

METABOLİK SENDROM TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLERİN YERİ VAR MI?

Ezgi Bellikci Koyu¹, Zehra Büyüktuncer²

¹*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir*

²*Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara*

ÖZET

Metabolik sendrom abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan basıncı gibi risk faktörlerinin birlikteliği ile karakterize metabolik bozukluklar bütünüdür. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran metabolik sendrom, ülkemizde yaklaşık her iki yetişkinden birini etkileyen önemli bir sorundur. Sendromun gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllardaki çalışmalar, insan bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun da metabolik hastalıkların patogenezinde rol alabileceğini göstermiştir. Bu doğrultuda, probiyotik kullanımı ile gerçekleştirilen bağırsak modülasyonunun, metabolik sendrom bileşenleri üzerine olumlu etkiler gösterebileceği düşünülmüştür. Probiyotiklerin metabolik sendrom bileşenleri üzerine olan etkilerine

ilişkin öne sürülen mekanizmalar arasında, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, iştah ve glikemik kontrolde rolü olan bağırsak hormonlarının düzeyleri ile lipit metabolizmasının modülasyonu yer almaktadır. Yapılan çalışmalar probiyotiklerin metabolik sendrom bileşenleri üzerine olan etkisinin, kullanım amacına, kullanılan suşa ya da suşlara, bireylerin başlangıç metabolik özelliklerine, kullanılan süreye ve doza bağlı olarak değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, genel bir probiyotik önerisi yerine endikasyona uygun spesifik öneriler verilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede probiyotiklerin metabolik sendrom üzerine etkisi bileşenler bazında incelenerek ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Probiyotikler, obezite, hiperglisemi, dislipidemiler, hipertansiyon.

C	İLETİŞİM İÇİN: Zehra Büyüktuncer Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06230 Sıhhiye Ankara zbtuncer@hacettepe.edu.tr		
ORCID	EBK https://orcid.org/0000-0001-5279-2394	ORCID	ZB https://orcid.org/0000-0002-2039-8568
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 08 / 03 / 2020	•	KABUL TARİHİ: 16 / 03 / 2021

IS THERE A ROLE FOR PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME?

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a cluster of metabolic disorders characterized by the association of risk factors such as abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and high blood pressure. Metabolic syndrome, that increases the risk of diabetes and cardiovascular disease, is a significant problem affecting about one in every two adults in our country. Both environmental and genetic factors may play a role in the development of the syndrome. Recent studies have shown that dysbiosis in the human gut microbiota may also contribute to the pathogenesis of the metabolic diseases. In this respect, it was thought that the modulation of gut by probiotics might provide beneficial effects on the components

of metabolic syndrome. The proposed mechanisms for the effects of probiotics on metabolic syndrome components include regulation of inflammatory response, reduction in oxidative stress, modulation of lipid metabolism, and control of hormone levels which play a role in appetite and glycemic control. Studies have shown that the effects of probiotics on metabolic syndrome components may vary depending on the aim of use, the probiotic strain or strains used, the initial metabolic profile of individuals, and the duration and dose of intervention. Therefore, it is necessary to give specific recommendations according to the indication instead of a general probiotic recommendation. In this review, the effects of probiotics on metabolic syndrome were reviewed by considering the components.

Keywords: Probiotics, obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension.

GİRİŞ

Diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran metabolik bozuklukların bir bileşimi olarak tanımlanan metabolik sendrom, artan obezite ve sedanter yaşam şekline paralel olarak tüm dünyada prevalansı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹ Sendromun bileşenleri arasında, abdominal obezite, bozulmuş glukoz metabolizması, dislipidemi ve hipertansiyon yer almaktadır.¹ Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Alishkanlıkları Çalışması 2003-2012 sonuçları, yaklaşık her üç kişiden birinde (%33) metabolik sendrom varlığına işaret etmektedir.² Ülkemizde yürütülen çalışmalar ise, her iki yetişkinden birinin metabolik sendromlu olduğunu göstermektedir.^{3,4}

Metabolik sendromun gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.⁵ Son yıllarda yapılan çalışmalar, insan bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis durumunun yani bağırsak mikrobiyota çeşitliliğindeki azalmanın veya bileşimindeki değişimin de metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.⁶⁻⁸ Çalışmalar, zayıf ve obez bireylerin ya da tip 2 diyabeti olan ve olmayan bireylerin bağırsak mikrobiyotaları arasında hem çeşitlilik hem de baskın olan türler açısından fark olduğunu ortaya koymuştur.⁶⁻⁸ Bu bulgular, bağırsak mikrobiyota bileşiminin metabolizma ve enerji depolanması üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. İnsan bağırsak mikrobiyotasındaki değişim ile metabolik bozukluklar arasındaki ilişki halen araştırılmaya devam eden bir konu olmakla birlikte, immün sistem ve inflamasyonun regülasyonu, lipid metabolizmasının düzenlenmesi, iştah ve glisemik kontrol ile ilişkili hormonların salınımları gibi süreçlerin bu ilişkide etkili olduğu düşünülmektedir.⁹

Probiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunu sağlayarak, sağlık üzerine olumlu etkiler oluşturabileceği gösterilmiştir.^{10,11} Probiyotikler, yeterli miktarda verildiğinde konakçıya sağlık yönünden yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır.¹² Bu yönüyle probiyotikler, disbiyozisin düzelmesine katkıda bulunarak metabolik sendrom tedavisinde kullanılacak potansiyel araçlar olabilirler. Yapılan çalışmalar, çeşitli probiyotik suşların metabolik sendrom bileşenleri üzerine olumlu etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir.¹³⁻¹⁹ Bu çalışmada probiyotiklerin metabolik sendrom üzerine etkisi, bileşenler bazında değerlendirilerek incelenmiştir.

Probiyotiklerin Obezite ve Abdominal Obezite Üzerine Etkisi

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, bağırsak mikrobiyotası ile enerji homeostazı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{6,20} Zayıf fareler ile obez farelerin bağırsak mikrobiyotaları arasında farklılık olduğunu saptanması, ardından benzer bulguların insanlarda gösterilmesi, obezite ile ilgili araştırmalara yeni bir boyut kazandırmıştır.^{6,21} Ley ve ark., obez bireylerde Firmicutes/Bacteroidetes oranının zayıf bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.⁶ Ayrıca obezitenin mikrobiyal çeşitlilikte azalma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda Firmicutes/Bacteroidetes oranı ile obezite arasında ilişki gösterilemese de obezite, diyet ve bağırsak mikrobiyotası arasında karşılıklı ve önemli bir ilişkinin olduğu bulgusu desteklenmiştir.²²⁻²⁴ Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda steril (germ-free) farelerle kontrol fareleri karşılaştırıldığında, steril farelerin fazla enerji almasına karşın, daha düşük vücut yağ yüzdesine sahip olduğu bulunmuştur.²⁵ Ridaura

ve *ark.*'nın yürüttükleri bir çalışmada, biri obez diğeri normal ağırlıkta olan ikiz bireylerden steril farelere mikrobiyota transplantasyonu gerçekleştirilmiş; tüm fareler aynı tür diyetle beslendikleri halde, obez ikizin bağırsak mikrobiyotasını alan farelerde zayıf ikizin bağırsak mikrobiyotasını alan farelere göre adipozitedeki artışın daha fazla olduğu gözlenmiştir.²⁶

Bağırsaklarımızdaki mikroorganizmaların; besinlerden enerji eldesindeki verimi artırmak, iştah ile ilişkili hormonlarının salınımını kontrol etmek ve lipid metabolizmasını etkilemek gibi çeşitli mekanizmalar ile enerji dengesini etkileyebileceği düşünülmektedir.²⁰ Bu süreçte inflamatuvar yanıtın artışı ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin önemli rolü olduğu düşünülmektedir.^{27,28} Bağırsaklardaki bakterilerin insan genomunda bulunmayan glikozit hidrolaz enzimlerine sahip olması sindirilemeyen polisakkaritlerin bağırsaklarda hidrolizini ve fermentasyonunu sağlar. Bu fermentasyon sonucu asetat, bütirat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri üretilir. Bu yağ asitlerinin özellikle de bütiratın kolonistler için enerji kaynağı olduğu ve aynı zamanda iştah ve besin alımının regülasyonunda etkili olabileceği bilinmektedir.^{28,29} Bütirat ve propiyonatın farelerde besin alımını azalttığı, obezite ve insülin direncine karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır.³⁰ Bakteri çeşitliliği düşük olan ve obez fenotipine sahip olan bireylerde ise bütirat üreten bakterilerin azaldığı gözlenmiştir.³¹ Propiyonat üreten bir bakteri olan *Akkermansia muciniphila*'nın da farelerde metabolik profili geliştirdiği gösterilmiştir.³² Bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki ilişkiye dair bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler ile modülasyonunun antropometrik ölçümler üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu doğrultuda, probiyotiklerin antropometrik ölçümler özellikle de vücut ağırlığı ve Beden Kütle İndeksi (BKİ) üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir.

Klinik çalışmalar, probiyotik kullanımının suşa bağlı olarak hem ağırlık kazanımı hem de ağırlık kaybı ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. *Lactobacillus* cinsi bakteriler ile ağırlık kaybı arasındaki ilişkiyi araştıran hayvan ve insan çalışmalarının değerlendirildiği bir meta-analizde *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum* ve *Lactobacillus ingluviei* ağırlık artışı ile ilişkili bulunurken; *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus gasseri* ağırlık kaybı ile ilişkilendirilmiştir. *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus sporogenes* bakterileri ile ağırlık kaybı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.¹³ Başka bir derleme çalışmada ise, *Lactobacillus gasseri* SBT 2055, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 ve *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53102 ile *Bifidobacterium lactis* Bb12 kombinasyonunun

adipozite ve vücut ağırlığının azaltılması açısından ön plana çıkan suşlar olduğu belirtilmiştir.²⁷

Tek suş yerine birden çok suşun kullanılmasının vücut ağırlığının azaltılması için daha etkili olduğu bildirilmekle birlikte, kullanılan suşların kombinasyonu da önemlidir. *Lactobacillus salivarius* UBLS-22, *Lactobacillus casei* UBLC-42, *Lactobacillus plantarum*, UBLP-40, *Lactobacillus acidophilus* UBLA-34, *Bifidobacterium breve* UBBBr-01 *Bacillus coagulans* Unique IS2 suşlarını (her biri 5×10^9 kob) ve frukto-oligosakkarit (100 mg) karışımını içeren ürünün 12 hafta süreyle kullanılmasının BKİ 25-35 kg/m² arasındaki bireylerde plasebo grubuna göre BKİ (95% güven aralığında: -0,64, -0,2), vücut ağırlığı (95% güven aralığında: -1,16, -0,50) ve bel/boy oranında (95% güven aralığında: -0,06, -0,01) azalma sağladığı gösterilmiştir.³³ Tam tersi bir bulgu olarak, VSL3 probiyotik karışımının obez Latin adolesanlarda total adipoziteyi, gövde adipozitesini artırdığı rapor edilmiştir.³⁴

Bireylerin başlangıç BKİ'leri de probiyotiklerin etkinlikleri açısından önemlidir. Borgeraas ve *ark.*, sadece hafif kilolu ve obez bireylerin dahil edildiği çalışmaları içeren bir meta-analiz yürütmüşlerdir.³⁵ Çalışmada, 3-12 hafta (medyan: 8 hafta) süre ile probiyotik kullanımının plasebo kullanımına göre vücut ağırlığında ortalama 0,60 kg, BKİ'de ortalama 0,27 kg/m² azalma sağladığı saptanmıştır. Ancak aynı meta-analizde probiyotik tüketimi sonucunda vücut yağ kütlesinde anlamlı bir değişim olmadığı da bildirilmiştir.

Probiyotiklerin vücut ağırlığı üzerine etkisini araştıran çok sayıda araştırma mevcutken, abdominal obezite ile ilişkini araştıran çalışmalar daha sınırlıdır. Kadooka ve *ark.* tarafından yürütülen bir çalışmada 12 hafta süre ile *Lactobacillus gasseri* SBT2055 içeren fermente süt tüketiminin, başlangıca göre bilgisayarlı tomografi ile ölçülen abdominal visseral yağ alanında %4,6, subkutan yağ alanında ise %3,3 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir.³⁶ Aynı ekibin bir sonraki çalışmalarında, daha düşük dozlarda (10^7 ve 10^6 kob) *Lactobacillus gasseri* içeren fermente süt tüketiminin de BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi ve abdominal visseral yağ oranında (10^7 alan grupta; %8,5 ve 10^6 alan grupta %8,2 azalma) azalma sağladığı gösterilmiştir.³⁷ *Lactobacillus gasseri* BNR17 suşu ile yapılan bir çalışmada da benzer şekilde visseral adipoz dokuda azalma rapor edilmiştir.³⁸ Hafif şişman ve obez kadınların dahil edildiği randomize, plasebo kontrollü başka bir çalışmada diyetle ilave olarak 8 hafta süreyle *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium lactis* kombinasyonunun (10^{10} kob) plaseboya göre vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi ve yağsız

vücut kütlesi gibi ölçümlerde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı; buna karşın, bel çevresinde (diyet+plasebo grubu-%3,4; diyet+probiyotik grubu -%5,48) ve bel/boy oranında (diyet+plasebo grubu -%3,27; diyet+probiyotik grubu-%5,00) istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağladığı belirlenmiştir.³⁹

Bağırsak mikrobiyotasının yaşamın ilk yıllarında şekillendiği düşünüldüğünde probiyotik müdahalelerin erken dönemde yapılması önemli olabilir.⁴⁰ Yaşamın ilk yılındaki probiyotik müdahalesinin uzun dönemli vücut bileşimi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 4. ve 13. aylar arasında *Lactobacillus paracasei* sp. *paracasei* F19 içeren mama ile beslenen bebeklerin, 8-9 yaşındaki BKİ z skor, visseral obezite, yağsız vücut kütlesi, gövde, android ve gineoid yağ yüzdesi değerlerinin probiyotik içermeyen mama ile beslenenlerden farklı olmadığı belirlenmiştir.⁴¹

Özetle, probiyotiklerin vücut ağırlığı üzerindeki etkisinin kullanılan suş ya da suşlara, bireylerin başlangıç BKİ'lerine göre değişebileceği söylenebilir. Tek suş yerine birden çok suşun kullanılmasının ve 8 haftadan uzun süreli müdahalelerin daha etkili olduğu da bildirilmiştir.⁴² Ancak çalışma sonuçları bütüncül olarak değerlendirildiğinde, probiyotiklerin vücut ağırlığı üzerine çok sınırlı bir etkisinin olabileceği ve bu etkinin klinik açıdan anlamlı bir düzeyde olmadığı sonucu çıkarılabilir.

Probiyotiklerin Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi

Probiyotiklerin glisemik parametreler üzerine etkisi son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur. Probiyotiklerin inflamatuvar yanıtı düzenleyerek, oksidatif stresi azaltarak ve glisemik kontrolde rolü olan bağırsak hormonlarının düzeylerini değiştirerek glisemik durumu etkileyebileceği öne sürülmüştür.^{43,44} Probiyotiklerin, ürettikleri kısa zincirli yağ asitleri ile iştah ve glisemik kontrolün regülasyonunda rol alan GLP-1 gibi bağırsak hormon düzeylerini arttırabileceği gösterilmiştir.^{11,45} Ayrıca, probiyotik tüketiminin antidiyabetik ilaçların etkinliğini etkileyebileceği bildirilmiştir. Diyabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada, probiyotik tüketiminin oral antidiyabetik ajan olan gliklazid biyoyararlanımını arttırdığı saptanmıştır.⁴⁶

Probiyotiklerin glisemik yanıt üzerine olan etkisinin birçok faktör ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerden biri kullanılan probiyotik türüdür. Ejtahed ve ark., *Bifidobacterium lactis* BB12 ve *Lactobacillus acidophilus* LA5'in kombinasyonunu içeren probiyotik yoğurdun diyabetik bireylerde 6 hafta süreyle günlük 300 g tüketiminin normal yoğurda göre açlık kan glukozunu ve HbA1c değerini düşürdüğünü saptamıştır.⁴⁷ Probiyotik yoğurt tüketenlerde başlangıçta

ortalama 145,1±44,8 mg/dl olan açlık kan glukozu 132,5±43,4 mg/dl'ye, HbA1c değeri ise %7,29±1,21'den %7,17±1,24'e düşmüştür.

Tek suş yerine çoklu suşların tercih edildiği çalışmalarda glisemik yanıtı olan etkinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Randomize kontrollü klinik bir çalışmada, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* ve fruktooligosakkarit karışımını içeren probiyotik suplementasyonunun 6 hafta süreyle kullanılmasının başlangıça göre açlık kan glukozunda ortalama 13,8±9,6 mg/dl'lik azalma sağladığı ancak bu azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı olmadığı bildirilmiştir.⁴⁸ *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* cinsi bakterilerin karışımını içeren bir probiyotik desteğinin de 8 hafta süreyle kullanılmasının insülin direncini azalttığı (HOMA-IR başlangıç %6,85±0,76; 8. Hafta: %5,13±0,49) ve insülin duyarlılığı artan bireylerde HbA1c düzeylerini %0,39 azalttığı bildirilmiştir.⁴⁹

Kullanılan probiyotik dozunun ve bireylerin başlangıç bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin de glisemik etkinlik için önemli olabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetik bireylere 12 hafta süreyle *Lactobacillus reuteri* DSM 17938'nin iki farklı dozu (10^8 veya 10^{10} kob/gün) ya da plasebo verilmiş; probiyotik alan gruplarda açlık kan glukozu ve HbA1c değerlerinde anlamlı bir değişim görülmediği ancak, 10^{10} kob/gün probiyotik alan grupta insülin duyarlılık indeksinin başlangıça göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Çalışmanın ileri analizlerinde, insülin duyarlılığı artan bireylerde başlangıçtaki mikrobiyal çeşitliliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır.⁵⁰

Probiyotiklerin glisemik kontrol üzerine etkisinin araştırıldığı ve 17 klinik çalışmanın dahil edildiği (n=1105) bir meta-analizde probiyotik tüketiminin plaseboya göre açlık kan glukozunu ortalama 5,6 mg/dl, açlık serum insülinini 1,29 mU/L ve HOMA-IR değerini 0,48 oranında istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur.¹⁶ Alt grup analizlerde ise, açlık kan glukozundaki azalmanın sadece antidiyabetik tedavi alan hastalarda anlamlı olduğu belirlenmiştir.¹⁶ Farklı bir meta-analizde de probiyotiklerin sadece diyabetiklerde glisemik kontrol üzerine olumlu etkileri olduğu, diyabet için risk altında olan diğer gruplarda bu etkinin gözlenmediği saptanmıştır.⁵¹ Nikbakht ve ark.'nın yürüttükleri bir meta-analizde ise diğer meta-analizlerden farklı olarak gebe ve emzikli kadınların yer aldığı çalışmalar dahil edilmemiştir.⁵² Meta-analiz sonucunda probiyotik ve simbiyotiklerle yapılmış tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde açlık kan glukozunda ortalama 3,2 mg/dl'lik sınırdan bir

azalma olduğu belirlenmiştir. Sadece probiyotikleri inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde ise açlık kan glukozunda anlamlı bir değişme olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, probiyotiklerin glisemik kontrol üzerindeki etkisinin klinik açıdan sınırlı olduğunu göstermektedir.

Probiyotiklerin Kan Lipitleri Üzerine Etkisi

Metabolik sendrom bileşenlerinden probiyotiklerle ilişkisi en çok araştırılan konu hiperlipidemidir. Konuya ilişkin çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışma yapılmış ve birçok meta-analiz yayınlanmıştır. Yapılan meta-analizlerin sonucu probiyotiklerin lipit parametrelerinden özellikle total kolesterol ve LDL kolesterol üzerine etkili olduğunu göstermektedir.^{17-19,53} Probiyotiklerin kan lipitleri üzerine etkisinin değerlendirildiği meta-analizlerde probiyotik tüketiminin total kolesterolde ortalama 6,6-10,4 mg/dl, LDL kolesterol düzeyinde ise 7,3-8,9 mg/dl arasında azalma sağladığı belirtilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Probiyotiklerin trigliseritler üzerine etkisi ise daha karmaşıktır. Probiyotik kullanımı ile trigliserit düzeyinin azaldığını gösteren meta-analizler olmakla birlikte, trigliserit düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını rapor eden meta-analizler de mevcuttur.^{17-19,54,55}

Araştırmalar, kullanılan probiyotik türünün lipit parametrelerini etkileyen önemli bir etken olduğunu göstermektedir.^{17-19,53,54} Çeşitli probiyotiklerin, tekli ya da çoklu kombinasyonlarının kolesterol metabolizmasına olan etkisi araştırıldığında, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus reuteri*'nin total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmede diğer suşlara göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.^{17-19,53,54} *Lactobacillus acidophilus*'un *Bifidobacterium lactis* ile birlikte kullanımı sonucunda da olumlu gelişmeler olduğu rapor edilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁸ Bunun yanı sıra, tek bir suş yerine çoklu suş kullanımının da etkinliği artırdığı gösterilmiştir.¹⁹

Trigliserit ve HDL kolesterol ile ilişkili olarak ise, Ahn ve ark. hipertrigliseridemi olan bireylerle 12 hafta süreyle *Lactobacillus plantarum* ile *Lactobacillus curvatus*'un birlikte kullanımının trigliserit düzeylerinde %18,3 oranında azalma sağladığını göstermişlerdir.⁵⁹ Probiyotik bir bileşen olan inulin ve *Lactobacillus sporogenes*'in birlikte kullanılmasının da trigliseritlerde azalma, HDL kolesterolde ise artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Öte yandan, *Lactobacillus helveticus* türünün tam ters bir etki yaparak serum HDL kolesterolünde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.⁵³

Bireylerin başlangıç lipit düzeyleri de, probiyotiklerin hiperlipidemi üzerine olan etkinliği ile yakından

ilişkilidir. Fuentes ve ark.'nın, çalışmasında hiperlipidemili bireyler başlangıç kolesterol düzeylerine göre iki gruba ayrılmış (200-250 mg/dl ve 250-300 mg/dl) ve başlangıç kolesterol değerleri daha yüksek olan grupta probiyotiklerin etkinliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır.⁶⁰

Probiyotiklerin besin ya da kapsül olarak sunulması da hiperlipidemi üzerindeki etkinliği etkileyen faktörlerden birisidir. Probiyotiklerin süt ya da yoğurt içinde sunulmasının total kolesterol ve LDL kolesterolü düşürmede daha etkili olduğu belirlenmiştir.¹⁹ Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, kontrol içeceği olarak verilen yoğurdun veya sütün de lipit profilini düzenlemeye yardımcı olduğu saptanmıştır. Fabian ve Elmadfa'nın yürüttükleri çaprazlama bir çalışmada günde 200 g probiyotik yoğurt ya da normal yoğurt tüketiminin total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol üzerinde benzer olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir.⁶¹

Suş, başlangıç kolesterol düzeyi ve probiyotiklerin sunulma biçimi dışında çalışmalar uygulama süresinin de önemli olduğunu göstermektedir. Uzun süreli (4-8 haftadan uzun) müdahalelerin lipit profili üzerindeki olumu etkiyi artırdığı bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

Probiyotiklerin, lipit metabolizması üzerine olan etkilerini açıklayan farklı mekanizmalar mevcuttur.⁶² Bu mekanizmalardan en çok üzerinde durulması safa tuzu hidrolaz aktivitesidir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsi birçok bakteride safa tuzu hidrolaz aktivitesinin olduğu gösterilmiştir.⁶³ Safa tuzu hidrolaz enzimi ile safa asitlerinin dekonjugasyonu safranin daha az çözünebilir ve emilebilir olmasına yol açmakta ve feçes ile atılmasını sağlamaktadır. Böylelikle, kolesterolden yeniden safa asitleri sentezlenerek serum kolesterol düzeyleri düşmektedir.⁶² Farklı bir mekanizma olarak, HMG-CoA redüktaz aktivitesinin inhibisyonu gösterilmektedir.⁶⁴ Ayrıca, *Lactobacillus* cinsi bazı bakterilerin hücre membranına kolesterolü absorbe ederek, bağırsaklardaki kolesterol düzeylerini azaltabileceği öne sürülmüştür. Kolesterolün bakteri hücre membranına alınması özellikle büyüme dönemindeki canlı bakterilerde görülmekle birlikte, canlılığını yitirmiş bakterilerde de aynı etkinin az da olsa sürdüğü belirlenmiştir.^{65,66} Ancak bu etkinin tüm probiyotik mikroorganizmalar için geçerli olmadığı ve suşa özgü olduğu düşünülmektedir. Probiyotiklerin kolesterol düşürücü etkilerini açıklayan diğer mekanizma kolesterolün probiyotik mikroorganizmalar tarafından koprastanole dönüştürülmesi ve böylece kolesterol emiliminin azalmasıdır. *Lactobacillus* cinsi bakterilerin çeşitli suşlarında hem intraselüler hem de ekstraselüler ortamda aktif olan kolesterol redüktaz enziminin bulunduğu ve bu enzim ile kolesterolün koprastanole dönüştürülebildiği gösterilmiştir.⁶⁶

Probiyotiklerin Kan Basıncı Üzerine Etkisi

Metabolik sendromun diğer bileşenleri gibi yüksek kan basıncı da bağırsaklardaki disbiyozis ile ilişkilendirilmektedir. Hipertansiyonu olan sıçanlarda ve insanlarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin ve zenginliğinin az olduğu, Bifidobacterium türlerinin azaldığı gözlenmiştir.^{67,68} Bağırsak mikrobiyotası ve hipertansiyon arasındaki bu ilişkinin neden-sonuç ilişkisi olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, spontan hipertansiyonu olan sıçanlardan normotansif sıçanlara fekal transplantasyon yapılmıştır. Transplantasyon sonucunda kan basıncında artış, endotel disfonksiyon ve vasküler oksidatif stres gelişimi gözlenmiştir. Tam ters olarak yapılan fekal transplantasyon sonucunda ise, kan basıncında azalma ve endotel disfonksiyonda düzelme görülmüştür.⁶⁹ Bu sonuçlar, insan bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunun hipertansiyonun kontrolünde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Probiyotiklerin kan basıncı üzerine etkileri diğer metabolik etkileri gibi çalışılan grubun ve kullanılan ürünün özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir. Fermente süt ürünlerinin ve probiyotiklerin kan basıncı üzerine etkisinin araştırıldığı meta-analizlerde, fermente süt veya probiyotik tüketiminin sistolik kan basıncında ortalama 3,1-3,6 mmHg, diastolik kan basıncında ise ortalama 1,1-2,4 mmHg düzeyinde azalma sağladığı gösterilmiştir.^{14,15} Bireylerin çalışmanın başlangıcındaki kan basıncı değerlerinin yüksek olması probiyotiklerin etkinliğinin görülmesi açısından önemlidir. Literatürde probiyotiklerin kan basıncı üzerine olan etkisine ilişkin veri sunan birçok çalışma mevcut olduğu halde çalışmaların çoğunda temel amaç kan basıncı değerlerini incelemek değildir. Bu nedenle çalışmalara dahil edilen bireylerin kan basıncı değerleri yüksek değildir. Çalışmalara dahil edilen grupların başlangıç kan basıncı ortalamasının 130/85 mmHg'nin altında olduğu bu çalışmalarda probiyotiklerin kan basıncı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.^{60,70-72} Başlangıç kan basıncı değerleri dışında tek suş yerine çoklu suş kullanımının, 8 haftadan uzun süreli müdahalelerin ve 10¹¹ kob'un üzerindeki dozların anlamlı etkinin oluşturulabilmesi için önemli olduğu vurgulanmıştır.¹⁵

Kullanılan bakteri türleri açısından bakıldığında, antihipertansif etki ile ilişkili öne çıkan bakteri türleri Lactobacillus helveticus ve Lactobacillus plantarum'tur. Aihara ve ark.'nın yürüttükleri randomize kontrollü klinik bir çalışmada kan basıncı değerleri sınırda yüksek (130/139-85/89 mmHg) ve evre 1 hipertansiyon (140/159-90/99 mmHg) olan bireylerde 4 hafta süreyle Lactobacillus helveticus'un

kapsül formunda kullanımının, plaseboya göre sistolik ve diastolik kan basınçlarında azalma sağladığı gösterilmiştir.⁷³ Aynı çalışmada, probiyotik müdahalesinin özellikle evre 1 hipertansiyonu olanlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir.

Lactobacillus plantarum'un farklı suşlarının kullanıldığı klinik çalışmalarda da kan basıncı üzerine olumlu etkiler görülmüştür.⁷⁴⁻⁷⁶ Buna karşın, Lactobacillus reuteri DSM 17938'in ya da Lactobacillus acidophilus La5 ile Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb12 kombinasyonunun kullanıldığı çalışmalarda antihipertansif etkinin gözlenmediği bildirilmiştir.^{50,77}

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar probiyotik özellikte olmayan süt ve süt ürünlerinin de kan basıncının kontrolünde etkili olabileceğini göstermektedir.^{78,79} Süt ve süt ürünleri ile hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta-analizde, süt ya da süt ürünlerinin toplam tüketim miktarları ile hipertansiyon riski arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Günlük 200 g süt tüketiminin hipertansiyon riskini %4, süt ve süt ürünlerinin toplam tüketiminin ise %3 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁸⁰ Probiyotiklerin süt ürünü içerisinde verildiği kontrollü çalışmaların bazılarında da, hem müdahale hem de kontrol grubunun kan basınçlarında azalma olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada obez hipertansif hastalara hipokalorik diyet ek olarak 3 hafta süreyle günlük 50 g Lactobacillus plantarum TENSIA içeren peynir ya da kontrol peyniri vermişlerdir. Çalışma sonunda, hem müdahale hem de kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı azalmalar olduğu belirlenmiştir.⁷⁴

Süt ve süt ürünlerinin kan basıncı üzerine olan etkisi sütün bileşimindeki kalsiyum, potasyum, fosfor ve biyoaktif peptidler ile ilişkilendirilmektedir.⁸¹ Sütün fermantasyonu sırasında kazeinin hidrolize edilmesiyle birçok biyoaktif peptid oluşmaktadır. Bu biyoaktif peptidlerin bazılarının ACE inhibitör özelliği gösterdiği ve kan basıncının düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.^{82,83}

Biyoaktif peptidlerin dışında, probiyotiklerin inflamatuvar yanıtı ve vasküler oksidatif stresi azaltarak, NO düzeylerini ise artırarak kan basıncının düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.⁶⁹ Ayrıca probiyotik bakterilerin hücre duvarındaki bazı bileşenlerin de antihipertansif etki gösterebileceği öne sürülmüştür. Sawada ve ark.'nın yürüttükleri bir çalışmada Lactobacillus casei'nin hücre duvarında bulunan polisakkarit-glikopeptid kompleksinin antihipertansif etkisinin olduğu saptanmıştır.⁸⁴

SONUÇ VE ÖNERİLER

Özetle, probiyotiklerin metabolik sendrom tedavisindeki etkisi kullanılan suş, kullanılan doz, müdahale süresi ve bireylerin başlangıç metabolik özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Probiyotiklerin kısıpazincirli yağ asidi üretimini artırmak, kolon pH'ını düşürmek, patojen mikroorganizmaları inhibe etmek ve sağlıklı bir sindirim sistemini desteklemek gibi ortak özellikleri olsa da, aynı tür bakteriler arasında bile genetik ve fizyolojik açıdan farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, probiyotiklerin sağlık üzerine olan etkileri suşa özgü olarak kabul edilmekte ve değerlendirmelerin suş düzeyinde yapılması önerilmektedir.^{12,85} Kullanılacak doza ilişkin olarak ise, probiyotik ürünlerin içermesi gereken canlı bakteri sayısının, ürüne ve suşa bağlı olarak değişebileceği söylenebilir. Birçok ürün, 1-10 milyar koloni oluşturan birim (kob) bakteri içermekle birlikte, bazı bakteriler daha düşük bazıları daha fazla miktarlarda etki göstermektedir. Bu nedenle,

genel bir doz belirtmek yerine, insan çalışmalarında sağlık yararının görüldüğü dozun temel alınması önerilmektedir.⁸⁵ Kullanım süresi ile ilişkili olarak, metabolik sendrom bileşenlerine yönelik yapılan çalışmalarda genellikle 8 haftadan uzun süreli müdahalelerin etkili olduğu ve bu nedenle yeni planlanacak çalışmalarda bu durumun göz önünde tutulması önerilebilir. Son olarak bireylerin başlangıç metabolik profilleri de etkinlik ile yakından ilişkili olup, genellikle aşikar diyabet, hiperlipidemi ya da hipertansiyon varlığında olumlu etkiler görüldüğü gözlenmektedir. Sonuç olarak, güncel veriler ışığında, bazı probiyotik suşların metabolik sendrom tedavisinde potansiyel rolü olabileceği ancak yeni yapılacak çalışmalar ve türe/suşa özgü yapılacak meta-analizler ile bu bulguların desteklenmesi gerektiği söylenebilir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



KAYNAKLAR

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
2. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* 2015; 313: 1973-1974.
3. Onat A, Yuksel M, Koroglu B, et al. Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: Overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41: 373-378.
4. PURE Türkiye Sağlık Çalışması 3. yıl analiz sonuçları, 2012. <http://www.metsend.org/pdf/PURE-metsend.pdf>
5. Elder SJ, Lichtenstein AH, Pittas AG, et al. Genetic and environmental influences on factors associated with cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2009; 50: 1917-1926.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023.
7. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: 9085.
8. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog* 2013; 5: 10.
9. Parekh PJ, Arusi E, Vinik AI, Johnson DA. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Front Endocrinol* 2014; 5: 47.

10. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002; 88: 39-49.
11. Bordalo Tonucci L, Dos Santos KMO, De Lucas Fortes Ferreira CL, et al. Gut microbiota and probiotics: Focus on Diabetes Mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 2296-2309.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514.
13. Million M, Angelakis E, Paul M, et al. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog* 2012; 53: 100-108.
14. Dong JY, Szeto IM, Makinen K, et al. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013; 110: 1188-1194.
15. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014; 64: 897-903.
16. Ruan Y, Sun J, He J, et al. Effect of probiotics on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One* 2015; 10: 0132121.
17. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-analysis: Effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One* 2015; 10: 0139795.
18. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2015; 94: 1714.
19. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2015; 47: 430-440.

20. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249.
21. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-11075.
22. Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008; 32: 1720-1724.
23. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190-195.
24. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Effect of overweight on gastrointestinal microbiology and immunology: Correlation with blood biomarkers. *Br J Nutr* 2010; 103: 1070-1078.
25. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-15723.
26. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241-1244.
27. Mekkes MC, Weenen TC, Brummer RJ, Claassen E. The development of probiotic treatment in obesity: A review. *Benef Microbes* 2014; 5: 19-28.
28. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: A critical view. *Nutr Met* 2016; 13: 14.
29. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J* 2016; 92: 286-300.
30. Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr EJ, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 2012; 7: 35240.
31. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546.
32. Zhao S, Liu W, Wang J, et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *J Mol Endocrinol* 2017; 58: 1-14.
33. Sudha MR, Ahire JJ, Jayanthi N, Tripathi A, Nanal S. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: A 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes* 2019; 10: 855-866.
34. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese hispanic adolescents: A 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Obes* 2018; 13: 705-714.
35. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmessaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2018; 19: 219-232.
36. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics [*Lactobacillus gasseri* SBT2055] in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 636-643.
37. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2013; 110: 1696-1703.
38. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Food* 2018; 21: 454-461.
39. Gomes AC, de Sousa RG, Botelho PB, et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant status: A double-blind, randomized trial. *Obesity* 2017; 25: 30-38.
40. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050-26050.
41. Karlsson Videhult F, Ohlund I, Stenlund H, Hernell O, West CE. Probiotics during weaning: A follow-up study on effects on body composition and metabolic markers at school age. *Eur J Nutr* 2015; 54: 355-363.
42. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Food Sci Nutr* 2015; 67: 571-580.
43. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J* 2014; 13: 60.
44. Miraghajani M, Dehsoukhteh SS, Rafie N, et al. Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: A narrative review of the literature. *São Paulo Med J* 2017; 135: 169-178.
45. Kim Y, Keogh J, Clifton P. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2018; 31: 35-51.
46. Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, et al. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2008; 33: 101-106.
47. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2012; 28: 539-543.
48. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 175-182.
49. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 617-624.
50. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 579-589.
51. Sun J, Buys NJ. Glucose-and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr* 2016; 115: 1167-1177.
52. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, et al. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2018; 57: 95-106.
53. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: 0178868.
54. Sharma S, Kurpad AV, Puri S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis. *Indian J Public Health* 2016; 60: 280-286.

55. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type ii diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2017; 37: 532-541.
56. 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. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 22-27.
57. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011; 94: 3288-3294.
58. Madjd A, Taylor MA, Mousavi N, et al. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 323-329.
59. Ahn HY, Kim M, Ahn YT, et al. The triglyceride-lowering effect of supplementation with dual probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032: Reduction of fasting plasma lysophosphatidylcholines in nondiabetic and hypertriglyceridemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 724-733.
60. Fuentes MC, Lajo T, Carrion JM, Cune J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr* 2013; 109: 1866-1872.
61. Fabian E, Elmadfa I. Influence of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on the plasma lipid profile in young healthy women. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 387-393.
62. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res*; 2012: 902917.
63. Tanaka H, Doesburg K, Iwasaki T, Mierau I. Screening of lactic acid bacteria for bile salt hydrolase activity. *J Dairy Sci* 1999; 82: 2530-2535.
64. Zhuang G, Liu X-M, Zhang Q-X, et al. Research advances with regards to clinical outcome and potential mechanisms of the cholesterol-lowering effects of probiotics. *Clin Lipidol* 2012; 7: 501-507.
65. Lye H-S, Rahmat-Ali GR, Liang M-T. Mechanisms of cholesterol removal by lactobacilli under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *Int Dairy J* 2010; 20: 169-175.
66. Lye HS, Rusul G, Liang MT. Removal of cholesterol by lactobacilli via incorporation and conversion to coprostanol. *J Dairy Sci* 2010; 93: 1383-1392.
67. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331-1340.
68. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5: 14.
69. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 26.
70. Chang BJ, Park SU, Jang YS, et al. Effect of functional yogurt ny-yp901 in improving the trait of metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1250-1255.
71. Barreto FM, Colado Simao AN, Morimoto HK, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition* 2014; 30: 939-942.
72. Bjerg AT, Kristensen M, Ritz C, et al. Four weeks supplementation with *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* L. casei W8(R) shows modest effect on triacylglycerol in young healthy adults. *Benef Microbes* 2015; 6: 29-39.
73. 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. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 257-265.
74. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, 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. *Nutr J* 2013; 12: 138.
75. Hutt P, Songisepp E, Ratsep M, et al. Impact of probiotic *Lactobacillus plantarum* tensia in different dairy products on anthropometric and blood biochemical indices of healthy adults. *Benef Microbes* 2015; 6: 233-243.
76. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, Bukowska H. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1249-1255.
77. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, et al. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 46-51.
78. Engberink MF, Hendriksen MA, Schouten EG, et al. Inverse association between dairy intake and hypertension: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1877-1883.
79. Mirmiran P. High-fat dairy is inversely associated with the risk of hypertension in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Int Dairy J* 2015; 43: 22-26.
80. Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2012; 60: 1131-1137.
81. McGrane MM, Essery E, Obbagy J, et al. Dairy consumption, blood pressure, and risk of hypertension: An evidence-based review of recent literature. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5: 287-298.
82. Ebner J, Asci Arslan A, Fedorova M, et al. Peptide profiling of bovine kefir reveals 236 unique peptides released from caseins during its production by starter culture or kefir grains. *J Proteomics* 2015; 117: 41-57.
83. Dallas DC, Citerne F, Tian T, et al. Peptidomic analysis reveals proteolytic activity of kefir microorganisms on bovine milk proteins. *Food Chem* 2016; 197: 273-284.
84. Sawada H, Furushiro M, Hirai K, et al. Purification and characterization of an antihypertensive compound from *Lactobacillus casei*. *Agric Biol Chem* 1990; 54: 3211-3219.
85. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation, 2017.