

Impact of probiotic supplement (*LactoFem*) on Glycemic Control, Lipid profile, and pregnancy outcomes in women with Gestational Diabetes

Esmat Barouti*, Sara Nemati

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received:2019/04/5

Accept: 2020/01/11)

Abstract

Background: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is one of the common metabolic diseases among pregnant women that needs delicate monitoring and control to improve the metabolic condition and to reduce pregnancy complications. Despite scarce data on the effect of probiotic supplementation on glycemic control and serum lipids concentrations in women with GDM, probiotic supplements and their effects on pregnancy outcome have become the center of focus in research. In the present study, we aimed to determine the impact of probiotic supplementation on glycemic control, lipid profiles, pregnancy, and infancy outcomes in GDM patients.

Methods: In the current clinical trial, 120 GDM patients underwent a specific diet. Patients were divided into two separate groups to receive either probiotic supplements (N=60) or a matching placebo (n=60). The study groups received nutrition counseling and the patients received treatment for six weeks. Demographic characteristics (participants' age, gestational age, gravidity, and BMI) were evaluated and serum levels of Fasting Blood Sugar (FBS), Triglyceride, Total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol were examined before and after the intervention, respectively. Besides, weight of the newborn infants, Apgar scores, the requirement of using insulin among pregnant mothers, and pregnancy outcomes were examined carefully. For statistical analysis, SPSS, version 20, was used running Student's t and Mann-Whitney U tests .

Results: There were no significant differences in demographic characteristics between the two groups. All the participants were in the early second trimester period. After six weeks of intervention, probiotic supplementation resulted in a significant decrease in FBS ($p=0.01$) and the requirement for insulin administration was significantly lower in comparison with the control group ($P=0.026$). In addition, we observed elevated lipid profiles in both groups. A significant rise in serum HDL ($P=0.01$) was also observed following supplementation with the probiotics and a significant elevated serum level of LDL in the control group ($P=0.01$). In the group with the probiotic supplementation diet, the weight of newborn infants ($P=0.001$) and pregnancy complications ($P=0.028$) were also significantly lower in comparison with those of the control group.

Conclusion: The results of our study demonstrated that using probiotic supplements in women with GDM had beneficial effects on glycemic control, reduction of the requirement of using insulin, serum LDL cholesterol concentration, serum HDL cholesterol concentration, and less adverse pregnancy and infancy outcomes.

Keywords: Lactofem; Gestational diabetes mellitus; Probiotics; Pregnancy complications; Infant outcome

Corresponding Author: Esmat Barouti *

Email: broti@yahoo.com

بررسی اثر پروبیوتیک لاکتوفم روی کنترل قند، پروفایل لیپید و عوارض بارداری در زنان مبتلا به دیابت بارداری

عصمت باروتی*، سارا نعمتی

گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۲۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۱۶

چکیده:

سابقه و هدف: دیابت بارداری (Gestational Diabetes Mellitus) از اختلال‌های رایج در بارداری است که بهبود وضعیت متابولیک و کاهش عوارض بارداری در آن اهمیت بسزایی دارد. در این زمینه پروبیوتیک‌ها به تازگی مورد توجه قرار گرفته‌اند، ولی یافته‌های کمی وجود دارد، لذا ما به بررسی اثر پروبیوتیک روی کنترل قند، بهبود پروفایل لیپید و نتایج بارداری در بیماران مبتلا به دیابت بارداری پرداختیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کار آزمایی بالینی، ۱۲۰ بیمار مبتلا به دیابت بارداری تحت رژیم درمانی، بررسی شدند. بیماران به طور تصادفی در دو گروه (هر گروه ۶۰ نفر) پروبیوتیک و کنترل (پلاسبو) تقسیم شدند، مشاوره تغذیه انجام شد و به مدت شش هفته تحت درمان قرار گرفتند. ویژگی‌های بیوگرافیک (سن، سن بارداری، تعداد بارداری، BMI)، بررسی و سطح سرمی FBS ، TG ، LDL ، HDL قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری شد. همچنین وزن موقع تولد، نمره آپگار، نیاز به شروع انسولین و عوارض بارداری در تمامی بیماران بررسی شد. نتایج در نرم‌افزار SPSS با آزمون‌های آماری من ویتنی و تست تی تجزیه و تحلیل شد. **یافته‌ها:** بیماران دو گروه از نظر معیارهای بیوگرافیک همسان بودند و تمامی بیماران در ابتدای سه ماهه دوم بارداری قرار داشتند. در گروه تحت پروبیوتیک FBS کاهش معناداری داشت ($P=0/01$)، و نسبت به گروه کنترل نیاز به شروع انسولین به طور معناداری کمتر بود ($P=0/026$). در هر دو گروه افزایش لیپیدها را شاهد بودیم که در گروه کنترل افزایش LDL ($P=0/01$) و در گروه پروبیوتیک افزایش HDL ($P=0/01$) معنادار بود. وزن موقع تولد ($P=0/001$) و عوارض بارداری ($P=0/028$) در گروه تحت پروبیوتیک به طور معناداری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد استفاده از پروبیوتیک‌ها در GDM به کنترل بهتر قند، کاهش نیاز به انسولین و کنترل بهتر سطح لیپید منجر می‌شود. همچنین عوارض بارداری در مصرف پروبیوتیک کاهش می‌یابد. برای تایید نتایج این مطالعه و به دست آوردن الگوی مصرفی مناسب پروبیوتیک‌ها انجام مطالعه‌های وسیع‌تر پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: لاکتوفم، دیابت بارداری، پروبیوتیک، پروفایل لیپید، عوارض بارداری، نتایج نوزادی

مقدمه:

دیابت بارداری (Gestational Diabetes mellitus) اصلی‌ترین اختلال متابولیک ایجاد شده در بارداری است که در جوامع مختلف، شیوع بین ۴/۱ درصد تا ۳/۱۲ درصد دارد (۱، ۲). عوارض ناشی از دیابت بارداری به دو گروه کوتاه‌مدت و بلندمدت تقسیم می‌شود. پره اکلامپسی، سزارین، هیپوگلیسمی نوزاد، دیستوشی شانه و ماکروزومی عوارض کوتاه‌مدت آن و چاقی، بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلال‌های متابولیک از جمله سندرم متابولیک و $DM2$ از عوارض بلندمدت دیابت بارداری در مادر و نوزاد است (۳-۷). درمان‌های موجود (انسولین - متفورمین - رژیم درمانی) با کنترل سطح قند خون، به کاهش عوارض کوتاه مدت منجر شده‌اند، اما روی عوارض طولانی‌مدت اثری نداشته‌اند (۸). به تازگی نقش فلور میکروبی روده به عنوان تعدیل کننده التهاب و متابولیسم شناخته شده است (۹). فلور میکروبی روده

در حاملگی تحت تاثیر قرار می‌گیرد و در پایان بارداری تعداد پروتئوباکترها و آسینتو باکترها افزایش یافته و میکروارگانیزم‌های اصلی فلور روده که لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکترها هستند، کاهش محسوس پیدا می‌کنند (۱۰ و ۱۱). مصرف پروبیوتیک‌ها یک راه حل مناسب برای جایگزینی فلور میکروبی روده است (۹). پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیزم‌های زنده‌ای هستند که اگر در مقادیر مناسبی مصرف شوند، آثار مطلوبی روی بدن میزبان می‌گذارند (۱۲). مصرف پروبیوتیک‌ها در دیابت بارداری با آثار ضد التهابی، افزایش محصولات bacteriocins، تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه از جمله بوتیریک اسید و بلوک کردن مهار کننده $Glucose transporter 4$ به کاهش مقاومت به انسولین و بهبود پروفایل لیپید منجر می‌شوند (۱۳-۱۷). اکثر افراد می‌توانند پروبیوتیک را بدون عوارض جانبی، یا عوارض جانبی خفیف مصرف کنند، اما در مورد مصرف آن در بارداری تحقیق‌های کمتری وجود دارد (۱۸). بنابراین

نویسنده مسئول: عصمت باروتی

پست الکترونیک: broti@yahoo.com

جدول ۲: مقادیر شاخص به تفکیک گروه‌ها بر حسب مراحل بررسی شده

گروه کنترل			گروه پروبیوتیک		
N=۶۰			N=۶۰		
P value	قبل از مداخله	۱ بعد از مداخله	P value	قبل از مداخله	۱ بعد از مداخله
FBS	۶/۰۳±۹۵/۸۲	۹/۱۰±۹۵/۹۳	۰/۰۶	۶/۳۹±۹۴/۹۵	۶/۹۲±۹۲/۵۰
TG	۱۹/۱۵۶±۰/۲۷۳	۳۱/۶۴±۱۸۸/۲۳	۰/۰۸	۱۹/۱۲±۱۶۰/۶۵	۲۴/۰۹±۱۷۳/۰۳
Chol	۱۷/۱۳±۱۶۸/۰۷	۲۶/۵۰±۲۰۱/۷۲	۰/۱۱	۲۱/۴۲±۱۸۲/۷۲	۲۷/۱۹۱±۴۹/۲۸
LDL	۱۴/۰۱±۱۴۳/۹۵	۱۳/۱۱±۱۵۴/۴۹	۰/۰۱	۲۰/۸۲±۱۵۱/۸۸	۱۷/۷۵±۱۵۶/۵۳
HDL	۵/۴۶±۳۲/۹۸	۷/۴۹±۲۶/۶۸	۰/۱۵	۶/۰۳±۳۹/۹۲	۸/۴۲±۴۵/۱۲

روش:

در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۱۲۰ بیمار مبتلا به دیابت بارداری بررسی شدند. معیار ورود به مطالعه رضایت بیماران، حساسیت نداشتن به پروبیوتیک و مبتلانی بودن به سایر بیماری‌های متابولیک بود. همچنین بیماران مبتلا به دیابت آشکار یا تحت درمان دارویی برای کنترل قند (انسولین-متفورمین) از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، سن بارداری، BMI، بررسی و سطح سرمی FBS، TG، Total

LDL، cholesterol و HDL اندازه‌گیری شد. تمامی بیماران تحت مشاوره تغذیه قرار گرفتند و دریافت کالری و نوع آن توسط متخصص تغذیه تنظیم شد. سپس بیماران به صورت تصادفی در دو گروه (هر گروه ۶۰ نفر) تقسیم شدند. بیماران گروه اول (دریافت‌کننده پروبیوتیک) و به مدت شش هفته تحت درمان با لاکتوفم (ترکیبی از لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس پلانتروم، لاکتوباسیلوس فرمنتوم، لاکتوباسیلوس گسری، CFU^{۱۰} و فروکتوالیگوساکارید) به صورت روزانه یک عدد کپسول خوراکی گروه دوم (پلاسبو به مدت شش هفته) قرار گرفتند. بیماران در هر دو گروه به صورت هفتگی ویزیت شدند. بعد از شش هفته، سطح سرمی لیپیدهای فوق و قند خون اندازه‌گیری شد. همچنین بیماران تا زمان زایمان تحت نظر بودند و از نظر نیاز به شروع انسولین، آپگار موقع تولد، وزن موقع تولد، IUGR، پره اکلامپسی، کلستاز، زایمان پس از موعد، زایمان زود رس، فشار خون بارداری، دکولمان جفت و پارگی زود رس کیسه آب، بررسی شدند. سپس داده‌ها وارد نرم افزار آماری SPSS ۲۱ شد و توسط آزمون‌های آماری من ویتنی، -تست تی بررسی و تحلیل شدند.

یافته‌ها:

ویژگی‌های بیوگرافیک بیماران دو گروه با یکدیگر مقایسه شد. نتایج نشان می‌دهد بیماران در دو گروه از نظر سن، نمایه توده بدنی، تعداد بارداری با یکدیگر همسان هستند. همچنین تمامی بیماران در شروع مطالعه در ابتدای سه ماهه دوم بارداری قرار داشتند. (جدول ۱)

جدول ۱: ویژگی‌های فردی افراد بررسی شده بر حسب گروه‌ها

p value	گروه کنترل	گروه پروبیوتیک
N=۶۰	N=۶۰	N=۶۰
سن	۲۹/۳۵ ± ۵/۶۷	۲۹/۲۳ ± ۵/۱۳
سن بارداری	۱۴/۵ ± ۹۴/۲۷	۱۴/۹ ± ۹۴/۶۷
نمایه توده بدنی	۲۶/۲ ± ۲/۹۹	۲۶/۹۵ ± ۲/۶۷
تعداد بارداری	مولتی (۴۱ درصد)	۴۴ (۷۳/۳ درصد)
	نولی (۳۱/۷ درصد)	۱۶ (۲۶/۷ درصد)

متغیرهای آزمایشگاهی شامل FBS و پروفایل لیپید (HDL, LDL, CHOL, TG) در هر دو گروه قبل از مداخله و بعد از شش هفته بررسی شد. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌کنید سطح FBS در گروه تحت پروبیوتیک کاهش معناداری داشته است (P=0/01). همچنین در هر دو گروه سطح لیپیدها بعد از شش هفته افزایش یافته است که این افزایش در گروه کنترل بیشتر بوده است، اما در گروه تحت پروبیوتیک

با وجود افزایش در اکثر لیپیدها، این تغییرها معنادار نبوده (p>0/05)، و تنها HDL در این گروه افزایش معناداری داشته است (P=0/01). همچنین افزایش LDL در گروه کنترل معنادار بود (P=0/01) و سایر لیپیدها افزایش معناداری نداشتند. بیماران از نظر نیاز به انسولین، وزن هنگام تولد و آپگار موقع تولد بررسی شدند و نتایج در دو گروه مقایسه شد. نتایج نشان می‌دهد در گروه تحت پروبیوتیک نیاز به انسولین به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بوده است (P=0/026). همچنین وزن موقع تولد در گروه اول به طور معناداری کمتر از گروه دوم است (P=0/001). نمره آپگار در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. (P=0/654) (جدول ۳).

جدول ۳: میزان outcome بارداری بر حسب گروه‌ها

P value	گروه کنترل	گروه پروبیوتیک
N=۶۰	N=۶۰	N=۶۰
نمره آپگار دقیقه ۵ تولد	۰/۰۳±۸/۹۰	۸/۹۲±۰/۲۸
وزن موقع تولد	۳۰۹/۱۸±۳۴۳۱/۸۳	۳۲۷/۶۵±۳۳۷۵/۲۳
نیاز به درمان انسولین	۲۰ (۳۳٪)	۱۱ (۱۸٪)

همچنین هر دو گروه از نظر عوارض مختلف بارداری با یکدیگر مقایسه شدند که نتایج در جدول ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید بین بروز کولستاز بارداری، زایمان پس از موعد، زایمان زودرس و فشار خون بارداری در دو گروه اختلاف آماری معناداری وجود دارد، اما از نظر بروز دکولمان، پارگی زودرس کیسه آب، IUGR و پره اکلامپسی در دو گروه اختلاف آماری معناداری وجود ندارد.

جدول ۴: عوارض مختلف بارداری بر حسب گروه‌ها و مقایسه آن

P value	گروه کنترل	گروه پروبیوتیک
N=۶۰	N=۶۰	N=۶۰
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
زایمان زودرس	۱۱ (۱۸/۳ درصد)	۴ (۶/۶ درصد)
پره اکلامپسی	۱۳ (۲۱/۶ درصد)	۸ (۱۳/۳ درصد)
کلستاز بارداری	۵ (۸/۳ درصد)	۰
زایمان پس از موعد	۵ (۸/۳ درصد)	۰
دکولمان جفت	۵ (۸/۳ درصد)	۴ (۶/۶ درصد)
پارگی زودرس کیسه آب	۵ (۸/۳ درصد)	۱ (۱/۶ درصد)
IUGR	۱ (۱/۶ درصد)	۲ (۳/۳ درصد)
فشارخون بارداری	۴ (۶/۶ درصد)	۰
در مجموع	۴۱ (۶۸/۳ درصد)	۲۱ (۳۵ درصد)

بحث:

با نتایج ما همخوانی دارد و برخی دیگر مغایر آن‌هاست. در مطالعه ما، بیماران تا زمان زایمان پیگیری و از نظر وزن موقع تولد، آپگار موقع تولد و عوارض بارداری نیز بررسی شدند که از نظر عوارض بارداری و وزن موقع تولد در گروه مصرف کننده پروبیوتیک کاهش معناداری وجود داشت. اما از نظر آپگار موقع تولد تفاوت معناداری نداشت. Lind say و همکارانش در مطالعه‌ای عوارض بارداری را بررسی کردند، در مطالعه آن‌ها بین وزن موقع تولد در گروه پلاسبو و پروبیوتیک اختلاف معناداری وجود نداشت ($p=0/845$) که مغایر با مطالعه ماست، همچنین از نظر آپگار موقع تولد همانند مطالعه ما تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($p=0/101$). پره اکلامپسی، فشار خون نیز بین دو گروه متفاوت نبود ($p=0/145$). در مطالعه Gomez و همکارانش در یک مطالعه مروری به اثر کمک کننده پروبیوتیک روی کاهش پره اکلامپسی و وزن گیری مناسب جنین پی بردند (۲۱). همان‌گونه که ذکر مصرف پروبیوتیک‌ها در دیابت بارداری با اثر ضد التهابی، افزایش محصولات bacteriocins، تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه از جمله بوتیریک اسید و بلوک کردن مهار کننده Glucose transporter ۴ به کاهش مقاومت به انسولین و بهبود پروفایل لیپید منجر می‌شوند (۱۷-۱۳) که در مطالعه ما نیز مشاهده شد و عوارض بارداری نیز ناشی از اختلال متابولیسم و فعالیت فاکتورهای ایمونولوژیکی هستند نیز به احتمال به دلیل آثار ضد التهابی پروبیوتیک کاهش پیدا کرده است.

نتیجه‌گیری:

به نظر می‌رسد استفاده از پروبیوتیک‌ها به واسطه ویژگی ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی می‌تواند نقش عمده‌ای در بهبود پروفایل لیپید و کنترل قند بیماران در دیابت بارداری داشته باشد و بر کاهش عوارض بارداری و وزن مناسب جنین موقع تولد موثر باشد. اما به دلیل نتایج ضد و نقیض در مطالعه‌های مختلف، انجام مطالعه‌های بیشتر دستیابی به نتیجه نهایی در مورد اثر پروبیوتیک‌ها در دیابت بارداری و تهیه الگوی مصرف مناسب برای استفاده روتین این پروبیوتیک‌ها در بارداری توصیه می‌شود.

طبق نتایج، در مطالعه ما، FBS بیماران در گروه دریافت کننده پروبیوتیک کاهش معناداری داشت، همچنین میزان نیاز به انسولین در این گروه نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود. از نظر پروفایل لیپید در هر دو گروه افزایش TG، Chol، LDL و HDL مشاهده شد که در گروه کنترل افزایش LDL این افزایش معنادار بود، در حالی که در گروه تحت پروبیوتیک HDL افزایش معناداری داشته است که یک لیپید خوب محسوب می‌شود. جعفر نژاد و همکارانش در سال ۲۰۱۶، اثر پروبیوتیک VSL#3 را روی کنترل قند و مقاومت به انسولین در بیماران GDM بررسی کردند. در این مطالعه ۸۲ بیمار (۴۱ نفر پلاسبو، ۴۱ نفر پروبیوتیک) به مدت هشت هفته تحت مداخله قرار گرفتند. طبق نتایج آن‌ها HbA1C و FBS بعد از مداخله در هیچ کدام از گروه‌ها تغییر معناداری نداشت، اما اندکس مقاومت به انسولین و سطح انسولین در گروه تحت پروبیوتیک کاهش معناداری داشت. (۹) Lindsay و همکارانش در سال ۲۰۱۵ در مطالعه‌ای ۱۴۹ بیمار مبتلا به GDM را بررسی کردند. بیماران در دو گروه مصرف کننده پروبیوتیک (UCC۱۱۸) و پلاسبو قرار گرفتند. طبق نتایج آن‌ها FBS بیماران در دو گروه کاهش معناداری پیدا نکرد، اما سطح LDL $P<0/001$ ، TG $P<0/001$ ، Chol $P=0/01$ در گروه پروبیوتیک کاهش معناداری پیدا کرد، ولی سطح HDL $P=0/۱۶۷$ افزایش معناداری نداشت. همچنین میزان نیاز به درمان دارویی برای کنترل قند در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($P=0/64$). Karamali و همکارانش نیز مطالعه مشابهی انجام دادند که طبق نتایج آن‌ها بعد از مصرف شش هفته پروبیوتیک در بیماران GDM، کاهش معناداری در قند خون ناشتا $P<0/001$ و کاهش مقاومت به انسولین مشاهده شد. همچنین طبق نتایج آن‌ها سطح TG ($P=0/03$) و VLDL کاهش معناداری داشت، در حالی که سطح Chol و LDL در بیماران کاهش معناداری نداشت. (۱۹) در یک مطالعه یمتا آنالیز در سال ۲۰۱۷ نتایج چهار مطالعه مداخله‌ای اثر پروبیوتیک روی کنترل قند و بهبود پروفایل لیپید به صورت متاآنالیز بررسی شد. در این مطالعه ۲۸۸ بیمار بررسی شدند، که طبق نتایج این مطالعه مصرف پروبیوتیک‌ها روی LDL ($P=0/67$) و FBS ($P=0/18$) تاثیر معناداری نداشت (۲۰) که برخی از نتایج مطالعه‌های فوق

منابع:

- 1- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2011; 34(1): 11-61.
- 2- Girgis CM, Gunton JE, Cheung NW. The influence of ethnicity on the development of type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes. International Scholarly Research Notices. ISRN Endocrinology . 2012; Article ID 341638: 1-7.
- 3- D. B. Carr, K. M. Newton, K. M. Utzschneider et al., "Gestational diabetes or lesser degrees of glucose intolerance and risk of preeclampsia," Hypertension in Pregnancy. 2011; 30(2): 153-163.
- 4- J. C. Dempsey, Z. Ashiny, C.-F. Qiu, R. S. Miller, T. K. Sorensen, and M. A. Williams. Maternal pre pregnancy overweight status and obesity as risk factors for cesarean delivery. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2005; 17(3): 179-185.
- 5- M. D. Nitert, H. L. Barrett, K. Foxcroft et al. an RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. BMC Pregnancy and Childbirth. 2013; 13:50.
- 6- E. M. Wendland, M. R. Torloni, M. Falavigna et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes—a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG). BMC Pregnancy and Childbirth. 2012; 12: 23.
- 7- L. L. Lipscombe, A. T. Banerjee, S. McTavish et al. Readiness for diabetes prevention and barriers to lifestyle change in women with a history of gestational diabetes mellitus: rationale and study design. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014; 106(1): 57-66.
- 8- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352(24): 2477-2486.
- 9- Sadeh Jafarnejad, Sadaf Saremi, Farzan Jafarnejad, Arman Arab. Effects of a Multispecies Probiotic Mixture on Glycemic Control and Inflammatory Status in Women with Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. Journal of Nutrition and Metabolism. Volume 2016; Article ID 5190846: 1-8.
- 10- Tamime Adnan. Probiotic Dairy Products. backwell publishing. 2005; 1-232.
- 11- Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell journal. 2012; 150(3): 470-480.
- 12- Salminen S, van Loveren H. Probiotics and prebiotics: health claim substantiation. Microb Ecol Health Dis. 2012; 23: 1.

- 13- Homayouni Rad A, Torab R, Ghalibaf M, Norouzi S, Mehrabany EV. Might patients with immune-related diseases benefit from probiotics? *Nutrition*. 2013;29:583–586.
- 14- Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multi-species probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab* 2013;63:1–9.
- 15- Hyronimus B, Le Marrec C, Urdaci MC. Coagulin, a bacteriocin-like inhibitory substance produced by *Bacillus coagulans* I4. *J Appl Microbiol* 1998;85:42–50.
- 16- Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013;288:25088–97.
- 17- Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: mechanistic insights. *Nutr Metab* 2012;9:60.
- 18- M. Karamali, F.Dadkhah, M.Sadrkhanlou, M.Jamalian, S.Ahmadi, , M. Tajabadi-Ebrahimi, P.Jafari, Z.Asemif. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes & Metabolism*. 2016; 42 : 234–241.
- 19- Karen L Lindsay, Lorraine Brennan, Maria A. Kennelly. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:496:1-11.
- 20- Bonnie L. Taylor, Georgia E. Woodfall, Katherine E. Sheedy, Meggan L. O’Riley, Kelsie A. Rainbow, Elsa L. Bramwell , Nicole J. Kellow. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2017, 9, 461:1-13.
- 21- Luisa F. Gomez Arango & Helen L. Barrett & Leonie K.. Probiotics and Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2015;15:567.