



Review Article

An Overview of Probiotics for Prevention and Treatment

Mohammadreza Safdari ¹ , Abdollah Razi ¹ , Molood Safarirad ² , Seyed Javad Pournaghi ³ , Shima Shekari ² , Peiman Alesheikh ⁴, Maryam Rameshrad ^{4,*} 

¹ Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Imam Ali Hospital, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

² Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Imam Hassan Hospital, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

³ Assistant Professor, Internal Medicine Department, School of Medicine, Imam Hassan Hospital, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁴ Assistant Professor, Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

* **Corresponding author:** Maryam Rameshrad, Assistant Professor, Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. E-mail: mrameshrad@gmail.com

DOI: [10.52547/nkums.13.1.64](https://doi.org/10.52547/nkums.13.1.64)

How to Cite this Article:

Safdari M, Razi A, Safarirad M, Pournaghi SJ, Shekari SH, Alesheikh P, Rameshrad M. An Overview of Probiotics for Prevention and Treatment. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2021;**13**(1):64-77. DOI: 10.29252/nkjms-13019

Received: 26 Sep 2020

Accepted: 03 Feb 2021

Keywords:

Probiotics
Obesity
Diabetes
Intestinal Inflammation
Infertility

Abstract

Introduction: Probiotics are living microorganisms that have beneficial effects on host health. They are mainly residents of the gastrointestinal tract. This study aimed to introduce the effects of probiotics in diseases such as obesity, diabetes, infertility, gastrointestinal diseases, and the effect on vaccination efficacy.

Methods: Herein, the newest relevant data that evaluated the effects of probiotics in the treatment of the aforementioned diseases were collected from Scopus and PubMed.

Results: The results showed that probiotics have a significant effect on controlling obesity and diabetes by regulating the balance of energy in the body. They modulate the level and type of autoantibodies, beta-cell autoimmunity and appetite-regulating hormones. Furthermore, these organisms reduce the absorption of dietary free fatty acids in the small intestine and increase the resistance of the intestinal barrier. Based on the gathered data, they are effective in improving bowel inflammatory disease, infertility, and depression by increasing the amount of pepsinogen and decreasing mucosal disorders and stress. They have a fantastic role in regulating the immune system, increasing sex hormones, and reducing inflammation. These microorganisms are also effective in improving the vaccination efficacy by regulating the production of antibodies and the cellular immune response.

Conclusions: Based on the results of this study, special species of probiotics could be considered a good candidate in adjuvant therapy of diseases that are related to human immunity dysfunction.



مروری بر اثرات مفید پروبیوتیک ها در پیشگیری و درمان بیماری ها

محمد رضا صفدری^۱، عبدالله رازی^۱، مولود صفاری راد^۲، سید جواد پورنقی^۳، شیما شکری^۳، پیمان آل شیخ^۴، مریم رامش راد^{۴*}

^۱ استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام علی (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.
^۲ استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام حسن (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.
^۳ استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام حسن (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.
^۴ استادیار، مرکز تحقیقات فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
* نویسنده مسئول: مریم رامش راد، استادیار، گمرکز تحقیقات فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل: mrameshrad@gmail.com

DOI: 10.52547/nkums.13.1.64

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۰۵	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۵	مقدمه: پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده ای هستند که اثرات مفیدی بر روی سلامتی میزبان دارند و به صورت عمده در دستگاه گوارش وجود دارند. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات پروبیوتیک ها در بیماری هایی از جمله چاقی، دیابت، ناباروری، بیماری های گوارشی و تأثیر آن بر واکسیناسیون می باشد.
واژگان کلیدی:	روش کار: در این مطالعه مجموعه ای از مقالات که اثرات پروبیوتیک ها را در درمان چنین بیماری هایی بررسی نموده اند، از پایگاه های اینترنتی اسکوپوس و پابمد جستجو و مقالات جدیدی که با موضوع این مقاله بیشتر همخوانی داشت وارد مطالعه شدند.
پروبیوتیک	یافته ها: نتایج مطالعات انجام شده بیانگر آن بود که پروبیوتیک ها با توانایی تنظیم تعادل انرژی در بدن تأثیر بسزایی در بهبود چاقی و دیابت دارند. تنظیم سطح و نوع اتوانتی بادی ها و همچنین تنظیم اتوایمیونیتی سلول های بتا و هورمون های تنظیم کننده اشتها، کاهش جذب اسیدهای چرب آزاد در روده کوچک و افزایش مقاومت سد حفاظتی روده از دیگر مکانیسم های پیشنهادی می باشد.
چاقی	آن ها همچنین با افزایش میزان پپسینوژن، کاهش اختلالات موکوسی و استرس، تنظیم سیستم ایمنی، افزایش هورمون های جنسی و کاهش التهاب در بهبود بیماری های التهابی روده و ناباروری موثرند. این میکروارگانیسم ها با تنظیم آنتی بادی ها و پاسخ ایمنی سلولی در افزایش اثر بخشی واکسیناسیون مؤثر هستند.
دیابت	نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، گونه های خاصی از پروبیوتیک ها می توانند درمان های کمکی مناسبی در بیماری های مرتبط با اختلال عملکرد سیستم ایمنی باشند.
التهاب روده	
ناباروری	

مقدمه

عملکردی (۵) نیز مؤثر هستند. پره بیوتیک ها نیز بر روی تنظیم عملکرد میکروبیوتا (میکروارگانیسم های موجود در ارگان های خاصی از بدن که با محیط خارج در تماس هستند) نقش دارند و با ارتقا عملکرد tight junctions در بهبود عملکرد سد روده موثرند (۶). کاربرد پروبیوتیک ها علاوه بر دستگاه گوارش، در دیابت، سرطان، ایمنی بدن، بیماری های پوستی و کبدی مورد بررسی قرار گرفته و تا حدودی مؤثر بوده است (۷). مطالعات بالینی نیز کارایی پروبیوتیک ها را به عنوان عامل مؤثر در درمان طیف وسیعی از بیماری ها مانند کولیت اولسراتیو، اسهال عفونی حاد، سندروم روده تحریک پذیر، اختلالات کبدی و سرطان های دستگاه گوارش تصدیق می کنند (۸، ۹). اکثر پروبیوتیک هایی که امروزه مورد استفاده قرار می گیرند به صورت لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند (۱۰). پروبیوتیک ها توانایی اتصال به انتروسیست ها را دارند و از اتصال و برقراری ارتباط اجرام بیماری زا جلوگیری می کنند، آن ها همچنین توانایی تولید

پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده ای هستند که اثرات مفیدی بر روی سلامتی میزبان دارند. سویه های باکتریایی خاصی می توانند منجر به بهبود سلامت میزبان شوند. پره بیوتیک ها اجزای غذایی خاصی هستند که معمولاً غیر قابل هضم هستند و بعد از تخمیر اثرات مفیدی را در میزبان از طریق تحریک رشد و فعالیت پروبیوتیک ها در کولون منجر می شوند (۱). ترکیب پره بیوتیک ها و پروبیوتیک ها اغلب به عنوان سینبیوتیک توصیف می شوند (۲). دستگاه گوارش بزرگترین مساحت سطح را در بدن انسان دارد و به صورت متراکمی متشکل از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ گونه از انواع باکتری ها می باشد. مشخص شده است که افزایش وقوع آلرژی و بیماری های اتوایمیون در کشورهای غربی با کاهش و تأخیر در مواجهه با میکروب ها یا انگل ها در دوران کودکی ارتباط دارد (۳). پروبیوتیک ها نه تنها اثرات مفیدی را بر روی روده دارند بلکه بر روی عملکرد سیستم گوارشی فوقانی نیز مانند افزایش شانس بهبود ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری (۴) و اختلالات گوارشی

متابولیت های ضد میکروبی از قبیل باکتریوسین، لانتیپتیک ها، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، اسیدلاکتیک و ترکیبات فعال را دارا هستند (۱۱).

با توجه به رویکرد بشر به استفاده از داروهای طبیعی به جای داروهای شیمیایی، مطالعات فراوانی در این زمینه صورت گرفته است. از این میان به اثرات برجسته گیاهان در بهبود سیستم ایمنی، درمان التهاب، دیابت، چاقی و بیماری های قلبی در مطالعات فراوان اشاره شده است (۱۲-۱۸). در مطالعه حاضر اثرات پروبیوتیک ها، میکروارگاناسم های طبیعی حاضر در بدن انسان، در ارتقای سیستم ایمنی و واکسیناسیون و درمان چندین نوع بیماری از جمله ریفلاکس معده به مری، اسهال، چاقی، دیابت، و ناباروری مورد بررسی قرار می گیرد.

روش کار

در این مقاله مروری تخصصی، تمام مقالاتی که از سال ۲۰۰۰ میلادی تا سال ۲۰۱۹ میلادی در پایگاه پاب مد و اسکوپوس به چاپ رسیده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند، و در هر موضوع جدیدترین موارد وارد مطالعه شدند. همچنین در صورت لزوم، رفرنس های مناسب از لیست رفرنس های مقالات نیز وارد مطالعه شدند. محدودیت از نظر زبان مقالات در نظر گرفته نشد و در صورت نیاز، جهت برگردان مقالات غیر انگلیسی زبان از گوگل ترانسلیت استفاده گردید. با توجه به علاقه و تخصص نویسندگان مطالعه براساس موضوعات اصلی زیر طبقه بندی و مورد بررسی قرار گرفت: سیستم ایمنی و واکسیناسیون، دیابت، تعدادی از بیماری های گوارشی، چاقی و ناباروری. اگرچه که در نظر گرفته نشدن سایر موارد، به معنی عدم تأثیر پروبیوتیک ها در این موارد نمی باشد. همچنین توجه اصلی در این مقاله مروری بر روی مطالعات بالینی بوده است و در صورت عدم وجود مطالعه بالینی مناسب، مطالعات حیوانی مورد بررسی قرار گرفته اند.

کلمات کلیدی مورد استفاده در جستجوی مقالات به صورت زیر می باشد:

Probiotics, Infertility, Diabetes, Diarrhea, Gastrointestinal reflux, Vaccination, Obesity

یافته ها

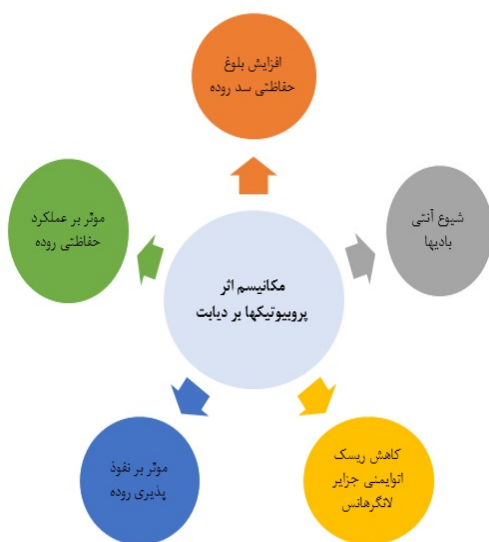
پروبیوتیک ها، سیستم ایمنی و واکسیناسیون

اورگاناسم های همزیست در داخل لومن روده نقش برجسته ای در سیستم ایمنی چه به صورت موضعی در داخل لایه مخاطی گوارشی، در گره های لنفی مزانتربیک و چه به صورت سیستمیک دارند. از این رو، روده بزرگترین سیستم ایمنی در بدن محسوب می شود. از طرفی سیستم ایمنی نیز می تواند میکروبیوتا گوارشی را تنظیم نماید. سلول های Goblet موکوس ضخیمی را به صورت یک لایه محافظتی روی غشای مخاطی تولید می کنند. پلازما سل ها در lamina propria ترشح ایمنوگلوبولین نوع آ (IgA) را به داخل لومن روده بر عهده دارند. Paneth cells چندین پپتید آنتی میکروبیال ترشح می کنند که فعالیت آنها در حضور سیگنال های ارسالی از طرف سلول های ایمنی که به حضور میکروبیوتا پاسخ داده اند، شدت می یابد. باکتری ها یا متابولیت های آن ها می توانند خود منجر به فعال شدن دندریک سل ها شوند که به داخل گره های لنفی draining مهاجرت کرده و منجر به فعال شدن T helper 17 cells، effector T cells, Tregs، naive T cells

(Th17) شده که یا وارد جریان سیستمیک می شوند یا به داخل موکوس گوارشی بر می گردند. متابولیت های اختصاصی یا محصولات جانبی باکتری ها می توانند دندریک سل ها را بیشتر به Treg تبدیل کنند تا اینکه به Th17 تبدیل نماید. Treg منجر به ترشح اینترلوکین ده می شود و یک محیط سیتوکاین ضد التهاب فراهم می کند. اما Th17 منجر به ترشح اینترلوکین ۱۷ می شود که می تواند باعث شود تا Paneth cell پپتیدهای آنتی میکروبیال بیشتری تولید کنند که خود باعث می شود تا پلی مورفونوکلوئرها از جریان خون به این ناحیه وارد شوند. بعضی از متابولیت های باکتریایی می تواند وارد جریان خون شده و به صورت مستقیم سیستم ایمنی سیستمیک را تحت تأثیر قرار دهد (۱۹). اثرات پروبیوتیک ها از طریق مکانیسم های غیر مستقیمی ایجاد می شود که می تواند ناشی از آزاد شدن متابولیت های تولید شده توسط پروبیوتیک های هضم شده باشد یا از طریق تأثیر بر روی سایر میکروب های موجود در روده میزبان و تنظیم تولید متابولیت ها توسط آنها باشد. بهترین تأثیر پروبیوتیک ها در تجویز با واکسن آنفلوانزا گزارش شده است که این اثر به واسطه تنظیم آنتی بادی، تنظیم پاسخ های ایمنی سلولی یا تی سل ها به دنبال تجویز واکسن آنفلوانزا به توسط پروبیوتیک ها بوده است (۲۰). مطالعاتی به بررسی نقش پروبیوتیک ها بر فعالیت سلول های طبیعی کشته علاوه بر پاسخ های آنتی بادی به دنبال تجویز واکسن پرداخته اند. این مطالعات به نقش این سلول ها در ایمنی ناشی از واکسن تاکید داشته اند (۲۱). مطالعه ای به بررسی نقش پروبیوتیک ها بر روی آنتی بادی ایمنوگلوبولین نوع جی (IgG) در پاسخ به واکسیناسیون با هپاتیت بی در ماه صفر، یک و شش در نوزادان پرداخته است. نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف پروبیوتیک ها سطح آنتی بادی را در پاسخ به واکسن هپاتیت بی تک ظرفیتی در ماه صفر و یک، و همچنین واکسن ترکیبی دیفتیری، کزاز، سیاه سرفه و هپاتیت بی در ماه شش افزایش می دهد (معنی دار نبود). اما در افرادی که ایمنوگلوبولین هپاتیت بی را در بدو تولد و واکسن تک ظرفیتی را در سه نوبت دریافت کرده بودند تغییری ایجاد نمی شود (۲۲). تفاوت مشاهده شده در پاسخ ها می تواند به علت تفاوت در فورمولاسیون های مختلف پروبیوتیک های به کار رفته، تعداد و تفاوت گونه های استفاده شده آنها باشد. همچنین تفاوت در سطح ایمنی افراد نیز در پاسخ دهی تأثیر گذار است (۲۳). در مطالعه دیگر بر روی بزرگسالان تحت واکسیناسیون با واکسن آنفلوانزا نشان داده شد که سرعت تولید آنتی بادی در گروه دریافت کننده پروبیوتیک بالاتر بوده است (۲۴). هر چند در مطالعه دیگری تفاوت معنی داری بین دو گروه کنترل و گروه دریافت کننده پروبیوتیک لاکتوباسیلوس کازایی ۴۳۱ و لاکتوباسیلوس پاراکازایی در سرولوژی اختصاصی آنفلوانزا بعد از تجویز واکسن آنفلوانزا وجود نداشت (۲۵). در مطالعه دیگری در خصوص تأثیر لاکتوباسیلوس جی جی و لاکتوباسیلوس لاکتیس بر روی سرولوژی واکسن خوراکی Salmonella typhi Ty21a تفاوت معنی داری در تعداد سلول های ترشح کننده IgA، IgG و ایمنوگلوبولین نوع ام (IgM) مشاهده نشد. هر چند که افزایشی در IgA اختصاصی در گروه دریافت واکسن در ترکیب با لاکتوباسیلوس جی جی وجود داشت. گروهی که واکسن را همراه با لاکتوباسیلوس لاکتیس دریافت کرده بودند بیان رسپتور CR3 به طور معنی داری بر روی نوتروفیل هایشان نسبت به دو گروه دیگر افزایش نشان می داد. این نتایج نشان داد که پروبیوتیک ها می توانند به صورت متفاوتی بر روی پاسخ های ایمنی به



شکل ۱. مکانیسم عملکرد پروبیوتیک ها در واکنش‌های



شکل ۲. مکانیسم عملکرد پروبیوتیک ها در دیابت



شکل ۳. مکانیسم عملکرد پروبیوتیک ها در بیماری ریفلاکس معده به مری

واکسن خوراکی سالمونلا تیفی تأثیر گذار باشند و این اثرات ایمونو مدولاتوری وابسته به نوع پروبیوتیک خواهد بود (۲۶). در افراد دریافت کننده واکسن خوراکی فلج اطفال، دریافت شیر محتوی پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس رامنوسوس جی و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس CRL431 به صورت معنی داری تیترا آنتی بادی خنثی کننده را افزایش داده و بر روی تشکیل آنتی بادی اختصاصی IgA و IgG فلج اطفال تأثیر داشتند. در واقع پروبیوتیک ها منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمونولوژیک می‌شوند که می‌تواند منجر به افزایش حفاظت سلول‌ها در برابر عفونت‌های ویروسی شود و این خود از طریق افزایش تولید آنتی بادی‌های خنثی کننده ویروسی روی می‌دهد (۲۷). در مطالعه دیگری ۵۰ داوطلب سالم در رنج سنی ۲۲-۵۶ سال به دو گروه پلاسبو و درمان روزانه با لاکتوباسیلوس فرمنتوم (CECT5716) دو هفته قبل تا دو هفته بعد از آنفلوانزا قرار گرفتند. دو هفته بعد از واکسیناسیون در گروه درمان تعداد natural killer cells نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد. همچنین واکسیناسیون منجر به افزایش غلظت سیتوکاین های Th1 و جمعیت سلول‌های Th و T-cytotoxic در هر دو گروه شد که بعضی از این پارامترها در گروه پروبیوتیک افزایش معنی داری را در مقایسه با گروه پلاسبو نشان می‌داد. همچنین در گروه پلاسبو افزایش معنی داری در IgA اختصاصی آنتی ژنی دیده شد. همچنین وقوع آنفلوانزا در افراد دریافت کننده پروبیوتیک و واکسن در مقایسه با افراد دریافت کننده پلاسبو و واکسن در طی پنج ماه پس از واکسیناسیون کمتر بود. در واقع تجویز خوراکی لاکتوباسیلوس فرمنتوم (CECT5716) منجر به تقویت پاسخ ایمنی در دریافت کنندگان واکسن آنفلوانزا گردید. این اثر می‌تواند ناشی از حفاظت سیستمیک از عفونت از طریق افزایش پاسخ Th1 و آنتی بادی‌های خنثی کننده ویروسی باشد (۲۸).

در شکل ۱، مکانیسم عملکرد پروبیوتیک ها در واکسیناسیون آمده است. همچنین در جدول ۱ خلاصه مطالعات گزارش شده است.

پروبیوتیک ها در دیابت

دیابت نوع یک (T1D) از مهمترین اختلالات دوران کودکی و جوانی به حساب می‌آید. این اختلال وابسته به سیستم ایمنی منجر به کاهش شدید در تولید انسولین توسط سلول‌های بتا در جزایر لانگرهانس پانکراس می‌شود که منجر به هایپرگلیسمی می‌گردد. چندین ژن دخیل در ایجاد این بیماری شناسایی شده‌اند. همچنین فاکتورهای محیطی مانند نحوه تولد، رژیم غذایی در ابتدای دوران زندگی و استفاده از آنتی بیوتیک ها در ایجاد این بیماری نقش دارند. همه این فاکتورهای محیطی با روده و میکروبیوتا ارتباط دارند (۳). بیماران با T1D در مقایسه با افراد سالم میکروبیوم ضعیف‌تری را دارند. همچنین طیف فراوانی این میکروبیوم در آنها کمتر است (۲۹، ۳۰). تغییر در نسبت Firmicutes به Bacteroidetes در این بیماران مشاهده می‌شود، به طوریکه کودکان پره دیابتیک در مقایسه با کنترل میزان باکتریوئیدهای بیشتری را دارند (۲۹-۳۲). در کودکانی که اتوانتی بادی‌های مربوط به دیابت را دارند، کاهش در فراوانی *Faecalibacterium prausnitzii* (باکتریوم تولید کننده بوتیرات) مشاهده شده است (۳۳).



شکل ۵. مکانیسم عملکرد پروبیوتیک ها در ناباروری مردان



شکل ۴. مکانیسم عملکرد پروبیوتیک ها بر روی چاقی

جدول ۱. پروبیوتیک ها در واکسیناسیون

جمعیت مورد بررسی	مورد	گروه بندی	نوع واکسیناسیون	نتایج	رفرنس
نوزادان تازه متولد شده	روزانه ۶۰ سی سی شیرخشک گاوی غنی شده با پروبیوتیک (bifidobacterium longum BL999 and Lactobacillus rhamnosus LPR) یا شیرخشک ساده، از ۱۲ ساعت اول تولد به مدت شش ماه	تحت برنامه واکسیناسیون با هپاتیت در ماه صفر و یک و شش قرار گرفتند و در سن ۱۲ ماهگی خون آنها برای بررسی های سرولوژیکی جدا شد	↑ سطح آنتی بادی در پاسخ به واکسن هپاتیت بی تک ظرفیتی در ماه صفر و یک، و واکسن ترکیبی دیفتری، کزاز، سیاه سرفه و هپاتیت بی در ماه شش.	(۲۲)	
افراد با میانگین سن ۸۱ سال	به مدت ۱۳ هفته، گروه مداخله نوشیدنی محتوی پروبیوتیک ها شامل L. paracasei, S. thermophiles, and L. bulgaricus گروه پلاسبو نوشیدنی مشابه بدون پروبیوتیک	تلقیح واکسن آنفلوانزا چهار هفته بعد از شروع مصرف نوشیدنی، اندازه گیری تیترا سرمی آنتی بادی سه هفته بعد از واکسیناسیون	بالتر بودن سرعت تولید آنتی بادی در گروه دریافت کننده پروبیوتیک	(۲۴)	
افراد سالم در رنج سنی ۱۸-۶۰ سال	۴۲ روز، گروه دریافت کننده پروبیوتیک L. casei 431 و L. paracasei strain	۲۱ روز بعد از شروع دریافت پروبیوتیک، دریافت واکسن فصلی آنفلوانزا	در خصوص سرولوژی اختصاصی واکسن، تفاوت معنی داری در بین دو گروه مشاهده نشد	(۲۵)	
داوطلبین سالم در رنج سنی ۲۰-۵۰ سال	در یکی از سه گروه دریافت کننده Lactobacillus GG, Lactobococcus lactis و یا پلاسبو به مدت هفت روز	دریافت واکسن خوراکی Salmonella typhi Ty21a در روزهای یک و سه و پنج	↑ بیان رسپتور CR3 بر روی نوتروفیل های گروه دریافت کننده L.lactis.	(۲۶)	
داوطلبین سالم در رنج ۲۰-۳۰ سال	به مدت ۵ هفته کنترل: شیر ساده، مداخله: شیر محتوی Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus acidophilus CRL431	هفته دوم درمان، تجویز واکسن خوراکی فلج اطفال	افزایش تولید آنتی بادی های خنثی کننده ویروسی	(۲۷)	
داوطلبین سالم در رنج سنی ۲۲-۵۶ سال	به مدت ۵ هفته، گروه درمان دریافت روزانه Lactobacillus fermentum (CECTS716) دو هفته قبل تا دو هفته بعد از واکسیناسیون	هفته دوم درمان، تجویز واکسن آنفلوانزا	↑ تعداد natural killer cells، ↑ غلظت سیتوکاین های Th1 و جمعیت سلول های Th و T-cytotoxic، ↑ افزایش معنی داری در IgA اختصاصی آنتی ژنی، ↓ وقوع آنفلوانزا در افراد دریافت کننده پروبیوتیک و واکسن در طی پنج ماه پس از واکسیناسیون	(۲۸)	

جدول ۲. پروبیوتیک در بیماری های گوارشی

جمعیت مورد بررسی	گروه بندی	نتایج	رفرنس
کودکان مبتلا به ریفلاکس معده	گروه پلاسبو: دریافت کننده مهارکننده پمپ پروتئین (PPIs) و پلاسبو برای ۱۲ هفته، گروه پروبیوتیک: دریافت کننده PPIs و پروبیوتیک برای ۱۲ هفته	↓ دیسبایوسیس	(۳۴)
داوطلبین مبتلا به اختلالات گوارشی	روزانه ۱۰۰ سی سی از شیر ساده یا شیر محتوی Bifidobacterium bifidum YIT10347 را به مدت چهار هفته	بهبود ناراحتی های بعد از مصرف غذا و درد اپی گاستر	(۳۵)
بیماران در رنج سنی ۱۲-۸۰ سال	گروه مداخله دریافت روزانه ۱۰۰ سی سی از شیر تخمیر شده با Bifidobacterium bifidum YIT10347 به مدت چهار هفته	بهبود علائم گوارشی و کاهش استرس سایکولوژیک	(۵)
بیماران دریافت کننده آسپرین	دریافت دو بار در روز، ۱۱۲ سی سی از ماست پروبیوتیک محتوی لاکتوباسیلوس کازانی یا پلاسبو را به مدت شش هفته	↓ اختلالات موکوسی روده کوچک	(۳۶)
بیماران دریافت کننده مهارکنندگان پمپ پروتون	روزانه به مدت سه ماه، ماست حاوی Lactobacillus gasseri OLL2716 (LG21)	علائم بیماری ریفلاکس معده کاهش و میزان پپسینوژن یک افزایش یافت	(۳۷)

جدول ۳. پروبیوتیک ها در چاقی

جمعیت مورد بررسی	گروه بندی	نتایج	رفرنس
کودکان	مادران آنها تحت تجویز لاکتوباسیلوس رامنوسوس چهار هفته قبل از زایمان تا شش ماه بعد از زایمان	کودکان در طی مدت ۱۰ سال ایندکس توده بدنی (BMI) نرمال تری داشتند	(۳۸)
افراد چاق	به مدت ۱۲ هفته و تحت تجویز <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 یا BNR17	ST2055 باعث کاهش چربی شکمی و وزن بدن گردید	(۳۹)
داوطلبان چاق در سن ۱۹ تا ۶۰ سال	مدت ۱۲ هفته، تحت درمان با <i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17 یا پلاسبو، پارامترهای بیوشیمیایی مختلف، علائم حیاتی و توموگرافی کامپیوتری در ابتدای مطالعه و در هفته‌های چهار، هشت و ۱۲ آزمایش در آنها بررسی گردید	اثر معنی داری بر روی کاهش وزن یا دور کمر و باسن نداشت	(۴۰)
زنان چاق پس از یائسگی	شش هفته، تحت تجویز <i>Lactobacillus paracasei</i> F19	عدم تأثیر روی روی فاکتورهای متابولیکی مانند قندخون ناشتا، سی-پپتید ناشتا، اندیکس HOMA-IR، میزان کلسترول، میزان LDL و HDL	(۴۳)
داوطلبین چاق	۱۲ هفته تحت تجویز <i>Lactobacillus reuteri</i> JBD30I	از طریق کاهش جذب چربی غذا و اسیدهای چرب آزاد در روده کوچک منجر به افزایش دفع اسیدهای چرب آزاد می‌گردد	(۴۱)
بیماران دارای دیابت نوع دو	هشت هفته، تحت تجویز <i>Lactobacillus plantarum</i> A7	تأثیر معنی داری روی BMI و نسبت دور کمر به دور باسن نداشت	(۴۲)
بیماران چاق دارای فشارخون بالا	سه هفته، تحت تجویز <i>Lactobacillus plantarum</i> TENSIA	↓ وزن بدن، BMI و حجم توده چربی در بدن	(۴۳)
نوجوانان چاق	به مدت ۱۲ هفته، تحت تجویز <i>Lactobacillus salivarius</i> LS-33	اثری بر روی غلظت اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه نداشت. اما نسبت فلور روده در این افراد تغییر داشت. به طوری که نسبت <i>Bacteroides-Prevotella-Poryphyromonas</i> به <i>Firmicutes</i> افزایش نشان داد	(۴۴)
فرد سالم بین سنین ۲۰ تا ۶۵ سال مبتلا به سندرم متابولیک	هشت هفته، تحت تجویز ماست پروبیوتیک NY-YP901 که شامل <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium brev</i>	↓ وزن بدن و BMI	(۴۵)
زنان دارای وزن بیش از حد یا چاقی	هشت هفته، رژیم غذایی حاوی <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> و <i>Bifidobacterium bifidum</i>	↓ چربی شکم، ↓ چشمگیری در دور کمر و اسیدهای چرب اشباع نشده پلازما	(۴۶)
زنان چاق یائسه	لاکتوباسیلوس ها و بیفیدوباکتریوم ها	بهبود متابولیسم گلوکز، پروفایل لیپید، دور کمر، چربی احشایی، سطوح اسید اوریک سرم و غلظت لیپوپولی ساکارید، بهبود کلسترول تام سرم، تری گلیسیرید، کلسترول LDL، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین	(۴۷)
جامعه‌ای از کودکان و بزرگسالان با BMI بالا	هشت هفته، تحت تجویز کوکتل شامل <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>fructooligosaccharide</i>	↓ BMI و دور کمر	(۴۸)
کودکان چاق	چهار هفته، تحت درمان با <i>fructooligosaccharide</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus cidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	↓ توتال کلسترول و LDL-C	(۴۹)

جدول ۴. پروبیوتیک ها در ناباروری جنس مذکر

جمعیت مورد بررسی	گروه بندی	نتایج	رفرنس
مایس با وزن نرمال و مایس چاق	چهار هفته، تحت درمان با <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PB	↑ سطح سرمی تستسترون، LH و FSH، ↑ در velocity (VSL، VCL،VAP) و حرکت اسپرم‌ها، ↓ درصد اسپرم‌های بی حرکت	(۵۰)
مردان نابارور با علت نامشخص اولیگوآستنوتراواسپرمیا	شش ماه، تحت درمان با فلوتک (ترکیب دارویی متشکل از لاکتوباسیلوس پاراکازی، آرابینوگالکتا، اولیگوفروکتوساکارید، و ال-گلوتامین)	↑ تعداد اسپرم، حجم مایع انزال، غلظت اسپرم، حرکت اسپرم‌ها، و درصد اسپرم‌ها با شکل نرمال، ↑ سطح سرمی LH، FSH و تستسترون، سطح سرمی استرادیول و پرولاکتین تغییر نیافت	(۵۱)
مردان مبتلا به آستنوزواسپرمیا	شش هفته ترکیب درمانی <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CECT8361 و <i>Bifidobacterium longum</i> CECT7347	↑ حرکت اسپرم‌ها تا ۶ برابر، ↓ میزان DNA fragmentation، بقای سلولی تحت تأثیر درمان قرار نگرفت	(۵۲)
ماهی زبرا	۲۱ روز، تجویز لاکتوباسیلوس رامنوسوس CECT8361 و بیفیدوباکتریوم لانگیوم CECT7347	↑ غلظت و حرکت اسپرم	(۵۳)
رت نر دریافت کننده رژیم چربی	شش هفته، دو درصد پروبیوتیک در رژیم غذایی	↓ اثرات مضر رژیم پرچرب بر: استرس اکسیداتیو، غلظت اسپرم، زنده ماندن و حرکت اسپرم و آسیب به DNA در اسپرم	(۵۴)

پروبیوتیک ها بر روی نفوذپذیری روده در مدل‌های حیوانی تأثیرگذار بوده‌اند (۵۶). بر اساس این مطالعات، پروبیوتیکی مانند لاکتوباسیلوس رامنوسوس بلوغ سد حفاظتی روده را از طریق القای بیان claudin-3 افزایش داده است و پروبیوتیک لاکتوباسیلوس جونسونی نیز منجر به

باکتری‌های زیادی به عنوان پروبیوتیک پیشنهاد شده‌اند که از طریق مکانیسم‌های متفاوتی بر روی عملکرد سد حفاظتی روده تأثیر دارند. مطالعاتی نشان داده است که لاکتوباسیلوس پلانتریوم بر روی عملکرد حفاظتی روده اثرات مثبتی دارد (۵۵). مطالعاتی نشان داده است که

است که میزانی از اختلالات در میکروبیوتوم روده کودکان با دیابت نوع یک وجود دارد که با مصرف طولانی مدت با پروبیوتیک و اصلاح آن، از وقوع مشکلات در کودکانی که دیابت آنها تازه تشخیص داده شده است جلوگیری می‌شود (۷۰). در مطالعه‌ای دیگر، ۳۸ بیمار با دیابت نوع یک با سن سه-۱۹ سال وارد مطالعه شدند. بیماران هر سه ماه مورد آزمایش قرار گرفتند. مطالعات بالینی شامل اندازه گیری هموگلوبین A1c، بررسی پروفایل قند خون، آنالیز بیوشیمیایی خون و همچنین آنالیز مدفوع به منظور دیسبیوسیس (از دست رفتن تعادل باکتریایی روده) بود. هر شش ماه بیماران به توسط افتالموژیست و نوروپاتولوژیست به منظور بررسی اختلالات میکروواسکولار مورد ارزیابی قرار گرفتند. درمان با پروبیوتیک ها منجر شد تا درصد کاتاراکت، رتینوپاتی، پلی نوروپاتی، نفروپاتی، لیپیدواستروپی و necrobiosis lipoidica در این بیماران کاهش یابد (۷۱).

دیابت نوع دو (T2D) نیز می‌تواند به میکروبیوتای روده مرتبط باشد و نشان داده شده است که محتوای میکروبیوتای روده نقش مهمی را در ایجاد حالت پره دیابتیک و ایجاد مقاومت به انسولین ایفا می‌کند (۷۲). در مطالعه‌ای نشان داده شد که تجویز لاکتوباسیلوس کازای به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نقش موثری در کاهش قند خون ناشتا و غلظت انسولین و همچنین کاهش مقاومت به انسولین داشته است (۷۳). همچنین تجویز ترکیبی از پروبیوتیک ها (بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس، لاکتوکوکوس و پروپیونیباکتریوم) به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، منجر به کاهش غلظت فاکتورهای التهابی (اینترلوکین شش، اینترلوکین یک بتا و فاکتور نکروز تومور آلفا)، HOMA-IR و همین طور هموگلوبین A1c شده است (۷۴). تجویز لاکتوباسیلوس روتری DSM 17938 به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، منجر به افزایش حساسیت به انسولین در این بیماران گردید (۷۵). تجویز لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و استرپتوکوکوس به بیماران دیابتی نوع دو منجر به افزایش میزان HDL و کاهش قند خون ناشتا در این بیماران گردید (۷۶). تجویز لاکتوباسیلوس کازایی به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دیسبیوسیس را در این بیماران بهبود بخشید (۷۷). تجویز بیفیدوباکتریوم لاکتیس Bb-12 و لاکتوباسیلوس اسیدفیلوس La5 به بیماران دیابتی نوع دو منجر به افزایش گلوکاتایون پراکسیداز، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانسی توتال، کاهش قند خون، و کاهش HbA1c در این بیماران گردید (۷۸).

در شکل ۲، مکانیسم‌های پیشنهادی پروبیوتیک ها در کنترل دیابت نشان داده شده است.

پروبیوتیک در بیماری‌های گوارشی

بیماری التهاب معده شیوع بالایی دارد و با علایم بالینی متعدد ظهور پیدا می‌کند و باعث ایجاد بیماری و تحمیل هزینه‌های اقتصادی بالایی می‌شود. بعضی از درجات ریفلاکس تا حدودی فیزیولوژیک هستند. این حالت فیزیولوژیک ریفلاکس معمولاً بعد از خوردن غذا ظاهر می‌شود، بدون علامت است و به ندرت در طی خواب بروز پیدا می‌کند (۷۹). حالت پاتولوژیک ریفلاکس علامت دار است، همواره با آسیب موکوس است و غالباً شب هنگام بروز پیدا می‌کند (۸۰). شیوع این بیماری در جوامع غربی بین ۱۰ تا ۲۰ درصد و در آسیا حدود پنج درصد تخمین زده می‌شود. در جوامع غربی سالانه پنج نفر به ازای هر ۱۰۰۰ نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند (۸۱). سوزش سر دل و استفراغ بیشتر از دو

القای claudin می‌شود که بلوغ سد حفاظتی روده را افزایش می‌دهد (۵۷). مکانیسم عملکرد به این صورت است که لایه اپیتلیال در روده لایه محافظتی را ایجاد می‌کند که آنتی ژن‌های موجود در لومن را از قسمت‌های داخلی بدن جدا می‌کند. سلول های اپیتلیال مجاور که فضای پاراسلولار را محکم می‌کنند، متشکل از پروتئین‌های ترانس ممبران مانند occluding و claudins هستند که فیبریل هایی را ایجاد کرده که با سلول مجاور ارتباط برقرار کنند (۵۸).

طرح سد اپیتلیال در روده به گونه‌ای است که از خروج آنتی ژن‌های غذایی، پاتوژن ها و باکتری‌های همزیست از لومن روده و القای پاسخ سیستم ایمنی جلوگیری می‌کند. اختلال در این سد حفاظتی روده همراه با بیماری‌های التهاب روده (۵۹، ۶۰)، سیلیاک (۶۱) و سندرم روده تحریک پذیر (۶۲) است. تخریب در این سد حفاظتی منجر به افزایش نفوذ پذیری روده می‌شود که خود می‌تواند منجر به ایجاد T1D می‌گردد (۶۳). مواجهه زود هنگام (کمتر یا مساوی سه ماهگی نوزاد) با غلات (۶۴، ۶۵) و شیر گاو (۶۶) منجر به القای اتوایمونیتهی سلول‌های بتا می‌شود و مصرف پروبیوتیک ها در میزان کافی منجر به ایجاد اثر مناسب می‌گردد (۶۷). دیابت نوع دو (T2D) نیز می‌تواند به میکروبیوتای روده مرتبط باشد. مصرف پروبیوتیک ها نقش مثبتی در تنظیم میکروبیوتای روده دارد و منجر به افزایش فرایند تخمیر در روده، افزایش تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و بهبود عملکرد سد حفاظتی روده می‌گردد. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه نقش مهمی در آزاد شدن پپتید نوع یک شبیه به گلوکاگون (GLP-1) که خود نقش مهمی بر روی احساس سیری در فرد و افزایش حساسیت به انسولین دارد می‌گردد. همچنین، افزایش سد حفاظتی روده احتمال عبور باکتری‌ها و لیپو. پلی ساکاریدها و تشکیل مارکهای پیش التهابی را کاهش می‌دهد. بر اساس مطالعات دو گونه باکتری لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم نقش مهمی در بهبود علائم وابسته به دیابت نوع دو دارند (۶۸).

در پژوهشی آینده نگر به بررسی ارتباط بین مکمل پروبیوتیک در طی سال اول زندگی و اتو ایمنی در جزایر لانگرهانس کودکان که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به دیابت نوع یک هستند، پرداخته شد. در این مطالعه آینده نگر که از سال ۲۰۰۴ آغاز شد، نوزادان از شش مرکز در امریکا و اروپا مورد بررسی قرار گرفتند. براساس نتایج، مواجهه زودهنگام با مکمل‌های محتوی پروبیوتیک در سن صفر تا ۲۷ روز، همراه با کاهش ریسک اتوایمنی جزایر لانگرهانس در مقایسه با مصرف بعد از سن ۲۷ روزگی یا عدم مصرف پروبیوتیک بود. این ارتباط در کودکان با ژنوتیپ DR3/4 دیده می‌شد و در دیگر ژنوتیپ ها وجود نداشت. در واقع مواجهه زود هنگام با پروبیوتیک ها ممکن است ریسک اتوایمنی را در کودکانی که ریسک ژنتیکی بالاتری برای دیابت نوع یک دارند کاهش دهد (۶۹). در مطالعه‌ای دیگر تأثیر مصرف یک کوکتل حاوی لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG، لاکتوباسیلوس رامنوسوس LC705، بیفیدوباکتریوم برو Bbi99 و پروپیونیباکتریوم فرودنریچی به صورت روزانه، در طی شش ماه بر روی ظهور اتوآنتی بادی‌های وابسته به دیابت نوع یک در کودکان دارای ریسک ژنتیکی ابتلا به دیابت نوع یک بررسی شد. شیوع اتو آنتی بادی‌ها در بین نمونه‌های مورد مطالعه در شش، ۱۲ و ۲۴ ماه از سن بیماران در سطوح نزدیک به حالت قابل قبول وجود داشت و مشکل خاصی در اثر مصرف گزارش نشد، ارتباطی بین میزان میکروبیوتوم روده و شدت دیابت نوع یک وجود دارد و نشان داده شده

اسیدفیلوس La-5، بیفیدوباکتریوم انیمالیس Lactis Bb-12 و لاکتوباسیلوس کازئی casei Lc-01 نقش موثری در کنترل اسهال ناشی از مصرف آنتیبیوتیک ها نداشته است (۸۷).

در مجموع پره بیوتیک ها و پروبیوتیک ها می توانند به عنوان ابزار مناسب درمانی از طریق بهبود عملکرد روده در برابر انواع بیماری های التهابی روده و بیماری های اتوایمیون مانند T1D نقش داشته باشند (۷۰). در شکل ۳، مکانیسم های احتمالی عملکرد پروبیوتیک ها در بیماری ریفلاکس معده به مری آمده است. در جدول ۲ خلاصه تعداد از مطالعات فوق ذکر شده است.

پروبیوتیک ها در چاقی

امروزه چاقی و افزایش وزن یکی از زمینه های مهم تحقیقاتی محسوب می شود چرا که ارتباط بین نحوه تغذیه و شیوه زندگی با متابولیسم در سطح سلولی مولکولی قابل تحقیق و بررسی می باشد. ارتباط بین فلور میکروبی روده و چاقی سال ها پیش مطرح شده است. محققین در این زمینه بر این باورند که برخی از گونه های پروبیوتیک از جمله لاکتوباسیلوس ها موجب مهار هضم و جذب چربی در روده شده و سبب کاهش سایز سلول های چربی در بدن می شوند (۸۸). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۹ انجام شد در موش های تحت رژیم حذف فلور میکروبی روده، افزایش ۶۰ درصدی محتوای چربی بدن دیده شد. در این بررسی سطح پپتیدهای مربوط به چاقی مانند نوروپپتید Y افزایش یافت و سطح هورمون های ضد چاقی کاهش نشان داد. مکانیسم پیشنهادی به این صورت بود: "توانایی فلور میکروبی در دریافت انرژی از محتوای غذایی روده و تنظیم تعادل انرژی در بدن میزبان" (۴۴). به طور کامل تر می توان بیان کرد که تجزیه پلی ساکاریدهای تغذیه ای و فیبرها توسط باکترئیدها در داخل روده، منجر به تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، پروپیونات، استات، و بوتیرات می شود. به علاوه فلور میکروبی روده از طریق اثرات هورمونی در خون یا از طریق تنظیم سیستم عصبی منجر به کنترل تعادل انرژی، غذا خوردن و احساس سیری در میزبان می شوند. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه منبع انرژی مهمی هستند. آن ها منجر به فعال شدن رسپتورهای کوپل به جی پروتئین (مانند GPR43) در بافت های روده و چربی می شوند. در بافت چربی، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه به GPR43 باند شده و منجر به افزایش آدیپوژن و افزایش مصرف انرژی می شوند. در بافت روده، این اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه به GPR43 باند شده و منجر به افزایش ترشح پپتیدهای دخیل در سیری مانند GLP-1 و پپتید YY می شوند که منجر به بهبود عدم تحمل به گلوکز و افزایش مصرف انرژی می شوند. بوتیرات نقش مهمی در تنظیم انرژی بر عهده دارد و منجر به تحریک سلول های نوع L (جمعیتی از سلول های انترواندوکرین) برای ترشح GLP-1 می شود. GLP-1 نقش مهمی در القای سیری و ترشح انسولین دارد و سطح آن در افراد چاق نسبت به افراد لاغر پایین تر است. همچنین پروتئین YY که توسط سلول های نوع L در روده تولید می شود نقش مهمی در ایجاد حس سیری دارد و بعد از مصرف غذا سطحش افزایش می یابد. در واقع GLP-1 و پپتید YY به عنوان مهارکنندگان اشتها هستند و به عنوان واسطه بخش روده-مغز در کاهش مصرف غذا محسوب می شوند و منجر به کاهش حرکات روده و سرعت تخلیه معده شده و مصرف انرژی را تنظیم می کنند. هورمون دیگری به نام گرلین نیز از دستگاه گوارش ترشح می شود که هورمون اشتها نیز نام دارد. میزان این هورمون ارتباط

بار در هفته در سه تا شش درصد از افراد به صورت معنی داری از نظر بالینی مشهود است (۸۲). سایر علائم بالینی شامل مشکل در بلع، درد قفسه سینه، سرفه مزمن، کوفتگی، خس خس سینه و گاهی اوقات تهوع می باشد (۸۲). اولین خط درمان در این بیماری بهبود سبک زندگی شامل کاهش وزن به خصوص در افراد چاق، قطع مصرف سیگار و الکل، بالا بردن سر در رختخواب در هنگام خواب، جلوگیری از خوردن غذا دو-سه ساعت قبل از رفتن به رختخواب می باشد، که رعایت دو مورد آخر به خصوص در موارد عود بیماری در هنگام شب بسیار مؤثر است. استفاده از داروهای بدون نسخه (OTC) مانند آلومینیوم هیدروکساید، سوکرافیت و مهارکنندگان رسپتور H2 می توانند مؤثر باشند (۸۳).

در مطالعه ای به بررسی تجویز پروبیوتیک ها همراه با مهارکنندگان پمپ پروتون (PPIs) در کودکان مبتلا به ریفلاکس معده پرداخته شد. بعد از ۱۲ هفته از درمان میزان دیسبایوسیس به طور معنی داری در گروه پروبیوتیک در مقایسه با پلاسبو کاهش یافت. در مجموع تجویز پروبیوتیک به طور معنی داری میزان دیسبایوسیس را در کودکان تحت درمان با PPI کاهش داد. در این مطالعه از تست تنفسی glucose hydrogen به منظور بررسی شیوع رشد باکتریایی در روده کوچک استفاده شد (۳۴). در مطالعه ای دیگر که بررسی اثر شیر تخمیر شده با بیفیدوباکتریوم بیفیدیوم YIT10347 بر روی ناراحتی گوارش انجام شد و سپس علائم گوارشی مورد بررسی قرار گرفت. گروه دریافت کننده پروبیوتیک بهبود بهتری در علائم کلی گوارشی، علائم فوقانی گوارشی، نفخ و اسهال داشتند. بر اساس این مطالعات مصرف روزانه شیر تخمیر شده با پروبیوتیک ها اثرات مفیدی را در بهبود ناراحتی های بعد از مصرف غذا و درد اپی گاستر دارد (۳۵). همچنین نشان داده شد که مصرف شیر تخمیر شده با بیفیدوباکتریوم بیفیدیوم YIT1034 منجر به بهبود علائم گوارشی و کاهش استرس سایکولوژیک در بیماران مبتلا به اختلالات گوارشی عملکردی می گردد (۵). در مطالعه ای دیگر که توسط Suzuki و همکاران در سال ۲۰۱۷ انجام شد عملکرد ماست محتوی لاکتوباسیلوس کازائی بر روی آسیب ناشی از آسپرین در روده کوچک مورد بررسی قرار گرفت. بعد از طی مطالعه، گروه دریافت کننده پروبیوتیک اختلالات موکوسی کمتری را در روده کوچک داشتند (۳۶). در مطالعه دیگری نشان داده شد که دریافت ماست حاوی لاکتوباسیلوس گاسری (LG21) OLL2716 روزانه به مدت سه ماه، منجر به بهبود علائم بیماری ریفلاکس معده و افزایش پیپسینوژن می گردد (۳۷). توانایی مکمل های لاکتوباسیلوس کازئی shirota بر باز سازی ترکیب میکروبیوتا روده و جدار روده در سندروم متابولیک بر روی ۲۸ بیمار دارای سندروم متابولیک انجام شد. نتایج نشان دهنده آن بود که نسبت Firmicutes به Bacteroidetes در داوطلبین دریافت کننده این مکمل به مدت ۱۲ هفته تغییر نیافت. همچنین اختلال عملکرد حفاظتی روده نیز بهبود نیافت (۸۴).

در یک مقاله مروری نشان داده شده است که در مجموع تجویز پروبیوتیک ها نقش موثری در کاهش احتمال اسهال ناشی از رادیوتراپی داشته است (۲۲). همچنین یک مقاله متاآنالیز دیگر به مؤثر بودن تجویز ترکیبی پروبیوتیک ها و سینیوتیک ها در درمان اسهال کودکان اشاره داشته است (۸۵). همچنین تجویز پروبیوتیک ها نقش موثری در کاهش وقوع عفونت های ناشی از کلسترییدیوم دیفیسیل در بیمارستان داشته اند (۸۶). درمقابل تجویز ماست محتوی لاکتوباسیلوس

(۴۳). همچنین، تجویز پروبیوتیک دیگری به نام لاکتوباسیلوس سالیاروس Ls-33 به نوجوانان چاق اثری بر روی غلظت اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه نداشت. اما نسبت فلور روده در این افراد تغییر داشت. به طوری که نسبت باکتری‌های پره و تلا-پوری فیروموناس به فرمیسیدها افزایش نشان داد (۴۴). در مطالعه‌ی Chang و همکاران در سال ۲۰۱۱، بهبود نشانه‌های سندروم متابولیک، پس از استفاده هشت هفته‌ای از ماست پروبیوتیک NY-YP901، به طور معنی داری باعث کاهش وزن بدن و BMI شد. از آنجاییکه ماست پروبیوتیک تکمیلی حاوی پروبیوتیک‌های مختلف بود، در این مطالعه مشخص نیست که کدام پروبیوتیک‌ها به بهبود پارامترهای متابولیک مرتبط با چاقی کمک می‌کنند (۴۵). در یک مداخله دیگری که توسط Gomes و همکاران در سال ۲۰۱۷ به منظور بررسی اثرات ترکیب مخلوط پروبیوتیک بر میزان چربی شکم بر روی زنان دارای وزن بیش از حد یا چاقی انجام داده شد رژیم غذایی حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، کازایی، لاکتیس و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و لاکتیس باعث کاهش چربی شکم گردید. علاوه بر این، مداخله رژیم غذایی به همراه مکمل پروبیوتیک باعث کاهش چشمگیری در دور کمر و اسیدهای چرب اشباع نشده پلازما شد (۴۶) مخلوط پروبیوتیک‌ها از جنس لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها بر روی زنان چاق یائسه مورد بررسی قرار گرفت که در نهایت متابولیسم گلوکز، پروفایل لیپید، دور کمر، چربی احشایی، سطوح اسید اوریک سرم و غلظت لیپوپولی ساکارید را بهبود بخشید. علاوه بر این، کلسترول تام سرم، تری گلیسرید، کلسترول LDL، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه دوز بالا بهبود یافت (۴۷). بر اساس مطالعه‌ای دیگر، تجویز سینیوتیک‌هایی شامل لاکتوباسیلوس کازایی، رامنوسوس، اسیدوفیلوس، بولگاریس، استرپتوکوکوس ترموفیلوس، بیفیدوباکتریوم برو، لانگیوم و فروکتوالیگوساکاریدها به مدت هشت هفته به جامعه‌ای از کودکان و بزرگسالان با BMI بالا، باعث کاهش BMI و دور کمر گردید (۴۸). به صورت مشابه در مطالعه مشابهی مشخص شد که تجویز سینیوتیک‌هایی شامل لاکتوباسیلوس رامنوسوس، اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم، لانگیوم، انتروکوکوس فاسیوم و فروکتوالیگوساکاریدها به کودکان چاق، منجر به کاهش توتال کلسترول و LDL-C گردید (۴۹). در شکل ۴، مکانیسم‌های احتمالی عملکرد پروبیوتیک‌ها بر روی چاقی به صورت خلاصه آمده است. جدول ۳ خلاصه تعدادی از مطالعات ذکر شده آمده است.

پروبیوتیک‌ها در ناباروری جنس مذکر

ناباروری مشکل جهانی است که در تعریف سازمان جهانی به معنی ناتوانی یک زوج در باردار شدن بعد از گذشت یک سال در حالی که از داروهای ضد بارداری استفاده نکرده‌اند (۹۲). علل معمول ناباروری در مردان شامل موارد زیر است (۹۳): ۱- اختلال در انتقال اسپرم که پنج درصد موارد را شامل می‌شود. ۲- اختلالات اندوکراین و سیستمیک که معمولاً به هایپوگنادیسم مربوط می‌شود. این مشکل دو تا پنج درصد موارد را شامل می‌شود. ۳- عدم توانایی اولیه بیضه در تولید اسپرم که ۶۵-۸۰ درصد موارد را شامل می‌شود. این خود شامل الف- تستسترون پایین و غلظت‌های بالا از هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینی (LH) می‌باشد، ب- تستسترون نرمال در سرم و غلظت بالای FSH در سرم، و ج- تستسترون نرمال و سطح سرمی گنادوتروپین‌ها

منفی با تعداد بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس و بلوتیا کوکوئیدها دارد. همچنین ارتباط مثبتی بین میزان آن با سطح باکتری‌های پروتلا در روده وجود دارد. گرلین منجر به تحریک تخلیه معده، تحریک اشتها، تحریک ترشح گلوکاگون و مهار ترشح انسولین می‌شود. در مقابل هورمون بی‌اشتهایی یا لپتین ارتباط مثبتی با تعداد بیفیدوباکتریوم‌ها و لاکتوباسیلوس‌ها دارد. فلور میکروبی روده همچنین منجر به کاهش سطح نوعی لیپوپروتئین لیپاز (angiopoietin-like 4 protein) که نقش مهمی در چاقی دارد می‌شود. (۴۴). همچنین مشخص شده است که باکتری‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم توانایی تولید لینولئیک اسید کنژوگه (CLA) را دارند (۸۹). محتوای میکروبی روده نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اختلالات تغذیه‌ای دارد. فلور میکروبی روده از طریق تنظیم سطح و نوع اتوانتی بادی‌ها، هورمون‌های تنظیم کننده اشتها را هدف قرار می‌دهند و از این طریق نقش خود را ایفا می‌کنند. در واقع حالت تغذیه‌ای و متابولیسم انرژی میزان به مقدار زیادی تحت تأثیر محتوا و فعالیت فلور میکروبی می‌باشد. در مطالعه بر روی حیوانات مشخص شد که ارتباط مستقیمی بین سطح هورمون لپتین با جمعیت لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها و ارتباط منفی با تعداد باکتری‌های کلاستریدوم و پروتلا وجود دارد. همچنین ارتباط منفی بین سطح هورمون گرلین با تعداد لاکتوباسیلوس‌ها، بیفیدوباکتریوم‌ها و ارتباط مثبت با تعداد باکتری‌های پره و تلا وجود دارد (۹۰). در مطالعه‌ای که بر روی کودکان انجام شد، مشخص شد که در کودکانی که مادران آنها تحت تجویز لاکتوباسیلوس رامنوسوس از چهار هفته قبل از زایمان تا شش ماه بعد از زایمان بودند، در طی مدت ۱۰ سال ایندکس توده بدنی (BMI) نرمال‌تری را نسبت به گروه کنترل داشتند (۳۸). تجویز سایر پروبیوتیک‌های حاوی لاکتوباسیلوس گاسری سروتایپ SBT2055 نیز به افراد چاق باعث کاهش چربی شکمی و وزن بدن گردید (۳۹). در مقابل نتایج مطالعه‌ای از تجویز لاکتوباسیلوس گاسری روتایپ BNR17 به افراد چاق نشان داد که تجویز BNR17 اثر معنی داری بر روی کاهش وزن یا دور کمر و باسن ندارد (۴۰). همچنین نتایج مطالعه دیگری نشان داد که تجویز لاکتوباسیلوس پاراکازئی F19 به زنان چاق در دوره بعد از مونوپوز روی فاکتورهای متابولیکی مانند قندخون ناشتا، سی-پپتید ناشتا، اندیکس HOMA-IR، میزان کلسترول، میزان HDL و LDL تغییری ایجاد نمی‌کند (۲۳). همین طور، در مطالعه‌ای که به بررسی تجویز لاکتوباسیلوس روتری NCIMB 30242 بر BMI بدن پرداخته شد، نتایج حاکی از آن بود که تجویز آن تأثیر معنی داری بر روی BMI و وزن بدن نداشت (۹۱). از طرف دیگر Chung و همکاران در سال ۲۰۱۶ در مطالعه‌ای نشان دادند که تجویز لاکتوباسیلوس روتری JBD30I به داوطلبین چاق و دارای وزن بالا، از طریق کاهش جذب چربی غذا و اسیدهای چرب آزاد در روده کوچک منجر به افزایش دفع اسیدهای چرب آزاد می‌گردد (۴۱). تجویز لاکتوباسیلوس پلانتاریوم A7 به بیماران دارای دیابت نوع دو در مقایسه با پلاسبو تأثیر معنی داری روی BMI و نسبت دورکمر به دور باسن نداشت (۴۲).

جالب آنکه، در مطالعه دیگری مشخص شد که لاکتوباسیلوس پلانتاریوم TENSIA به بیماران چاق دارای فشارخون بالا منجر به کاهش معنی دار در وزن بدن، BMI و حجم توده چربی در مقایسه با کنترل می‌گردد. این باکتری جزو معدود پروبیوتیک‌هایی است که منجر به کاهش وزن بدن، BMI و حجم توده چربی در بدن شده است

CECT8361 و بیفیدوباکتریوم لانگیوم CECT7347 می‌تواند حرکت اسپرم‌ها تا ۶ برابر افزایش داده و میزان قطعه قطعه شدن DNA (DNA fragmentation) را کاهش دهد. پروبیوتیک‌ها می‌توانند منجر به بهبود حرکت و کاهش تخریب DNA و سطح گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلولی در مردان آستنوزواسپرمی گردد (۵۲). تجویز پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنوسوس CECT8361 و بیفیدوباکتریوم لانگیوم CECT7347 در مقایسه با گروه کنترل منجر به افزایش غلظت و حرکت اسپرم می‌گردد (۵۳). رژیم پرچرب به صورت معنی داری منجر به القای استرس اکسیداتیو و کاهش در غلظت اسپرم، زنده ماندن و حرکت اسپرم و آسیب به DNA در اسپرم می‌شود. مصرف توام رژیم پرچرب با پروبیوتیک منجر به تقلیل اثرات مضر فوق‌الذکر گردید. تجویز پروبیوتیک‌ها احتمالاً از طریق تأثیر بر روی فعالیت‌های آنتی‌اکسیداتیو منجر به بهبود آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو بر روی اسپرم می‌شوند (۵۴).

در شکل ۵، مکانیسم‌های پیشنهادی عملکرد پروبیوتیک‌ها در درمان ناباروری آورده شده است. در جدول ۴ به نقش پروبیوتیک‌ها در ناباروری مردان اشاره شده است.

بحث

پروبیوتیک‌ها با توانایی تنظیم تعادل انرژی در بدن، تنظیم سطح و نوع اتوانتی‌بادی‌ها، هورمون‌های تنظیم‌کننده اشتها، کاهش جذب چربی غذا و اسیدهای چرب آزاد در روده کوچک، افزایش مقاومت سد حفاظتی روده و القای اتوایمیونیتی سلول‌های بتا تأثیر بسزایی در سلامتی بدن دارند. با توجه به اینکه پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده هستند و اهمیت ویژه‌ای بر سلامت انسان دارند، در حال حاضر شواهدی که در مورد اثرات پروبیوتیک‌ها بر روی سلامتی بدن به دست آمده است، می‌تواند آنها را به عنوان درمان‌های جایگزین احتمالی برای درمان انواع بیماری‌ها معرفی کند.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر نشان داده شد که در پاسخ‌ها تفاوت‌های وجود دارد که این می‌تواند به علت تفاوت در فورمولاسیون‌های مختلف پروبیوتیک‌های به کار رفته، تعداد و تفاوت گونه‌های استفاده شده آنها باشد. آنچه که در مطالعات آینده مهم است و پیشنهاد می‌شود تا مورد توجه قرار بگیرد، توجه به این تفاوت‌ها و افتراق بین پاسخ‌های ایجاد شده در بین گونه‌های پروبیوتیکی مختلف است.

هم‌نرمال که بیشتر بیماران در این گروه تعداد اسپرم با حرکت و شکل نرمال کمتری دارند.

میکروبیوم موجود در سیستم گوارشی بدن انسان، سیستم پیچیده‌ای را ایجاد می‌کند که نقش مهمی در برابر محافظت از عوامل پاتوژن، متابولیسم کربوهیدرات‌ها، و تنظیم سیستم ایمنی بر عهده دارد (۹۴). پروبیوتیک‌ها در داخل موکوس روده کلونیزه شده و بر روی سیستم ایمنی فرد تأثیر می‌گذارند، جایگزین باکتری‌های پاتوژن می‌شوند، فراورده‌های آنتی‌اکسیداتیو و آنتی‌موتازنی ایجاد می‌کنند و بر روی بسیاری از پروسه‌های سل سیگنالینگ تأثیر می‌گذارند (۹۵). در واقع تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند منجر به محافظت میتوکندری اسپرم در برابر گونه‌های فعال اکسیژن و افزایش حرکت اسپرم گردد. اخیراً تنوری با عنوان GELDING یا Gut Endotoxin Leading Decline In Gonadal function منتشر شده است که سلامت روده را به عملکرد تستیس مرتبط دانسته است. چاقی، مصرف غذاهای غربی، استرس روحی روانی، و عدم ورزش و فعالیت بدنی همه از جنبه‌های بد زندگی مدرن محسوب می‌شوند که منجر به تخریب عملکرد مخاطی روده و عبور اندوتوکسین باکتری‌های روده به داخل جریان خون سیستمیک می‌شوند (۹۶). مطالعات متعددی به ارتباط بین هایپوگنادیسم در مردان و التهاب پرداخته‌اند اما تنوری GELDING اولین بار است که بیان می‌کند که باکتری‌های موجود در روده می‌توانند منجر به شعله‌ور شدن التهاب و تخریب عملکرد تستیس شوند. بر اساس مطالعات تجربی تجویز اندوتوکسین به حیوانات به طور مستقیم منجر به تخریب استرئوئوز در سلول‌های لایدیگ می‌شود و منجر به تخریب ترشح LH از هیپوفیز می‌گردد (۹۷). تجویز پروبیوتیک‌ها می‌تواند منجر به افزایش عملکرد حفاظتی و سدی روده شود که می‌تواند منجر به کاهش سطح اندوتوکسین سیستمیک و کاهش التهاب و تنظیم سیستم ایمنی گردد (۹۸). همچنین مشخص شده است که سندرم متابولیک، التهاب و بیماری‌های قلبی عروقی، با سطح پایین تستسترون ارتباط دارد (۹۹).

باکتری لاکتوباسیلوس رامنوسوس PB می‌تواند به عنوان یک عامل تنظیمی همراه با اثرات مثبت بر روی وزن و سطح هورمون‌های جنسی و افزایش بهبود حرکت اسپرم و پارامترهای کینومتریک اسپرم لحاظ گردد (۵۰). همچنین بر اساس یافته‌ها، فلور تک (ترکیب دارویی متشکل از لاکتوباسیلوس پاراکازئی، آرابینوگالکتا، اولیگوفروکتوساکارید، و ال-گلوتامین) داروی موثری برای بهبود حجم مایع انزال و همچنین بهبود کیفیت و تعداد اسپرم‌ها در بیماران مرد با ناباروری ایدیوپاتیک محسوب می‌شود (۵۱). ترکیب درمانی لاکتوباسیلوس رامنوسوس

References

1. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3. doi: 10.1186/s12929-018-0493-6 pmid: 30609922
2. Ferrarese R, E.R.C. A, Preti F. Canducci, Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Europe Rev Med Pharmacol Sci.* 2018(22):7588-7605.
3. Gulden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol.* 2015;159(2):143-153. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.013 pmid: 26051037
4. Sadeghi AR, Pourahmad R, Mokhtare M. Enrichment of probiotic yogurt with broccoli sprout extract and its effect on *Helicobacter pylori*. *Appl Food Biotechnol.* 2017;4(1):55-59.
5. Urita Y, Goto M, Watanabe T, Matsuzaki M, Gomi A, Kano M, et al. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. *Biosci Microbiota Food Health.* 2015;34(2):37-44. doi: 10.12938/bmhf.2014-017 pmid: 25918671
6. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven

- improvement of gut permeability. *Gut*. 2009;**58**(8):1091-1103. doi: 10.1136/gut.2008.165886 pmid: 19240062
7. Kumar S, Mahajan BB, Kamra N. Future perspective of probiotics in dermatology: an old wine in new bottle. *Dermatol Online J*. 2014;**20**(9). doi: 10.5070/D3209023918
 8. Vaghef-Mehrabany E, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, Homayouni-Rad A, Issazadeh K, Alipour B. Effects of probiotic supplementation on lipid profile of women with rheumatoid arthritis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Health Promot Perspect*. 2017;**7**(2):95-101. doi: 10.15171/hpp.2017.17 pmid: 28326290
 9. Homayouni-rad A. Evaluating the Role of Postbiotics as a New Generation of Probiotics in Health and Diseases. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2020;**19**(4):381-399. doi: 10.29252/jarums.19.4.381
 10. Mousavi Z. Fermentation of pomegranate juice by probiotic lactic acid bacteria. *World J Microbiol Biotechnol*. 2011;**27**(1):123-128. doi: 10.1007/s11274-010-0436-1
 11. Kaur IPK, Chopra A, Saini, Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Europe J Pharmaceutical Sci*. 2002;**15**(1):1-9. doi: 10.1016/S0928-0987(01)00209-3
 12. Ziaee M. Cardioprotective Effects of Essential Oil of *Lavandula angustifolia* on Isoproterenol-induced Acute Myocardial Infarction in Rat. *Iran J Pharmaceutical Res, IJPR*. 2015;**14**(1):279-289.
 13. Rameshrad M, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron and its derivatives, crocin, crocetin and safranal: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2018;**28**(2):147-165. doi: 10.1080/13543776.2017.1355909 pmid: 28705037
 14. Yousefi K. *Marrubium vulgare* L. methanolic extract inhibits inflammatory response and prevents cardiomyocyte fibrosis in isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. *BioImpacts: BI*. 2014;**4**(1):21-27.
 15. Rajabian A, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Therapeutic potential of *Panax ginseng* and its constituents, ginsenosides and gintonin, in neurological and neurodegenerative disorders: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2019;**29**(1):55-72. doi: 10.1080/13543776.2019.1556258 pmid: 30513224
 16. Rameshrad M. The effects of *Ocimum basilicum* ethanol extract on carrageenan induced paw inflammation in rats. *Pharmaceutical Sci*. 2015;**20**(4):149-156.
 17. Rameshrad M. Effect of methanolic extract of *Marrubium crassidens* Boiss on Ischemia/Reperfusion induced arrhythmias and infarct size in isolated rat heart. *Pharmaceutical Sci*. 2014;**20**(3):80-89.
 18. Garjani A. Cardioprotective effects of methanolic extract of *Scrophularia frugida* on ischemia-reperfusion-induced injuries in isolated rat heart. *Iran J Pharmaceutical Res*. 2017;**16**:35-45.
 19. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018;**33**(4):570-580. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015 pmid: 29634945
 20. Kwak JY, Lamouse-Smith ESN. Can probiotics enhance vaccine-specific immunity in children and adults? *Benef Microbes*. 2017;**8**(5):657-670. doi: 10.3920/BM2016.0147 pmid: 28856905
 21. Goodier MR, Rodriguez-Galan A, Lusa C, Nielsen CM, Darboe A, Moldoveanu AL, et al. Influenza Vaccination Generates Cytokine-Induced Memory-like NK Cells: Impact of Human Cytomegalovirus Infection. *J Immunol*. 2016;**197**(1):313-325. doi: 10.4049/jimmunol.1502049 pmid: 27233958
 22. Soh SE, Ong DQ, Gerez I, Zhang X, Chollate P, Shek LP, et al. Effect of probiotic supplementation in the first 6 months of life on specific antibody responses to infant Hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2010;**28**(14):2577-2579. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.01.020 pmid: 20105426
 23. Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, Blaedel T, et al. Dietary modulation of the gut microbiota--a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2015;**114**(3):406-417. doi: 10.1017/S0007114515001786 pmid: 26134388
 24. Boge T, Remigy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine*. 2009;**27**(41):5677-5684. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.094 pmid: 19615959
 25. Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bugel S, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Clin Nutr*. 2015;**101**(6):1188-1196. doi: 10.3945/ajcn.114.103531 pmid: 25926507
 26. Fang H, Elina T, Heikki A, Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000;**29**(1):47-52. doi: 10.1111/j.1574-695X.2000.tb01504.x pmid: 10967260
 27. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeier J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr*. 2005;**44**(7):406-413. doi: 10.1007/s00394-004-0541-8 pmid: 15578195
 28. Olivares M, Diaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition*. 2007;**23**(3):254-260. doi: 10.1016/j.nut.2007.01.004 pmid: 17352961
 29. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*. 2011;**6**(10):e25792. doi: 10.1371/journal.pone.0025792 pmid: 22043294
 30. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011;**5**(1):82-91. doi: 10.1038/ismej.2010.92 pmid: 20613793
 31. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2014;**177**(1):30-37. doi: 10.1111/cei.12321 pmid: 24628412
 32. de Goffau MC, Fuentes S, van den Bogert B, Honkanen H, de Vos WM, Welling GW, et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia*. 2014;**57**(8):1569-1577. doi: 10.1007/s00125-014-3274-0 pmid: 24930037
 33. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruotula T, Harkonen T, et al. Fecal microbiota composition differs between children with beta-cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013;**62**(4):1238-1244. doi: 10.2337/db12-0526 pmid: 23274889
 34. Belel O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. Is It Useful to Administer Probiotics Together With Proton Pump Inhibitors in Children With Gastroesophageal Reflux? *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;**24**(1):51-57. doi: 10.5056/jnm17059 pmid: 29291607
 35. Gomi A, Yamaji K, Watanabe O, Yoshioka M, Miyazaki K, Iwama Y, et al. *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 fermented milk exerts beneficial effects on gastrointestinal discomfort and symptoms in healthy adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Dairy Sci*. 2018;**101**(6):4830-4841. doi: 10.3168/jds.2017-13803 pmid: 29573807
 36. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, et al. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion*. 2017;**95**(1):49-54. doi: 10.1159/000452361 pmid: 28052291
 37. Igarashi M, Nagano J, Tsuda A, Suzuki T, Koike J, Uchida T, et al. Correlation between the Serum Pepsinogen I Level and the Symptom Degree in Proton Pump Inhibitor-Users Administered with a Probiotic. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;**7**(7):754-764. doi: 10.3390/ph7070754 pmid: 24967535
 38. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years.

- Int J Obes (Lond)*. 2010;**34**(10):1531-1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50 pmid: 20231842
39. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010;**64**(6):636-643. doi: 10.1038/ejcn.2010.19 pmid: 20216555
 40. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun SI, Park HO, Moon Y, et al. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on Overweight and Obese Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Korean J Fam Med*. 2013;**34**(2):80-89. doi: 10.4082/kjfm.2013.34.2.80 pmid: 23560206
 41. Chung HJ, Yu JG, Lee IA, Liu MJ, Shen YF, Sharma SP, et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by Lactobacilli for the treatment of obesity. *FEBS Open Bio*. 2016;**6**(1):64-76. doi: 10.1002/2211-5463.12024 pmid: 27047743
 42. Hariri M. The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *ARYA Atheroscl*. 2015;**11**(1):74-80.
 43. Sharafeddinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepetova J, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients--a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr J*. 2013;**12**:138. doi: 10.1186/1475-2891-12-138 pmid: 24120179
 44. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*. 2019;**11**(2). doi: 10.3390/nu11020258 pmid: 30678355
 45. Chang BJ, Park SU, Jang YS, Ko SH, Joo NM, Kim SI, et al. Effect of functional yogurt NY-YP901 in improving the trait of metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2011;**65**(11):1250-1255. doi: 10.1038/ejcn.2011.115 pmid: 21697819
 46. Gomes AC, de Sousa RG, Botelho PB, Gomes TL, Prada PO, Mota JF. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;**25**(1):30-38. doi: 10.1002/oby.21671 pmid: 28008750
 47. Szulinska M, Loniewski I, van Hemert S, Sobieska M, Bogdanski P. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018;**10**(6). doi: 10.3390/nu10060773 pmid: 29914095
 48. Safavi M, Farajian S, Kelishadi R, Mirlohi M, Hashemipour M. The effects of synbiotic supplementation on some cardiometabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;**64**(6):687-693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224 pmid: 23477506
 49. Ipar N, Aydogdu SD, Yildirim GK, Inal M, Gies I, Vandenplas Y, et al. Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef Microbes*. 2015;**6**(6):775-782. doi: 10.3920/BM2015.0011 pmid: 26259892
 50. Dardmeh F, Alipour H, Gazerani P, van der Horst G, Brandsborg E, Nielsen HI. Lactobacillus rhamnosus PB01 (DSM 14870) supplementation affects markers of sperm kinematic parameters in a diet-induced obesity mice model. *PLoS One*. 2017;**12**(10):e0185964. doi: 10.1371/journal.pone.0185964 pmid: 29016685
 51. Maretti C, Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology*. 2017;**5**(3):439-444. doi: 10.1111/andr.12336 pmid: 28245352
 52. Valcarce DG, Genoves S, Riesco MF, Martorell P, Herraes MP, Ramon D, et al. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors. *Benef Microbes*. 2017;**8**(2):193-206. doi: 10.3920/BM2016.0122 pmid: 28343402
 53. Valcarce DG, Riesco MF, Martinez-Vazquez JM, Robles V. Diet Supplemented with Antioxidant and Anti-Inflammatory Probiotics Improves Sperm Quality after Only One Spermatogenic Cycle in Zebrafish Model. *Nutrients*. 2019;**11**(4). doi: 10.3390/nu11040843 pmid: 31013929
 54. Chen XL, Gong LZ, Xu JX. Antioxidative activity and protective effect of probiotics against high-fat diet-induced sperm damage in rats. *Animal*. 2013;**7**(2):287-292. doi: 10.1017/S1751731112001528 pmid: 23031185
 55. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, Dekker J, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by Lactobacillus plantarum in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;**298**(6):G851-859. doi: 10.1152/ajpgi.00327.2009 pmid: 20224007
 56. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol*. 2012;**180**(2):626-635. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.10.025 pmid: 22155109
 57. Valladares R, Sankar D, Li N, Williams E, Lai KK, Abdelgelil AS, et al. Lactobacillus johnsonii N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PLoS One*. 2010;**5**(5):e10507. doi: 10.1371/journal.pone.0010507 pmid: 20463897
 58. Van Itallie CM, Anderson JM. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;**36**:157-165. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.08.011 pmid: 25171873
 59. Vetrano S, Rescigno M, Cera MR, Correale C, Rumio C, Doni A, et al. Unique role of junctional adhesion molecule-a in maintaining mucosal homeostasis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;**135**(1):173-184. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.002 pmid: 18514073
 60. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;**56**(1):61-72. doi: 10.1136/gut.2006.094375 pmid: 16822808
 61. Vogelsang H, Schwarzenhofer M, Oberhuber G. Changes in gastrointestinal permeability in celiac disease. *Dig Dis*. 1998;**16**(6):333-336. doi: 10.1159/000016886 pmid: 10207217
 62. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley EM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam*. 2012;**2012**:151085. doi: 10.1155/2012/151085 pmid: 22577594
 63. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, Folini L, Fermo I, Bazzigaluppi E, et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;**49**(12):2824-2827. doi: 10.1007/s00125-006-0465-3 pmid: 17028899
 64. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003;**290**(13):1713-1720. doi: 10.1001/jama.290.13.1713 pmid: 14519705
 65. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003;**290**(13):1721-1728. doi: 10.1001/jama.290.13.1721 pmid: 14519706
 66. Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Akerblom HK. Cellular immune response to cow's milk beta-lactoglobulin in patients with newly diagnosed IDDM. *Diabetes*. 1996;**45**(2):178-182. doi: 10.2337/diab.45.2.178 pmid: 8549862
 67. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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**(8):506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66 pmid: 24912386
 68. Salgado MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;**103**(23-24):9229-9238. doi: 10.1007/s00253-019-10156-y pmid: 31664483

69. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;**170**(1):20-28. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2757 pmid: 26552054
70. Ljungberg M, Korpela R, Ilonen J, Ludvigsson J, Vaarala O. Probiotics for the prevention of beta cell autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes--the PRODIA study. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;**1079**:360-364. doi: 10.1196/annals.1375.055 pmid: 17130579
71. Rozanova GN, Voevodin DA, Stenina MA, Kushnareva MV. Pathogenetic role of dysbacteriosis in the development of complications of type 1 diabetes mellitus in children. *Bull Exp Biol Med*. 2002;**133**(2):164-166. doi: 10.1023/a:1015503006854 pmid: 12428285
72. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrugger S, Maerkedahl RB, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*. 2019;**68**(1):83-93. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314786 pmid: 29097438
73. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, Faraji I, Hassanalilou T, Mesgari Abbasi M, et al. The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iran Biomed J*. 2019;**23**(1):68-77. pmid: 29803203
74. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;**13**:14. doi: 10.1186/s12986-016-0067-0 pmid: 26900391
75. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg 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**(4):579-589. doi: 10.1111/dom.12861 pmid: 28009106
76. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, Mirmiran P, Javadi M, Yousefinejad A. 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**(1):175-182. doi: 10.1016/j.dsx.2018.08.008 pmid: 30641692
77. Sato J, Kanazawa A, Azuma K, Ikeda F, Goto H, Komiya K, et al. Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Sci Rep*. 2017;**7**(1):12115. doi: 10.1038/s41598-017-12535-9 pmid: 28935921
78. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012;**28**(5):539-543. doi: 10.1016/j.nut.2011.08.013 pmid: 22129852
79. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;**25**(1):75-102. doi: 10.1016/S0889-8553(05)70366-6
80. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;**101**(8):1900-1920; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x pmid: 16928254
81. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;**54**(5):710-717. doi: 10.1136/gut.2004.051821 pmid: 15831922
82. Kahrilas PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. 2019.
83. Roark R, Sydor M, Chatila AT, Umar S, Guerra R, Bilal M, et al. Management of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon*. 2020;**66**(1):100849. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.002 pmid: 30798984
84. Stadlbauer V, Leber B, Lemesch S, Trajanoski S, Bashir M, Horvath A, et al. Lactobacillus casei Shirota Supplementation Does Not Restore Gut Microbiota Composition and Gut Barrier in Metabolic Syndrome: A Randomized Pilot Study. *PLoS One*. 2015;**10**(10):e0141399. doi: 10.1371/journal.pone.0141399 pmid: 26509793
85. Yang B, Lu P, Li MX, Cai XL, Xiong WY, Hou HJ, et al. A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea. *Medicine (Baltimore)*. 2019;**98**(37):e16618. doi: 10.1097/MD.00000000000016618 pmid: 31517810
86. Hudson SL, Arnoczy G, Gibson H, Thurber C, Lee J, Kessell A. Probiotic use as prophylaxis for Clostridium difficile-associated diarrhea in a community hospital. *Am J Infect Control*. 2019;**47**(8):1028-1029. doi: 10.1016/j.ajic.2018.12.018 pmid: 30665779
87. Velasco M, Requena T, Delgado-Iribarren A, Pelaez C, Guijarro C. Probiotic Yogurt for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2019;**53**(10):717-723. doi: 10.1097/MCG.0000000000001131 pmid: 30439760
88. Hamad EM, Sato M, Uzu K, Yoshida T, Higashi S, Kawakami H, et al. Milk fermented by Lactobacillus gasseri SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br J Nutr*. 2009;**101**(5):716-724. doi: 10.1017/S0007114508043808 pmid: 18684338
89. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;**56**(7):1761-1772. doi: 10.2337/db06-1491 pmid: 17456850
90. Queipo-Ortuno MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One*. 2013;**8**(5):e65465. doi: 10.1371/journal.pone.0065465 pmid: 23724144
91. Jones ML, Martoni CJ, Di Pietro E, Simon RR, Prakash S. Evaluation of clinical safety and tolerance of a Lactobacillus reuteri NCIMB 30242 supplement capsule: a randomized control trial. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012;**63**(2):313-320. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.04.003 pmid: 22561556
92. Ljiljak D, M. T., Severinski NS, Kuna KB, Radojčić A. Advances in embrtyo transfer. InTech. 2012:65-73.
93. Anawalt BDST. Page, Approach to the male with infertility, in UpToDate, P.J. Snyder and A.M. Matsumoto, Editors. 2019.
94. Leser TD, Molbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol*. 2009;**11**(9):2194-2206. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01941.x pmid: 19737302
95. Kanmani P, Satish Kumar R, Yuvaraj N, Paari KA, Pattukumar V, Arul V. Probiotics and its functionally valuable products-a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;**53**(6):641-658. doi: 10.1080/10408398.2011.553752 pmid: 23627505
96. Tremellen K, McPhee N, Pearce K. Metabolic endotoxaemia related inflammation is associated with hypogonadism in overweight men. *Basic Clin Androl*. 2017;**27**:5. doi: 10.1186/s12610-017-0049-8 pmid: 28286655
97. Tremellen K. Gut Endotoxin Leading to a Decline IN Gonadal function (GELDING) - a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men. *Basic Clin Androl*. 2016;**26**:7. doi: 10.1186/s12610-016-0034-7 pmid: 27340554
98. Poutahidis T, Springer A, Levkovich T, Qi P, Varian BJ, Lakritz JR, et al. Probiotic microbes sustain youthful serum testosterone levels and testicular size in aging mice. *PLoS One*. 2014;**9**(1):e84877. doi: 10.1371/journal.pone.0084877 pmid: 24392159
99. Foresta C, Ferlin A, Lenzi A, Montorsi P, Italian Study Group on Cardiometabolic A. The great opportunity of the andrological patient: cardiovascular and metabolic risk assessment and prevention. *Andrology*. 2017;**5**(3):408-413. doi: 10.1111/andr.12342 pmid: 28267892