز کنترل (n=۲۶)	گز سین‌بیوتیک (n=۲۶)	*P* value[b]	گز کنترل (n=۲۶)	گز سین‌بیوتیک (n=۲۶)	*P* value[b]
انرژی (کیلوکالری در روز)	[c]۲۳۶۳±۱۵۳	۲۳۵۰±۲۰۵	۰/۸۰	۲۴۰۶±۲۲۶	۲۳۵۷±۲۹۲	۰/۴۹
کربوهیدرات (گرم در روز)	۳۲۴/۲±۳۶/۳	۳۲۳/۸±۴۸/۲	۰/۹۷	۳۳۰/۹±۴۰/۵	۳۳۰/۱±۵۶/۹	۰/۹۵
پروتئین (گرم در روز)	۸۷/۴±۹/۹	۸۵/۳±۱۹/۴	۰/۶۱	۸۸/۵±۱۴/۵	۸۹/۹±۱۹/۹	۰/۷۲
چربی (گرم در روز)	۸۳/۰±۱۲/۸	۸۲/۸±۱۷/۰	۰/۹۵	۸۶/۴±۱۱/۲	۸۰/۲±۱۵/۷	۰/۱۰
SFA (گرم در روز)	۲۳/۶±۵/۶	۲۴/۳±۷/۴	۰/۷۲	۲۶/۱±۵/۵	۲۴/۵±۶/۰	۰/۳۳
PUFA (گرم در روز)	۲۸/۲±۶/۸	۲۶/۹±۵/۸	۰/۴۵	۲۶/۲±۶/۷	۲۳/۸±۶/۵	۰/۱۸
MUFA (گرم در روز)	۲۱/۸±۵/۲	۲۲/۲±۷/۵	۰/۸۱	۲۴/۶±۶/۳	۲۲/۵±۶/۹	۰/۲۷
کلسترول (میلی‌گرم در روز)	۲۱۹/۶±۱۲۴/۱	۲۰۵/۸±۱۴۷/۸	۰/۷۱	۲۱۱/۹±۱۰۶/۳	۱۹۷/۳±۱۰۸/۲	۰/۶۲
فیبر غذایی (گرم در روز)	۱۸/۱±۴/۲	۱۸/۲±۵/۰	۰/۹۰	۱۹/۸±۴/۰	۱۹/۸±۴/۳	۰/۹۹
منیزیم (میلی‌گرم در روز)	۲۷۲/۱±۴۴/۵	۲۷۳/۹±۷۹/۲	۰/۹۱	۲۹۱/۲±۶۷/۱	۲۸۲/۳±۶۷/۷	۰/۶۳
منگنز (میلی‌گرم در روز)	۲/۱±۰/۶	۲/۳±۰/۸	۰/۴۱	۲/۳±۰/۸	۲/۳±۰/۹	۰/۹۵
ویتامین **C** (میلی‌گرم در روز)	۱۸۰/۴±۹۶/۰	۱۶۶/۷±۷۰/۷	۰/۵۶	۱۹۵/۷±۸۵/۶	۱۸۶/۰±۹۹/۶	۰/۷۰

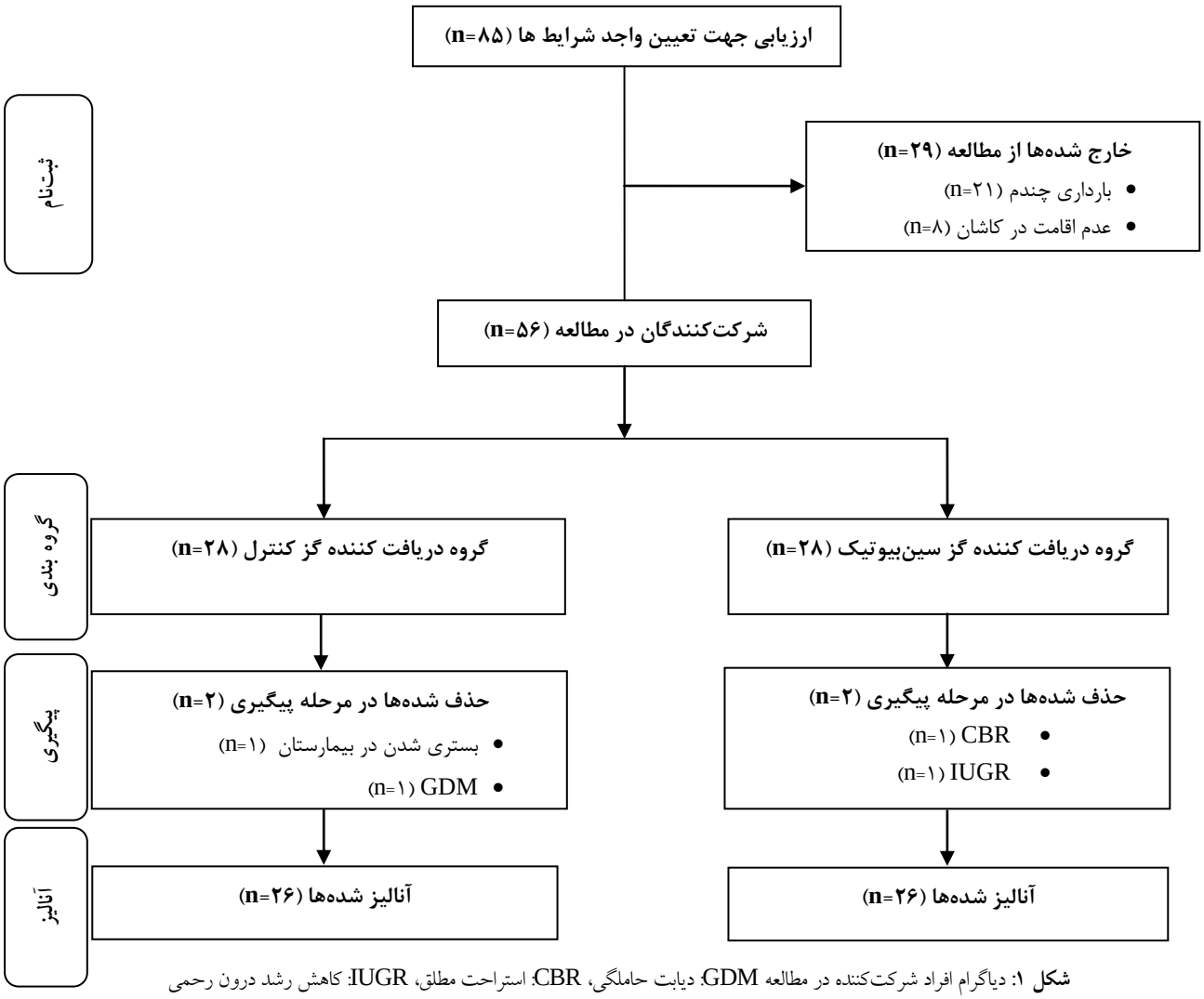
[a] دو روز از هفته در هفته‌های ۳ و ۶ و یک روز تعطیل در هفته ۹ مداخله
[b] *P* value براساس آزمون **t** مستقل می‌باشد.
[c] مقادیر به صورت میانگین± انحراف معیار می‌باشد.

جدول ۳: میزان پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (TAC) و گلوتاتیون تام (GSH) **در** شروع و پس از ۹ هفته **مداخله**

متغیرها	گز کنترل (n=۲۶)			گز سین‌بیوتیک (n=۲۶)			*P* value[a]
	هفته ۰	هفته ۹	تغییرات	هفته ۰	هفته ۹	تغییرات	
تری گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	[b]۱۶۶/۳±۶۸/۰	[c]۲۰۲/۷±۸۳/۴	۳۶/۴±۶۴/۹	۱۶۲/۵±۵۴/۰	۱۶۱/۰±۵۵/۲	−۱/۵±۷۰/۷	۰/۰۴
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۲۱۴/۳±۴۲/۲	۲۱۴/۰±۵۸/۶	−۰/۳±۴۷/۸	۲۰۹/۱±۴۱/۴	۲۰۳/۷±۳۲/۳	−۵/۴±۴۷/۸	۰/۶۹
HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۶۰/۰±۱۱/۰	[c]۵۴/۹±۱۲/۶	−۵/۱±۱۰/۷	۶۳/۰±۱۲/۹	۶۳/۳±۱۲/۲	۰/۳±۱۷/۵	۰/۱۸
VLDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۳۳/۳±۱۳/۶	[c]۴۰/۵±۱۶/۷	۷/۲±۱۲/۹	۳۲/۵±۱۰/۸	۳۲/۲±۱۱/۱	−۰/۳±۱۴/۱	۰/۰۴
LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۲۱/۰±۴۱/۵	۱۱۸/۶±۵۶/۰	−۲/۴±۴۱/۰	۱۱۳/۸±۳۴/۹	۱۰۸/۲±۳۲/۳	−۵/۶±۴۵/۶	۰/۷۸
HDL/توتال کلسترول	۳/۶±۰/۸	۴/۰±۱/۶	۰/۴±۱/۴	۳/۴±۰/۷	۳/۳±۰/۷	−۰/۱±۰/۹	۰/۱۰
TAC (میلی‌مول در لیتر)	۶۰۶/۶±۲۴۷/۸	۶۳۸/۵±۱۴۷/۴	۳۱/۹±۲۱۸/۸	۶۷۸/۸±۳۱۶/۷	۶۷۰/۵±۲۰۴/۸	−۸/۳±۳۰۵/۰	۰/۵۸
GSH (میکرومول در لیتر)	۹۴۲/۷±۴۲۵/۰	[c]۶۶۱/۴±۲۳۹/۶	−۲۸۱/۳±۳۳۰/۷	۷۱۵/۷±۳۵۳/۳	۷۳۵/۴±۳۷۲/۰	۱۹/۷±۳۹۳/۷	۰/۰۰۴

[a] *P* value بر اساس آزمون **t** مستقل می باشد.
[b] مقادیر به صورت میانگین± انحراف معیار می‌باشد.

[c] *P* value براساس آزمون **t** زوجی می‌باشد.
HDL: لیپوپروتئین با دانسیته بالا، **VLDL**: لیپوپروتئین با دانسیته خیلی پایین، **LDL**: لیپوپروتئین با دانسیته پایین، **TAC**: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، **GSH**: گلوتاتیون تام



شکل ۱: دیاگرام افراد شرکت‌کننده در مطالعه GDM: دیابت حاملگی، CBR: استراحت مطلق، IUGR: کاهش رشد درون رحمی

بحث

در این مطالعه، اثرات مصرف گز سین‌بیوتیک، بر پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما و گلوتاتیون تام در زنان باردار در سه ماهه سوم بارداری بررسی شد. در مجموع، زنان باردار نسبت به افزایش غلظت لیپیدها و استرس اکسیداتیو بسیار حساس هستند. افزایش پروفایل لیپیدی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو ممکن است سبب ناهنجاری‌های متعددی در مادر و جنین شود (۱۶). مطالعه حاضر نشان داد که، مصرف گز سین‌بیوتیک سبب کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید و VLDL سرم شده، اما بر سطوح کلسترول تام، LDL و HDL سرم در مقایسه با گروه کنترل تاثیری نداشت. در مطالعه‌ای که توسط Liong و همکارانش انجام شد (۹)، کاهش تری گلیسرید، کلسترول تام و LDL و همچنین افزایش غلظت HDL، به دنبال مصرف غذای سین‌بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، فروکتو الیگو ساکارید، اینولین و مانیتول در خوک‌های هایپرکلسترولمیک پس از ۸ هفته مشاهده شد. یافته‌های مشابهی به دنبال مصرف لاکتوباسیلوس رامنوسوس و سلوبیوز به عنوان سین‌بیوتیک‌ها (۱۷) و محصولات سین‌بیوتیک حاوی عصاره دانه سویا، انتروکوکوس فاسیوم و لاکتوباسیلوس هلوتیکوس در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است (۱۸). برخلاف مطالعه ما، کاهش معنی‌دار در کلسترول تام و LDL سرم در اثر دریافت سین‌بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس گاسری و اینولین در بیماران هایپرکلسترولمیک پس از ۱۲ هفته مشاهده شد، اگرچه میزان تری گلیسرید سرمی تغییری نکرد (۱۹). مکانیسمی که از طریق آن سین‌بیوتیک‌ها سبب کاهش تری‌گلیسرید و VLDL سرم می‌شوند، تا حدود زیادی مبهم است. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که، کاهش مقادیر تری‌گلیسرید و VLDL در اثر مصرف غذای سین‌بیوتیک، به میزان زیادی به دلیل

تولید SCFA، بویژه پروپیونات بوده که ممکن است سبب مهار سنتز اسیدهای چرب در کبد شده و از این طریق سرعت ترشح تری‌گلیسرید و غلظت سرمی آن را کاهش دهد (۲۰). نکته قابل توجه دیگر این است که اینولین به عنوان فاکتور کلیدی در کاهش بیان آنزیم‌های دخیل در سنتز اسیدهای چرب (۲۱) و سرکوب بیان ژن آنزیم‌های لیپوژنیک (۲۲) بطور گسترده بررسی شده است. مطالعات انسانی ثابت کرده‌اند که اینولین با کاهش تری‌گلیسرید به دلیل اثر بر روی ذرات VLDL بر متابولیسم لیپیدها تاثیرگذار است (۲۳). اینولین و پروبیوتیک‌ها، هنگامی که به صورت سین‌بیوتیک استفاده می‌شوند، می‌توانند با اثرات سینرژیسم، پروفایل لیپیدی را تنظیم کنند (۲۴). تفاوت در پروفایل لیپیدی مشاهده شده در این مطالعه ممکن است ناشی از تفاوت در نحوه طراحی مطالعه، دوز و طول مدت استفاده از سین‌بیوتیک و همچنین بیماران مورد مطالعه باشد. مطالعه فوق نشان داد که مکمل‌یاری با گز سین‌بیوتیک سبب افزایش معنی‌دار سطح گلوتاتیون تام پلاسما شده، اما بر میزان TAC پلاسما تاثیری نداشت. در مطالعه قبلی ما نشان داده شد که مصرف گز سین‌بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسپوروژنز و اینولین به مدت ۶ هفته، در بیماران مبتلا به تیپ ۲ دیابت، منجر به افزایش گلوتاتیون پلاسما شد، اما تاثیری بر مقدار TAC نداشت (۸). افزایش مقدار گلوتاتیون و سوپراکسید دسموتاز همراه با کاهش میزان نیتریک اکساید در اثر مصرف سین‌بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و اینولین در مدل حیوانی دیده شده است (۲۵). همچنین نتایج مشابهی در مورد بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در اثر مصرف سین‌بیوتیک‌ها در نوزاد موش (۱۰)، شیر مادر (۲۶) و مصرف پروبیوتیک‌ها در بیماران دیابتی (۲۷) گزارش شده است. گلوتاتیون تنظیم‌کننده اصلی وضعیت ردوکس درون سلولی است. افزایش غلظت گلوتاتیون در گروه سین‌بیوتیک همسو با مطالعات انجام شده دیگر است، و تولید SCFA بویژه بوتیرات، سبب تولید و افزایش NADPH لازم برای سنتز گلوتاتیون می‌شود (۲۸). از سوی دیگر افزایش تولید گلوتاتیون به دنبال مصرف پروبیوتیک‌ها، ممکن است ناشی از افزایش فعالیت آنزیم گلوتامات سیستئین لیگاز (GCL) و افزایش بیان mRNA هر دو زیر واحد این آنزیم باشد (۲۹). بعلاوه اثر سین‌بیوتیک‌ها بر مهار و سرکوب سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کاهش بیان ژن‌های درگیر در مسیر استرس اکسیداتیو و گیرنده‌های مرتبط با آن ها (۱۰)، ممکن است اثرات آنها بر میزان گلوتاتیون را توجیه نماید. عدم تاثیر سین‌بیوتیک بر میزان TAC در این مطالعه، ممکن است به دلیل نوع و دوز پروبیوتیک و اینولین مصرف شده باشد.

در تفسیر بعضی از نتایج‌مان محدودیت‌هایی وجود داشت که به برخی از آنها اشاره می‌کنیم. ما اثرات گز سین‌بیوتیک را بر SCFA مدفوع و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو دیگر تعیین نکردیم. همچنین ما نتوانستیم میزان HDL سرم را با روش‌های دقیق‌تر مانند HPLC و GC تعیین کنیم. از سوی دیگر، اثرات گز حاوی سین‌بیوتیک‌ها بر شاخصه‌های بیوشیمیایی نوزاد تازه متولد شده زنان باردار مورد مطالعه، تعیین نشد.

نتیجه‌گیری

به طورخلاصه، نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف ۹ هفته‌ای گز سین‌بیوتیک در مقایسه با گز کنترل در زنان باردار، سبب کاهش تری‌گلیسرید و VLDL سرم و افزایش گلوتاتیون تام پلاسما شد.

تقدیر و تشکر

تحقیق حاضر با حمایت مالی (شماره طرح ۹۰۱۳) معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. از مساعدت و همکاری کارکنان کلینیک‌های زنان بیمارستان‌های نقوی و شهید بهشتی کاشان در انجام این پروژه قدردانی می‌شود. همچنین از همکاری بخش تحقیق و توسعه شرکت گز سکه اصفهان برای تهیه و تامین گز سین‌بیوتیک تشکر بعمل می‌آید.

References

1. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci* 2009; **16**(5): 431-437.
2. Suhail M, Patil S, Khan S, Siddiqui S. Antioxidant Vitamins and Lipoperoxidation in Non-pregnant, Pregnant, and Gestational Diabetic Women: Erythrocytes Osmotic Fragility Profiles. *J Clin Med Res* 2010; **2**(6): 266-273.
3. Shaker O, Sadik N. Pathogenesis of preeclampsia: Implications of apoptotic markers and oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 2013; **32**(11): 1170-1178.
4. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; **97**(8): 2589-2596.
5. Elahi MM, Cagampang FR, Anthony FW, Curzen N, Ohri SK, Hanson MA. Statin treatment in hypercholesterolemic pregnant mice reduces cardiovascular risk factors in their offspring. *Hypertension* 2008; **51**(4): 939-944.
6. Hutt P, Andreson H, Kullisaar T, Vihalemm T, Unt E, Kals J, et.al. Effects of a synbiotic product on blood antioxidative activity in subjects colonized with Helicobacter pylori. *Lett Appl Microbiol* 2009; **48**(6): 797-800.
7. D'Souza A, Fordjour L, Ahmad A, Cai C, Kumar D, Valencia G, et.al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on messenger RNA expression of caveolin-1, NOS, and genes regulating oxidative stress in the terminal ileum of formula-fed neonatal rats. *Pediatr Res* 2010; **67**(5): 526-531.
8. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmaillzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients:

A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014; **33**(2): 198-203.
9. Liong MT, Dunshea FR, Shah NP. Effects of a synbiotic containing Lactobacillus acidophilus ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high- and low-fat diets. *Br J Nutr* 2007; **98**(4): 736-744.
10. D'Souza A, Cai CL, Kumar D, Cai F, Fordjour L, Ahmad A, et.al. Cytokines and Toll-like receptor signaling pathways in the terminal ileum of hypoxic/hyperoxic neonatal rats: benefits of probiotics supplementation. *Am J Transl Res* 2012; **4**(2): 187-197.
11. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; **50**(4): 938-948.
12. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; **37**(4): 277-285.
13. Surapaneni KM, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *Indian J Med Sci* 2007; **61**(1): 9-14.
14. Endres JR, Clewell A, Jade KA, Farber T, Hauswirth J, Schauss AG. Safety assessment of a proprietary preparation of a novel Probiotic, Bacillus coagulans, as a food ingredient. *Food Chem Toxicol* 2009; **47**(6): 1231-1238.
15. Mohan JC, Arora R, Khalilullah M. Preliminary observations on effect of Lactobacillus sporogenes on serum lipid levels in hypercholesterolemic patients. *Indian J Med Res* 1990; **92**: 431-432.
16. Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA, Twickler MT, Avis HJ, van der Post JA, et.al. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med* 2010; **68**(1): 299-303.
17. Umeki M, Oue K, Mochizuki S, Shirai Y, Sakai K. Effect of Lactobacillus rhamnosus KY-3 and cellobiose as synbiotics on lipid metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004; **50**(5): 330-334.
18. Roselino MN, Pauly-Silveira ND, Cavallini DC, Celiberto LS, Pinto RA, Vendramini RC, et.al. A potential synbiotic product improves the lipid profile of diabetic rats. *Lipids Health Dis* 2012; **11**: 114.
19. Ooi LG, Ahmad R, Yuen KH, Liong MT. Lactobacillus gasseri [corrected] CHO-220 and inulin reduced plasma total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol via alteration of lipid transporters. *J Dairy Sci* 2010; **93**(11): 5048-5058.
20. Trautwein EA, Rieckhoff D, Erbersdobler HF. Dietary inulin lowers plasma cholesterol and triacylglycerol and alters biliary bile acid profile in hamsters. *J Nutr* 1998; **128**(11): 1937-1943.
21. Williams CM. Effects of inulin on lipid parameters in humans. *J Nutr* 1999; **129**(7 Suppl):1471S-1473S.
22. Delzenne NM, Kok N. Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**(2 Suppl): 456S-458S.
23. Roberfroid MB. Introducing inulin-type fructans. *Br J Nutr* 2005; **93** Suppl 1: S13-S25.
24. Pereira DI, Gibson GR. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; **37**(4): 259-281.
25. Rishi P, Mavi SK, Bharrhan S, Shukla G, Tewari R. Protective efficacy of probiotic alone or in conjunction with a prebiotic in Salmonella-induced liver damage. *FEMS Microbiol Ecol* 2009; **69**(2): 222-230.
26. Nikniaz L, Mahdavi R, Ostadrahimi A, Hejazi MA, Vatankhah AM. Effects of synbiotic supplementation on total antioxidant capacity of human breastmilk. *Breastfeed Med* 2013; **8**: 217-222.
27. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2012; **28**(5): 539-543.
28. Matthews GM, Howarth GS, Butler RN. Short-chain fatty acid modulation of apoptosis in the Kato III human gastric carcinoma cell line. *Cancer Biol Ther* 2007; **6**(7): 1051-1057.
29. Lutgendorff F, Trulsson LM, van Minnen LP, Rijkers GT, Timmerman HM ,Franzen LE, et.al. Probiotics enhance pancreatic glutathione biosynthesis and reduce oxidative stress in experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; **295**(5): G1111-G1121.