

## تأثیر کپسول پروبیوتیک بر پیشگیری از دیابت

## بارداری در زنان باردار پره‌دیابتیک پرخطر

مهديه ابراهيم‌زاده<sup>۱</sup>، سميرا ابراهيم‌زاده‌ذگمي<sup>۲\*</sup>، معصومه كردى<sup>۳</sup>، دكتر محمدتقى شاكردى<sup>۴</sup>، دكتر سيد احمد امامى<sup>۵</sup>، دكتر فریده اخلاقی<sup>۶</sup>

۱. کارشناس ارشد آموزش مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه مامایی، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استاد گروه داروسازی سنتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۰۹

## خلاصه

**مقدمه:** دیابت باردای، شایع‌ترین عارضه طبی در بارداری است. از آنجایی که پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیزم‌های زنده هستند که با اثر بر روی فلور میکروبی روده باعث تأثیر بر متابولیسم گلوکز می‌شوند، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کپسول پروبیوتیک بر پیشگیری از دیابت بارداری در زنان پره‌دیابتیک پرخطر انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در سال ۱۳۹۷ بر روی ۲۵۵ زن باردار پره‌دیابتیک پرخطر واجد شرایط در مراکز بهداشتی درمانی تحت پوشش مرکز بهداشت شماره ۲ مشهد انجام شد. در گروه پروبیوتیک و گروه دارونما علاوه بر مراقبت معمول، به ترتیب روزانه یک عدد کپسول پروبیوتیک و دارونما از ۱۶-۱۴ هفته بارداری به مدت ۱۲ هفته تجویز شد. تست تحمل گلوکز (OGTT) در هفته ۲۶-۲۸ بارداری انجام شد. ابزارهای پژوهش شامل فرم اطلاعات فردی- مامایی، چک لیست آزمایشات غربالگری دیابت بارداری، چک لیست مصرف دارو، فرم معاینه و فرم رضایت‌مندی بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های آماری کای‌دو، کراسکال والیس، آنالیز واریانس یک‌طرفه و من‌ویتنی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در گروه کپسول پروبیوتیک ۲۱ نفر (۲۶/۳٪)، در گروه دارونما ۴۹ نفر (۵۹/۸٪) و در گروه کنترل ۵۵ نفر (۶۷/۱٪) مبتلا به دیابت بارداری شدند ( $p < ۰/۰۰۱$ ). دیابت بارداری در گروه مداخله کمتر از گروه دارونما و کنترل بود. بر اساس نتایج آزمون کای دو پیرسون در مقایسه دوه‌دوی گروه‌ها، دیابت بارداری بین گروه پروبیوتیک با دارونما ( $p < ۰/۰۰۱$ ) و گروه پروبیوتیک با کنترل ( $p < ۰/۰۰۱$ ) اختلاف آماری معنی‌داری داشت. دیابت بارداری در گروه مداخله کمتر از گروه دارونما و کنترل بود ( $p < ۰/۰۰۵$ ).

**نتیجه‌گیری:** مصرف کپسول پروبیوتیک را می‌توان به زنان باردار پرخطر از نظر ابتلاء به دیابت بارداری پیشنهاد داد.

**کلمات کلیدی:** پروبیوتیک، پره‌دیابت، پیشگیری، دیابت بارداری

\* نویسنده مسئول مکاتبات: سمیرا ابراهیم‌زاده ذگمی؛ مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

EbrahimzadehZS@mums.ac.ir؛ پست الکترونیکی: ۰۵۱-۳۸۵۹۱۵۱۱

## مقدمه

دیابت بارداری یک مشکل بهداشتی در سراسر جهان و یکی از شایع‌ترین عوارض حاملگی در جوامع مختلف محسوب می‌شود (۱). این بیماری در سراسر دنیا در حال افزایش بوده (۲) و به علت هزینه‌های درمانی هنگفتی که بر سیستم‌های بهداشتی و درمانی وارد می‌کند، به‌عنوان یکی از نگرانی‌های اصلی سیستم‌های سلامت مطرح می‌باشد (۳، ۴). دیابت بارداری به صورت درجات متغیر عدم تحمل کربوهیدرات که اولین بار در دوران بارداری شروع و یا تشخیص داده شده باشد، گفته می‌شود (۵). ۱۸-۱۴٪ از کل زنان باردار در معرض خطر دیابت بارداری هستند (۶). بیشترین و کمترین شیوع آن به ترتیب در کرج (۱۸/۶٪) و اردبیل (۳/۱٪) بیان شده است (۷) و به‌عنوان یک بیماری خاموش، بر مادر و جنین اثرات سوء گذارده و منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری و زایمانی می‌شود (۸). زنان مبتلا به دیابت بارداری، مستعد ابتلاء به دیابت نوع ۲، افزایش خطرات حول‌وحوش زایمانی و ناهنجاری‌های مادرزادی به دنبال اختلال در کنترل قندخون بوده و ۹۰٪ این نوع حاملگی‌ها، با عارضه جدی مامایی همراه است و ممکن است افزایش پره‌اکلامپسی، پیلونفریت و فشارخون را به دنبال داشته باشد (۹). بنابراین با توجه به شیوع روزافزون و هزینه‌های مربوط به آن، درمان و کنترل بیماری ضروری است (۱۰). دیابت بارداری درمان قطعی ندارد (۱۱) و از طرفی مطالعات اندکی که بر روی سبک زندگی (کنترل عوامل خطر دیابت بارداری، کنترل رژیم غذایی، کنترل فعالیت فیزیکی) انجام شده است. به‌علت پذیرش ضعیف مداخلات در تغییر سبک زندگی توسط نمونه‌های پژوهش، نیاز مبرم و ضروری برای راه‌حل‌های جدید در کنترل و پیشگیری از دیابت بارداری احساس می‌شود (۱۲). شواهدی از مشاوره رژیم غذایی پره‌ناتال برای بهبود رژیم غذایی زنان باردار (۱۳) و مداخله پروبیوتیک پره‌ناتال برای کمک به بهبود قندخون در طی و بعد از بارداری ارائه شده است (۱۴). تغذیه و سلامت منجر به توازن بهینه در تعداد میکروب‌های دستگاه می‌شود (۱۲). پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند و در صورتی که به میزان کافی تجویز شوند،

اثرات سودمندی را برای میزبان به همراه دارند (۱۵) و می‌توانند به این توازن کمک نمایند. میکروارگانیسم‌های اصلی روده در توازن، لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکترها هستند (۱۶).

عواملی که بر میکروارگانیسم‌های روده‌ای تأثیر می‌گذارند (مانند استرس و رژیم غذایی)، با برهم زدن توازن بهینه میکروبی بر سلامتی انسان اثر سوء خواهند داشت. مصرف مواد غذایی حاوی پروبیوتیک، کمک شایانی به بقاء و نگهداری میکروب‌های بومی روده و توازن میکروبی آن کرده و در نتیجه منافع بسیار زیادی را برای سلامتی انسان به همراه دارند (۱۷). از فواید پروبیوتیک‌ها کاهش التهاب (۱۸)، پیشگیری و یا کنترل اسهال، یبوست، عدم تحمل لاکتوز، سندرم روده تحریک‌پذیر و دیابت قندی (۱۹) می‌باشد. تأثیر بارداری بر ترکیب جمعیت میکروبی روده حائز اهمیت است (۲۰). میکروفلور روده در طی سه ماهه اول بارداری تغییر نمی‌کند. همچنین در ۶۰-۷۰٪ زنان باردار افزایش در پرتئوباکتری‌ها و اکتینوباکتری‌ها به ترتیب ۴/۴ و ۱/۸ برابر می‌شود. در مقایسه میکروبیوم روده زنانی که در بارداری اضافه وزن زیاد داشته‌اند نسبت به زنان با اضافه وزن نرمال، گزارش شده است که گونه‌های باکتری‌دیت‌ها و استافیلوکوکوس افزایش می‌یابد و افزایش تعداد باکتری‌دیت‌ها با افزایش وزن بیش از حد مادر طی بارداری همراه است (۲۱). در اواخر بارداری تعداد پروتئوباکترها و آسینتوباکترها افزایش یافته (۲۰) که این تغییرات در زنان باردار چاق، مبتلا به اضافه وزن یا وزن‌گیری بیش از حد بارداری، بارزتر می‌گردد (۲۰، ۲۲). همچنین در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری کاهش بیشتری در میکروبیوم روده طی حاملگی اتفاق می‌افتد. کاهش میکروفلور روده، به‌خصوص در سه ماهه سوم بارداری، بیشترین تغییر را داشته که با مکانیسم ناشناخته روی متابولیسم گلوکز اثر می‌گذارد (۲۰). از مکانیسم‌های احتمالی آن، استفاده از گلوکز به‌عنوان منبع اولیه انرژی می‌باشد. همچنین با تغییر نفوذپذیری روده‌ای و تغییر بروز ژنی در سلول‌های روده، باعث کاهش جذب گلوکز می‌شوند و از طریق استقرار و کولونیزاسیون در بخشی از روده، منجر به اثرات مفید و کاهش قندخون می‌شود (۲۳). مطالعات

محدودی در زمینه بررسی تأثیر کپسول پروبیوتیک بر پیشگیری از دیابت بارداری در زنان باردار انجام شده است که این مطالعات از نظر روش کار، طول مدت مداخله، نوع پروبیوتیک، سن بارداری مداخله و جامعه پژوهش متفاوت بوده است و تمامی مطالعات به انجام بررسی‌های بیشتر توصیه نموده‌اند و همچنین تاکنون مطالعه‌ای که تأثیر پروبیوتیک در پیشگیری از دیابت بارداری در زنان باردار پره‌دیابتیک پرخطر انجام شده باشد، انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کپسول پروبیوتیک بر پیشگیری از دیابت بارداری در زنان پره‌دیابتیک پرخطر انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه گروه و دوسوکور (نمونه‌های پژوهش و ارزیاب پیامد کور شده بودند) پس از تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد اخلاق IR.MUMS.REC.1397.039 و کد کارآزمایی بالینی IRCT2018050903959N1، از خرداد ماه سال ۱۳۹۷ تا اسفند ماه سال ۱۳۹۷ بر روی ۲۵۵ زن باردار پره‌دیابتیک پرخطر واجد شرایط ورود به مطالعه، مراجعه کننده به مراکز بهداشتی-درمانی تحت پوشش مرکز بهداشت شماره ۲ مشهد انجام شد. پژوهشگر بعد از کسب معرفی‌نامه از دانشکده پرستاری و مامایی مشهد و ارائه آن به مسئولین مراکز بهداشتی درمانی مورد نظر و پس از بیان اهداف مطالعه و جلب رضایت زنان باردار و گرفتن رضایت‌نامه کتبی از آنها و با در نظر گرفتن کدهای اخلاقی، اقدام به نمونه‌گیری کرد. حجم نمونه با در نظر گرفتن  $\alpha=0/05$  و  $\beta=0/2$  و ضریب اثر ۰/۲ و با احتساب ۵٪ ریزش نمونه، ۲۵۵ نفر برآورد شد.

نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ایرانی و ساکن مشهد، سن بالای ۱۶ سال، سن بارداری ۱۶-۱۴ هفته، شماره تلفنی جهت تماس داشتن، بارداری تک‌قلو، عدم سابقه یا ابتلای فعلی به اختلالات روان‌پزشکی، عدم حساسیت به شیر گاو، عدم مصرف آنتی‌بیوتیک در سه ماهه اخیر، کسب نمره ۲ و بیشتر از جدول معیارهای خطر دیابت بارداری، عدم

ابتلاء به بیماری‌های طی (مانند دیابت، بیماری قلبی، ریوی، کلیوی، افزایش فشارخون) و مشکلات مامایی (مانند خونریزی غیرطبیعی، جفت سرراهی، تهدید به سقط) و عدم تشخیص ناهنجاری جنینی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: انصراف زن باردار از ادامه شرکت در مطالعه، وقوع عوارض مرتبط با بارداری و حادثه ناگوار و استرس‌زا طی مطالعه، تشخیص ناهنجاری جنینی، عدم مصرف کپسول بیش از ۲ هفته و استفاده از داروهای آنتی‌بیوتیک بود.

در ابتدای پژوهش هر گروه شامل ۸۵ نفر بودند، اما در طول مطالعه ۵ نفر از گروه پروبیوتیک به دلیل زایمان زودرس، سقط و مصرف آنتی‌بیوتیک، ۳ نفر از گروه دارونما به دلیل سقط و عدم تمایل به همکاری و ۳ نفر از گروه کنترل به دلیل زایمان زودرس و سقط از مطالعه حذف شدند. نمونه‌ها از نظر پرخطر بودن برای دیابت بارداری توسط فرم مربوطه که شامل شاخص توده بدنی بالای ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، نژاد، سابقه دیابت بارداری، سابقه قندخون غیرطبیعی، سن بالای ۴۰ سال، سابقه دیابت و دیابت بارداری در خانواده، سابقه ماکروزومی، سابقه سقط یا مرده‌زایی، سابقه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، سابقه مصرف داروهای کورتیکواستروئید و آنتی‌سایکوتیک بود (۲۴). بررسی شدند و در صورتی که نمره بیشتر یا مساوی ۲ را کسب می‌نمودند، پرخطر محسوب می‌شدند و چنانچه در آزمایشات نوبت اول بارداری، قندخون ناشتا بین ۱۲۵-۹۳ بود و پس از ۲ هفته از رژیم پره‌دیابت و ورزش، اگر قندخون ناشتا کمتر از ۹۳ و قندخون ۲ ساعت پس از غذا کمتر از ۱۲۰ بود (دیابت کلاس A1)، به‌عنوان پره‌دیابتیک پرخطر وارد پژوهش می‌شدند. توزیع افراد به سه گروه (مداخله، کنترل، شاهد) به‌صورت تخصیص تصادفی با استفاده از نرم‌افزار انتخاب تصادفی برای کارآزمایی بالینی بود (۲۵). ابزار مورد استفاده در این مطالعه شامل: فرم اطلاعات فردی-مامایی، چک‌لیست اطلاعات پیرامون آزمایشات غربالگری دیابت بارداری، چک‌لیست مصرف دارو، فرم معاینه و فرم رضایت‌مندی از مداخله بود. روایی ابزارها به روش روایی محتوی تعیین گردید. پایایی آزمایش غربالگری دیابت با روش بازآزمایی

ارزیابی شد؛ بدین صورت که نمونه خون ۱۰ نفر را به دو نیم کرده و با اسامی متفاوت به آزمایشگاه ارسال شد، برای این ۱۰ نفر دو بار آزمایش OGTT انجام شد و سپس ضریب همبستگی بین دو سری نتایج آزمایش سنجیده شد و با  $r=0/91$  و  $p$  کمتر از  $0/05$ ، پایایی آن تأیید شد. همچنین پایایی ترازو و متر از روش آزمون - آزمون مجدد کنترل شد. هر سه گروه مراقبت‌های معمول بارداری دریافت نمودند. کپسول‌های دارونما و پروبیوتیک از نظر رنگ، وزن، بو و بسته‌بندی یکسان بودند. کپسول‌های پروبیوتیک با نام تجاری فامیلاکت از شرکت زیست تخمیر از داخل بسته‌بندی خارج شد و در بسته‌بندی جدید قرار گرفت. برای گروه‌های مداخله کپسول پروبیوتیک ۵۰۰ میلی‌گرم که حاوی لاکتوباسیل و بیفیدوم و استرپتوکوکوس بود را روزانه یک عدد و گروه کنترل، کپسول دارونما که حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم نشاسته از دانه‌های ذرت بود را روزانه یک عدد، به مدت ۱۲ هفته دریافت نمودند.

جهت کنترل مصرف و نحوه نگهداری کپسول‌ها (نگهداری در یخچال در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد جهت حفظ کیفیت کپسول‌ها و عدم مصرف نوشیدنی یا غذایی گرم از ۱۰ دقیقه قبل از مصرف دارو) هر هفته تماس تلفنی با نمونه‌های پژوهش گرفته شد. جهت بررسی ریزش نمونه‌ها، کپسول‌ها هر ۴ هفته در اختیار نمونه‌های پژوهش قرار می‌گرفت. شماره تلفنی در اختیار نمونه‌های پژوهش قرار داده شد تا در صورت داشتن سؤال پیرامون پژوهش یا ایجاد عوارض احتمالی ناشی از مصرف کپسول با پژوهشگر تماس بگیرند. در هر سه گروه، تست تحمل ۷۵ گرم گلوکز خوراکی (OGTT<sup>1</sup>) در هفته ۲۸-۲۶ در آزمایشگاه مرکزی مرکز بهداشت شماره ۲ انجام شد. در صورت غیرطبیعی بودن حتی یک نوبت گلوکز پلاسمای غیرطبیعی، معادل دیابت بارداری محسوب شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) و روش‌های آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، میانه، دامنه میان چارکی، توزیع فراوانی) و

آزمون‌های تی مستقل، کای دو، تست دقیق فشر، من ویتنی و رگرسیون لجستیک انجام شد. جهت بررسی طبیعی بودن توزیع متغیرهای کمی از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از  $0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

میانگین سن مادران باردار  $30/10 \pm 6/7$  سال و میانگین شاخص توده بدنی آنها  $25/8 \pm 5/1$  کیلوگرم بر مترمربع بود. با خروج ۱۱ نفر از مطالعه، در نهایت تجزیه و تحلیل بر روی ۲۴۴ نفر انجام گرفت. به منظور بررسی توزیع طبیعی متغیرهای کمی مطالعه از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و شاپیروویک استفاده شد که بر اساس نتایج آن، متغیرهای نمره ارزیابی خطر، تعداد بارداری، سن بارداری، میزان قندخون غیرطبیعی در گذشته، میزان لبنیات مصرفی، شاخص توده بدنی، وزن‌گیری در ابتدای پژوهش، وزن‌گیری در طی پژوهش، قندخون ناشتا در آزمایشات نوبت اول بارداری، قندخون ناشتا پس از ۲ هفته پیگیری، قندخون ۲ ساعت بعد از غذا پس از ۲ هفته پیگیری، قندخون ناشتا (تست تحمل گلوکز خوراکی) و قندخون ۲ ساعت (تست تحمل گلوکز خوراکی) در گروه مداخله، دارونما و کنترل از توزیع غیرنرمال برخوردار بودند و همچنین متغیر سن در گروه مداخله و کنترل به صورت نرمال و در گروه دارونما به صورت غیرنرمال توزیع شده بود. متغیر قد در گروه مداخله به صورت نرمال و در گروه دارونما و کنترل به صورت غیرنرمال توزیع شده بود. متغیر قندخون یک ساعت (تست تحمل گلوکز خوراکی) در گروه مداخله و دارونما به صورت نرمال و در گروه کنترل به صورت غیرنرمال توزیع شده بود.

سه گروه مداخله، دارونما و کنترل از نظر ورزش و رعایت رژیم غذایی پره‌دیابتیک همگن بودند و تفاوت آماری معناداری نداشتند (جدول ۱).

<sup>1</sup> Oral Glucose Tolerance Test

جدول ۱- نتایج همگن بودن متغیرهای رژیم غذایی و ورزش در سه گروه مداخله، دارونما و کنترل

	مداخله		دارونما		کنترل		کل
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
رژیم غذایی	بله	۷۱ (۸۸/۸)	۶۸ (۸۲/۹)	۶۹ (۸۴/۱)	۲۰۸ (۸۵/۲)	خیر	۳۶ (۱۴/۸)
پره‌دیابتیک	مجموع	۸۰ (۱۰۰)	۸۲ (۱۰۰)	۸۲ (۱۰۰)	۲۴۴ (۱۰۰)	مجموع	۲۴۴ (۱۰۰)
ورزش کردن	بله	۷۲ (۹۰)	۷۲ (۸۷/۸)	۶۶ (۸۰/۵)	۲۱۰ (۸۶/۱)	خیر	۳۴ (۱۳/۹)
	مجموع	۸۰ (۱۰۰)	۸۲ (۱۰۰)	۸۲ (۱۰۰)	۲۴۴ (۱۰۰)	مجموع	۲۴۴ (۱۰۰)
نتیجه آزمون کای دو (رژیم غذایی پره‌دیابتیک)		$X^2=1/21, df=2, p=0/546$					
نتیجه آزمون کای دو (ورزش کردن)		$X^2=3/367, df=2, p=0/186$					

بر اساس نتایج آزمون کراسکال والیس، بین میزان قندخون ناشتای بعد از مداخله در هفته ۲۸-۲۶ بارداری سه گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $p=0/001$ )؛ به‌گونه‌ای که این شاخص در گروه دریافت‌کننده کپسول پروبیوتیک کمتر از دو گروه دیگر بود (جدول ۲).

بعد از مداخله نتایج آزمایش OGTT غیرطبیعی که به‌صورت دیابت بارداری اطلاق می‌شود، در گروه مداخله ۲۶/۳٪، در گروه دارونما ۵۹/۸٪ و در گروه کنترل ۶۷/۱٪ بود که بر اساس نتایج آزمون کای دو، فراوانی OGTT غیرطبیعی در سه گروه تفاوت معناداری داشت ( $p<0/001$ ).

جدول ۲- توزیع فراوانی زنان باردار بر حسب دیابت بارداری به تفکیک گروه‌های مداخله، دارونما و کنترل

نتیجه آزمون کای دو	مداخله		دارونما		کنترل		کل
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
$X^2=30/604$	۲۱ (۲۶/۳)	۴۹ (۵۹/۸)	۵۵ (۶۷/۱)	۱۲۵ (۵۱/۲)	۱۱۹ (۴۸/۸)	۱۱۹ (۴۸/۸)	۲۴۴ (۱۰۰)
$df=2$	۵۹ (۷۳/۸)	۳۳ (۴۰/۲)	۲۷ (۳۲/۹)	۱۱۹ (۴۸/۸)	۱۱۹ (۴۸/۸)	۱۱۹ (۴۸/۸)	۲۴۴ (۱۰۰)
$p<0/001$	۸۰ (۱۰۰)	۸۲ (۱۰۰)	۸۲ (۱۰۰)	۲۴۴ (۱۰۰)	۲۴۴ (۱۰۰)	۲۴۴ (۱۰۰)	۲۴۴ (۱۰۰)

مداخله مانند تهوع، استفراغ، سرگیجه و سایر موارد ناشی از مصرف دارو در شرکت‌کنندگان پژوهش مشاهده نشد.

میزان قندخون ۱ و ۲ ساعت بعد از خوردن ۷۵ گرم گلوکز بعد از مداخله در سه گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. هیچ گزارشی از عوارض جانبی ناشی از

جدول ۳- میانگین قندخون ناشتای ۱ و ۲ ساعت بعد از خوردن ۷۵ گرم گلوکز بعد از مداخله در هفته ۲۸-۲۶ بارداری به

تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

نتیجه آزمون کراسکال والیس	گروه					متغیر
	کل	کنترل	دارونما	مداخله	مداخله	
$X^2=29/389, df=2, p=0/001$	$93/5 \pm 6/8$	$95/3 \pm 6/7$	$94/6 \pm 6/9$	$90/6 \pm 5/7$	$90/6 \pm 5/7$	قندخون ناشتای ۲۸-۲۶ هفته
$X^2=33/051, df=2, p=0/001$	$161/8 \pm 19/1$	$166/7 \pm 19/6$	$165/4 \pm 20/2$	$153/1 \pm 14/3$	$153/1 \pm 14/3$	قندخون یک ساعته (تست تحمل گلوکز)
$X^2=1/95, df=2, p=0/377$	$114/3 \pm 16/2$	$113/8 \pm 14/4$	$116/5 \pm 18$	$112/7 \pm 16$	$112/7 \pm 16$	قندخون دو ساعته (تست تحمل گلوکز)

\* اعداد بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند.

## بحث

در مطالعه حاضر کپسول پروبیوتیک بر پیشگیری از دیابت بارداری در زنان پره‌دیابتیک پرخطر مؤثر بود؛ به طوری که میزان دیابت بارداری در گروه پروبیوتیک نسبت به گروه دارونما و شاهد کاهش معنی‌داری داشت. در این راستا نایترت و همکاران (۲۰۱۳) مطالعه‌ای بر روی ۲۷۰ نفر زن باردار مبتلا به اضافه وزن و چاقی در استرالیا انجام دادند که در گروه پروبیوتیک نسبت به گروه دارونما، دیابت بارداری به میزان ۳۰٪ کاهش یافته بود (۲۶). همچنین در مطالعه ویکنز و همکاران (۲۰۱۷) در نیوزلند، فراوانی دیابت بارداری در گروه مصرف کننده کپسول پروبیوتیک با ۳ برابر کاهش در مقایسه با دارونما همراه بود و در زنانی که سابقه دیابت بارداری داشتند، از ابتلاء مجدد به دیابت بارداری در بارداری بعدی پیشگیری نمود (۲۷) که با نتایج پژوهش حاضر همسو بود. در مطالعه لایتینن و همکاران (۲۰۰۸) که بر روی ۲۵۶ زن باردار در فنلاند انجام شد، مداخله با مشاوره رژیم غذایی و پروبیوتیک منجر به کاهش خطر ابتلاء به دیابت بارداری در گروه رژیم غذایی-پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل شد (۱۴). در مطالعه لئو و همکاران (۲۰۱۰) در فنلاند که به بررسی اثرات پروبیوتیک بر میزان دیابت بارداری، آپگار نوزاد، رشد و نمو نوزاد پرداختند، خطر ابتلاء به دیابت بارداری در گروه رژیم غذایی - پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل کاهش پیدا کرده بود (۲۸). نتایج مطالعه دولتخواه و همکاران (۲۰۱۵) که جهت تعیین ارزش مکمل پروبیوتیک در دیابت بارداری بر روی ۶۴ زن باردار در تبریز به مدت مداخله ۸ هفته، از ۲۸-۲۶ هفته تا ۳۶-۳۲ هفته بارداری جهت درمان موارد جدید دیابت بارداری انجام دادند، نشان داد که استفاده از پروبیوتیک باعث کاهش میزان قندخون در زنان مبتلا به دیابت بارداری می‌شود و قندخون ناشتا در هر دو گروه مداخله و کنترل به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد. این کاهش در گروه پروبیوتیک نسبت به گروه دارونما به طور معنی‌داری بیشتر بود (۲۹). نتایج حاصل از مطالعه دولتخواه و همکاران با مطالعه حاضر از نظر کاهش میزان قندخون ناشتای مادران باردار همسو بود.

در مطالعه کالوی و همکاران (۲۰۱۹) که نوع پروبیوتیک، لاکتوباسیلوس راموس<sup>۱</sup> و بیفیدوباکتریوم انیمالس<sup>۲</sup> بود و مداخله از ابتدای سه ماهه دوم بارداری شروع و تست تحمل گلوکز در هفته ۲۸ بارداری بررسی شد، پروبیوتیک‌های استفاده شده در این مطالعه منجر به پیشگیری از دیابت بارداری نشد (۳۰). نوع پروبیوتیک و سویه‌های آن در مطالعه کالوی و همکاران با مطالعه حاضر متفاوت بود. توانایی سویه‌های مختلف باکتری‌های پروبیوتیک در مهار کردن باکتری‌های بیماری‌زا روده با یکدیگر متفاوت است (۳۱). اگرچه باکتری جنس لاکتوباسیل بیشتر از همه مورد توجه بوده است، ولی در سالیان اخیر مشخص شده است که سویه‌های مختلف گونه‌های آن قدرت پروبیوتیکی متفاوتی دارد که بکارگیری آن‌ها در برخی بیماری‌ها نیازمند مطالعه و تحقیق می‌باشد (۳۲). سویه‌های پروبیوتیک به کار رفته در مطالعه حاضر از مفیدترین و شناخته شده‌ترین پروبیوتیک‌ها هستند که نام تجاری آن پروبیوتیک فامیلاکت می‌باشد. در این کپسول پروبیوتیک، از ۳ خانواده باکتریایی و ۷ سویه<sup>۳</sup> آن استفاده شده است (۳۳). به علت تفاوت در مقدار و نوع پروبیوتیک استفاده شده در مطالعه کالوی و همکاران (۲۰۱۹) در مقایسه با مطالعه حاضر، نتایج آن با مطالعه حاضر همسو نبود. در مطالعه کرمعلی و همکاران (۲۰۱۶) که به بررسی تأثیر تجویز روزانه کپسول پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم بر دیابت بارداری پرداختند، مطالعه به مدت ۶ هفته بر روی زنان باردار با تشخیص جدید دیابت بارداری انجام شد و کاهش قابل توجهی در سطح قندخون ناشتا در گروه پروبیوتیک در مقایسه با دارونما مشاهده شد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۳۴). در مطالعه بادنوش و همکاران (۲۰۱۸) که به بررسی تأثیر لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و

<sup>1</sup> Lactobacillus rhamnosus

<sup>2</sup> Bifidobacterium animalis

<sup>3</sup> Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus bulgaricus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Streptococcus thermophiles, +Fructooligosaccharides (FOS)

تأثیر قابل توجهی در کاهش سطح قندخون ناشتا نداشته است (۳۸) که شاید دلیل مغایرت با نتایج مطالعه حاضر، تفاوت در نوع میکروارگانیسم‌های کپسول پروبیوتیک و سویه‌های باکتری با سویه‌های پروبیوتیک باشد. احتمالاً تفاوت سویه‌ها در توانایی استقرار درون روده برای اثربخشی، منجر به نتایج متفاوت شده است. همچنین حجم نمونه مطالعه جعفرنژاد در مقایسه با مطالعه حاضر کمتر بود و از تفاوت‌های دیگر، تفاوت سن بارداری برای ورود به مطالعه و طول مدت مداخله کوتاه بود. مطالعه جعفرنژاد بر روی زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری و از هفته ۲۴-۲۸ بارداری به مدت ۸ هفته انجام شد، در حالی که در مطالعه حاضر سن بارداری مداخله از ۱۶-۱۴ هفته بارداری به مدت ۱۲ هفته بود. همچنین از نظر تعداد گروه‌ها و جمعیت مورد مطالعه، در مطالعه جعفرنژاد دو گروه و زنان باردار با تشخیص جدید ابتلاء به دیابت بارداری بود، در حالی که مطالعه حاضر سه گروه و زنان پره‌دیابتیک پرخطر بود، به همین دلیل در مطالعه حاضر سعی شد طول مدت مداخله بیشتر باشد و با در نظر گرفتن حجم نمونه بالاتر و همچنین کورسازی مطالعه، نتایج معنی‌دار در کاهش دیابت بارداری حاصل شود.

در مطالعه احمدی و همکاران (۲۰۱۶) از هفته ۲۴-۲۸ بارداری روزانه یک کپسول پروبیوتیک به مدت ۶ هفته که هر کپسول حاوی  $2 \times 10^9$  CFU<sup>۵</sup> در گرم از هر باکتری و ۸۰۰ میلی‌گرم اینولین بود، تجویز گردید. در بررسی‌های بیوشیمیایی غلظت سرمی قندخون ناشتا، تفاوت معنی‌داری از این نظر بین دو گروه مطالعه وجود نداشت (۳۹). این مطالعه از نظر نوع سویه‌های لاکتوباسیل و بیفیدوباکتریوم با مطالعه حاضر متفاوت بود. در مطالعه احمدی طول مدت مداخله و سن بارداری در زمان مداخله با مطالعه حاضر متفاوت بود. در ضمن هدف از مطالعه احمدی و همکاران درمان زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری بود، اما هدف مطالعه حاضر پیشگیری از ابتلاء به دیابت بارداری بود. میکروبیوم روده در بارداری تغییر می‌کند و با پیشرفت بارداری کاهش در میکروبیوم روده رخ می‌دهد (۲۰)، در نتیجه در مطالعه

بیفیدوباکتریوم بیفیدوم بر روی غلظت قندخون ناشتا پرداختند، قندخون ناشتا در گروه پروبیوتیک در مقایسه با دارونما، موجب کاهش قابل ملاحظه‌ای در گلوکز ناشتا شد (۳۵). در مطالعه حاضر نیز میزان قندخون ناشتا در گروه پروبیوتیک در مقایسه با دارونما کاهش داشت. مطالعه عاصمی و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که تجویز مکمل پروبیوتیک حاوی چند گونه باکتری به افراد دیابتی برای ۸ هفته، مانع از افزایش گلوکز خون ناشتا می‌شود (۳۶). در مطالعه دولتخواه و همکاران (۲۰۱۵) قندخون ناشتا در زنان با تشخیص جدید دیابت بارداری، بعد از مصرف پروبیوتیک کاهش پیدا کرد و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود (۲۹). در مطالعه مظلوم و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۳۴ بیمار دیابتی انجام گرفت، تجویز مکمل پروبیوتیکی مشتمل بر چهار گونه لاکتوباسیلوس حاوی اسیدوفیلوس<sup>۱</sup>، لاکتوباسیلوس بیفیدوم<sup>۲</sup>، لاکتوباسیلوس بولگاریس<sup>۳</sup>، بیفیدوم و لاکتوباسیلوس کازئی<sup>۴</sup> به بیماران برای مدت ۶ هفته منجر به کاهشی جزئی در مقاومت انسولینی گردید و تأثیری بر قندخون ناشتا نداشت (۳۷) که احتمالاً علت مغایرت نتایج مطالعه حاضر با مطالعه مظلوم و همکاران، مدت کوتاه مداخله سویه‌های متفاوت در مطالعه مظلوم و همکاران باشد. در مطالعه حاضر از باکتری‌های پروبیوتیک لاکتوباسیل، بیفیدوباکتریوم و استرپتوکوکوس استفاده شده بود و مدت مداخله ۱۲ هفته بود.

جعفرنژاد و همکاران (۲۰۱۶) مطالعه‌ای با هدف تعیین تأثیر کپسول پروبیوتیک حاوی استرپتوکوک ترموفیلوس، بیفیدوباکتریوم بروه، بیفیدوباکتریوم لونگوم، بیفیدوباکتریوم اینفندیس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس پلانناروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس دلبروکی بولگاریکوس بر دیابت بارداری بر روی ۸۲ زن باردار با تشخیص دیابت بارداری انجام دادند. گروه مداخله روزانه یک کپسول به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. نتایج نشان داد که مصرف این کپسول

<sup>1</sup> L. acidophilus

<sup>2</sup> L. bifidum

<sup>3</sup> L. bulgaricus

<sup>4</sup> L. casei

<sup>5</sup> colony-forming units

احمدی و همکاران که مداخله در سن بارداری بالاتر صورت گرفت، احتمالاً نسبت به مطالعه حاضر که در هفته ۱۶-۱۴ مداخله شروع شد، نیاز به پروبیوتیک بیشتری جهت تأثیر بر قند خون و کاهش آن وجود داشته است.

این مطالعه اولین مطالعه گزارش شده در مورد کاربرد پروبیوتیک در پیشگیری از دیابت بارداری در زنان پره‌دیابتیک پرخطر می‌باشد. از نقاط قوت این مطالعه تخصیص تصادفی گروه‌های پروبیوتیک، دارونما و کنترل و نیز کورسازی نمونه‌های پژوهش، سه گروه بودن مطالعه و سن بارداری مناسب جهت شروع مداخله می‌باشد. انجام این مطالعه با محدودیت‌های همراه بود؛ به طوری که امکان بررسی نمونه مدفوع و انجام شمارش توده میکروبی مدفوع نمونه‌های پژوهش جهت اطمینان از تغییر میکروبیوم روده وجود نداشت. همچنین به علت عدم شمول زنان باردار روستایی در این بررسی، نتایج قابل تعمیم به جامعه روستایی نیست و به علت تفاوت در رژیم غذایی و سبک زندگی، تفاوت در میکروارگانیسیم‌های روده افراد وجود دارد که منجر به عدم پاسخ‌دهی یکسان به مداخله می‌شود، لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده بررسی فلور میکروبی روده نمونه‌های پژوهش قبل از مداخله صورت گیرد و حجم

نمونه مطالعه نیز بیشتر باشد. پژوهشگران پیشنهاد می‌کنند با توجه به تأثیر کپسول پروبیوتیک در کاهش دیابت بارداری و همچنین با توجه به اینکه در هیچ یک از زنان باردار عارضه جانبی از مصرف کپسول پروبیوتیک گزارش نشد، مصرف پروبیوتیک برای زنان در معرض خطر دیابت بارداری در کنار سایر مراقبت‌های بارداری در مراکز بهداشتی - درمانی توصیه شود.

### نتیجه‌گیری

کپسول پروبیوتیک باعث کاهش دیابت بارداری در زنان باردار پره‌دیابتیک پرخطر می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی کارشناسی ارشد مامایی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد ۹۶۱۳۴۴ می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی این طرح را بر عهده داشتند، مسئولین مراکز بهداشتی - درمانی مرکز بهداشت شماره ۲ مشهد و واحد مبارزه با بیماری‌ها مرکز بهداشت استان خراسان رضوی و نمونه‌های پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

### منابع

- Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Dev* 2016; 31:163-78.
- Nguyen BT, Cheng YW, Snowden JM, Esakoff TF, Frias AE, Caughey AB. The effect of race/ethnicity on adverse perinatal outcomes among patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4):322.e1-6.
- Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes* 2015; 6(12):1207-1222.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2):471-8.
- Cunningham FG, Kenneth J, Bloom SL, Spong CY, Dash JS, Hoffman BL, et al. *Williams obstetrics*. 24<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
- Mohamadbeigi A, Tabatabaee HR, Mohamadsalehi N. Modeling the determinants of gestational diabetes in Shiraz. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2009; 13.
- Almasi S, Salehiniya H. The prevalence of gestational diabetes mellitus in Iran (1993-2013): A systematic review. *Journal of Isfahan Medical School* 2014; 32(299):1396-1412.
- Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:31.
- Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4):989-997.
- McDowell J, Courtney M, Edwards H, Shortridge-Baggett L. Validation of the Australian/English version of the diabetes management self-efficacy scale. *Int J Nurs Pract* 2005; 11(4):177-84.
- Hashemi T, Aliloo MM, Poursharifi H, Bayrami M, Nemati Sogolitappeh F. The role of personality characteristics and coping strategies in self-care of patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Psychology* 2013; 5(2):89-99.



12. Hajifaraji M, Dolatkah N. Probiotics and Metabolic Outcomes of Gestational Diabetes: A Review Article. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2018; 28(162):155-174.
13. Piirainen T, Isolauri E, Lagström H, Laitinen K. Impact of dietary counselling on nutrient intake during pregnancy: a prospective cohort study. *British Journal of Nutrition* 2006; 96(6):1095-1104.
14. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E; Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2009; 101(11):1679-87.
15. Amerian Córdoba Park Hotel. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria – Joint FAO/WHO Expert Consultation. Literature Review; 2001.
16. Tamime AY, Thomas LV. Probiotic dairy products: Wiley Online Library; 2005.
17. Bonyadi F, Tukmechi A, Mohebalian H. An overview of probiotics and their role in cancer management. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(112):128-140.
18. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A, Demain AL. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107(1):228-233.
19. Kaur IP, Kuhad A, Garg A, Chopra K. Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits. *J Med Food* 2009; 12(2):219-35.
20. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012; 150(3):470-80.
21. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(4):894-9.
22. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, Segura MT, Martin-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010; 104(1):83-92.
23. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl):361S-364S.
24. Guidelines QC. Maternity and neonatal clinical guideline: Gestational diabetes mellitus. 2015.
25. Soheylizad M, Khazaei S, Mirmoeini RS, Gholamalinee B. Determination of risk factors for gestational diabetes mellitus in the rural population of Hamadan Province in 2011: a case-control study. *Pajouhan Scientific Journal* 2014; 13(1):9-16.
26. Nitert MD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Wilkinson S, Lingwood B, et al. SPRING: an RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:50.
27. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2017; 117(6):804-813.
28. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2010; 103(12):1792-9.
29. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr* 2015; 33:25.
30. Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the prevention of Gestational Diabetes Mellitus in overweight and obese women: Findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2019; 42(3):364-371.
31. Tajabady Ebrahimi M, Hejazy MA, Ghafary R, Jafari P. Antagonistic ability of acid and bile tolerance *Lactobacillus* were isolated from dairy products. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2009; 12(2):17-27.
32. Charalampopoulos D, Rastall RA. Prebiotics and Probiotics Science and Technology. 1<sup>th</sup> ed. Springer-Verlag New York; 2009.
33. Jameshorani M, Rafiee E, Kamali K. Treatment effects of probiotic in non alcoholic fatty liver disease. *J Adv Med Biomed Res* 2017; 25(109):23-35.
34. Karamali M, Dadkhal F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, Ahmadi S, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2016; 42(4):234-41.
35. Badehnoosh B, Karamali M, Zarrati M, Jamilian M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(9):1128-1136.
36. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab* 2013; 63(1-2):1-9.
37. 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. *Iran J Med Sci* 2013; 38(1):38-43.

38. Jafarnejad S, Saremi S, Jafarnejad F, Arab A. Effects of a multispecies probiotic mixture on glycemic control and inflammatory status in women with gestational diabetes: a randomized controlled clinical trial. *J Nutr Metab* 2016; 2016:5190846.
39. Ahmadi S, Jamilian M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Asemi Z. The effects of synbiotic supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2016; 116(8):1394-1401.