

اثرات دریافت مکمل پروبیوتیک بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی: یک کار آزمایی بالینی تصادفی

شیرین تجدد^۱، شیما جزایری^{۱،۲}، ناهید آریایان^۳، مهدی تهرانی دوست^۳، فاطمه حسینی^۴، کیانوش خسروی دارانی^۵، محمد عفت پناه^۶، نریمان مرادی^۷، سودابه فلاح^۸، زهرا خواجه پور^۹، وجیهه الهی نژاد^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، افسردگی با بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباط دارد. همچنین، پروبیوتیک‌ها ممکن است در برابر بیماری‌های قلبی - عروقی اثر محافظتی نشان دهند. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی نقش پروبیوتیک‌ها در این ارتباط بود.

روش‌ها: در این مطالعه، ۵۰ بیمار مبتلا به اختلال افسردگی اساسی (Major depressive disorder یا MDD) که کاندید دریافت فلوکستین بودند، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مداخله، فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم) همراه با مکمل پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس هلووتیکوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم را به میزان $10^9 \times 3$ واحد تشکیل کلونی و گروه شاهد فلوکستین و دارونما را طی ۸ هفته دریافت نمودند. جهت اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی، از بیماران ۱۰ میلی‌لیتر خون ناشتا گرفته شد.

یافته‌ها: پس از ۸ هفته، کاهش معنی‌داری در سطوح پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا (hs-CRP یا High-sensitivity C-reactive protein) سرم افراد در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک نسبت به گروه دارونما مشاهده شد ($0/989 \pm 2/599$ در مقابل $1/361 \pm 2/704$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، $P = 0/017$). اگرچه در پایان مداخله، افزایش معنی‌دار سطوح کاتالاز ($3/443 \pm 30/060$ در مقابل $6/908 \pm 26/230$ واحد، $P = 0/037$) و کاهش معنی‌دار سطوح مالون دی‌آلدهید (MDA یا Malondialdehyde) ($3/574 \pm 15/120$ در مقابل $3/169 \pm 17/390$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، $P = 0/029$) در گروه پروبیوتیک قابل توجه بود، اما پس از ۸ هفته، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. تغییرات سطوح سایر متغیرها معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: مصرف پروبیوتیک‌ها اگرچه از طریق کاهش التهاب عمومی بدن می‌تواند بر بهبود وضعیت قلبی - عروقی مؤثر باشد، اما به صورت اختصاصی با کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی مرتبط نیست.

واژگان کلیدی: اختلال افسردگی اساسی؛ پروبیوتیک‌ها؛ عوامل خطر قلبی - عروقی

ارجاع: تجدد شیرین، جزایری شیما، آریایان ناهید، تهرانی دوست مهدی، حسینی فاطمه، خسروی دارانی کیانوش، عفت پناه محمد، مرادی نریمان، فلاح سودابه، خواجه پور زهرا، الهی نژاد وجیهه. **اثرات دریافت مکمل پروبیوتیک بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی: یک کار آزمایی بالینی تصادفی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۱۸): ۱۹۷-۱۸۹.

۱- گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات روان‌شناسی کودک و نوجوان بر اساس مطالعات شناختی و رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۵- استاد، انیستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶- دانشیار، دانشکده‌ی پزشکی، بیمارستان ضیاییان، دانشکده‌ی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۷- دکتری تخصصی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۸- استاد، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: شیما جزایری؛ دانشیار، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

Email: Jazayeri.sh@iums.ac.ir

مقدمه

افسردگی اختلال روانی رایجی است که با احساساتی همچون خستگی، از دست دادن اشتها و عدم توانایی تمرکز در انجام فعالیت‌های معمول شناخته می‌شود (۱). بر اساس مطالعات انجام شده، میزان شیوع افسردگی و علائم آن در سال‌های اخیر، ۲۷ درصد می‌باشد. همچنین، بروز آن در کشورهای در حال توسعه بیشتر از کشورهای توسعه یافته است (۲). اختلال افسردگی اساسی (Major depressive disorder یا MDD)، از جمله نگرانی‌های بهداشت عمومی محسوب می‌شود. ۱۰ تا ۲۰ درصد از افراد مبتلا به این اختلال، اقدام به خودکشی می‌کنند (۳). همچنین، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که زنان بیشتر از مردان افسردگی را تجربه می‌نمایند (۴).

بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غیر واگیر در کل جهان محسوب می‌شوند که از اهمیت بالایی برخوردار هستند (۵). پیش‌بینی شده است که با تداوم روند فعلی، تعداد مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی از ۱۷/۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۲ به ۲۲/۲ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش خواهد یافت (۶). در ایران نیز شیوع بیماری‌های غیر واگیر در حال افزایش است. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ و به دنبال افزایش سالخوردگی، میزان این بیماری‌ها افزایش خواهد یافت (۷). افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به اختلالات روانی از جمله MDD، ممکن است مربوط به بیماری‌های قلبی-عروقی باشد. ضمن این که افسردگی عامل خطر مستقلاً برای بیماری‌های قلبی-عروقی به شمار می‌رود (۸). از مکانیسم‌های مؤثر بر آن می‌توان به افزایش التهاب به ویژه افزایش پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا (High-sensitivity C-reactive protein یا hs-CRP) و فیبریوزن هم‌زمان با افسردگی اشاره کرد (۹-۱۰). علاوه بر عوامل خطر متابولیک، استعمال دخانیات، اختلالات روانی همچون افسردگی و رژیم غذایی ناسالم از جمله عوامل مهم مستعدکننده بیماری‌های غیر واگیر از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد (۱۱).

مطابق با تعریف سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization یا WHO)، پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌هایی با اثرات سلامت‌بخش در بدن میزبان هستند (۱۲) که از راه‌های مختلفی همچون شلاته کردن یون‌های فلزی مانند آهن و مس، داشتن سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوکاتینون و فولات و تحریک فعالیت آنتی‌اکسیدانی، بر فعالیت‌های متابولیکی و تنظیمی بدن مؤثر می‌باشند (۱۳-۱۴). تأثیر پروبیوتیک‌ها بر فیبریوزن و هموستتین در بیماران مبتلا به MDD مورد بررسی قرار نگرفته است، اما مطابق با مطالعات انجام شده، پروبیوتیک‌ها با تأثیر بر تولید فولات، بر کاهش هموستتین تأثیر می‌گذارند. با این حال، تأثیر پروبیوتیک‌ها بر سایر عوامل اکسیداتیو و التهابی در این بیماران بررسی نشده است (۱۰). اگرچه شواهدی در زمینه تأثیر پروبیوتیک‌ها بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی مانند هموستتین و سایر

عوامل التهابی وجود دارد، اما با توجه به دانش ما، پژوهش مشابهی در مورد تأثیر پروبیوتیک بر نشانگرهای زیستی جدید مانند هموستتین و فیبریوزن در افراد مبتلا به MDD صورت نگرفته است. بنابراین، هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی اثر دریافت پروبیوتیک‌ها بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به MDD بود.

روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی کنترل شده‌ی دو سوکور، با استفاده از روش تصادفی بلوک‌های متغیر و با بهره‌گیری از چهار بلوک، بیماران انتخاب شدند و در دو گروه قرار گرفتند. انتخاب بلوک با استفاده از جدول اعداد تصادفی و بدون آگاهی محققان و بیماران انجام شد. در نهایت، ۵۰ فرد مبتلا به MDD که کاندید دریافت فلوکستین بودند، از بین مراجعه‌کنندگان به بیمارستان ضیائیان تهران انتخاب شدند. قبل از شروع مداخله، رضایت‌نامه‌ی کتبی از همه‌ی بیماران اخذ گردید. از بین این بیماران، افرادی که معیارهای نسخه‌ی پنجم راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 یا DSM-B+V) را داشتند و نمره‌ی آن‌ها در پرسش‌نامه‌ی Hamilton بیش از ۱۵ (متوسط و شدید) بود، وارد پژوهش شدند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل داشتن اختلال روانی غیر از اضطراب، افکار خودکشی، بارداری و شیردهی، مصرف مواد غذایی تجاری حاوی پروبیوتیک‌ها همچون لبنیات پروبیوتیک، مصرف مکمل‌های غذایی مانند پروبیوتیک‌ها، امگا ۳، مولتی‌ویتامین مینرال، مصرف داروهای ضد التهاب و ضد افسردگی حداقل ۲ ماه قبل از تحقیق، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها از دو هفته قبل از انجام پژوهش، داشتن سلامت جسمی و عدم سابقه‌ی بیماری قلبی-عروقی، کلیوی، گوارشی، نقص سیستم ایمنی و عدم توانایی تحمل دارو یا مکمل بود. همچنین، اندازه‌ی نمونه برای چهار متغیر بر اساس مطالعه‌ی چمری و همکاران محاسبه گردید (۱۵). با پیش‌بینی ریزش ۲۰ درصد شرکت‌کنندگان، در هر گروه حداقل ۲۲ بیمار مورد نیاز بود. بنابراین، ۵۰ بیمار مبتلا به MDD در تحقیق شرکت نمودند. شرکت‌کنندگان گروه مداخله روزانه ۱ قرص ۲۰ میلی‌گرمی فلوکستین به همراه ناهار و ۱ عدد مکمل پروبیوتیک (حاوی لاکتوباسیلوس هلویتیکوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم) به میزان ۱۰۹ × ۳ واحد تشکیل کلونی و افراد گروه دارونما روزانه ۱ قرص ۲۰ میلی‌گرمی فلوکستین و ۱ عدد دارونما (حاوی مالتودکسترین) به مدت ۸ هفته دریافت کردند. پژوهش حاضر توسط کمیته‌ی اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد اخلاق IR.IUMS.REC.1395.931368000 تأیید گردید. همچنین، با شماره‌ی IRCT201611292394N34، در پژوهشگاه مداخلات بالینی ایران ثبت شده است.

اسپکتروفتومتری به وسیله کیت ZellBio (آلمان) محاسبه شد. به منظور تعیین توزیع نرمال داده‌ها، آزمون Kolmogorov-Smirnov مورد استفاده قرار گرفت. جهت تحلیل داده‌های با توزیع نرمال، از آزمون Paired t برای مقایسه‌ی درون گروهی و از آزمون Independent t برای مقایسه بین گروهی استفاده گردید. برای داده‌هایی که فاقد توزیع نرمال بودند (آزمون‌های غیر پارامتریک)، از آزمون Mann-Whitney به منظور مقایسه‌ی بین گروهی و آزمون Wilcoxon جهت مقایسه‌ی درون گروهی استفاده شد. به منظور کنترل عوامل مخدوش کننده، از آزمون ANCOVA استفاده گردید. همچنین، جهت کاهش تورش در یافته‌های نهایی مطالعه و با استناد به قوانین تحلیل به قصد درمان (Intention-to-treat یا ITT) با وجود ریزش تعدادی از افراد در هر گروه، تمامی افرادی که به روش انتخاب تصادفی در دو گروه قرار گرفته بودند در تجزیه و تحلیل نهایی وارد شدند. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (SPSS version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

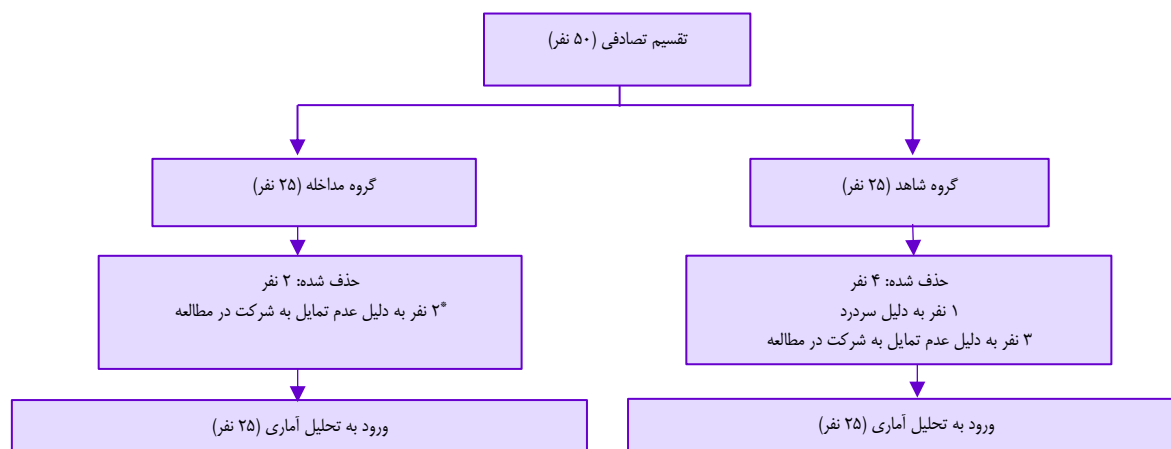
یافته‌ها

از کل بیماران مورد بررسی، تنها ۴۴ نفر تحقیق را به پایان رساندند. در گروه مداخله، ۲ بیمار به علت عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری مطالعه را ترک کردند. در گروه شاهد نیز ۴ بیمار، یکی به دلیل ابتلا به سردرد و سه نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری مطالعه را ترک کردند. جهت کاهش سوگیری، تمام افراد تخصیص داده شده به هر گروه در نتایج نهایی وارد آنالیز شدند (شکل ۱). هیچ عارضه جانبی در نتیجه‌ی مصرف پروبیوتیک گزارش نشد.

بر اساس داده‌های جدول ۱، در ابتدای پژوهش تفاوت معنی‌داری از نظر سن، جنسیت، قد، تحصیلات، سن اولین دوره‌ی افسردگی، سابقه‌ی خانوادگی افسردگی و استعمال دخانیات وجود نداشت.

با توجه به تأثیر مثبت دریافت لاکتوباسیلوس هلوتیکوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم بر نشانگان افسردگی در افراد سالم، در مطالعه‌ی حاضر از سویه‌های مذکور با دز سه میلیارد واحد کلونی‌ساز (شرکت تک‌ژن زیست، ایران) استفاده گردید. دارونمای مورد استفاده حاوی دکترین بود و توسط دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران تهیه شد. از شرکت‌کنندگان درخواست گردید که در طول انجام تحقیق، الگوی غذایی و فعالیت بدنی معمول خود را تغییر ندهند. مشارکت افراد بر اساس شمارش مکمل و قرص‌های تجویز شده انجام پذیرفت. از نرم‌افزار Nutritionist 4 جهت محاسبه‌ی مواد مغذی مصرفی شرکت‌کنندگان بر اساس سه یادداشت خوراکی جمع‌آوری شده از هر فرد استفاده شد.

وزن در حالت ناشتا و با حداقل لباس و بدون کفش، با استفاده از ترازوی دیجیتال Seca (مدل ۷۶۹، شرکت Seca، آلمان) با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قد با استفاده از نوار غیر کشسان با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری گردید. شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) با استفاده از فرمول Quetelet محاسبه شد. در ابتدا و انتهای مطالعه، ۱۰ میلی‌لیتر نمونه‌ی خون پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی از داوطلبان گرفته شد و بلافاصله جهت جدا کردن سرم سانتریفوژ شد. سپس به منظور تجزیه و تحلیل نهایی در دمای -80°C درجه‌ی سانتریفوژ نگه‌داری گردید. هموسیستئین و hs-CRP با استفاده از روش کیت‌های ZellBio (آلمان) و فیبرینوژن با استفاده از روش Claus و کیت‌های شرکت مه‌سپاران (ایران) اندازه‌گیری شد. فعالیت آنزیم پاراکسوناز/ آریل استراز و کاتالاز به ترتیب با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری و کیت OXitek (آمریکا) و کیت ZellBio (آلمان) اندازه‌گیری گردید. Ox-LDL Oxidized low-density lipoprotein با استفاده از روش ELISA و کیت ZellBio (آلمان) و سطوح مالون دی‌آلدهید (Malondialdehyde یا MDA) با استفاده از روش



شکل ۱. فلوچارت مطالعه

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران در ابتدای مطالعه

متغیر	فلوکستین + پروبیوتیک (۲۵ نفر)	فلوکستین + دارونما (۲۵ نفر)	مقدار P
سن (سال) (میانگین \pm انحراف معیار)	۳۶/۷۸۰ \pm ۹/۲۰۴	۳۴/۷۱۰ \pm ۸/۸۱۵	۰/۴۳۶
جنسیت [تعداد (درصد)]			۰/۵۴۰
زن	۳ (۱۳/۰)	۲ (۹/۵)	
مرد	۲۰ (۸۷/۰)	۱۹ (۹۰/۵)	
سابقه‌ی خانوادگی افسردگی [تعداد (درصد)]			۰/۵۱۰
بله	۱۱ (۴۷/۸)	۱۸ (۳۸/۱)	
خیر	۱۲ (۵۲/۲)	۱۳ (۶۱/۹)	
اولین سن شروع افسردگی (سال) (میانگین \pm انحراف معیار)	۲۷/۲۲ \pm ۷/۸۳	۲۷/۵۰ \pm ۷/۸۱	۰/۸۹۰
تحصیلات [تعداد (درصد)]			۰/۴۳۰
ابتدایی	۶ (۲۷/۳)	۶ (۳۳/۳)	
راهنمایی	۳ (۱۳/۶)	۰	
دیپلم	۸ (۳۶/۴)	۹ (۵۰/۰)	
کاردانی	۰ (۰)	۱ (۵/۶)	
کارشناسی	۵ (۲۲/۷)	۲ (۱۱/۱)	
مصرف سیگار [تعداد (درصد)]			۰/۵۴۰
بله	۳ (۱۳/۰)	۲ (۹/۵)	
خیر	۲۰ (۸۷/۰)	۱۹ (۹۰/۵)	

^۰مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون Independent t. ^{۰۰}مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون Fisher's exact.

^{۰۰۰}مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون χ^2 .

واحد، $P = ۰/۰۳۷$ ، اما پس از مداخله تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین، کاهش سطح MDA در گروه پروبیوتیک قابل توجه بود ($۳/۵۷۴ \pm ۱۵/۱۲۰$ در مقابل $۳/۱۶۹ \pm ۱۷/۳۹۰$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، $P = ۰/۰۲۹$)، اما پس از ۸ هفته، هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. سطح Ox-LDL و هموسیستین که در هر دو گروه به طور معنی‌داری کاهش یافته بود، پس از تعدیل متغیرهای مخدوشگر با استفاده از آزمون ANCOVA، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P > ۰/۰۵۰$). همچنین، تغییرات سطوح فیبرینوژن و فعالیت آنزیم پاراکسوناز/آریل استراز بین دو گروه معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵۰$).

بین کمیت‌های تن‌سنجی، فعالیت بدنی و دریافت انرژی شرکت‌کنندگان دو گروه در ابتدا و انتهای مداخله تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۲).

جدول ۳ یافته‌های متغیرهای اکسیداتیو و التهابی را در ابتدا و انتهای مداخله نشان می‌دهد. پس از ۸ هفته، کاهش معنی‌داری در سطوح hs-CRP سرم افراد دریافت‌کننده پروبیوتیک نسبت به گروه دارونما مشاهده شد ($۲/۵۹۹ \pm ۰/۹۸۹$ در مقابل $۲/۷۰۴ \pm ۱/۳۶۰$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، $P = ۰/۰۱۷$). اگرچه در گروه پروبیوتیک افزایش قابل توجهی در سطح کاتالاز وجود داشت ($۳/۴۴۳ \pm ۳۰/۰۶۰$ در مقابل $۶/۹۰۸ \pm ۲۶/۲۳۰$).

جدول ۲. شاخص‌های تن‌سنجی، میزان فعالیت بدنی و انرژی بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	فلوکستین + پروبیوتیک (۲۵ نفر)	فلوکستین + دارونما (۲۵ نفر)	مقدار P
انرژی (کیلوکالری)			
هفته صفر	۱۶۸۱/۰ \pm ۶۰۷/۱	۱۶۶۴/۰ \pm ۶۵۲/۴	۰/۹۳۰
هفته هشتم	۱۸۲۷/۰ \pm ۵۹۷/۴	۱۸۲۸/۰ \pm ۵۷۲/۱	۰/۹۹۵
فعالیت بدنی (معادل متابولیک)			
هفته صفر	۱۴۹۹/۰ \pm ۳۳۶/۵	۱۸۴۵/۰ \pm ۲۳۷/۲	۰/۷۷۶
هفته هشتم	۲۸۸۵/۰ \pm ۳۴۰/۱	۱۹۲۷/۰ \pm ۱۷۶/۵	۰/۸۳۶
BMI (مترمربع بر کیلوگرم)			
هفته صفر	۲۸/۸ \pm ۵/۲	۲۸/۶ \pm ۴/۸	۰/۸۷۱
هفته هشتم	۲۸/۵ \pm ۵/۲	۲۸/۴ \pm ۴/۵	۰/۹۷۷

داده‌ها بر اساس میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است.

^۰مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون Independent t. ^{۰۰}مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون ANCOVA.

تنظیم شده برای متغیرهای پایه، ^{۰۰۰}مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون ANCOVA تعدیل شده برای متغیرهای پایه و فعالیت بدنی.

BMI: Body mass index

جدول ۳. متغیرهای اکسیداتیو و التهابی در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	فلوکستین + پروبیوتیک (۲۳ نفر)	فلوکستین + دارونما (۲۱ نفر)	مقدار P
فیبرینوژن (میلی گرم بر دسی لیتر)	۲۹۹/۸۰ ± ۶۰/۸۵	۲۹۱/۹۰ ± ۵۰/۸۱	۰/۳۸۶
هفته صفر			
هفته هشتم	۲۹۰/۳۰ ± ۶۳/۵۰	۲۸۸/۱۰ ± ۵۹/۶۷	۰/۳۱۲
مقدار P ^{###}	۰/۳۵۳	۰/۱۱۸	
هموسیستئین (نانومول بر میلی لیتر)	۲۲/۶۵ ± ۱۶/۷۸	۲۲/۲۷ ± ۱۶/۸۸	۰/۹۵۳
هفته صفر			
هفته هشتم	۲۱/۹۵ ± ۱۷/۱۶	۲۱/۴۲ ± ۱۶/۴۳	۰/۷۹۶
مقدار P ^{###}	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	
hs-CRP (میلی گرم بر دسی لیتر)	۲/۸۰۳ ± ۱/۱۳۶	۲/۷۹۰ ± ۱/۴۰۶	۰/۱۴۷
هفته صفر			
هفته هشتم	۲/۵۹۹ ± ۰/۹۸۹	۲/۷۰۴ ± ۱/۳۶۰	۰/۰۱۷
مقدار P ^{###}	۰/۰۴۷	۰/۱۴۳	
Ox-LDL (واحد بر لیتر)	۴۶۴۵ ± ۴۰۹۵	۴۵۳۷ ± ۴۰۳۲	۰/۳۱۸
هفته صفر			
هفته هشتم	۴۱۳۷ ± ۳۷۳۵	۴۲۷۹ ± ۳۶۳۰	۰/۲۱۷
مقدار P ^{###}	< ۰/۰۰۱	۰/۰۲۱	
MDA (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۷/۳۹ ± ۳/۱۷	۱۶/۹۶ ± ۳/۳۹	۰/۲۵۸
هفته صفر			
هفته هشتم	۱۵/۱۲ ± ۳/۵۷	۱۶/۲۰ ± ۳/۳۵	۰/۱۶۲
مقدار P ^{###}	۰/۰۲۹	۰/۵۳۱	
کاتالاز	۲۶/۲۳ ± ۶/۹۱	۲۷/۳۷ ± ۸/۴۱	۰/۱۴۵
هفته صفر			
هفته هشتم	۳۰/۰۶ ± ۳/۴۴	۲۸/۹۱ ± ۴/۶۲	۰/۶۳۶
مقدار P ^{####}	۰/۰۳۷	۰/۱۹۰	
فعالیت آنزیم پاراکسوناز / آریل ترانسفراز (کیلو واحد بر لیتر)	۸۵/۶۰ ± ۱۹/۵۳	۸۵/۵۷ ± ۱۸/۹۹	۰/۹۹۶
هفته صفر			
هفته هشتم	۸۶/۱۱ ± ۱۸/۴۴	۸۵/۱۰ ± ۱۷/۹۸	۰/۳۹۹
مقدار P ^{###}	۰/۱۰۰	۰/۴۰۰	

[#]مقادیر P حاصل از آنالیز بین گروهی داده‌های دوگروه مداخله و شاهد، ^{###}مقادیر P حاصل از آنالیز درون گروهی هر یک از دو گروه مداخله و شاهد با استفاده از آزمون

Paired t، ^{####}مقادیر P حاصل از آنالیز درون گروهی هر یک از دو گروه مداخله و شاهد با استفاده از آزمون Wilcoxon

^{*}مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون Independent t، ^{**}مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون ANCOVA تعدیل

شده برای متغیرهای پایه و فعالیت بدنی، ^{***}مقایسه داده‌ها بین گروه‌های مداخله و شاهد با استفاده از آزمون Man Whitney

hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; Ox-LDL: Oxidized low-density lipoprotein; MDA: Malondialdehyde

داد که دریافت فلوکستین، سبب کاهش سطوح فیبرینوژن در بیماران مبتلا به افسردگی نمی‌شود (۱۷) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی داشت.

در تحقیق حاضر، اگرچه سطح هموسیستئین در هر دو گروه کاهش یافت، اما بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. اگرچه پژوهش Barreto و همکاران حاکی از آن بود که شیر تخمیر شده با لاکتوباسیلوس پلانناروم، باعث کاهش سطوح هموسیستئین در زنان یائسه‌ی مبتلا به سندرم متابولیک می‌شود (۱۸)، اما عدم تفاوت بین دو گروه مطالعه‌ی حاضر شاید به علت تفاوت در زمان انجام مداخله و حجم کم نمونه باشد. علاوه بر این، Valentini و همکاران در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که مصرف مکمل پروبیوتیکی VSL#3، باعث بهبود سطح هموسیستئین در افراد سالم گردید (۱۹). در پژوهش حاضر با وجود این که فلوکستین سطح هموسیستئین را در هر دو گروه

بحث

پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر دریافت هم‌زمان مکمل پروبیوتیک و فلوکستین بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به MDD انجام گرفت. نتایج نشان داد که دریافت این مکمل با کاهش معنی‌دار سطوح سرمی hs-CRP همراه بود ($P = 0/017$)، اما هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دریافت‌کننده‌ی پروبیوتیک و دارونما از نظر سطوح سایر متغیرها مشاهده نشد ($P > 0/050$).

در مطالعه‌ی حاضر، سطوح فیبرینوژن بین دوگروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در تحقیق Jones و همکاران، دریافت لاکتوباسیلوس روتری پس از ۹ هفته، سطح فیبرینوژن را در بیماران به شدت هیپرکلسترولمیک کاهش داد (۱۶). شاید تفاوت در نتایج به دست آمده، با حجم کم نمونه و استفاده از سویه‌های مختلف در بررسی حاضر مرتبط است. نتایج پژوهش Halperin و Reber نشان

پروبیوتیک‌ها با کاهش معنی‌دار سطوح MDA همراه بوده است (۲۱). دلیل عدم مشاهده تفاوت بین دو گروه در مطالعه‌ی حاضر، می‌تواند اندازه‌ی کوچک نمونه و استفاده از نوع متفاوتی از پروبیوتیک‌ها در مقایسه با سایر تحقیقات باشد.

مطابق با سایر یافته‌های تحقیق حاضر، میانگین فعالیت کاتالاز سرم در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت، اما در گروه شاهد افزایش یافت. یافته‌های سایر پژوهش‌ها در این زمینه با یکدیگر متناقض است. نتایج مطالعه‌ی اجتهاد و همکاران نشان داد که با مصرف ماست پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لاکتیس به مدت ۶ هفته، فعالیت کاتالاز در گلبول قرمز بیماران مبتلا به دیابت تغییر معنی‌داری نکرد (۱۳). نتایج تحقیق Barim و همکاران که تأثیر دریافت فلوکستین بر فعالیت کاتالاز در بیماران مبتلا به MDD را بررسی نمود، نشان داد که فعالیت این آنزیم مرتبط با کوتاه بودن دوره‌ی درمان و دز فلوکستین دریافتی تغییری نکرد (۲۷). دلیل عدم تفاوت بین گروه‌ها می‌تواند کوچک بودن حجم نمونه باشد.

بر اساس اطلاعات به دست آمده و جستجوهای صورت گرفته، پژوهش مشابهی در مورد تأثیر پروبیوتیک‌ها بر فعالیت پاراکسوناز/آریل استراز در گروه هدف مورد بررسی انجام نشده است. در مطالعه‌ی حاضر، سطوح آنزیم درون گروهی و بین گروهی هیچ تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در دو تحقیق، فعالیت پاراکسوناز/آریل استراز پس از درمان با داروهای ضد افسردگی افزایش یافت که در آن از سیتالوپرام به مدت ۳ ماه یا از داروهای ضد افسردگی مختلف به مدت ۶ ماه استفاده شده بود (۲۸-۲۷). بنابراین، به نظر می‌رسد که تغییر فعالیت پاراکسوناز/آریل استراز مرتبط با نوع داروی ضد افسردگی دریافتی، مدت زمان درمان و حجم نمونه‌ی متغیر خواهد بود.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر دریافت هم‌زمان مکمل پروبیوتیک و داروی فلوکستین بر سطوح Ox-LDL، MDA، hs-CRP، فیبرینوژن، هموسیستین و فعالیت کاتالاز در بیماران مبتلا به MDD انجام گردید. نتایج نشان داد که دریافت مکمل پروبیوتیک به همراه فلوکستین به مدت ۸ هفته، می‌تواند اثرات مطلوبی بر کاهش سطوح hs-CRP و التهاب کلی بدن داشته باشد، اما تأثیر معنی‌داری بر شاخص‌های اختصاصی بیماری‌های قلبی-عروقی مانند فعالیت کاتالاز، سطوح Ox-LDL، MDA، فیبرینوژن و هموسیستین نداشت. حجم کم نمونه و بازه‌ی زمانی کوتاه مداخله، از جمله محدودیت‌های مطالعه بود که پیشنهاد می‌شود تحقیقات وسیع‌تری جهت یافتن اثرات احتمالی مصرف هم‌زمان پروبیوتیک‌ها و فلوکستین انجام گیرد.

کاهش داد، پروبیوتیک‌ها هیچ اثر اضافی ایجاد نکردند. در واقع، به دلیل تداخل بین فلوکستین و پروبیوتیک‌ها، هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات آینده این نکته در نظر گرفته شود. علاوه بر این، دلیل عدم تفاوت بین دو گروه شاید اندازه‌ی نمونه‌ی کوچک و استفاده از سویه‌های مختلف باشد.

لازم به ذکر است که در بررسی حاضر، تفاوت معنی‌داری در سطوح hs-CRP بین دو گروه وجود داشت ($P = 0/017$). نتایج تحقیق متآنالیز میلجرودی و همکاران با مرور ۴۷ مقاله‌ی مرتبط نشان داد که مصرف پروبیوتیک با کاهش معنی‌دار شاخص‌های Interleukin-6، Tumor necrosis factor-alpha ($TNF-\alpha$)، hs-CRP، IL-6، IL-12 همراه می‌باشد (۲۰). نتایج متآنالیز دیگری با بررسی ۱۳ مقاله بر روی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین مصرف پروبیوتیک و کاهش سطح hs-CRP وجود ندارد (۲۱) که با یافته‌های پژوهش میلجرودی و همکاران (۲۰) مغایرت داشت. آن‌ها در مطالعه‌ی خود، علت اختلاف موجود در نتایج چنین تحقیقاتی را تفاوت در جمعیت هدف مورد بررسی بیان کردند (۲۰). de Roos و همکاران دریافتند که مکمل‌های پروبیوتیک حاوی بیفیدوباکتر بیفیدوبیوم، بیفیدوباکتریوم لاکتیس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس برویس و لاکتوباسیلوس کازئی، پس از ۱۲ هفته، تفاوت معنی‌داری در میزان hs-CRP سرم بیماران مبتلا به میگرن ایجاد نکردند. به عقیده‌ی آنان، مدت زمان کوتاه مداخله، نوع پروبیوتیک‌ها و ماهیت بیماری، از جمله دلایل مؤثر بر این نتیجه‌گیری بوده است (۲۲) که با یافته‌های پژوهش حاضر همسو نبود.

مطالعات پیشین گزارش کرده‌اند که افزایش سطوح Ox-LDL در بیماران مبتلا به MDD با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی مرتبط است (۲۳). یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود ($P > 0/050$). نتایج پژوهش مشابهی بر روی افراد سالم که در آن از شیر بز تخمیری حاوی لاکتوباسیلوس فرمتوم استفاده شده بود، نشان داد که این ماده‌ی غذایی، سبب کاهش اکسیداسیون LDL پس از ۳ هفته می‌گردد (۲۴) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مشابهت نداشت. دلیل عدم تفاوت بین دو گروه در بررسی حاضر، شاید حجم نمونه‌ی کمتر و استفاده از سویه‌های متفاوت باشد.

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، سطوح MDA فقط در گروه مداخله کاهش یافت و در پایان پژوهش، هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/050$). نتایج یک متآنالیز نشان داد که دریافت پروبیوتیک‌ها، سطوح MDA را کاهش می‌دهند (۲۵). همچنین، نتایج متآنالیز دیگری که ۱۳ مقاله با مجموع ۸۸۵ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را بررسی نمود، نشان داد که دریافت

IRCT201611292394N34 در پژوهشگاه مداخلات بالینی ایران به ثبت رسیده است. بدین وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان مطالعه و همچنین محققان شرکت تک‌ژن زیست تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۹۳۱۳۶۸۰۰۱ و کد اخلاق IR.IUMS.REC.1395.931368000 مصوب دانشگاه علوم پزشکی ایران می‌باشد که با شماره‌ی

References

- Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 119-38.
- Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(8): e017173.
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(4): 336-46.
- Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(7): 785-95.
- Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1336-43.
- World Health Organization. *Hearts: Technical package for cardiovascular disease management in primary health care*. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
- Gandomkar A, Poustchi H, Moini M, Moghadami M, Imanieh H, Fattahi MR, et al. Pars cohort study of non-communicable diseases in Iran: protocol and preliminary results. *Int J Public Health* 2017; 62(3): 397-406.
- World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. *Conquering depression: you can get out of the blues*. New Delhi, India: WHO Regional Office for South-East Asia; 2001.
- Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2016; 8(8): 483.
- Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; 32(3): 315-20.
- Moradi-Lakeh M, Vosough-Moghaddam A. Health sector evolution plan in Iran; equity and sustainability concerns. *Int J Health Policy Manag* 2015; 4(10): 637-40.
- Ahire JJ, Mokashe NU, Patil HJ, Chaudhari BL. Antioxidative potential of folate producing probiotic *Lactobacillus helveticus* CD6. *J Food Sci Technol* 2013; 50(1): 26-34.
- 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): 539-43.
- Tsuda H, Miyamoto T. Production of exopolysaccharide by *Lactobacillus plantarum* and the prebiotic activity of the exopolysaccharide. *Food Science and Technology Research* 2010; 16(1): 87-92.
- Chamari M, Djazayeri A, Jalali M, Yeganeh H, Hosseini S, Heshmat R. The effect of daily consumption of probiotic and conventional yogurt on some oxidative stress factors in plasma of young healthy women. *ARYA Atheroscler J* 2008; 4(4): 175-9.
- Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(11): 1234-41.
- Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9(1): 47-59.
- Barreto FM, Colado Simao AN, Morimoto HK, Batisti Lozovoy MA, Dichi I, Helena da Silva ML. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition* 2014; 30(7-8): 939-42.
- Valentini L, Pinto A, Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Brigidi P, Turroni S, et al. Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota - The "RISTOMED project": Randomized controlled trial in healthy older people. *Clin Nutr* 2015; 34(4): 593-602.
- Milajerdi A, Mousavi SM, Sadeghi A, Salari-Moghaddam A, Parohan M, Larijani B, et al. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr* 2020; 59(2): 633-49.
- Shamasbi SG, Ghanbari-Homayi S, Mirghafourvand M. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2020; 59(2): 433-50.
- de Roos NM, van HS, Rovers JMP, Smits MG, Witteman BJM. The effects of a multispecies probiotic on migraine and markers of intestinal permeability-results of a randomized placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(12): 1455-62.
- Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *J Affect Disord* 2010; 125(1-3): 287-94.
- Kullisaar T, Songisepp E, Aunapu M, Kilk K, Arend A, Mikelsaar M, et al. Complete glutathione system in probiotic *Lactobacillus fermentum* ME-3. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 2010; 46(5): 527-31.
- Heshmati J, Farsi F, Shokri F, Rezaeinejad M, Almasi-Hashiani A, Vesali S, et al. A systematic

- review and meta-analysis of the probiotics and synbiotics effects on oxidative stress. *Journal of Functional Foods* 2018; 46: 66-84.
26. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep* 2009; 61(3): 436-47.
27. Barim AO, Aydin S, Colak R, Dag E, Deniz O, Sahin I. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem* 2009; 42(10-11): 1076-81.
28. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(5): 1284-90.

The Effect of Probiotics on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial Study

Shirin Tajadod¹, Shima Jazayeri², Naheed Aryaeian², Mehdi Tehrani-Doost³, Fatemeh Hosseini⁴, Kianoush Khosravi-Darani⁵, Mohammad Effatpanah⁶, Nariman Moradi⁷, Soudabeh Fallah⁸, Zahra Khajepour¹, Vajiheh Elahinejad¹

Original Article

Abstract

Background: Depression has been associated with cardiovascular disease in previous research. They also have stated that probiotics have a protective effect against cardiovascular disease. The aim of this study was to investigate the role of probiotics in this association.

Methods: In this study, fifty patients with major depressive disorder (MDD) who were candidates for fluoxetine were randomly selected and divided into two groups. One group received fluoxetine (20 mg) with a probiotic supplement which contained *Lactobacillus holoticus* and *Bifidobacterium langum* (2×10^9 CFU/g for each) and another group received fluoxetine with a placebo during 8-week period. 10 ml of fasting blood was taken from patients for biochemical measurements.

Findings: After 8 weeks of intervention, patients in the probiotic group had significant decrease in serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels compared with the placebo group (2.599 ± 0.990 vs. 2.704 ± 1.361 ng/ml, $P = 0.017$). At the end of the study, although, there was significant increase in catalase (30.06 ± 3.443 vs. 26.24 ± 6.908 U, $P = 0.037$) and decrease in malondialdehyde (MDA) (15.13 ± 3.574 vs. 17.40 ± 3.170 mg/dl, $P = 0.029$) levels in the probiotic group, but after 8 weeks, there was no significant difference between the two groups. Other variables did not change significantly.

Conclusion: Although probiotics can improve cardiovascular status by reducing general inflammation in the body, they are not specifically associated with lower risk of cardiovascular diseases.

Keyword: Depressive disorder, Major; Probiotics; Heart disease risk factors

Citation: Tajadod S, Jazayeri S, Aryaeian N, Tehrani-Doost M, Hosseini F, Khosravi-Darani K, et al. **Effects of Probiotics on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2021; 39(618): 189-97.

1- Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Child and Adolescent Psychiatry Research Center for Cognitive and Behavioral Studies, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Professor, National Nutrition and Food Technology Research Institute, School of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Associate Professor, School of Medicine, Ziaei Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7- PhD of Philosophy, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

8- Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Iran University of Medical sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Shima Jazayeri, Associate Professor, Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: Jazayeri.sh@iums.ac.ir