

تاثیر مصرف ماست پروبیوتیک بر آنزیم‌ها و بافت کبد در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی: کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌دار

دکتر مریم رف رفا^۱، صفورا نبوی^۲، دکتر محمد حسین صومی^۳، دکتر عزیز همایونی‌راد^۴، دکتر محمد اصغری جعفر آبادی^۵

نویسنده‌ی مسوول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده‌ی تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه safoora.nabavi@gmail.com

دریافت: ۹۳/۶/۸ پذیرش: ۹۳/۱۲/۲

چکیده

زمینه و هدف: شواهدی مبنی بر اثرات مفید پروبیوتیک‌ها در بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) وجود دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر مصرف ماست پروبیوتیک در مقایسه با ماست معمولی بر آنزیم‌ها و بافت کبد در افراد مبتلا به NAFLD بود. **روش بررسی:** این مطالعه روی ۷۲ بیمار مبتلا به NAFLD انجام شد. افراد به روش تخصیص تصادفی به یکی از دو گروه مداخله یا کنترل تخصیص داده شدند ($n=36$ در هر گروه) و به مدت ۸ هفته روزانه به ترتیب ۳۰۰ گرم ماست پروبیوتیک و ۳۰۰ گرم ماست معمولی مصرف کردند. دریافت‌های غذایی، شاخص‌های تن سنجی، اولتراسونوگرافی کبدی و سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. آنالیز آماری با نرم افزار SPSS و آزمون‌های کای دو، تی مستقل، تحلیل کواریانس و تی زوجی انجام شد. **یافته‌ها:** دو گروه از نظر ویژگی‌های پایه در شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشتند. مصرف ماست پروبیوتیک در مقایسه با ماست معمولی موجب کاهش ۱۲/۰۶ درصد در سطح آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) گردید و سطح سرمی آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) را به میزان ۱۲/۸۷ درصد کاهش داد (به ترتیب $P<0.02$ و $P<0.005$). در دو گروه تفاوت معنی‌داری در نسبت AST/ALT پس از مداخله دیده نشد ($P>0.05$). در پایان مطالعه، یافته‌های اولتراسونوگرافی کبد در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بهبودی معنی‌داری نشان داد ($P<0.02$). **نتیجه‌گیری:** مصرف ماست پروبیوتیک غلظت ALT و AST سرم را در بیماران مبتلا به NAFLD کاهش داده و موجب بهبود اکوژنیسته بافت کبد گردید و احتمال می‌رود در بهبود بیماری کبد چرب سودمند باشد. **واژگان کلیدی:** کبد چرب غیرالکلی، ماست، پروبیوتیک، آنزیم کبدی، اولتراسونوگرافی

مقدمه

کبدی بیمارانی مشخص می‌گردد که سابقه‌ی زیاده‌روی در مصرف الکل را ندارند یا الکل مصرف نمی‌کنند. NAFLD طیف گسترده‌ای از موارد بالینی آسیب‌شناختی از

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) نوعی وضعیت بالینی است که با تجمع چربی در سلول‌های

- ۱- دکترای علوم تغذیه، دانشیار گروه تغذیه در جامعه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۲- کارشناسی ارشد علوم بهداشتی تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۳- متخصص داخلی، استاد گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۴- دکترای علوم و صنایع غذایی، دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۵- دکترای آمار زیستی، استادیار مرکز ملی مدیریت سلامت و گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

استثانوز کبدی ساده تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH فیروز و سیروز را شامل می‌شود که در نهایت می‌تواند به سرطان سلول‌های کبدی منجر شود (۱). شیوع این بیماری به شدتی در حال افزایش است که به یک مشکل سلامت عمومی تبدیل شده است (۲) شیوع NAFLD در جامعه بر اساس مطالعات انجام شده در محدوده‌ی ۱۶ تا ۲۳ درصد گزارش شده است (۳). بر اساس مطالعه‌ی ادیبی و همکاران در سال ۱۳۸۲، شیوع کبد چرب در کشور با روش اولتراسونوگرافی ۳۲/۸ درصد برآورد گردید (۴). بیماران NAFLD در مقایسه با جمعیت سالم، مرگ و میر بالاتری داشته و خطر بیماری‌های قلبی عروقی در آن‌ها دو برابر بیشتر است (۵). به‌دلیل افزایش شیوع NAFLD و توان تبدیل آن به NASH و نهایتاً به سیروز و مرگ و میر مرتبط با کبد، طی دو دهه‌ی اخیر تحقیقات بسیاری بر روی این بیماری مهم کبدی انجام شده است (۶). علی‌رغم شیوع NAFLD، درمان موثری برای این بیماری به اثبات نرسیده است (۷). درمان‌های موجود شامل تغییر در رژیم غذایی، افزایش فعالیت بدنی، دارودرمانی و جراحی می‌باشد (۸). در سال‌های اخیر، پروبیوتیک‌ها جایگزین‌های امیدبخشی برای درمان بیماری‌های گوارشی و بیماری‌های مختلف دیگر از جمله NAFLD شده‌اند (۹). پروبیوتیک‌ها میکروارگانسیم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف توسط افراد، از طریق بهبود ویژگی‌های میکروفلور روده اثرات مفیدی در میزبان بر جای می‌گذارند (۱۰). برخی از خواص مفید پروبیوتیک‌ها عبارتند از: کمک به درمان بیماری‌های گوارشی نظیر یبوست و اسهال و بیماری‌های التهابی روده، زخم معده، عدم تحمل لاکتوز، کاهش کلسترول خون، تحریک سیستم ایمنی و پیشگیری از بیماری‌های خود ایمنی و داشتن خواص ضدسرطانی (۱۱-۱۴). تعداد مطالعات مداخله‌ای انسانی در زمینه‌ی بررسی اثرات پروبیوتیک‌ها بر شاخص‌های کبدی، محدود است. در یک مطالعه‌ی کارآزمایی

بالینی دو سوکور تصادفی کنترل‌دار که اخیراً انجام شده است، اثر مصرف روزانه ی یک عدد کپسول پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس بولگاریکوس و استرپتوکوکوس ترموفیلوس به مدت ۳ ماه در بیماران مبتلا به NAFLD مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از آن بود که پروبیوتیک‌ها توانستند سطوح آمینوترانسفرازهای کبدی را بهبود بخشند (۱۴). از طرفی شواخی و همکاران در سال ۲۰۱۳ گزارش کردند که مصرف روزانه دو عدد قرص حاوی مخلوط پروبیوتیکی پتروکسین به مدت ۶ ماه موجب کاهش فعالیت سرمی ALT و AST و درجه کبد چرب بر اساس اولتراسونوگرافی بیماران مبتلا به NASH در مقایسه با گروه کنترل گردید (۱۵). مواد غذایی می‌توانند به‌عنوان حامل برای رساندن پروبیوتیک‌ها به بدن به کار رفته و به بافری کردن پروبیوتیک‌ها در طول مجاری گوارشی کمک کنند. تعدادی از مواد غذایی از جمله ماست، حاوی ترکیبات عملکردی هستند (مثل پری بیوتیک‌ها و اسیدهای چرب با چند باند غیراشباع) که با پروبیوتیک‌ها واکنش داده و کارایی و عملکرد آن‌ها را تغییر می‌دهند (۱۶ و ۱۷). ماست به‌عنوان یکی از مواد غذایی حامل پروبیوتیک‌ها، در مقادیر وسیع به عنوان غذای سالم به‌مصرف می‌رسد. این ماده غذایی در دوره ی زمانی طولانی قابل مصرف می‌باشد و توسط عموم مردم پذیرش بالایی دارد (۱۸). علی‌رغم شواهد زیاد در مورد اثرات مفید پروبیوتیک‌ها، اثرات آن‌ها بر شاخص‌های کبدی به خوبی مشخص نشده‌اند و از طرفی براساس دانش کنونی ما تا به حال مطالعه ی بالینی در مورد تاثیر مصرف ماست پروبیوتیک بر آنزیم‌ها و بافت کبد بیماران مبتلا به NAFLD انجام نگرفته است. از سوی دیگر، مطرح بودن تنظیم آنزیم‌های کبدی و بهبود وضعیت بافت کبدی به‌عنوان یکی از روش‌های کنونی کنترل NAFLD، ضرورت و اهمیت انجام پژوهش‌هایی در این زمینه را تبیین می‌سازد. لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین اثر مصرف ماست پروبیوتیک در مقایسه با ماست معمولی بر

همچنین لزوم عدم تغییر رژیم غذایی معمول و میزان فعالیت بدنی در طول مطالعه ارایه گردید. از افراد خواسته شد یک هفته قبل از شروع مطالعه، هیچ نوع ماست یا دوغی را مصرف نکرده و به جای آن از شیر استفاده کنند و در طول مطالعه از مصرف مکمل‌های غذایی و هرگونه ماست و دوغ دیگری اجتناب کنند. حجم نمونه بر اساس متغیر قند خون ناشتای مطالعه‌ی اجتهاد و همکاران (۱۹) و با استفاده از فرمول $n = \frac{(Z_{1-\alpha} / 2 + Z_{1-\beta})^2 (SD_1^2 + SD_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$ با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد تعیین گردید. به این ترتیب حجم نمونه برابر ۳۱ (۳۰/۴۹) نفر در هر گروه برآورد گردید که به دلیل احتمال ریزش نمونه‌ها طی مطالعه، حجم نمونه به ۳۶ نفر در هر گروه افزایش یافت. این مطالعه مورد تایید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفت. در ابتدای مطالعه طی مصاحبه‌ای با شرکت کنندگان، پرسشنامه‌ی ویژگی‌های عمومی شامل سن، جنس، فعالیت بدنی و ابتلا به سایر بیماری‌ها برای تمام شرکت کنندگان تکمیل شد. وزن با استفاده از ترازوی عقربه‌ای (Seca، آلمان) با دقت ۱۰۰ گرم با حداقل لباس و بدون کفش و قد توسط متر نواری نصب شده روی دیوار با دقت یک میلی‌متر و بدون کفش اندازه‌گیری گردید. نمایه توده بدنی (BMI) با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. افراد بر اساس سن، جنس و BMI به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تخصیص داده شدند. افراد گروه کنترل روزانه ۳۰۰ گرم (سه بسته ۱۰۰ گرمی) ماست معمولی ۲/۵ درصد چربی (حاوی باکتری‌های آغازگر معمولی ماست یعنی استریپتوکوکوس ترموفیلوس و لاکتوباسیلوس بولگاریکوس) و افراد گروه مداخله همین مقدار ماست پروبیوتیک ۲/۵ درصد چربی (حاوی باکتری‌های آغازگر معمولی ماست به علاوه لاکتوباسیلوس/اسیدوفیلوس La-5 و بیفیدوباکتریوم لاکتیس Bb-12) را به مدت ۸ هفته مصرف کردند. ماست‌ها توسط کارخانه صنایع شیر پگاه تبریز

آنزیم‌ها و بافت کبد بیماران مبتلا به NAFLD انجام شد تا در صورت حصول نتایج مثبت بتوان به ارایه رویکردهای مناسب جهت پیشگیری و کنترل این بیماری کمک نمود.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تصادفی دوسوکور کنترل‌دار می‌باشد که با شماره‌ی کارآزمایی بالینی ID: IRCT201205293664N7IRCT به ثبت رسیده است. در مطالعه‌ی حاضر، از ۷۲ بیمار مبتلا به NAFLD (۳۵ مرد و ۳۷ زن) مراجعه کننده به کلینیک شیخ الرئیس تبریز طبق معرفی پزشک متخصص گوارش که حایز شرایط ورود به مطالعه بودند، دعوت به عمل آمد. افرادی که بیماری آن‌ها به تازگی تشخیص داده شده بود و سابقه‌ی مصرف داروهای مرتبط با بیماری NAFLD را نداشتند (تشخیص بر اساس سونوگرافی کبد انجام گرفت)، BMI آن‌ها بین ۲۵ تا ۴۰ کیلوگرم در متر مربع بود و در محدوده سنی ۲۰ تا ۶۰ سال قرار داشتند، انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به بیماری‌های گوارشی، دیابت و آرتريت روماتوئید، بیماری کلسیاتیک کبدی، بیماری پیشرفته کبدی، نارسایی قلبی، تیروئید، بیماری‌های کلیوی و هرگونه عامل ابتلا به بیماری‌های مزمن کبدی غیر از NAFLD مانند: تست مثبت ویروس هپاتیت B، هپاتیت C و هپاتیت اتوایمیون، سابقه‌ی ابتلا به سرطان و درمان دارویی، مصرف آنتی‌بیوتیک طی دو هفته قبل از مطالعه و در طول مطالعه، پیروی از رژیم کاهش وزن، مصرف مکمل ویتامین، آنتی‌اکسیدان، فیبر و امگا ۳ طی سه هفته قبل از شروع مطالعه و در طول مطالعه، وجود حاملگی یا شیردهی یا یائسگی، مصرف داروهای ضد بارداری، انجام پیوند کبد و مصرف الکل در ابتدای مطالعه. هدف و روش اجرای مطالعه به تفصیل برای بیماران شرح داده شد و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. آموزش‌های لازم در خصوص نحوه‌ی مصرف و نگهداری ماست‌ها و

به صورت هفتگی تولید و بین شرکت کنندگان توزیع می شدند. مراحل تولید ماست پروبیوتیک با ماست معمولی شباهت هایی دارد اما باکتری های مورد استفاده از نوع پروبیوتیک هستند. در تولید ماست پروبیوتیک تلقیح میکروارگانیسم ها به شیر پایه (برخلاف ماست معمولی) با استفاده از کشت انبوه صورت نمی گیرد، بلکه روش تلقیح به شیوه DVS (Direct Vat Set) است. کشت پروبیوتیک می تواند به طور همزمان با کشت معمولی اضافه شود یا بعد از تخمیر به فرآورده ی سرد شده با دمای ۱۴ درجه ی سانتی گراد (قبل از بسته بندی) اضافه شود. شمارش باکتری های پروبیوتیک در هر گرم ماست در روز اول و هفتم پس از تولید طی ۸ هفته مداخله انجام شد و میانگین ۲ عدد ثبت گردید. به طور متوسط ماست های پروبیوتیک در حدود $3/48 \times 10^7$ cfu (Colony-Forming Unit) باکتری زنده در هر گرم داشتند. ماست های پروبیوتیک و معمولی از لحاظ خواص ارگانولپتیک و ظاهری هیچ تفاوتی با یکدیگر نداشتند. بر روی بسته های ماست نوع ماست ها ذکر نشده بود و ماست ها با کد سه رقمی کوچکی که بر روی درب آن ها حک شده بود از هم قابل تفکیک بودند. بیماران و مسوولین تحقیق تا پایان مطالعه از رمز این کدها آگاهی نداشتند. برای اطمینان از مصرف ماست ها، هر هفته با بیماران تماس تلفنی گرفته می شد و در مورد مصرف ماست ها و ابتلا به بیماری های عفونی و گوارشی از آن ها سوالاتی پرسیده می شد. میزان دریافت غذایی با استفاده از سه روز پرسشنامه ی یادآمد خوراک ۲۴ ساعته (دو روز غیر تعطیل و یک روز تعطیل) در ابتدا و انتهای مطالعه ثبت شد و جهت تعیین میزان دریافت انرژی و درشت مغذی ها، توسط نرم افزار Nutritionist IV مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سونوگرافی کبدی، در ابتدا و انتهای مطالعه برای تمامی بیماران، توسط یک نفر سونوگرافست و با یک دستگاه جهت بررسی اکوژنیستیه ی کبدی انجام شد. ۵ سی سی نمونه خون وریدی در ابتدا و در

انتهای مطالعه پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد. نمونه ها پس از ۱۵ دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق و بعد از لخته شدن، با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند. سرم های جدا شده تا زمان انجام آزمایش فریزر -۷۰ درجه ی سانتی گراد نگهداری شدند. غلظت آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) Alanine Aminotransferase و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) Aspartate Aminotransferase سرم بر پایه روش International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) (فدراسیون بین المللی شیمی بالینی و طب آزمایشگاهی) به روش آنزیمی با استفاده از کیت های Bio Systems (اسپانیا) و به کمک دستگاه اتوآنالایزر (Hitachi 911 Indonesia) اندازه گیری شد. در انتهای مطالعه آزمایش های بیوشیمیایی و اندازه گیری تن سنجی تکرار شدند. آنالیز داده ها توسط نرم افزار SPSS 11.5 انجام شد. داده ها به صورت (میانگین $\pm$ انحراف معیار) و فراوانی (درصد) به ترتیب برای داده های کمی و کیفی گزارش شدند. نرمالیتی داده ها توسط آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی شد. در مورد متغیرهای ALT و AST که توزیع غیرنرمال داشتند، تبدیل لگاریتمی انجام شد. برای مقایسه ی مقادیر پایه ی متغیرها در دو گروه قبل از مداخله از آزمون کای دو و تی - مستقل استفاده شد. مقایسه ی درجه ی بیماری در حالت پایه بین دو گروه، با استفاده از آزمون من - ویتنی انجام شد. به منظور مقایسه میانگین آنزیم های کبدی بین دو گروه مداخله و کنترل بعد از انجام مداخله با تعدیل روی اندازه های پایه متغیرها و مخدوشگرهای تغییرات وزن و دریافت انرژی، از تحلیل کواریانس استفاده شد. وضعیت شدت بیماری بین دو گروه در پایان مطالعه مداخله با تعدیل روی اندازه گیری های پایه متغیرها و مخدوشگرها با رگرسیون ordinal قیاس گردید. بررسی تغییرات متغیر قبل و بعد از مداخله در هر گروه توسط آزمون تی - زوجی صورت

یافته‌ها

همه شرکت کنندگان مطالعه را به اتمام رساندند. هیچ‌گونه عوارض جانبی در اثر مصرف ماست‌ها گزارش نگردید. در جدول ۱ ویژگی‌های بیماران مبتلا به NAFLD در دو گروه نمایش داده شده است. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، دو گروه از نظر توزیع میانگین سن، جنس، فعالیت بدنی و شاخص‌های تن سنجی در شروع مطالعه تفاوتی با یکدیگر نداشتند.

گرفت. جهت مقایسه درون گروهی درجه کبد چرب بین قبل و بعد مداخله از آزمون علامت استفاده گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد (۲۰). برای ارزیابی درصد تغییرات متغیرها از رابطه‌ی زیر استفاده گردید:

$$100 \times \frac{\text{اندازه ابتدا مداخله} - \text{اندازه انتها مداخله}}{\text{اندازه ابتدا مداخله}}$$

جدول ۱: ویژگی‌های بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) مورد مطالعه به تفکیک

دو گروه مصرف کننده‌ی ماست پروبیوتیک و ماست معمولی

متغیرها	ماست پروبیوتیک (n=۳۶)	ماست معمولی (n=۳۶)	P
جنس (n [%])			
مرد	۱۷ (۴۷/۲٪)	۱۸ (۵۰٪)	۰/۸۱۴
زن	۱۹ (۵۲/۸٪)	۱۸ (۵۰٪)	
سن (سال)			
میانگین (انحراف معیار)	۴۲/۷۵ ± ۸/۷۲	۴۴/۰۵ ± ۸/۱۴	۰/۵۱۴
محدوده	۲۳-۶۳	۲۷-۵۸	
سطح تحصیلات			
زیر دیپلم	۳۸/۹٪	۳۰/۶٪	۰/۰۹
دیپلم	۲۷/۸٪	۲۵٪	
کاردانی	۵/۶٪	۱۶/۷٪	
کارشناسی	۲۵٪	۲۲/۲٪	
کارشناسی ارشد و بالاتر	۲/۸٪	۵/۶٪	
فعالیت بدنی			
بسیار سبک	۱۶/۷٪ (۶)	۱۹/۴٪ (۷)	۰/۹۸۵
سبک	۵۸/۳٪ (۲۱)	۵۲/۸٪ (۱۹)	
متوسط	۲۵٪ (۹)	۲۷/۸٪ (۱۰)	
وزن (Kg)			
میانگین (انحراف معیار)	۸۴/۳۲ ± ۱۳/۲	۸۶/۲۳ ± ۱۲/۲۳	۰/۵۲۵
محدوده	۶۵-۱۲۴	۶۶-۱۲۲/۵	
نمایه توده بدنی (Kg/m²)			
میانگین (انحراف معیار)	۳۰/۱ ± ۳/۶۱	۳۱/۴ ± ۳/۶	۰/۱۳۱
محدوده	۲۵/۰۱-۳۷/۳۷	۲۵/۶۵-۳۹/۸۵	

مقادیر مربوط به جنس، سطح تحصیلات و فعالیت بدنی به صورت تعداد (درصد) و سایر مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

تغییرات BMI به عنوان مخدوشگر احتمالی وارد تحلیل کواریانس شد. جدول ۲ میانگین دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها را در افراد مورد مطالعه نشان می‌دهد.

میانگین وزن و BMI در پایان هفته ی هشتم بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری داشت و در طول مطالعه در گروه مداخله کاهش معنی‌داری نشان داد، اما در گروه کنترل این کاهش معنی‌دار نبود. بنابراین

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار انرژی و درشت مغذی‌های دریافتی روزانه بیماران NAFLD در دو گروه مصرف کننده ماست پروبیوتیک و ماست معمولی

انرژی و ترکیبات رژیم غذایی	ماست پروبیوتیک (n=۳۶)	ماست معمولی (n=۳۶)
انرژی (Kcal)		
شروع مطالعه	۱۹۱۴/۳۲ ± ۹۶/۴۹	۱۹۲۲/۸۵ ± ۱۲۲/۹۹
پایان هفته هشتم	۲۰۷۲/۴۶ ± ۱۱۴/۸۵	۲۰۷۲/۴۶ ± ۱۱۴/۸۵
کربوهیدرات (g)		
شروع مطالعه	۲۸۸/۰۱ ± ۱۵/۹۲	۲۸۲/۰۹ ± ۱۹/۵۹
پایان هفته هشتم	۲۷۴/۱ ± ۱۵/۴۸	۳۰۴/۹۶ ± ۱۹/۳۹
پروتئین (g)		
شروع مطالعه	۷۱/۵۵ ± ۴/۲۵	۷۳/۷۲ ± ۶/۰۸
پایان هفته هشتم	۸۴/۶۲ ± ۶/۳۲*	۸۴/۱۱ ± ۶/۰۰*
چربی (g)		
شروع مطالعه	۵۸/۴۱ ± ۳/۷۸	۵۷/۸۹ ± ۴/۱۳
پایان هفته هشتم	۵۷/۶۴ ± ۳/۴۷	۵۸/۲۴ ± ۳/۶۱

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. *تفاوت آماری معنی‌دار بین ابتدا و انتهای مطالعه در داخل هر گروه ($P < ۰/۰۵$)

دریافت ماست پروبیوتیک موجب کاهش ۴/۶۷ درصد در سطح سرمی ALT و ۵/۴۲ درصد در سطح سرمی AST در مقایسه با گروه دریافت کننده ماست معمولی شد (به ترتیب $P < ۰/۰۲$ و $P < ۰/۰۰۵$). اما تفاوت معنی‌داری در نسبت AST/ALT بین دو گروه در پایان مطالعه مشاهده نشد ($P < ۰/۰۵$). شدت بیماری (درجه ی کبد چرب) در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل کاهش بیشتری نشان داد ($P < ۰/۰۲$). غلظت ALT و AST سرم در گروه دریافت کننده ماست پروبیوتیک در پایان هفته هشتم نسبت به ابتدای مطالعه به طور معنی‌داری کاهش نشان داد (به ترتیب $P < ۰/۰۰۵$ و $P < ۰/۰۰۱$). در گروه دریافت کننده ماست معمولی تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت ALT و AST در پایان مطالعه نسبت به ابتدای آن مشاهده نگردید. نسبت

میانگین دریافت انرژی و سایر درشت مغذی‌ها در شروع مطالعه و در پایان هفته ی هشتم بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. با مقایسه ی رژیم غذایی بیماران در داخل هر گروه در طول مطالعه افزایش معنی‌داری در میانگین دریافت پروتئین در دو گروه مشاهده گردید ($P < ۰/۰۵$). جدول ۳ اطلاعات مربوط به شاخص‌های کبدی بیماران را در دو گروه نشان می‌دهد. در ابتدای مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری از نظر میانگین ALT، AST و شدت بیماری (درجه کبد چرب) در دو گروه وجود نداشت. نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که با تعدیل تغییرات BMI، دریافت انرژی (به عنوان مخدوشگرهای احتمالی) و اندازه ی پایه متغیرها، میانگین ALT و AST مابین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشت (در هر دو مورد $P < ۰/۰۲$).

AST/ALT در طول مطالعه در هر دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد. در هر دو گروه دریافت کننده ماست پروبیوتیک و ماست معمولی، درجه ی کبد چرب در طول مطالعه کاهش معنی داری داشت (در هر دو مورد $P < 0.005$).

جدول ۳. اطلاعات مربوط به شاخص های کبدی در بیماران NAFLD^۱ در دو گروه مصرف کننده ماست پروبیوتیک و ماست معمولی

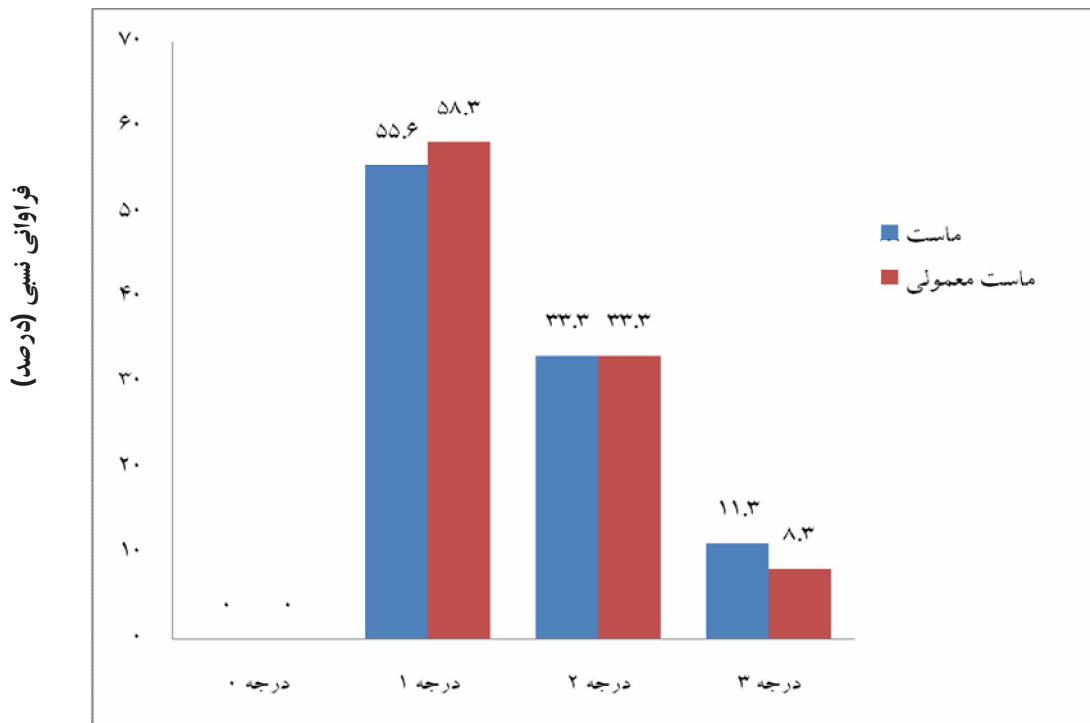
انرژی و ترکیبات رژیم غذایی	ماست پروبیوتیک (n=۳۶)	ماست معمولی (n=۳۶)
آلانین آمینو ترانسفراز (IU/L)	شروع مطالعه	۳۱/۵ (۲۱-۴۹/۵۹)
	پایان هفته هشتم	۲۵/۵ (۲۰-۴۰/۲۵) ^{†*}
	درصد تغییرات	-۱۳/۰۶ (۲۷/۶)
آسپاراتات آمینو ترانسفراز (IU/L)	شروع مطالعه	۳۲/۵ (۲۴/۲۵-۴۶/۵)
	پایان هفته هشتم	۲۷/۵ (۲۱/۲۵-۳۶/۷۵) ^{†*}
	درصد تغییرات	-۱۳/۸۷ (۲۱/۸۸)
نسبت AST/ALT	شروع مطالعه	۱/۰۱±۰/۲۷
	پایان هفته هشتم	۱/۰۷±۰/۳۱
	درصد تغییرات	۷/۹۷ (۲۷/۶۹)
درجه کبد چرب ^{†*}		
درجه صفر	شروع مطالعه	۰ (۰٪)
	پایان هفته هشتم	۱۱ (۳۰/۶)٪
درجه ۱	شروع مطالعه	۲۰ (۵۵/۶)٪
	پایان هفته هشتم	۱۹ (۵۲/۸)٪
درجه ۲	شروع مطالعه	۱۲ (۳۳/۳)٪
	پایان هفته هشتم	۵ (۱۳/۹)٪
درجه ۳	شروع مطالعه	۴ (۱۱/۱)٪
	پایان هفته هشتم	۱ (۲/۸)٪

مقادیر ALT و AST به صورت میانه (صدک ۲۵ - صدک ۷۵)، درجه ی کبد چرب به شکل فراوانی (درصد)

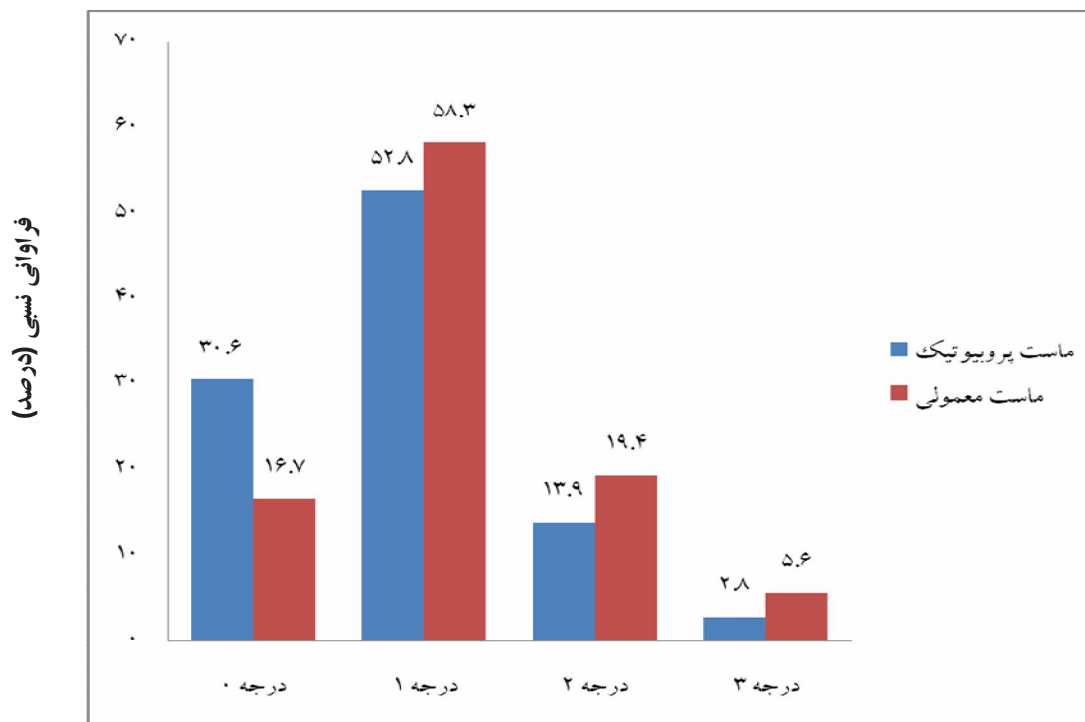
مقادیر نسبت AST/ALT و درصد تغییرات به صورت میانگین (انحراف معیار) گزارش شده اند.

^{*} تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه در انتهای مطالعه ($P < 0.02$)

[†] تفاوت آماری معنی دار بین ابتدا و انتهای مطالعه در داخل هر گروه ($P < 0.005$)



نمودار ۱؛ فراوانی درجه کبد چرب در بیماران مبتلا به NAFLD قبل از مداخله



نمودار ۲؛ فراوانی درجه کبد چرب در بیماران مبتلا به NAFLD بعد از مداخله

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که مصرف ماست پروبیوتیک به طور معنی داری باعث کاهش آنزیم های کبدی و بهبود بافت کبدی در مقایسه با گروه دریافت کننده ی ماست معمولی می شود اما بر نسبت AST/ALT اثر معنی داری نشان نداد. تاکنون مطالعاتی در زمینه ی بررسی اثر پروبیوتیک ها بر آنزیم ها و بافت کبدی اجرا شده است ولی بر اساس اطلاعات کسب شده، این اولین مطالعه ای است که به بررسی تاثیر ماست پروبیوتیک در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می پردازد. در این مطالعه مصرف ماست پروبیوتیک بعد از ۸ هفته تغییرات معنی داری در وزن و BMI بیماران ایجاد کرد. در حالی که در گروه کنترل تغییرات معنی داری مشاهده نشد. دریافت انرژی، کربوهیدرات و چربی در طول مطالعه در دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد. افزایش میزان پروتئین دریافتی در طول مطالعه در هر دو گروه اتفاق افتاد که احتمالا به دلیل دریافت ماست ها بوده است. دریافت این ماده ی مغذی در هر دو گروه تقریبا به طور یکسان افزایش یافته بود. طبق نتایج دریافت ۳۰۰ گرم ماست پروبیوتیک در روز به مدت ۸ هفته باعث کاهش سطح سرمی ALT و AST در مقایسه با ماست معمولی در بیماران مبتلا به NAFLD شد. نتایج مطالعه ی حاضر همسو با نتایج برخی از مطالعات می باشد. مطالعه آلر و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داد که مصرف قرص های پروبیوتیکی حاوی لاکتوباسیلوس بولگاریکوس و استرپتوکوکوس ترموفیلوس به مدت ۳ ماه در بیماران مبتلا به NAFLD باعث کاهش معنی دار در فعالیت آنزیم های ALT و AST می شود (۱۴). در مطالعه ای که توسط مالاگوارنا و همکاران با هدف بررسی تاثیر مصرف بیفیدایو باکتریوم لانگوم به همراه فروکتو اولیگوساکارید و اصلاح شیوه ی زندگی در درمان NASH صورت گرفت، مشاهده گردید که گروه مداخله در مقایسه با گروه شاهد بعد از ۲۴ کاهش معنی داری

در سطح AST سرم نشان دادند اما این تغییرات در مورد ALT معنی دار نبود (۲۱). لوگویرکیو و همکاران، طی یک مطالعه ی پایلوت به این نتیجه رسیدند که مصرف لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدوس، رامنوسوس، پلانتروم، سالیواروس، بولگاریکوس، لاکتیس، کازئی و breve همراه با پری بیوتیک فروکتو اولیگوساکارید و ویتامین های B2، B12، B6، D3، C و اسید فولیک موجب کاهش غلظت سرمی ALT در بیماران مبتلا به NASH می شود (۲۲). در مطالعه شواخی و همکاران در سال ۲۰۱۳ که با هدف بررسی اثرات مکمل پروبیوتیک پروتکسین (حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس بولگاریکوس، بیفیدایو باکتریوم breve، بیفیدایو باکتریوم لانگوم، استرپتوکوکوس ترموفیلوس و فروکتو اولیگوساکارید) همراه با متفورمین روی سطوح آمینو ترانسفرازهای کبدی بیماران مبتلا به NASH انجام شد، مشاهده گردید که در گروه مداخله (دریافت کننده ی قرص پروبیوتیک + متفورمین) فعالیت ALT و AST سرم طی ۶ ماه کاهش یافت در صورتی که در گروه کنترل (دریافت کننده ی متفورمین + دارونما) تنها در فعالیت AST سرمی کاهش معنی دار دیده شد (۱۶). در مطالعه ی دیگری توسط اسلام پرست و همکاران در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، مکمل یاری بیماران با کپسول های پروبیوتیک به مدت ۲۸ هفته، سطح آنزیم های کبدی را به طور معنی داری کاهش داد (۲۳) نتایج مطالعه ی واجیرو و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی کودکان با آسیب کبدی مرتبط با چاقی نشان داد که ۸ هفته مداخله با پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG موجب کاهش معنی دار در سطح ALT سرم در مقایسه با گروه دارونما گردید (۲۴). نتایج چندین مطالعه بر روی مدل های حیوانی NAFLD نشان داد که گونه های مختلف پروبیوتیک ها موجب کاهش مقادیر سرمی ALT گردید

(۲۷-۲۵). در مطالعه‌ی حیوانی دیگری که بر روی موش‌های مبتلا به NAFLD انجام شد، AST سرم در اثر مصرف پروبیوتیک VSL#3 به مدت ۴ هفته کاهش یافت (۲۸). از طرفی در مطالعه‌ی پایک و همکاران در سال ۲۰۰۵، کاهش معنی‌داری در غلظت ALT و AST سرم پس از خورانش پروبیوتیک به موش‌های هیپرلیپیدمیک مشاهده گردید (۲۹). یافته‌های مطالعه‌ی ما اثرات مفید پروبیوتیک‌ها را در بیماری NAFLD تایید می‌کند. مکانیسم دقیق این اثرات هنوز مشخص نیست. پیشنهاد شده است اثرات مثبت مشاهده شده در اثر مصرف پروبیوتیک‌ها مرتبط با افزایش یکپارچگی دیواره‌ی روده، کاهش التهاب کبدی و کاهش اثر باکتری‌های پاتوژن دخیل در ایجاد NAFLD با خروج یا مهار آن‌ها و تولید اسیدهای چرب زنجیر کوتاه به‌عنوان عوامل ضد میکروبی می‌باشد که این عوامل مانع از آسیب سلول‌های کبدی و آزاد شدن محتوای آنزیمی آن‌ها به خون می‌گردند (۳۰). با این حال، در تعدادی از مطالعات، دریافت پروبیوتیک‌ها اثری بر روی بعضی از آنزیم‌های کبدی نداشت (۲۶-۲۴). این یافته‌های متفاوت احتمالاً ناشی از تفاوت در گونه و دوز باکتری‌های پروبیوتیک مصرفی، طول مداخله، حجم نمونه، طراحی مداخله و ویژگی‌های بالینی افراد مورد مطالعه می‌باشد. اطلاعات محدودی در مطالعات انسانی در این زمینه در دسترس است که مقایسه‌ی نتایج را با مطالعات قبلی مشکل می‌سازد (۳۱). در مطالعه‌ی حاضر نسبت AST/ALT در شروع مطالعه محاسبه شد. این نسبت در هر دو گروه بالاتر از ۱ بود. در پایان مطالعه در هر دو گروه دریافت کننده‌ی ماست پروبیوتیک و ماست معمولی تفاوت معنی‌داری در این نسبت مشاهده نگردید. نتایج مطالعه‌ی ما همسو با نتایج مطالعه‌ی لیو و همکاران بود. در این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌دار در سال ۲۰۱۰، ۸۱ بیمار مزمن کبدی (هپاتیت مزمن و سیروز کبدی) به مدت ۲ هفته روزانه ۳۰۰ گرم ماست پروبیوتیک حاوی *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* و

بیفیدوباکتریوم بیفیدوس دریافت کردند. در گروهی که ماست پروبیوتیک مصرف می‌کردند، نسبت AST/ALT تغییری نیافت اما این نسبت در گروه کنترل کاهش نشان داد (۳۲). از طرفی در مطالعه‌ی حاضر شدت بیماری (تعیین شده بر اساس درجه کبد چرب) در گروه دریافت کننده‌ی ماست پروبیوتیک در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی ماست معمولی کاهش معنی‌داری بیشتری نشان داد. مطالعات انجام شده در زمینه‌ی اثرات پروبیوتیک روی درجه‌ی کبد چرب بسیار محدود است. نتایج مشابه در مطالعه‌ی یشواخی و همکاران در سال ۲۰۱۳ دیده شد که در آن با مصرف ۶ ماه ترکیب پروبیوتیک پتروکسین/متفورمین درجه‌ی کبد چرب با اولتراسونوگرافی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد (۱۶). جذب کلسترول می‌تواند از طریق اتصال آن به دیواره‌ی سلولی پروبیوتیک‌ها و ترکیب با غشای سلولی آن‌ها کاهش یابد (۳۳). از طرفی اسیدهای چرب زنجیر کوتاه که از تخمیر روده‌ای توسط پروبیوتیک‌ها حاصل می‌شوند، نیز می‌توانند در کاهش کلسترول خون نقش ایفا کنند. بوتیرات مانع از سنتز کبدی کلسترول می‌شود و پروپیونات سرعت سنتز کلسترول در کبد را کاهش می‌دهد (۳۴). دکثوگاسیون اسیدهای صفراوی و توقف چرخه روده‌ای -کبدی مکانیسم دیگری است که از طریق آن پروبیوتیک‌ها، کلسترول سرم را کاهش می‌دهند. حلالیت و میزان جذب اسیدهای صفراوی دکثوگه کاهش می‌یابد و از طریق مدفوع دفع می‌شوند. در نتیجه بدن برای ساخت اسیدهای صفراوی جدید از کلسترول استفاده کرده و بنابراین غلظت کلسترول خون پایین می‌آید (۳۵). به این ترتیب به‌نظر می‌رسد پروبیوتیک‌ها با مکانیسم‌های ذکر شده کلسترول خون را پایین آورده و در نتیجه چربی‌های کبدی را کاهش می‌دهند. در پایان قابل ذکر است که عدم حضور گروه کنترلی که هیچ‌گونه ماستی مصرف نکنند، از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر به‌شمار می‌رود.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف روزانه ۳۰۰ گرم ماست پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس /اسیدوفیلوس *La-5* و بیفیدوباکتریوم /لاکتیس *Bb-12* به مدت ۸ هفته غلظت ALT و AST سرم را در بیماران مبتلا به NAFLD کاهش داده و موجب بهبود اکوژنیسته‌ی بافت کبد گردید و احتمالاً می‌تواند وضعیت، شدت و عوارض بیماری را در این بیماران بهبود بخشد. انجام تحقیقات وسیع‌تر با مدت زمان طولانی‌تر و دوز بالاتر باکتری پروبیوتیک برای تعیین اثرات آن‌ها در این بیماران توصیه می‌گردد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه صفورا نبوی دانشجوی کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه و طرح تحقیقاتی به شماره ۵/۷۱/۳۹۷ مورخه ۹۱/۴/۱۴ می‌باشد به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بابت حمایت مالی و از کارخانه صنایع شیر پگاه تبریز جهت تولید ماست‌ها سپاسگزاری می‌شود. همچنین از کلیه بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- 1- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med*. 2010; 103: 71-83.
- 2- Kelishadi R, Poursafa P. Obesity and air pollution: global risk factors for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon*. 2011; 11: 794-802.
- 3- Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 788-93.
- 4- Adibi A, Hekmatnia A, Shayganfar S. Ultrasound screening of nonalcoholic fatty liver in isfahan medical university personnel. *Iranian Journal of Radiology*. 2008; 5: 1-1.
- 5- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 1724-45.
- 6- Lam B, Younossi ZM. Review: treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2010; 3: 121-37.
- 7- Eslami L, Merat S, Nasser-Moghaddam S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review. *Middle East J of Dig Diseases (MEJDD)*. 2009; 1: 89-99.
- 8- Halegoua-De Marzio D, Fenkel J. Concepts and treatment approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *Advances in Hepatology*. 2014; 2014: 7.
- 9- Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World Journal Gastroenterology (WJG)*. 2011; 17: 2890-2896.
- 10- Homayouni, A. Therapeutical effects of functional probiotic, prebiotic and symbiotic foods. *Tabriz Unive Med Sci Iran*. 2008.

- 11- Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: S96-100.
- 12- Lye HS, Kuan CY, Ewe JA, Fung WY, Liong MT. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *Int J Molecular Sci*. 2009; 10: 3755-75.
- 13- Soltan Dallal MM, Yazdi MH, Hassan ZM, et al. The evaluation of probiotic effect of *L.Acidophilus* on the immune responses in BALB/C mice against transplanted tumor derived from breast tissue. *J Zanjan Unive Med Sci*. 2010; 18: 37-48
- 14- Aller R, De Luis DA, Izaola O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15: 1090-5.
- 15- Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2013; 4: 531-537.
- 16- Ranadheera R, Baines SK, Adams MC. Importance of food in probiotic efficacy. *Food Research International*. 2010; 43: 1-7.
- 17- De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2008; 111: 1-66.
- 18- Liu JE, Zhang Y, Zhang J, Dong PL, Chen M, Duan ZP. Probiotic yogurt effects on intestinal flora of patients with chronic liver disease. *Nurs Res*. 2010; 59: 426-32.
- 19- 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: 539-43.
- 20- Zar JH. Biostatistical analysis. 5th ed. New York: Pearson Press; 1998.
- 21- Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 545-53.
- 22- Loguercio C, De Simone T, Federico A, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage & quest. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2144-6.
- 23- Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. The effects of dietary synbiotic supplementation on the liver enzymes, inflammatory markers and hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A double-blind randomized clinical trial. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2013; 8: 1-8.
- 24- Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52: 740-3.
- 25- Bhathena J, Martoni C, Kulamarva A, et al. Oral probiotic microcapsule formulation ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in bio

- F1B golden Syrian hamsters. *PLoS One*. 2013; 8: e58394.
- 26- Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003; 37: 343-50.
- 27- Karahan N, Isler M, Koyu A, et al. Effects of probiotics on methionine choline deficient diet-induced steatohepatitis in rats. *Turk J Gastroenterol*. 2012; 23: 110-21.
- 28- Esposito E, Iacono A, Bianco G, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr*. 2009; 139: 905-11.
- 29- Paik HD, Park JS, Park E. Effects of *Bacillus polyfermenticus* SCD on lipid and antioxidant metabolisms in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28: 1270-4.
- 30- Kelishadi R, Farajian S, Mirlohi M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. *Hepat Mon*. 2013; 13: e7233.
- 31- Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: A review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci*. 2010; 11: 2499-2522.
- 32- Liu JE, Zhang Y, Zhang J, Dong PL, Chen M, Duan ZP. Probiotic yogurt effects on intestinal flora of patients with chronic liver disease. *Nurs Res*. 2010; 59: 426-32.
- 33- Kimoto H, Ohmomo S, Okamoto T. Cholesterol removal from media by lactococci. *J Dairy Sci*. 2002; 85: 3182-88.
- 34- Zhuang G, Liu XM, Zhang QX, et al. Mechanisms of the cholesterol-lowering effects of probiotics. *Clin Lipidology*. 2012; 7: 501-7.
- 35- Jones ML, Chen H, Ouyang W, Metz T, Prakash S. Microencapsulated genetically engineered *Lactobacillus plantarum* 80 (pCBH1) for bile acid deconjugation and its implication in lowering cholesterol. *J Biomed Biotechnol*. 2004; 1: 61-9.

Effect of Probiotic Yogurt on Enzymes and Ecogenisity of Liver in Individuals with non Alcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial

Rafrat M¹, Nabavi S¹, Somi MH², Homayouni-Rad A¹, Asghari-Jafarabadi M³

¹Dept. of Nutrition, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Dept. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³National Center of Health Management ,dept. of Statistics and Epidemiology, Faculty of Health, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Nabavi S, Dept. of Nutrition, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

E-mail: Safoora,nabavi@gmail.com

Received: 30 Aug 2014 **Accepted:** 21 Feb 2015

Background and Objective: There are evidences for the beneficial effects of probiotic products on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The aim of the current study was to investigate the effects of probiotic yogurt consumption compared to conventional yogurt on enzymes and ecogenisity of liver in patients with NAFLD.

Materials and Methods: This study was conducted on 72 patients with NAFLD. Subjects were randomly allocated to either the intervention or control group (n=36, in each group) and consumed 300 g of probiotic yogurt or 300 g of conventional yogurt everyday for 8 weeks, respectively. Dietary intakes, anthropometric parameters, liver ultrasonography, serum levels of liver enzymes were measured at the beginning and the end of the study. Statistical analysis was performed using SPSS software and chi-square test, independent sample t-tests, analysis of covariance and paired t-tests.

Results: There were not any significant differences in baseline characteristics at the beginning of the study. Probiotic yogurt consumption caused 13.6% decrease in Alanine Amino Transferase (ALT) compared with the control group and reduced Aspartate Amino Transferase (AST) by 13.87% (P <0.02 and P <0.005, respectively). No significant changes were seen in AST to ALT ratio between the groups after the trial (P-value >0.05). Results of liver ultrasonography showed significant improvement in intervention group versus control group (P-value <0.02).

Conclusion: Probiotic yogurt consumption lowered serum ALT and AST concentrations in our subjects and improved liver ecogenisity. Nevertheless, it might have a role in the improvment of NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Probiotic, Yogurt, Liver enzymes, Ultrasonography