



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η χρήση των προβιοτικών στη διατροφή ασθενών με Σακχαρώδη
Διαβήτη Κύησης**

**The use of probiotics in the nutrition of patients with Gestational
Diabetes Mellitus**

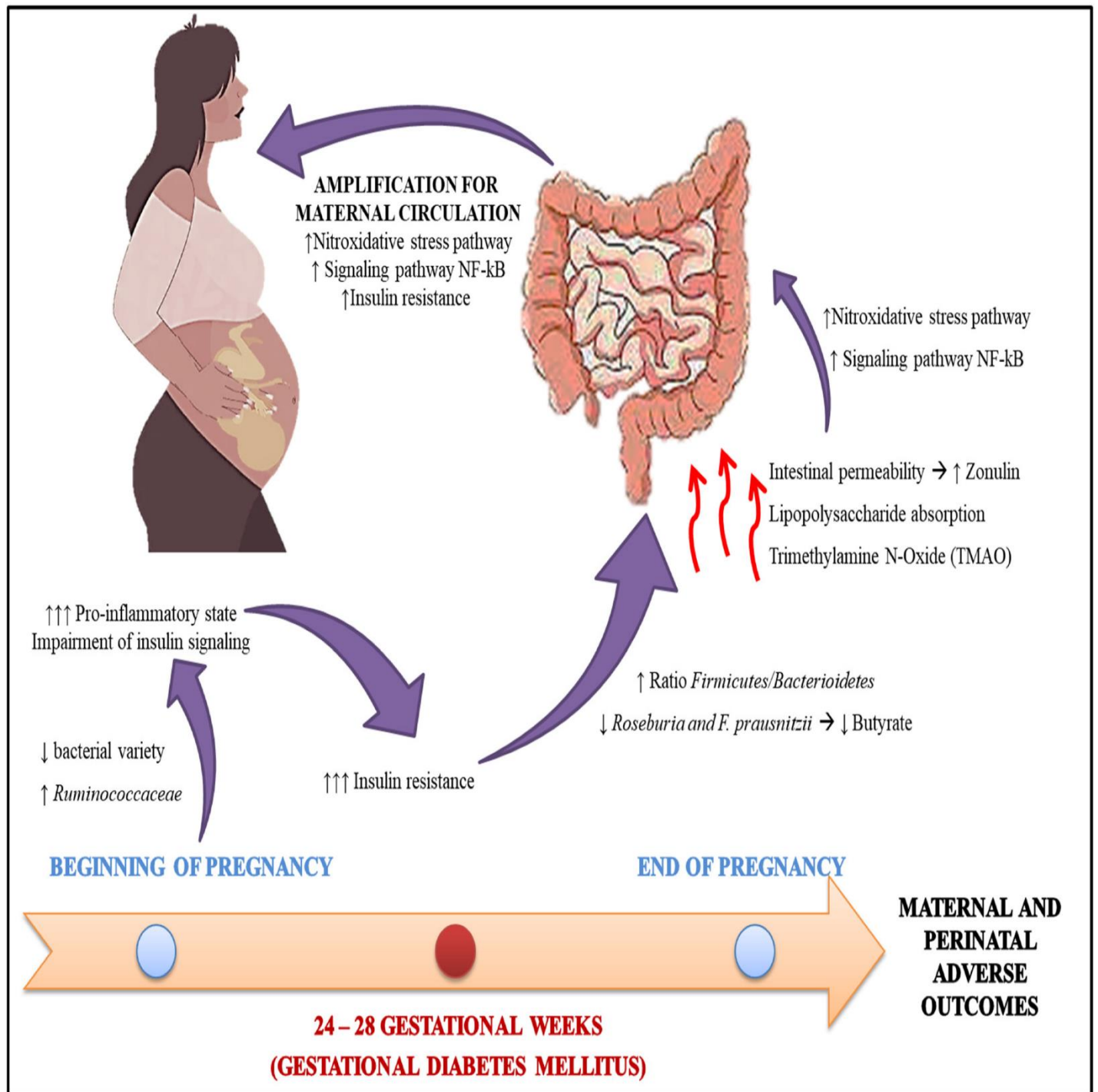
**Κρίκη Γεωργία (Α.Μ. 3519028)
Χριστάκος Νικόλαος (Α.Μ. 3519019)**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δρ. Παπαγιάννη Μαρία, Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τρίκαλα, 2023

Κατάλογος εικόνων



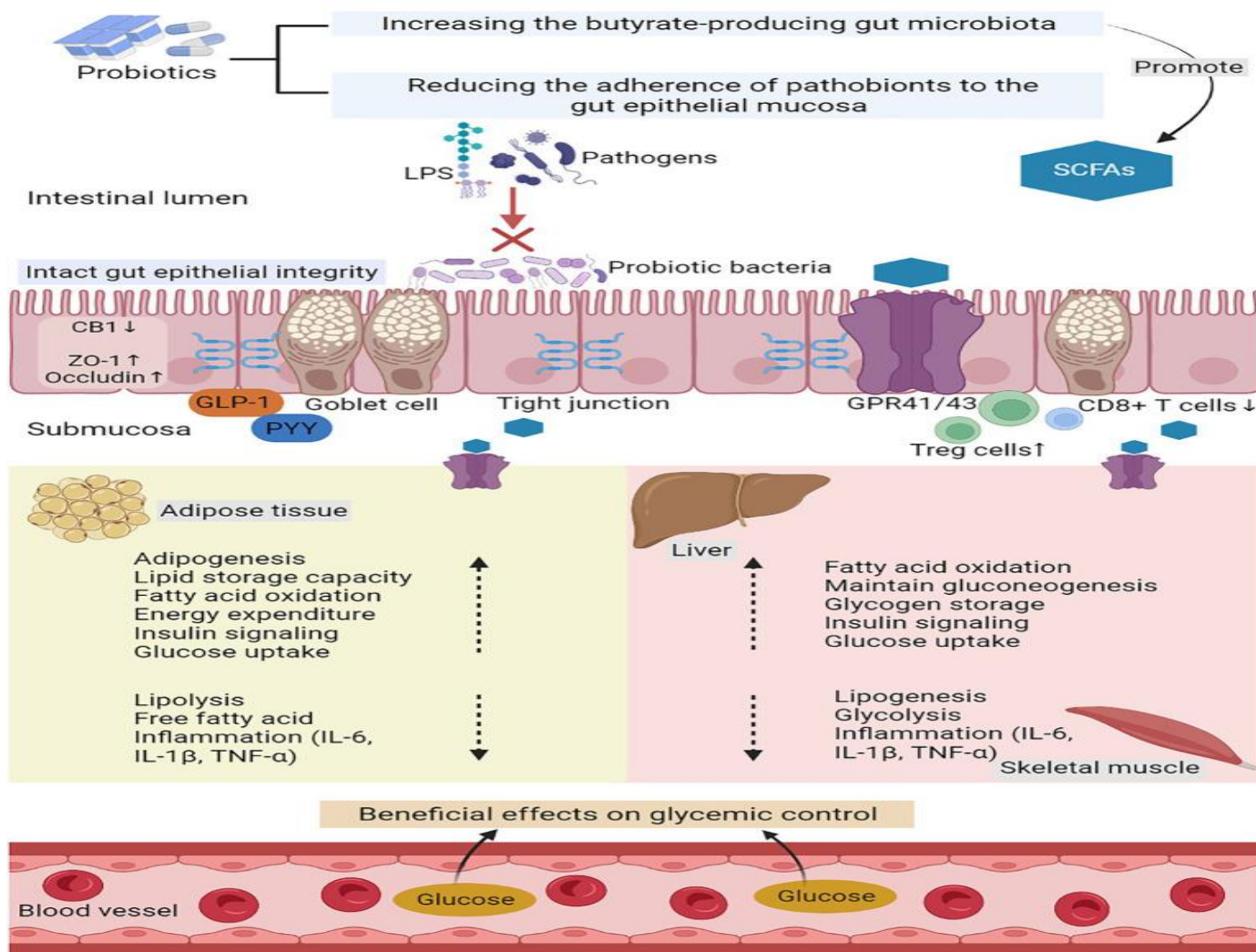
Εικόνα 1.1.3.1.: Η σχέση μεταξύ του Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης και της εντερικής μικροχλωρίδας, της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες.

Στην αρχή της κύησης παρατηρείται μείωση της εντερικής ποικιλομορφίας και αύξηση του βακτηρίου του γένους Ruminococcaceae, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μία προφλεγμονώδη κατάσταση και εξασθένηση της σηματοδότησης της ινσουλίνης, με συνέπεια τη δημιουργία ινσουλινοαντίστασης κατά την 24^η-28^η εβδομάδα της κύησης. Η ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε αύξηση του λόγου των βακτηρίων Firmicutes/Bacteroidetes, καθώς και σε μείωση των βακτηρίων Roseburia και F. prausnitzii, με επακόλουθη τη μείωση του βουτυρικού οξέος. Τα παραπάνω οδηγούν σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα και συνεπακόλουθη αύξηση της πρωτεΐνης ζονουλίνης, σε απορρόφηση των λιποπολυσακχαριτών και δημιουργία N-οξειδίου τριμεθυλαμίνης (TMAO – Trimethylamine N-oxide), καθώς και σε ενεργοποίηση του μονοπατιού οξειδωτικού στρες και του μονοπατιού σηματοδότησης NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) που προκαλεί φλεγμονή και επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγώντας τελικά στην ανάπτυξη Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης (de Mendonça et al., 2022).

(NF-kB – Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells: Μονοπάτι πυρηνικού παράγοντα κάπα-ενισχυτή ελαφριάς αλυσίδας ενεργοποιημένων B-κυττάρων, TMAO – Trimethylamine N-oxide: N-οξείδιο τριμεθυλαμίνης)

Πηγή εικόνας:

de Mendonça, E. L. S. S., Fragoso, M. B. T., de Oliveira, J. M., Xavier, J. A., Goulart, M. O. F., & de Oliveira, A. C. M. (2022). Gestational Diabetes Mellitus: The Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, Intestinal Microbiota and Alternative Therapies. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(1), 129. <https://doi.org/10.3390/antiox11010129>



Εικόνα 2.4.: Οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.

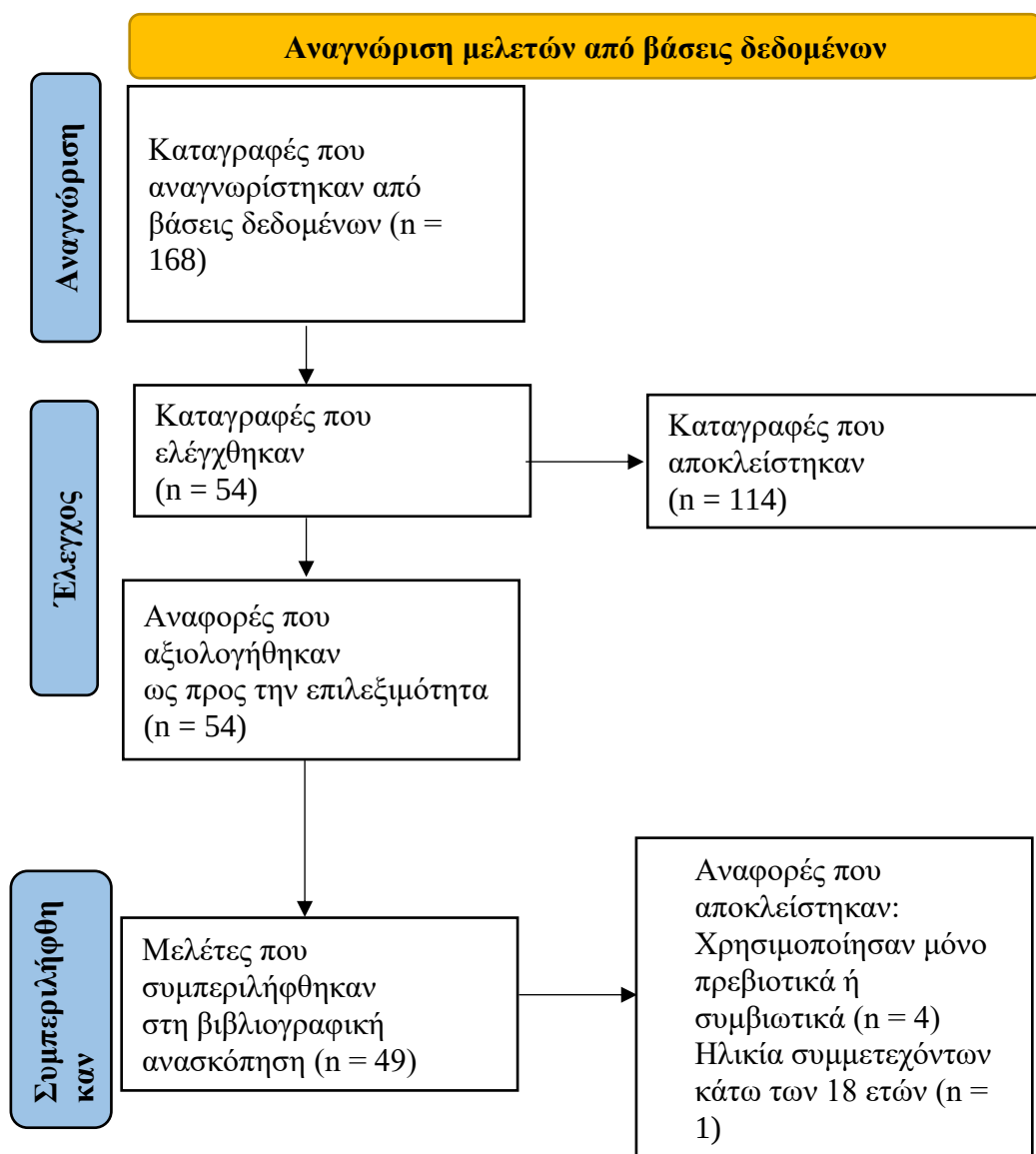
Τα προβιοτικά αυξάνουν τα εντερικά βουτυρικά βακτήρια ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs – Short Chain Fatty Acids) και μειώνουν την προσκόλληση των παθογόνων μικροοργανισμών στον επιθηλιακό βλεννογόνο του εντέρου. Επίσης, ενισχύουν την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου μέσω της αύξησης των πρωτεϊνών σφιχτής σύνδεσης ζονουλίνη-1 (ZO-1 – Zonula Occludens-1) και οκλουδίνη, εμποδίζουν την απορρόφηση των λιποπολυσακχαριτών (LPS – Lipopolysaccharides), ρυθμίζουν την έκκριση των εντερικών πεπτιδίων GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) και PYY (Peptide YY), τα οποία σχετίζονται με την όρεξη και τη σηματοδότηση της ινσουλίνης, μειώνουν τους κανναβινοειδείς υποδοχείς τύπου 1 (CB1 – Cannabinoid receptors type 1), καθώς και τα κυτταροτοξικά CD8+ T-κύτταρα (Cluster of differentiation 8+ T-cells), ενώ αυξάνουν τα ρυθμιστικά T-κύτταρα μέσω των υποδοχέων GPR41/43 (G protein-coupled

receptors 41/43), καταστέλλοντας έτσι τη φλεγμονώδη απόκριση που παρατηρείται στον Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης. Στο λιπώδη ιστό τα προβιοτικά αυξάνουν τη λιπογένεση, την ικανότητα αποθήκευσης λιπιδίων, την οξείδωση των λιπαρών οξέων, την ενεργειακή δαπάνη, τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και την πρόσληψη γλυκόζης και μειώνουν τη λιπόλυση, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τη φλεγμονή και ειδικότερα φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6 – Interleukin-6), η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β – Interleukin-1β) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha). Στο ήπαρ τα προβιοτικά αυξάνουν την οξείδωση των λιπαρών οξέων, τη διατήρηση της γλυκονεογένεσης, την αποθήκευση γλυκογόνου, τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και την πρόσληψη γλυκόζης. Τέλος, στους σκελετικούς μύες τα προβιοτικά μειώνουν τη λιπογένεση, τη γλυκόλυση και τη φλεγμονή. Όλα τα παραπάνω φανερώουν τις ωφέλιμες επιδράσεις των προβιοτικών στο γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδαιμικό προφίλ και τη φλεγμονή σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης (Wan & Ma, 2022).

(SCFAs – Short Chain Fatty Acids: Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, LPS – Lipopolysaccharides: Λιποπολυσακχαρίτες, CB1 – Cannabinoid receptors type 1: Κανναβινοειδείς υποδοχείς τύπου 1, ZO-1 – Zonula Occludens-1: Ζονουλίνη-1, Occludin: Οκλουδίνη, GLP-1 – Glucagon-like peptide-1: Γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1, PYY – Peptide YY: Πεπτίδιο YY, GPR41/43 – G protein-coupled receptors 41/43: Υποδοχείς συζευγμένοι με G-πρωτεΐνη 41/43, CD8+ T cells – Cluster of differentiation 8+ T cells: Κυτταροτοξικά T-κύτταρα, Treg cells: Ρυθμιστικά T-κύτταρα, IL-6 – Interleukin-6: Ιντερλευκίνη-6, IL-1β – Interleukin-1β: Ιντερλευκίνη-1β, TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha: Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α)

Πηγή εικόνας:

Wan, J., & Ma, J. (2022). Efficacy of dietary supplements targeting gut microbiota in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Frontiers in microbiology*, 13, 927883. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.927883>



Διάγραμμα 2.2.: Διάγραμμα ροής PRISMA

Πηγές:

<http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>

[http://www.prisma-](http://www.prisma-statement.org/documents/final%20translation%20of%20greek%20flowchart%20PRISMA%202020%5B1%5D.pdf)

[statement.org/documents/final%20translation%20of%20greek%20flowchart%20PRISMA%202020%5B1%5D.pdf](http://www.prisma-statement.org/documents/final%20translation%20of%20greek%20flowchart%20PRISMA%202020%5B1%5D.pdf)

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 2.3.: Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Συγγραφείς, έτος	Σχεδιασμός	Έκβαση αξιολόγησης	Πληθυσμός	Μέτρο έκβασης	Αποτελέσματα (95% CI) ¹ , p-value ²
Lindsay et al., 2014	RCT ³	Μητρική γλυκόζη νηστείας (mmol/L) Επίπτωση διαταραγμένης γλυκαιμίας (%)	175 παχύσαρκες έγκυες γυναίκες	Μέση διαφορά -	-0.09 ± 0.27 συγκριτικά με -0.07 ± 0.39, p=0.391, -0.05 (95% CI: -0.17, 0.07) 16% στην ομάδα των προβιοτικών συγκριτικά με 15% στην ομάδα του placebo, p=0.561
Barrett et al., 2014	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (1 RCT)	Συχνότητα εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης (ΣΔΚ ⁴)	256 γυναίκες	RR ⁵	0.38 (95% CI: 0.20, 0.70)
Rogozińska et al., 2015	Μετα-ανάλυση (20 RCTs)	Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ	6444 γυναίκες	RR	0.40 (95% CI: 0.20, 0.78), p<0.01
Lindsay et al., 2015	RCT	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/L) Γλυκόζη ομφάλιου λώρου (mmol/L) C-πεπτίδιο ομφάλιου λώρου (ng/mL) Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Τριγλυκερίδια (mmol/L) Λόγος ολικής χοληστερόλης προς HDL ⁷ χοληστερόλη	149 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	4.90 ± 0.62 σε 4.65 ± 0.49 vs ⁶ 5.01 ± 0.77 σε 4.65 ± 0.53, p<0.001 4.42 (1.26) vs 4.61 (1.26), p=0.506 1.56 (0.65) vs 1.72 (0.81), p=0.355 6.53 (0.96) vs 6.74 (1.12), p=0.031 2.46 (0.84) σε 2.85 (0.95) vs 2.40 (0.71) σε 2.83 (0.86), p<0.001 3.75 (0.95) σε 4.05 (1.02) vs 3.80

		LDL ⁸ χοληστερόλη (mmol/L)		Μέση διαφορά	(0.94) σε 4.14 (1.05), p<0.001 3.55 (0.88) vs 3.76 (0.98), p=0.011
		Ολική χοληστερόλη ομφάλιου λώρου (mmol/L)		Μέση διαφορά	1.65 (0.46) vs 1.67 (0.48), p=0.852
		HDL χοληστερόλη ομφάλιου λώρου (mmol/L)		Μέση διαφορά	0.64 (0.24) vs 0.73 (0.33), p=0.211
		LDL χοληστερόλη ομφάλιου λώρου (mmol/L)		Μέση διαφορά	0.77 (0.27) vs 0.74 (0.23), p=0.615
		Τριγλυκερίδια ομφάλιου λώρου (mmol/L)		Μέση διαφορά	0.54 (0.26) vs 0.46 (0.21), p=0.175
Dolatkah et al., 2015	RCT	Σάκχαρο νηστείας (mg/dL)	64 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	88.37 ± 2.05 vs 93.59 ± 3.61, p=0.20
		HOMA-IR ⁹		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	1.11 ± 0.09 vs 1.40 ± 0.11, p=0.06
		QUICKI ¹⁰		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	0.16 ± 0.00 vs 0.16 ± 0.00, p=0.11
		Πρόσληψη βάρους (kg)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	0.74 ± 0.14 vs 1.22 ± 0.11, p=0.01
Karamali et al., 2016	RCT	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	60 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-9.2 ± 9.2 vs +1.1 ± 12.2, p<0.001
		Επίπεδα ινσουλίνης ορού (IU/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-0.8 ± 3.1 vs +4.5 ± 10.6, p=0.01

		HOMA-IR		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-0.4 ± 0.9 vs +1.1 ± 2.5, p=0.003
		HOMA-B ¹¹		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	+1.1 ± 9.8 vs +18.0 ± 42.5, p=0.03
		QUICKI		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	+0.007 ± 0.01 vs -0.01 ± 0.02, p=0.007
		Τριγλυκερίδια ορού (mg/dL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-1.6 ± 59.4 vs +27.1 ± 37.9, p=0.03
		VLDL ¹² χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-0.3 ± 11.9 vs +5.4 ± 7.6, p=0.03
		Ποσοστό καισαρικής τομής (%)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	23.3% vs 36.7%, p=0.26
		Μέσο βάρος νεογνών (g)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	3253.3 vs 3386.3, p=0.24
		Ύψος (cm)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	49.9 vs 50.5, p=0.28
		Περίμετρος κεφαλής (cm)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	35.6 vs 35.8, p=0.63
		Συχνότητα γέννησης μακροσωμικών εμβρύων (%)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	3.3% vs 10.0%, p=0.30

Jafarnejad et al., 2016	RCT	HbA1c ¹³	82 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	p>0.05
		Επίπεδα ινσουλίνης (μIU/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-16.6 ± 5.9, p=0.04
		HOMA-IR		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-3.7 ± 1.5, p=0.03
		IL-6 ¹⁴ (pg/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-3.81 ± 0.7, p=0.04
		hs-CRP ¹⁵ (ng/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-4927.4 ± 924.6, p=0.03
		TNF-α ¹⁶ (pg/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-3.10 ± 1.1, p=0.04
		IFN-γ ¹⁷		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-19.21 ± 16.6, p=0.67
		IL-10 ¹⁸ (pg/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	3.11 ± 5.7, p=0.54
Taylor et al., 2017	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (4 RCTs)	Γλυκόζη αίματος νηστείας (mmol/L)	288 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-0.13 (95% CI: -0.32, 0.06), p=0.18
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-0.69 (95% CI: -1.24, -0.14), p=0.01
		LDL χοληστερόλη (mmol/L)		Μέση διαφορά	-0.16 (95% CI: -0.45, 0.13), p=0.67

		Πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης (kg) Μέθοδος τοκετού Συχνότητα εμφάνισης υπερτασικών διαταραχών της κύησης (%) Ανάγκη για πρόκληση τοκετού Έναρξη υπογλυκαιμικής φαρμακευτικής αγωγής Απώλεια αίματος κατά τον τοκετό Αιμορραγία μετά τον τοκετό Εμβρυϊκές ανωμαλίες Συχνότητα καισαρικής τομής (%) Νεογνικές εκβάσεις		Μέση διαφορά $\pm$ Τυπική απόκλιση - - - - - - - -	0.74 ± 0.14 vs 1.22 ± 0.11, αντίστοιχα, $p < 0.05$ - - - - - - - -
Wickens et al., 2017	RCT	Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ OGTT-1h¹⁹ OGTT-2h²⁰ Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ (στις γυναίκες ≥ 35 ετών) Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ (στις γυναίκες < 35 ετών) Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ (στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ)	423 γυναίκες	RR RR RR RR RR RR	0.32 (95% CI: 0.6, 5.2), $p=0.03$ -0.18 (95% CI: 6.46, 6.96), $p=0.31$ -0.13 (95% CI: 5.47, 5.83), $p=0.36$ 0.31 (95% CI: 0.12, 0.81), $p=0.009$ 1.04 (95% CI: 0.45, 2.39) 0.00 (95% CI: 0.00, 0.66)

		Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ (στις γυναίκες χωρίς ιστορικό ΣΔΚ) Γλυκόζη αίματος νηστείας Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ (στις γυναίκες με ΔΜΣ²¹ ≥ 30 kg/m²) Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ (στις γυναίκες με ΔΜΣ < 30 kg/m²)		RR RR RR RR	0.50 (95% CI 0.20, 1.27) 4.28 (95% CI: 4.23, 4.33) vs 4.42 (95% CI: 4.35, 4.48), p=0.001 0.86 (95% CI: 0.37, 1.96), p=0.39 0.51 (95% CI: 0.22, 1.17), p=0.39
Badehnoosh et al., 2018	RCT	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) hs-CRP (μg/mL) λόγος MDA²²/ολική αντιοξειδωτική ικανότητα MDA (μmol/L) Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L) NO²³ (μmol/L)	60 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-5.3 ± 6.7 vs +0.03 ± 9.0, p=0.01 -2.2 ± 2.7 vs +0.5 ± 2.4, p<0.001 -0.0003 ± 0.0008 vs +0.0009 ± 0.002, p=0.004 -0.1 ± 0.8 vs +0.5 ± 1.5, p=0.03 +65.4 ± 103.3 vs -37.2 ± 143.7, p=0.002 -0.5 ± 3.1 vs -1.5 ± 22.8, p=0.81

		GSH ²⁴ (μmol/L)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-4.6 ± 67.0 vs -39.7 ± 130.6, p=0.19
Hajifaraji et al., 2018	RCT	TNF-α (pg/mL)	64 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	1.92 ± 0.0971, p=0.703
		hs-CRP (μg/ mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	7.46 ± 0.559, p=0.364
		IL-6 (pg/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	2.68 ± 0.529, p=0.526
		MDA (nmol/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	3.89 ± 0.245, p=0.017
		GSHR ²⁵ (ng/mL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	28.38 ± 2.13, p=0.068
		GPx ²⁶ (U/gHb)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	39.63 ± 2.12, p=0.368
		Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	1.66 ± 0.0542 vs 1.55 ± 0.0691, p=0.144
		NO (mg/dL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	2.46 ± 0.108 vs 2.67 ± 0.116, p=0.148
		SOD ²⁷ (U/gHb)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	2278.5 ± 91.3 vs 2089.3 ± 86.5, p=0.055

Dallanora et al., 2018	Συστηματική ανασκόπηση (7 RCTs)	Ινσουλίνη ορού (U/mL)	60-373 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	+1.2 ± 1.2 vs +5.0 ± 1.1, αντίστοιχα, p=0.02
		HOMA-IR		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-0.2 ± 0.3 vs 0.7 ± 0.2, αντίστοιχα, p=0.01
		Γλυκαιμία (mg/dL ή mmol/L)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-9.2 ± 9.2 vs +1.1 ± 12.2, p<0.001, 4.65 ± 0.49 vs 4.65 ± 0.53, p=0.373
		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-1.6 ± 59.4 vs +27.1 ± 37.9, p=0.03
		VLDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-0.3 ± 11.9 vs +5.4 ± 7.6, p=0.03
		IL-6		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-3.81 ± 0.7
		TNF-α		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-3.10 ± 1.1
		hs-CRP		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	-4927.4 ± 924.6
		Πρόσληψη βάρους (kg)		-	-
		Βάρος γέννησης (kg)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	3.57 ± 0.64 vs 3.60 ± 0.57, p=0.845
Jarde et al., 2018	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-	Επίδραση στον ΣΔΚ	4098 γυναίκες	RR	1.25 (95% CI: 0.61, 2.56)

	ανάλυση (21 RCTs)	HOMA-IR		Μέση διαφορά	-0.49 (95% CI: -0.91, -0.07)
		HOMA-B		Μέση διαφορά	-16.90 (95% CI: -32.51, -1.29)
		Ινσουλίνη (μIU/mL)		Μέση διαφορά	-2.22 (95% CI: -4.26, -0.18)
Zheng et al., 2018	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (10 RCTs)	Ινσουλίνη ορού νηστείας	60-256 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	OR ²⁸	-2.94 (95% CI: -5.69, -0.20), p=0.04
		HOMA-IR		OR	-0.65 (95% CI: -1.18, -0.11), p=0.02
		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας		OR	-3.24 (95% CI: -8.77, 2.30), p=0.25
		QUICKI		OR	0.01 (95% CI: 0.00, 0.02), p=0.05
		Ολική χοληστερόλη		OR	-2.72 (95% CI: -17.18, 11.74), p=0.71
		HDL χοληστερόλη		OR	-0.29 (95% CI: -3.60, 3.03), p=0.87
		LDL χοληστερόλη		OR	-0.38 (95% CI: -18.54, 17.79), p=0.97
		Τριγλυκερίδια		OR	-12.83 (95% CI: -36.63, 10.97), p=0.29
		Συχνότητα καισαρικής τομής		-	-
		Ινσουλίνη ορού νηστείας (σε υγιείς έγκυες γυναίκες)		OR	-3.76 (95% CI: -4.29, -3.23), p<0.00001
		HOMA-IR (σε υγιείς έγκυες γυναίκες)		OR	-0.57 (95% CI: -1.08, -0.06), p=0.03

		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (σε υγιείς έγκυες γυναίκες) Επίπτωση διαταραγμένης γλυκαιμίας (σε παχύσαρκες έγκυες γυναίκες) Απόλυτο βάρος γέννησης Εκατοστιαίο βάρος γέννησης Μικρό έμβρυο για την ηλικία κύησης Μεγάλο έμβρυο για την ηλικία κύησης Μακροσωμία Περίμετρος κεφαλής Μήκος σώματος Ύψος		OR - - - - - - - -	-2.02 (95% CI: -5.56, 1.52), p=0.26 - - - - - - - -
Peng, Wu & Chao, 2018	Μετα-ανάλυση (12 RCTs)	Ινσουλίνη (μIU/mL) HOMA-IR HOMA-B Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (σε υγιείς έγκυες γυναίκες) (mmol/L) HOMA-IR (σε υγιείς έγκυες γυναίκες)	1196 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	-2.24 (95% CI: -3.69, -0.79), p=0.002 -0.47 (95% CI: -0.74, -0.21), p<0.001 -20.23 (95% CI: -31.98, -8.49), p<0.001 -0.10 (95% CI: -0.17, -0.04) -0.37 (95% CI: -0.72, -0.02)
Kijmanawat et al., 2019	RCT	Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	60 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	0.68 ± 5.88 vs 4.620 ± 7.78, -3.94 (95% CI: -7.62, -0.27), p=0.034

		Ινσουλίνη ορού νηστείας (mIU/L) HOMA-IR Πρόσληψη βάρους (kg) Βάρος γέννησης (g) Νεογνική υπογλυκαιμία (%)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση -	1.11 ± 1.71 vs 3.77 ± 1.70, -2.67 (95% CI: -3.57, -1.76), p=0.001 0.25 ± 0.37 vs 0.89 ± 0.46, -0.63 (95% CI: -0.86, -0.41), p=0.001 1.69 ± 0.64 vs 1.76 ± 0.78, -0.06 (95% CI: -0.51, 0.39), p=0.781 3120.36 ± 411.09 vs 3123.45 ± 369.81, p=0.98 5 (17.86) vs 7 (24.13), p=0.35
Jamilian, Amirani & Asemi, 2019	RCT	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D) Επίπεδα ινσουλίνης ορού (mIU/mL) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D) HOMA-IR (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D) QUICKI (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D) Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) (λήψη προβιοτικών) Επίπεδα ινσουλίνης ορού (mIU/mL) (λήψη προβιοτικών)	90 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	-10.99 (95% CI: -14.26, -7.73), p<0.001 -1.95 (95% CI: -3.05, -0.84), p=0.001 -0.76 (95% CI: -1.06, -0.45), p<0.001 0.01 (95% CI: 0.008, 0.03), p=0.001 -8.60 (95% CI: -11.96, -5.24), p<0.001 -1.34 (95% CI: -2.46, -0.22), p=0.01

	HOMA-IR (λήψη προβιοτικών)	Μέση διαφορά	−0.54 (95% CI: −0.84, −0.23), p<0.001
	Τριγλυκερίδια (mg/dL) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	−37.56 (95% CI: −51.55, −23.56), p<0.001
	VLDL χοληστερόλη (mg/dL) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	−7.51 (95% CI: −10.31, −4.71), p<0.001
	Λόγος HDL χοληστερόλη/ολική χοληστερόλη (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	−0.52 (95% CI: −0.79, −0.24), p<0.001
	HDL χοληστερόλη (mg/dL) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	4.09 (95% CI: 1.11, 7.08), p=0.008
	Τριγλυκερίδια (mg/dL) (λήψη προβιοτικών σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	−21.73 (95% CI: −35.78, −7.69), p=0.003
	VLDL χοληστερόλη (mg/dL) (λήψη προβιοτικών σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	−4.34 (95% CI: −7.15, −1.53), p=0.003
	Τριγλυκερίδια (mg/dL) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη προβιοτικών)	Μέση διαφορά	−15.82 (95% CI: −29.66, −1.98), p=0.02
	VLDL χοληστερόλη (mg/dL) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη προβιοτικών)	Μέση διαφορά	−3.16 (95% CI: −5.93, −0.39), p=0.02
	hs-CRP (mg/L) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	−1.80 (95% CI: −2.53, −1.08), p<0.001
	MDA (mmol/L) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη placebo)	Μέση διαφορά	−0.43 (95% CI: −0.77, −0.09), p=0.01

		Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη placebo) hs-CRP (mg/L) (λήψη προβιοτικών σε σχέση με λήψη placebo) MDA (mmol/L) (λήψη προβιοτικών σε σχέση με λήψη placebo) hs-CRP (mg/L) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη προβιοτικών) Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη προβιοτικών) GSH (mmol/L) (λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D σε σχέση με λήψη προβιοτικών) Επίπτωση νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας (%) Επίπτωση νοσηλείας νεογνών στη MENN²⁹ (%)		Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά - -	97.77 (95% CI: 52.34, 143.19), p<0.001 -1.36 (95% CI: -2.07, -0.64), p<0.001 -0.50 (95% CI: -0.85, -0.16), p=0.005 -0.32 (95% CI: -0.60, -0.05), p=0.01 63.26 (95% CI: 18.25, 108.26), p=0.006 53.61 (95% CI: 1.56, 105.67), p=0.04 10.0% vs 13.8% και 35.7%, p=0.03 10.0% vs 10.3% και 32.1%, p=0.04
Babadi et al., 2019	RCT	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) Επίπεδα ινσουλίνης ορού (μIU/mL) HOMA-IR QUICKI	48 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	-3.43 (95% CI: -6.48, -0.38), p=0.02 -2.29 (95% CI: -3.60, -0.99), p=0.001 -0.67 (95% CI: -1.05, -0.29), p=0.001 0.009 (95% CI: 0.004, 0.01), p=0.001

		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Μέση διαφορά	-19.17 (95% CI: -35.86, -2.48), p=0.02
		VLDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	-3.83 (95% CI: -7.17, -0.49), p=0.02
		Λόγος ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη		Μέση διαφορά	-0.51 (95% CI: -0.86, -0.15), p=0.006
		HDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	3.61 (95% CI: 0.31, 6.91), p=0.03
		LDLR ³⁰		-	-
		MDA (μmol/L)		Μέση διαφορά	-0.63 (95% CI: -0.80, -0.47), p<0.001
		NO (μmol/L)		Μέση διαφορά	2.00 (95% CI: 0.34, 3.65), p=0.01
		Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L)		Μέση διαφορά	49.99 (95% CI: 9.20, 90.79), p=0.01
		IL-1 ³¹		-	-
		IL-8 ³²		-	-
		PPAR-γ ³³		Μέση διαφορά	p=0.01
		TGF-β ³⁴		Μέση διαφορά	p=0.002
		VEGF ³⁵		Μέση διαφορά	p=0.006
		TNF-α		Μέση διαφορά	p=0.03
Sahhaf Ebrahimi et al., 2019	RCT	Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dL)	84 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	94 ± 8.5 vs 97.6 ± 14.3, p=0.048

		Γλυκόζη αίματος (mg/dL)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	123.9 ± 16.2 vs 136.8 ± 18.7, p=0.002
		HbA1c (mmol/mol)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	5.48 ± 0.62 vs 5.76 ± 1.02, p=0.025
		Βάρος νεογνών (g)		Μέση διαφορά ± Τυπική απόκλιση	3105.7 ± 533.8 vs 3435 ± 473.5, p=0.04
		Συχνότητα μακροσωμίας (%)		-	2 (4.8) vs 8 (19), p=0.04
Pan et al., 2019	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση (6 RCTs)	Ινσουλίνη ορού νηστείας	830 ασθενείς με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-0.95 (95% CI: -1.73, -0.17), p<0.00001
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-1.12 (95% CI: -2.05, -0.18), p=0.02
		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας		Μέση διαφορά	-0.49 (95% CI: -1.05, 0.08), p=0.09
		Ηλικία κύησης		Μέση διαφορά	0.07 (95% CI: - 0.20, -0.34), p=0.63
		Βάρος κύησης		Μέση διαφορά	-0.11 (95% CI: - 0.38, -0.16), p=0.43
Zhang et al., 2019	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση (11 RCTs)	Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dL)	719 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-4.11 (95% CI: -7.42, -0.80)
		Ινσουλίνη ορού νηστείας (μIU/mL)		Μέση διαφορά	-2.40 (95% CI: -3.43, -1.37)
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-0.68 (95% CI: -0.93, -0.43)

		QUICKI		Μέση διαφορά	0.01 (95% CI: 0.01, 0.01)
		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Μέση διαφορά	-18.59 (95% CI: -26.69, -10.49)
		HDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	2.23 (95% CI: 0.86, 3.60)
		Ολική χοληστερόλη (mg/dL)		-	-
		LDL χοληστερόλη (mg/dL)		-	-
		NO (μmol/L)		Μέση διαφορά	1.29 (95% CI: 0.42, 2.16)
		Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L)		Μέση διαφορά	63.78 (95% CI: 37.20, 90.36)
		GSH (μmol/L)		Μέση διαφορά	23.13 (95% CI: 0.65, 45.62)
		MDA (μmol/L)		Μέση διαφορά	-0.38 (95% CI: -0.57, -0.19)
		Κίνδυνος πρόωρου τοκετού		-	-
		Ηλικία κύησης		-	-
		Επίπτωση νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας		RR	0.26 (95% CI: 0.12, 0.55)
		Κίνδυνος μακροσωμίας		-	-
		Νεογνική υπογλυκαιμία		-	-
Callaway et al., 2019	RCT	Συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ (%)	411 υπέρβαρες και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες	-	12.3% στην ομάδα του placebo και 18.4% στην ομάδα των προβιοτικών, p=0.10
		Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)		-	79.3 στην ομάδα των προβιοτικών vs 77.5 στην ομάδα του placebo, p=0.049

		OGTT-1h		-	-
		OGTT-2h		-	-
Chen et al., 2020	Μετα-ανάλυση (7 RCTs)	Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dL) Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dL) (≥ 92 mg/dL) Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dL) (διάρκεια παρέμβασης ≤ 6 εβδομάδες) Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dL) (δόση προβιοτικών $< 6 \times 10^9$ CFUs³⁶) hs-CRP (mg/L) MDA ($\mu\text{mol/L}$) GSH ($\mu\text{mol/L}$) NO ($\mu\text{mol/L}$)	462 γυναίκες	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	-3.19 (95% CI: -5.55, -0.82), p=0.008 -3.62 (95% CI: -6.64, -0.60), p=0.019 -3.24 (95% CI: -4.96, -1.53), p=0.000 -3.37 (95% CI: -6.64, -0.10), p=0.043 -1.25 (95% CI: -1.65, -0.85), p=0.000 -0.74 (95% CI: -1.06, -0.42), p=0.000 -10.07 (95% CI: -98.91, 78.78), p=0.824 2.88 (95% CI: 0.53, 5.23), p=0.016
Jin et al., 2020	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (13 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) Ινσουλίνη ορού ($\mu\text{IU/mL}$) HOMA-IR	754 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	-5.37 (95% CI: -7.54, -3.19) -2.70 (95% CI: -3.46, -1.94) -0.81 (95% CI: -1.35, -0.28)
Łagowska et al., 2020	Μετα-ανάλυση (15 RCTs)	Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	1119 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-0.46 (95% CI: -0.89, -0.03), p=0.034

		Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (μIU/mL)		-	-0.62 (95% CI: -0.97, -0.28), p=0.0003
		HOMA-IR		-	-0.65 (95% CI: -0.96, -0.34), p=0.0043
		Γλυκόζη νηστείας (mg/dL) (σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ)		-	-0.46 (95% CI: -0.89, -0.03), p=0.034
		Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (μIU/mL) (σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ)		-	-0.62 (95% CI: -0.97, -0.28), p=0.0003
		HOMA-IR (σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ)		-	-0.65 (95% CI: -0.96, -0.34), p=0.0043
Okesene-Gafa et al., 2020	Συστηματική ανασκόπηση (9 RCTs)	Επακόλουθη ανάπτυξη Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2	695 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	-	-
		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)		Μέση διαφορά	-0.42 (95% CI: -1.66, 0.82)
		Έκκριση C-πεπτιδίου		Μέση διαφορά	-0.05 (95% CI: -0.44, 0.34)
		Ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία με ινσουλίνη		RR	0.67 (95% CI: 0.12, 3.71)
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-0.30 (95% CI: -0.35, -0.25)
		HOMA-B		Μέση διαφορά	-25.38 (95% CI: -38.32, -12.44)
		QUICKI		Μέση διαφορά	0.01 (95% CI: 0.00, 0.02)
		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Μέση διαφορά	-19.19 (95% CI: -35.69, -2.70)
		VLDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	-7.80 (95% CI: -12.93, -2.66)

	HDL χοληστερόλη (mg/dL)	Μέση διαφορά	-3.48 (95% CI: -6.02, -0.93)
	Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	Μέση διαφορά	-10.63 (95% CI: -19.73, -1.54)
	LDL χοληστερόλη (mg/dL)	Μέση διαφορά	-5.36 (95% CI: -12.83, 2.12)
	hs-CRP (μg/mL)	Μέση διαφορά	-1.29 (95% CI: -1.72, -0.86)
	IL-6 (pg/mL)	Μέση διαφορά	-0.89 (95% CI: -1.17, -0.60)
	TNF-α (pg/mL)	Μέση διαφορά	-0.53 (95% CI: -0.78, -0.27)
	MDA (μmol/L)	Μέση διαφορά	-0.85 (95% CI: -1.20, -0.50)
	GSH (μmol/L)	Μέση διαφορά	44.95 (95% CI: 13.36, 76.55)
	GSHR (ng/mL)	Μέση διαφορά	5.78 (95% CI: 0.30, 11.26)
	Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L)	Μέση διαφορά	0.02 (95% CI: -0.05, 0.10)
	NO (μmol/L)	Μέση διαφορά	1.70 (95% CI: -0.94, 4.34)
	IL-10 (pg/mL)	Μέση διαφορά	-0.27 (95% CI: -2.93, 2.39)
	IFN- γ ³⁷	Μέση διαφορά	-1.90 (95% CI: -9.38, 5.58)
	Ουρικό οξύ ορού (mg/dL)	Μέση διαφορά	-0.21 (95% CI: -0.52, 0.10)
	SOD (U/gHBb)	Μέση διαφορά	189.20 (95% CI: -57.31, 435.71)
	GPx (U/gHb)	Μέση διαφορά	6.93 (95% CI: 1.34, 12.52)
	Ανάγκη διενέργειας καισαρικής τομής	RR	0.64 (95% CI: 0.30, 1.35)

	Μέθοδος τοκετού (κολπική ή υποβοηθούμενη)	-	-
	Πρόκληση τοκετού	RR	1.33 (95% CI: 0.74, 2.37)
	Αιμορραγία μετά τον τοκετό	RR	0.77 (95% CI: 0.36, 1.62)
	Αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της παρέμβασης (kg)	Μέση διαφορά	1.38 (95% CI: -0.49, 3.24)
	Συνολική αύξηση βάρους κατά την κύηση (kg)	Μέση διαφορά	0.24 (95% CI: -0.30, 0.78)
	Ηλικία κύησης κατά τη γέννηση (ημέρες)	Μέση διαφορά	1.37 (95% CI: -1.33, 4.07)
	Συχνότητα πρόωρων τοκετών	RR	1.00 (95% CI: 0.18, 5.59)
	Γέννηση μεγάλου βρέφους για την ηλικία κύησης	RR	0.73 (95% CI: 0.35, 1.52)
	Μακροσωμία	RR	0.84 (95% CI: 0.50, 1.43)
	Γέννηση μικρού βρέφους για την ηλικία κύησης	RR	1.04 (95% CI: 0.39, 2.76)
	Βάρος γέννησης (g)	Μέση διαφορά	-79.14 (95% CI: -183.00, 24.73)
	Περίμετρος κεφαλής νεογνού (cm)	Μέση διαφορά	-0.02 (95% CI: -0.52, 0.48)
	Μήκος σώματος νεογνού (cm)	Μέση διαφορά	-0.35 (95% CI: -1.03, 0.33)
	Νεογνική υπογλυκαιμία που απαιτεί θεραπεία	RR	0.85 (95% CI: 0.39, 1.84)
	Νεογνική υπερχολερυθριναιμία	RR	0.18 (95% CI: 0.05, 0.57)
	Ανάγκη εισαγωγής σε MENN	RR	1.71 (95% CI: 0.45, 6.53)

Griffith et al., 2020	Συστηματική ανασκόπηση (11 RCTs)	Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ (συνδυασμός προβιοτικών και διατροφής σε σχέση με συνδυασμό placebo και διατροφής)	23154 γυναίκες	RR	0.37 (95% CI: 0.15, 0.89)
		Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ (συνδυασμός προβιοτικών και διατροφής σε σχέση με καμία παρέμβαση)		RR	0.38 (95% CI: 0.16, 0.92)
Masulli et al., 2020	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση (17 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	Έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-1.05 (95% CI: -1.95, -0.16), p=0.02
		Ινσουλίνη ορού νηστείας (μU/mL)		Μέση διαφορά	-1.63 (95% CI: -2.56, -0.71), p<0.001
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-0.19 (95% CI: -0.44, 0.05), p=0.12
		Σωματικό βάρος στο τέλος της παρέμβασης (kg)		Μέση διαφορά	-1.61 (95% CI: -3.83, 0.61), p=0.16
		Ανάγκη διενέργειας καισαρικής τομής		OR	0.96 (95% CI: 0.79, 1.16), p=0.65
		Πρόωρος τοκετός		OR	1.23 (95% CI: 0.69, 2.20), p=0.48
		Ενδομήτριος/περιγεννητικός θάνατος		OR	0.78 (95% CI: 0.37, 1.64), p=0.51
		Προεκλαμψία		OR	1.42 (95% CI: 0.92, 2.20), p=0.12
		Περιστατικά ΣΔΚ μεταξύ της ομάδας των προβιοτικών και του placebo (στις γυναίκες χωρίς ΣΔΚ)		-	177 vs 200
		Επίπτωση ΣΔΚ		OR	0.77 (95% CI: 0.51, 1.16), p=0.21
		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (σε όλες τις γυναίκες)		-	-

		Ινσουλίνη νηστείας (μU/mL) (σε όλες τις γυναίκες) Μακροσωμία Βάρος γέννησης (g) Ίκτερος Ανάγκη εισαγωγής σε ΜΕΘ³⁸ Επίπτωση νεογνικής υπογλυκαιμίας		Μέση διαφορά OR Μέση διαφορά OR OR OR	−1.74 (95% CI: −2.82, −0.67), p=0.002 1.11 (95% CI: 0.84, 1.47), p=0.47 −11.86 (95% CI: −70.51, 46.80), p=0.69 0.44 (95% CI: 0.16, 1.18), p=0.10 0.97 (95% CI: 0.75, 1.27), p=0.83 1.03 (95% CI: 0.72, 1.47), p=0.88
Asgharian et al., 2020	RCT	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) OGTT-2h OGTT-1h Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ	130 έγκυες γυναίκες με ΔΜΣ πριν ή στην αρχή της κύησης ≥ 25 kg/m ² και γλυκόζη πλάσματος νηστείας < 92 mg/dL στις 22 εβδομάδες της κύησης	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά OR	−4.0 (95% CI: −6.9, −1.1) −13.9 (95% CI: −22.8, −5.0) −9.8 (95% CI: −20.6, 0.9) 6% στην ομάδα του προβιοτικού γιαουρτιού vs 11% στην ομάδα του συμβατικού γιαουρτιού, 0.5 (95% CI: 0.2, 1.5)
Zheng et al., 2021	RCT	Γλυκόζη νηστείας Συγκεντρώσεις βακτηρίων Firmicutes και Actinobacteria Εντερικό μικροβίωμα Μεταβολισμός υδατανθράκων και αμινοξέων	40 θηλυκοί αρουραίοι Sprague-Dawley	- - - -	- - - -

Chen et al., 2021	RCT	Γλυκόζη νηστείας (mmol L ⁻¹)	423 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	4.3 (95% CI: 4.1, 4.5) vs 4.4 (95% CI: 4.1, 4.6), p=0.040
		TDCA ³⁹ (μM)		Μέση διαφορά	0.76 (95% CI: 0.48, 1.29) vs 1.63 (95% CI: 1.19, 2.20), p=0.018
		TDCA (μM) (στις μεγαλύτερες γυναίκες με ΣΔΚ)		Μέση διαφορά	0.71 (95% CI: 0.60, 1.16) vs 1.86 (95% CI: 1.25, 2.34), p=0.015
		TDCA (μM) (στις υπέρβαρες γυναίκες με ΣΔΚ)		Μέση διαφορά	0.76 (95% CI: 0.40, 1.17) vs 1.63 (95% CI: 1.21, 2.13), p=0.025
Machairiotis et al., 2021	Συστηματική ανασκόπηση (28 μελέτες κοορτής)	Γλυκόζη νηστείας	3058242 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	-	-
		Ινσουλίνη ορού		-	-
		Αντίσταση στην ινσουλίνη		-	-
		Ευαισθησία στην ινσουλίνη		-	-
		Έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ινσουλίνη και το γλυκαιμικό έλεγχο		-	-
		Έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή		-	-
Shahriari et al., 2021	RCT	Επίπτωση ΣΔΚ	542 γυναίκες	RR	41.9% vs 40.2%, p=0.780
		Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dL)		RR	88.68 vs 89.61, p=0.338
		OGTT-1h (mg/dL)		RR	163.86 vs 166.88, p=0.116
		OGTT-2h (mg/dL)		RR	138.89 vs 139.27, p=0.599

Chan et al., 2021	Μετα-ανάλυση (53 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	9443 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-1.61 (95% CI: -3.18, -0.05)
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-0.52 (95% CI: -0.88, -0.17)
		HOMA-B		Μέση διαφορά	-25.38 (95% CI: -38.32, -12.44)
		Ινσουλίνη (uIU/mL)		Μέση διαφορά	-2.11 (95% CI: -3.43, -0.78)
		Ολική χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	-11.80 (95% CI: -23.04, -0.56)
		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Μέση διαφορά	-18.33 (95% CI: -36.08, -0.59)
		VLDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	-5.79 (95% CI: -10.77, -0.81)
		CRP ⁴⁰ (μg/mL)		Μέση διαφορά	-1.94 (95% CI: -2.85, -1.03)
		IL-6 (pg/mL)		Μέση διαφορά	-0.70 (95% CI: -1.08, -0.32)
		MDA (μmol/L)		Μέση διαφορά	-0.94 (95% CI: -1.13, -0.76)
Pellonperä et al., 2021	RCT	Πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης	439 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	p>0.05
		Σύσταση σώματος κατά τη διάρκεια της κύησης		Μέση διαφορά	p>0.05
Hao et al., 2021	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (12 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας στο τέλος της δοκιμής	894 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-0.35 (95% CI: -0.64, -0.05), p=0.02
		Ινσουλίνη στο τέλος της δοκιμής		Μέση διαφορά	-2.52 (95% CI: -3.96, -1.08)

	Αλλαγή της ινσουλίνης	Μέση διαφορά	−3.57 (95% CI: −5.26, −1.88)
	HOMA-IR στο τέλος της δοκιμής	Μέση διαφορά	−0.66 (95% CI: −0.99, −0.33)
	Αλλαγή του HOMA-IR	Μέση διαφορά	−0.78 (95% CI: −1.10, −0.45)
	HOMA-B στο τέλος της δοκιμής	Μέση διαφορά	−25.38 (95% CI: −38.32, −12.44)
	Αλλαγή του HOMA-B	Μέση διαφορά	−20.13 (95% CI: −31.65, −8.60)
	VLDL χοληστερόλη	Μέση διαφορά	−5.03 (95% CI: −8.26, −1.79), p=0.002
	Ολική χοληστερόλη	Μέση διαφορά	−0.25 (95% CI: −0.44, −0.06), p=0.01
	Τριγλυκερίδια	-	-
	HDL χοληστερόλη	-	-
	LDL χοληστερόλη	-	-
	hs-CRP στο τέλος της δοκιμής	Μέση διαφορά	−1.23 (95% CI: −1.97, −0.49)
	Αλλαγή της hs-CRP	Μέση διαφορά	−1.31 (95% CI: −1.80, −0.82), p<0.001
	NO στο τέλος της δοκιμής	Μέση διαφορά	2.31 (95% CI: 0.91, 3.70)
	GSH στο τέλος της δοκιμής	Μέση διαφορά	35.34 (95% CI: 8.98, 61.70), p=0.009
	Αλλαγή της GSH	Μέση διαφορά	40.72 (95% CI: 10.13, 71.31), p=0.009
	Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στο τέλος της δοκιμής	Μέση διαφορά	0.74 (95% CI: 0.21, 1.27)

		Αλλαγή της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας		Μέση διαφορά	1.20 (95% CI: 0.35, 2.04), p=0.005
		MDA στο τέλος της δοκιμής		Μέση διαφορά	-1.44 (95% CI: -2.32, -0.57), p=0.001
		Αλλαγή της MDA		Μέση διαφορά	-1.82 (95% CI: -3.69, 0.06), p=0.06
		Καισαρικές τομές		-	-
		Πρόωρος τοκετός		-	-
		Προεκλαμψία		-	-
		Πολυϋδράμνιο		-	-
		Κίνδυνος εμφάνισης νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας		RR	0.26 (95% CI: 0.12, 0.55), p<0.001
		Κίνδυνος εμφάνισης εμβρυϊκής μακροσωμίας		RR	0.47 (95% CI: 0.27, 0.83), p=0.009
		Βάρος νεογνού (g)		Μέση διαφορά	-0.29 (95% CI: -0.50, -0.09), p=0.006
		Ηλικία κύησης		-	-
		Μήκος σώματος νεογνού		-	-
		Περίμετρος κεφαλής νεογνού		-	-
		Νεογνική υπογλυκαιμία		-	-
		Ανάγκη εισαγωγής σε MENN		-	-
Chatzakis et al., 2021	Μετα- ανάλυση (16 RCTs)	ΔMDA ⁴¹	1173 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-0.59 (95% CI: -1.78, -0.79)
		Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα		Μέση διαφορά	-0.78 (95% CI: -0.98, -0.57)
		MDA		Μέση διαφορά	-0.76 (95% CI: -1.32, -0.20)

		Δ TAC ⁴²		Μέση διαφορά	96.24 (95% CI: 16.12, 176.36)
		Δ GSH ⁴³		Μέση διαφορά	40.7 (95% CI: 10.1, 71.3)
Hasain et al., 2021	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση (10 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	594 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-3.10 (95% CI: -5.11, -1.09), p=0.003
		Ινσουλίνη ορού νηστείας (μIU/mL)		Μέση διαφορά	-2.17 (95% CI: -3.55, -0.79), p=0.002
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-0.56 (95% CI: -0.86, -0.26), p=0.0003
		QUICKI		-	-
		Ολική χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	-3.60 (95% CI: -16.26, 9.07), p=0.58
		HDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	-1.25 (95% CI: -5.48, 2.99), p=0.56
		LDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	-6.36 (95% CI: -14.89, 2.16), p=0.14
		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Μέση διαφορά	-10.40 (95% CI: -24.68, 3.89), p=0.15
		hs-CRP (mg/L)		Μέση διαφορά	-1.37 (95% CI: -1.94, -0.81), p<0.001
		IL-6 (pg/mL)		Μέση διαφορά	-0.89 (95% CI: -1.17, -0.60), p<0.001
		TNF- α (pg/mL)		Μέση διαφορά	-0.63 (95% CI: -1.25, -0.00), p=0.05

		MDA (μmol/L)		Μέση διαφορά	−0.77 (95% CI: −0.99, −0.56), p<0.001
		NO (μmol/L)		Μέση διαφορά	2.42 (95% CI: 0.80, 4.04), p=0.003
		GSH (μmol/L)		Μέση διαφορά	13.73 (95% CI: −35.84, 63.31), p=0.59
		Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L)		Μέση διαφορά	93.46 (95% CI: −7.31, 194.22), p=0.07
		Πιθανότητα καισαρικής τομής		OR	0.66 (95% CI: 0.34, 1.29), p=0.23
		Πιθανότητα πρόωρου τοκετού		OR	1.49 (95% CI: 0.23, 9.50), p=0.67
		Πιθανότητα προεκλαμψίας		OR	0.89 (95% CI: 0.32, 2.46), p=0.82
		Ηλικία κύησης κατά τη γέννηση (εβδομάδες)		Μέση διαφορά	0.04 (95% CI: −0.30, 0.38), p=0.81
		Επίπτωση μακροσωμίας		OR	0.42 (95% CI: 0.19, 0.94), p=0.03
		Πιθανότητα νεογνικής νοσηλείας για οποιονδήποτε λόγο		OR	0.37 (95% CI: 0.18, 0.74), p=0.005
		Νεογνική υπογλυκαιμία		OR	0.68 (95% CI: 0.28, 1.64), p=0.39
Pan et al., 2021	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση (20 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	2972 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	Μέση διαφορά	−0.11 (95% CI: −0.15, −0.04), p=0.0007
		Ινσουλίνη ορού νηστείας		Μέση διαφορά	−1.68 (95% CI: −2.44, −0.92), p<0.00001
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	−0.36 (95% CI: −0.53, −0.20), p<0.00001

		HOMA-B	Μέση διαφορά	−21.80 (95% CI: −31.92, −11.67), p<0.00001
		QUICKI	Μέση διαφορά	0.01 (95% CI: 0.00, 0.01), p=0.001
		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (στις γυναίκες με ΣΔΚ και τις υγιείς έγκυες γυναίκες)	Μέση διαφορά	−0.12 (95% CI: −0.24, −0.01), p=0.04
		Ινσουλίνη ορού νηστείας (στις γυναίκες με ΣΔΚ και τις υγιείς έγκυες γυναίκες)	Μέση διαφορά	−2.40 (95% CI: −3.70, −1.09), p=0.0003
		HOMA-IR (στις γυναίκες με ΣΔΚ και τις υγιείς έγκυες γυναίκες)	Μέση διαφορά	−0.59 (95% CI: −0.88, −0.30), p<0.00001
		HOMA-B (στις γυναίκες με ΣΔΚ και τις υγιείς έγκυες γυναίκες)	Μέση διαφορά	−25.25 (95% CI: −39.04, −11.47), p=0.0003
		QUICKI (στις γυναίκες με ΣΔΚ και τις υγιείς έγκυες γυναίκες)	Μέση διαφορά	0.00 (95% CI: 0.00, 0.01), p=0.03
		HbA1c (%)	Μέση διαφορά	−0.05 (95% CI: −0.12, 0.03), p=0.23
		OGTT-1h	Μέση διαφορά	−0.07 (95% CI: −0.25, 0.10), p=0.42
		OGTT-2h	Μέση διαφορά	−0.03 (95% CI: −0.17, 0.12), p=0.72
		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) (στις υγιείς έγκυες γυναίκες)	Μέση διαφορά	−0.07 (95% CI: −0.11, −0.02), p=0.004
		Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (στις υπέρβαρες και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες)	Μέση διαφορά	−0.09 (95% CI: −0.20, 0.02), p=0.12

		Ινσουλίνη πλάσματος νηστείας (στις υγιείς έγκυες γυναίκες) HOMA-IR (στις υγιείς έγκυες γυναίκες) HOMA-B (στις υγιείς έγκυες γυναίκες) QUICKI (στις υγιείς έγκυες γυναίκες) Επίπτωση ΣΔΚ (στις γυναίκες χωρίς ΣΔΚ) Επίπτωση ΣΔΚ (ξεχωριστά στις υγιείς έγκυες γυναίκες και τις υπέρβαρες/παχύσαρκες έγκυες γυναίκες)		Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά RR RR	−1.77 (95% CI: −2.40, −1.14), p<0.00001 −0.34 (95% CI: −0.48, −0.20), p<0.00001 −17.74 (95% CI: −32.66, −2.82), p=0.02 0.02 (95% CI: 0.01, 0.03), p=0.001 1.03 (95% CI: 0.94, 1.18), p=0.67 1.09 (95% CI: 0.95, 1.25), p=0.24
Davidson et al., 2021	Συστηματική ανασκόπηση (7 RCTs)	Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ	1440 έγκυες γυναίκες χωρίς ΣΔΚ	RR	0.80 (95% CI: 0.54, 1.20)
Pakmehr et al., 2022	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (10 RCTs)	Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ (από 10 μελέτες) Επίπτωση υπογλυκαιμίας (από 3 μελέτες) Εμφάνιση ΣΔΚ (από 8 μελέτες)	2921 γυναίκες	RR RR RR	0.67 (95% CI: 0.47, 0.95), p<0.001 0.46 (95% CI: 0.06, 3.66) 0.65 (95% CI: 0.42, 0.99), p<0.001
Zheng et al., 2022	RCT	TNF-α NO Ινσουλίνη LDL χοληστερόλη	Θηλυκοί αρουραίοι Sprague-Dawley 48 εβδομάδων	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	p=0.002 p=0.003 p=0.041 p=0.000

	Ολική χοληστερόλη	Μέση διαφορά	p=0.000
	Τριγλυκερίδια	Μέση διαφορά	p=0.000
	HOMA-IR	Μέση διαφορά	p=0.000
	HDL χοληστερόλη	Μέση διαφορά	p=0.000
	TNF-α (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.009
	Ινσουλίνη (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.011
	LDL χοληστερόλη (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.007
	HOMA-IR (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.000
	IL-6	Μέση διαφορά	p<0.05
	Συγκέντρωση μεταβολίτη N- methyl-a-aminoisobutyric acid	Μέση διαφορά	p=0.008
	Συγκέντρωση μεταβολίτη valyl-proline	Μέση διαφορά	p=0.002
	Συγκέντρωση μεταβολίτη L- threonine	Μέση διαφορά	p=0.000
	Συγκέντρωση μεταβολίτη isovalerylalanine	Μέση διαφορά	p=0.004
	Συγκέντρωση μεταβολίτη 1- aminocyclopropanecarboxylic acid	Μέση διαφορά	p=0.015
	Συγκέντρωση μεταβολίτη alanyl-gamma-glutamate	Μέση διαφορά	p=0.000
	Συγκέντρωση μεταβολίτη histidiny-valine	Μέση διαφορά	p=0.008

	Συγκέντρωση μεταβολίτη N-methyl-a-aminoisobutyric acid (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p<0.05
	Συγκέντρωση μεταβολίτη valyl-proline (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p<0.05
	Συγκέντρωση μεταβολίτη L-threonine (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.001
	Συγκέντρωση μεταβολίτη isovalerylalanine (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p<0.05
	Συγκέντρωση μεταβολίτη 1-aminocyclopropanecarboxylic acid (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p<0.05
	Συγκέντρωση μεταβολίτη alanyl-gamma-glutamate (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p<0.05
	Συγκέντρωση μεταβολίτη histidiny-valine (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p<0.05
	Συγκέντρωση μεταβολίτη I-urobilin (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.002
	Συγκέντρωση μεταβολίτη D-urobilin (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.002
	Συγκέντρωση μεταβολίτη L-urobilin (με υψηλή δόση προβιοτικών)	Μέση διαφορά	p=0.005
	Συγκέντρωση μεταβολίτη benzyl-gentiobioside (με υψηλή δόση προβιοτικών)	-	-
	Συγκέντρωση μεταβολίτη aminoadipic acid (με υψηλή δόση προβιοτικών)	-	-

		Συγκέντρωση μεταβολίτη phenylacetyl-glycine (με υψηλή δόση προβιοτικών) Συγκέντρωση μεταβολίτη L-leucine (με υψηλή δόση προβιοτικών) Συγκέντρωση μεταβολίτη norvaline (με υψηλή δόση προβιοτικών) Συγκεντρώσεις μεταβολιτών valyllysine, serylvaline, thyrotropin-releasing hormone, clupanodonyl carnitine και faltarindiol (με χαμηλή δόση προβιοτικών) Συγκέντρωση μεταβολίτη D-urobilin (με χαμηλή δόση προβιοτικών) Συγκέντρωση μεταβολίτη L-urobilin (με χαμηλή δόση προβιοτικών) Συγκέντρωση μεταβολίτη L-glutamic acid (με χαμηλή δόση προβιοτικών) Συγκέντρωση μεταβολίτη 1-aminocyclopropanecarboxylic acid (με χαμηλή δόση προβιοτικών) Συγκεντρώσεις μεταβολιτών LysoPE και 2-aminoacrylic acid (με χαμηλή δόση προβιοτικών) Συγκεντρώσεις μεταβολιτών gingerdiol 3,5-diacetate και propionylcarnitine (με υψηλή δόση προβιοτικών)		-	-
				-	-
				-	-
				-	-
				Μέση διαφορά	p=0.005
				Μέση διαφορά	p=0.006
				-	-
				-	-
				-	-
				-	-
Houttu et al., 2022	RCT	Συγκεντρώσεις βακτηρίων Sneathia, Prevotella, Fenollaria, Peptoniphilus, Dialister και Campylobacter	128 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	p<0.05

		Συγκέντρωση βακτηρίου Ureaplasma		Μέση διαφορά	p<0.05
		Συγκέντρωση βακτηρίου Lactobacillus acidophilus		Μέση διαφορά	p<0.05
		Συγκεντρώσεις βακτηρίων Ureaplasma urealyticum, Prevotella disiens, Dialister invisus και Prevotella timonensis		Μέση διαφορά	p<0.05
Moslehi et al., 2022	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση (5 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL) Ινσουλίνη νηστείας (μIU/mL) HOMA-IR hs-CRP (mg/L) IL-6 (pg/mL) Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mmol/L) Βάρος γέννησης Κίνδυνος μακροσωμίας	Έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά - -	-1.61 (95% CI: -5.46, 2.25) -2.73 (95% CI: -5.79, 0.33) -0.54 (95% CI: -1.10, 0.02) -1.33 (95% CI: -2.31, -0.35) -0.89 (95% CI: -1.17, -0.61) 0.03 (95% CI: -0.06, 0.28) - -
Mahdizade Ari et al., 2022	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση (28 RCTs)	Γλυκόζη ορού νηστείας Ινσουλίνη HOMA-IR HOMA-B QUICKI	4865 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ	Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά Μέση διαφορά	p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05

	Πεπτίδιο C	Μέση διαφορά	p<0.05
	HbA1c	Μέση διαφορά	p>0.05
	VLDL χοληστερόλη	Μέση διαφορά	p<0.05
	Τριγλυκερίδια	Μέση διαφορά	p>0.05
	Ολική χοληστερόλη	Μέση διαφορά	p>0.05
	HDL χοληστερόλη	Μέση διαφορά	p>0.05
	LDL χοληστερόλη	Μέση διαφορά	p>0.05
	Ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη	Μέση διαφορά	p>0.05
	IL-6	Μέση διαφορά	p<0.05
	TNF- α	Μέση διαφορά	p<0.05
	NO	Μέση διαφορά	p>0.05
	GSH	Μέση διαφορά	p>0.05
	Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα	Μέση διαφορά	p<0.05
	MDA	Μέση διαφορά	p<0.05
	CRP	Μέση διαφορά	p>0.05
	Αδιπονεκτίνη μητρικού γάλακτος μεταξύ προβιοτικών και placebo	Μέση διαφορά	12.7 vs 10.2, p=0.024

Movaghar et al., 2022	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (5 RCTs)	Συχνότητα προεκλαμψίας	402 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	OR	1.56 (95% CI: 0.61, 3.98), p=0.35
		Συχνότητα καισαρικής τομής		OR	0.52 (95% CI: 0.18, 1.50), p=0.23
		Ηλικία κύησης		Μέση διαφορά	0.13 (95% CI: -0.11, 0.37), p=0.28
		Συχνότητα μακροσωμίας		OR	0.81 (95% CI: 0.41, 1.57), p=0.53
		Κλίμακα Apgar 5 λεπτών		Μέση διαφορά	0.16 (95% CI: -0.06, 0.39), p=0.15
		Βάρος γέννησης νεογνού		Μέση διαφορά	-0.18 (95% CI: -0.43, 0.06), p=0.13
Wang et al., 2022	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (39 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	3517 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 και ΣΔΚ	Μέση διαφορά	-0.67 (95% CI: -1.23, -0.11)
		HbA1c (%)		Μέση διαφορά	-0.24 (95% CI: -0.57, 0.08)
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	-1.06 (95% CI: -1.72, -0.40)
Zhang et al., 2022	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (12 RCTs)	Επίπτωση ΣΔΚ	2213 έγκυες γυναίκες χωρίς ΣΔΚ	RR	0.62 (95% CI: 0.39, 0.99)
		Γλυκόζη ορού νηστείας (mmol L ⁻¹)		Μέση διαφορά	-0.14 (95% CI: -0.26, -0.01)
		Ινσουλίνη (pmol L ⁻¹)		Μέση διαφορά	-1.91 (95% CI: -2.41, -1.41)
		HOMA-IR (mmol L ⁻¹)		Μέση διαφορά	-0.32 (95% CI: -0.42, -0.22)
		QUICKI		Μέση διαφορά	0.02 (95% CI: 0.01, 0.03)
		OGTT-1h		Μέση διαφορά	-0.10 (95% CI: -0.30, 0.09)
		OGTT-2h		Μέση διαφορά	-0.06 (95% CI: -0.31, 0.20)

Mu et al., 2023	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (11 RCTs)	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	779 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ	Μέση διαφορά	−2.33 (95% CI: −4.27, −0.40), p=0.02
		Ινσουλίνη νηστείας (mU/L)		Μέση διαφορά	−2.47 (95% CI: −3.82, −1.12), p=0.0003
		HOMA-IR		Μέση διαφορά	−0.40 (95% CI: −0.74, −0.06), p=0.02
		QUICKI		Μέση διαφορά	0.00 (95% CI: 0.00, 0.01), p=0.09
		Ολική χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	−6.59 (95% CI: −12.23, −0.95), p=0.02
		HDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	−1.75 (95% CI: −5.27, 1.77), p=0.33
		LDL χοληστερόλη (mg/dL)		Μέση διαφορά	−4.30 (95% CI: −9.20, 0.59), p=0.08
		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Μέση διαφορά	−15.64 (95% CI: −31.42, 0.14), p=0.05
		Σωματικό βάρος στο τέλος της δοκιμής (kg)		Μέση διαφορά	0.01 (95% CI: −1.55, 1.58), p=0.99
		Αύξηση βάρους κατά την κύηση (kg)		Μέση διαφορά	0.09 (95% CI: −0.08, 0.26), p=0.29

Συντομογραφίες

¹ 95% CI (Confidence Interval): 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

² p-value: Τιμή στατιστικής σημαντικότητας

³ RCT (Randomized Controlled Trial): Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή

⁴ ΣΔΚ: Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

⁵ RR (Risk Ratio): Σχετικός κίνδυνος

- ⁶ vs (versus): έναντι/συγκριτικά με
- ⁷ HDL (High-Density Lipoprotein): Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
- ⁸ LDL (Low-Density Lipoprotein): Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
- ⁹ HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance): Δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη
- ¹⁰ QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index): Ποσοτικός δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη
- ¹¹ HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function): Δείκτης εκτίμησης της λειτουργίας των β -κυττάρων του παγκρέατος
- ¹² VLDL (Very Low-Density Lipoprotein): Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας
- ¹³ HbA1c (Hemoglobin A1c): Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- ¹⁴ IL-6 (Interleukin-6): Ιντερλευκίνη-6
- ¹⁵ hs-CRP (high-sensitivity C-Reactive Protein): Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- ¹⁶ TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha): Παράγοντας νέκρωσης όγκων- α
- ¹⁷ IFN- γ (Interferon-gamma): Ιντερφερόνη- γ
- ¹⁸ IL-10 (Interleukin-10): Ιντερλευκίνη-10
- ¹⁹ OGTT-1h (Oral Glucose Tolerance Test-1 hour): Επίπεδα γλυκόζης μετά από 1 ώρα στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη
- ²⁰ OGTT-2h (Oral Glucose Tolerance Test-2 hours): Επίπεδα γλυκόζης μετά από 2 ώρες στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη
- ²¹ ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος
- ²² MDA (Malondialdehyde): Μαλονδιαλδεΐδη
- ²³ NO (Nitric Oxide): Μονοξείδιο του αζώτου
- ²⁴ GSH (Glutathione): Γλουταθειόνη
- ²⁵ GSHR (Glutathione Reductase): Αναγωγή της γλουταθειόνης
- ²⁶ GPx (Glutathione Peroxidase): Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης των ερυθροκυττάρων
- ²⁷ SOD (Superoxide Dismutase): Υπεροξειδική δισμουτάση των ερυθροκυττάρων
- ²⁸ OR (Odds Ratio): Λόγος σχετικών πιθανοτήτων
- ²⁹ MENN: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
- ³⁰ LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor): Υποδοχέας της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας
- ³¹ IL-1 (Interleukin-1): Ιντερλευκίνη-1
- ³² IL-8 (Interleukin-8): Ιντερλευκίνη-8

- ³³ PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma): Πολλαπλασιαστής υπεροξεισωμάτων- γ
- ³⁴ TGF- β (Transforming Growth Factor-beta): Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-βήτα
- ³⁵ VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
- ³⁶ CFUs (Colony-Forming Units): Μονάδες Σχηματισμού Αποικιών
- ³⁷ IFN-c (Interferon-c): Ιντερφερόνη-c
- ³⁸ ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
- ³⁹ TDCA (Taurochenodeoxycholic Acid): Ταυροχenoδεοξυχολικό οξύ
- ⁴⁰ CRP (C-Reactive Protein): C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- ⁴¹ ΔMDA (Difference in Malondialdehyde levels): Διαφορά στα επίπεδα μαλονδιαλδεΐδης
- ⁴² ΔTAC (Difference in Total Antioxidant Capacity levels): Διαφορά στα επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας
- ⁴³ ΔGSH (Difference in Glutathione levels): Διαφορά στα επίπεδα γλουταθειόνης

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια κυρία Παπαγιάννη Μαρία για την πολύτιμη συμβολή της και την καθοδήγηση που μας προσέφερε κατά τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	50
Abstract.....	51
1. Εισαγωγικό μέρος.....	52
1.1. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης.....	52
1.1.1. Ορισμός.....	52
1.1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	52
1.1.3. Παθοφυσιολογία.....	52
1.1.3.1. Ο ρόλος της τροποποιημένης εντερικής μικροχλωρίδας στον Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.....	53
1.1.4. Διαγνωστικά κριτήρια.....	54
1.1.5. Παράγοντες κινδύνου.....	54
1.1.6. Επιπλοκές.....	54
1.1.7. Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	55
1.2. Προβιοτικά.....	57
1.2.1. Ορισμός.....	57
1.2.2. Προβιοτικοί μικροοργανισμοί.....	57
1.2.3. Τύποι σκευασμάτων προβιοτικών	58
1.2.4. Μηχανισμοί δράσης προβιοτικών.....	59
1.2.5. Οφέλη προβιοτικών σε διάφορες ασθένειες.....	61
2. Ειδικό μέρος.....	61
2.1. Σκοπός.....	61
2.2. Μεθοδολογία.....	62
2.3. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	63
2.3.1. Χρήση των προβιοτικών σε ζωικά μοντέλα με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.....	63
2.3.2. Χρήση των προβιοτικών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.....	64
2.3.2.1. Επιδράσεις των προβιοτικών στο γλυκαιμικό έλεγχο.....	64
2.3.2.2. Επιδράσεις των προβιοτικών στο λιπιδαιμικό προφίλ.....	75
2.3.2.3. Επιδράσεις των προβιοτικών σε δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες.....	78
2.3.2.4. Επιδράσεις των προβιοτικών σε δευτερεύουσες μητρικές και νεογνικές εκβάσεις.....	84

2.3.3. Χρήση των προβιοτικών στην πρόληψη εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης.....	90
2.4. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	95
3. Βιβλιογραφία	102

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης αποτελεί μια επιπλοκή της κύησης με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης, η οποία επηρεάζει δυσμενώς τη μητέρα και το έμβρυο. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητος ο εντοπισμός κατάλληλων παρεμβάσεων για την πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπισή του. Τα προβιοτικά φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη διατροφική στρατηγική για τη διαχείριση μεταβολικών διαταραχών, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης. Μετά από αναζήτηση σε 3 βάσεις δεδομένων (PubMed, Cochrane Library, Google Scholar) εντοπίστηκαν 49 επιστημονικά άρθρα, τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα προβιοτικά βελτίωσαν σημαντικά δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου, όπως η ινσουλίνη νηστείας, ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), ο δείκτης εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function) και ο ποσοτικός δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ, όπως τα τριγλυκερίδια, η ολική χοληστερόλη, η VLDL χοληστερόλη και η HDL χοληστερόλη, καθώς και δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, όπως η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη-6, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, η μαλονδιαλδεΐδη, η γλουταθειόνη, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και το μονοξείδιο του αζώτου. Εντούτοις, τα προβιοτικά δεν φαίνεται να δρουν αποτελεσματικά στη βελτίωση δευτερευουσών μητρικών και νεογνικών εκβάσεων. Επίσης, βρέθηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, την LDL χοληστερόλη και την επίπτωση του Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης. Τέλος, αναφέρθηκαν ωφέλιμες επιδράσεις των προβιοτικών σε μοντέλα ζώων. Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν μια θετική επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης σε ό,τι αφορά στο γλυκαιμικό έλεγχο, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στη φλεγμονή και στο οξειδωτικό στρες, ωστόσο πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες μελλοντικά για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Abstract

Gestational Diabetes Mellitus is a complication of pregnancy with an ever-increasing incidence, which adversely affects the mother and the fetus. For this reason, it is necessary to identify appropriate interventions for its prevention and treatment. Probiotics appear to be a promising nutritional strategy for the management of metabolic disorders, such as Gestational Diabetes Mellitus. The purpose of this thesis was to investigate the effect of probiotics on patients with Gestational Diabetes Mellitus. After searching 3 databases (PubMed, Cochrane Library, Google Scholar) 49 scientific articles were identified, which met the inclusion criteria and were included in the literature review. The results showed that probiotics significantly improved glycemic control indices, such as fasting insulin, insulin resistance index HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), pancreatic β -cell function assessment index HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function) and quantitative insulin sensitivity index QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), indicators of the lipid profile, such as triglycerides, total cholesterol, VLDL cholesterol and HDL cholesterol, as well as markers of inflammation and oxidative stress, such as high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , malondialdehyde, glutathione, total antioxidant capacity and nitric oxide. However, probiotics do not appear to be effective in improving secondary maternal and neonatal outcomes. Conflicting results were found for fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, LDL cholesterol and incidence of Gestational Diabetes Mellitus as well. Finally, beneficial effects of probiotics have been reported in animal models. In conclusion, the available data indicate a positive effect of probiotics in patients with Gestational Diabetes Mellitus in terms of glycemic control, lipid profile, inflammation and oxidative stress, however more research needs to be conducted in the future to draw safe conclusions.

1. Εισαγωγικό μέρος

1.1. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

1.1.1. Ορισμός

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ) είναι μία επιπλοκή, η οποία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης (Shahriari et al., 2021). Χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με ανεπαρκή λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, καθώς και από υψηλά επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της κύησης (Kijmanawat et al., 2019, Hajifaraji et al., 2017).

1.1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Φαίνεται από επιδημιολογικές μελέτες, ότι 18.4 εκατομμύρια γυναίκες έχουν ΣΔΚ παγκοσμίως (Zheng et al., 2021). Έχει παρατηρηθεί μία 10-100% αύξηση του ποσοστού των γυναικών με ΣΔΚ τα τελευταία 20 χρόνια (Mahdizade Ari et al., 2022). Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 14.8% στην Κίνα (Zheng et al., 2022), σε 12.9% στη Μέση Ανατολή και στη Βόρεια Αφρική, σε 5.8% στην Ευρώπη (Mahdizade Ari et al., 2022), σε 15% στη Νότια-Ανατολική Ασία και σε 7% στη Βόρεια Αμερική και Καραϊβική (Davis et al., 2020).

1.1.3. Παθοφυσιολογία

Κατά το 2^ο τρίμηνο της κύησης φυσιολογικά δημιουργείται ινσουλινοαντίσταση λόγω αυξημένης παραγωγής πλακουντιακών ορμονών και προγεστερόνης, αυξημένης έκκρισης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha) και αυξημένης έκκρισης της ανθρώπινης πλακουντιακής αυξητικής ορμόνης hPGH (human Placental Growth Hormone) (Αγγελίδη κ.ά., 2019). Επιπλέον, στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης συμβάλλουν το πλακουντιακό γαλακτογόνο HPL (Human Placental Lactogen), τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης και οιστρογόνων, το αυξημένο σωματικό βάρος και τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας (Καραμήτσος, 2000).

Όταν η αντίσταση στην ινσουλίνη υπερτερεί της έκκρισης ινσουλίνης λόγω μειωμένης λειτουργικότητας των β-κυττάρων του παγκρέατος, τότε τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα ανεβαίνουν όλο και περισσότερο, με συνέπεια την εμφάνιση του ΣΔΚ (Καραμήτσος, 2000).

Επιπλέον, στην παθοφυσιολογία του ΣΔΚ συμμετέχουν κάποιες ορμόνες και ορισμένα μόρια. Στις ορμόνες ανήκουν το λακτογόνο του ανθρώπινου πλακούντα, η προγεστερόνη, η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη, η προλακτίνη, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Στα μόρια συγκαταλέγονται οι γαλεκτίνες, η οστεοκαλσίνη, η ρεξιστίνη, η ιρισίνη, η ζονουλίνη, η λιποκαλσίνη-2, ο παράγοντας διαφοροποίησης της ανάπτυξης-15, η βισφατίνη, η φετουίνη-A, η ομεντίνη-1, η δεσμευτική πρωτεΐνη των λιπαρών οξέων-4 και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-21 (Obuchowska et al., 2022).

1.1.3.1. Ο ρόλος της τροποποιημένης εντερικής μικροχλωρίδας στον Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης

Το εντερικό μικροβίωμα είναι ένα σύνολο από μικροοργανισμούς και αποτελείται από βακτήρια, μύκητες και ιούς που αποικίζουν το γαστρεντερικό σωλήνα. Όταν το εντερικό μικροβίωμα βρίσκεται σε ισορροπία, τότε διατηρείται η ομοιόσταση (Kaminska et al., 2022). Η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις των βακτηρίων *Parabacteroides distasonis* και *Klebsiella variicola* (Lv et al., 2018). Επιπρόσθετα, αργότερα στην κύηση παρατηρείται αύξηση του λόγου των βακτηρίων Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) (Li et al., 2021). Επίσης, στο 3^ο τρίμηνο της κύησης παρατηρείται αύξηση των βακτηρίων Proteobacteria και Actinobacteria και μείωση των βακτηρίων Bifidobacterium (Hasain et al., 2020).

Η διαταραχή της ομοιόστασης του εντερικού μικροβιώματος ονομάζεται δυσβίωση και σχετίζεται με μία ανισορροπία ανάμεσα στους συμβιωτικούς και στους παθογόνους μικροοργανισμούς (Hasain et al., 2020). Η δυσβίωση είναι υπεύθυνη για την πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη (Karamali et al., 2016, Łagowska et al., 2020), η οποία ενδέχεται να οδηγήσει στην εμφάνιση του ΣΔΚ στις έγκυες γυναίκες και σε μακροσωμία του εμβρύου (Taylor et al., 2017). Η ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε μείωση των βακτηρίων *Faecalibacterium prausnitzii* και *Roseburia*, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Hasain et al., 2020). Επίσης, η δυσβίωση είναι υπεύθυνη για την υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS – Reactive Oxygen Species) και άλλων δεικτών οξειδωτικού στρες, για την αυξημένη υπεροξείδωση λιπιδίων, καθώς και για τη μείωση αντιοξειδωτικών δεικτών (Hasain et al., 2021). Τέλος, η δυσβίωση κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης οδηγεί σε συσσώρευση λίπους, χαμηλού βαθμού φλεγμονή και υπεργλυκαιμία (Hasain et al., 2020).

1.1.4. Διαγνωστικά κριτήρια

Για τη διάγνωση του ΣΔΚ αρχικά προσδιορίζεται η γλυκόζη νηστείας σε κάθε έγκυο. Αν η γλυκόζη είναι ≥ 92 mg/dL και < 126 mg/dL (≥ 5.1 mmol/L και < 7 mmol/L), γίνεται αντιμετώπιση ως επί ΣΔΚ. Αν η γλυκόζη είναι < 92 mg/dL πραγματοποιείται δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύησης. Κατά τη δοκιμασία αυτή, η έγκυος λαμβάνει 75 g γλυκόζης από το στόμα και, στη συνέχεια, η γλυκόζη πλάσματος προσδιορίζεται προ και 60 και 120 λεπτά μετά τη λήψη της γλυκόζης. Όταν η γλυκόζη νηστείας είναι ≥ 92 mg/dL (≥ 5.1 mmol/L), ή/και η γλυκόζη στα 60 λεπτά είναι ≥ 180 mg/dL (≥ 10.0 mmol/L), ή/και η γλυκόζη στα 120 λεπτά είναι ≥ 153 mg/dL (≥ 8.5 mmol/L), τότε τίθεται η διάγνωση του ΣΔΚ (Poomalar, 2015, Αγάθος κ.ά., 2022).

1.1.5. Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης του ΣΔΚ ανήκουν η φτωχή διατροφική διαχείριση, η μόλυνση του περιβάλλοντος, οι μη υγιεινές αλλαγές του τρόπου ζωής (Zheng et al., 2022), μεταβολικές καταστάσεις του ενδομήτριου περιβάλλοντος (Hajifaraji et al., 2017), οι αυξημένες πλακουντιακές και μητρικές ορμόνες, η αυξημένη λιπώδης, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η αυξημένη πρόσληψη τροφής (Αλαβέρας κ.ά., 2010), καθώς και η προχωρημένη ηλικία της μητέρας (Kaminska et al., 2022).

Επιπρόσθετα, άλλοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν διάφορες ενδοκρινοπάθειες, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ο υψηλός Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) πριν την κύηση (Patti et al., 2018), οι αυτόματες αποβολές και διάφορες εμβρυϊκές ανωμαλίες (Lv et al., 2018), το κάπνισμα, διάφοροι γενετικοί παράγοντες (Li et al., 2021), η εθνικότητα, η φυσική δραστηριότητα (Davis et al., 2020), το ιστορικό ΣΔΚ σε προηγούμενες κυήσεις, η καταγωγή από Ασία, Καραϊβική και Αραβικές χώρες (Poomalar, 2015), το οικογενειακό ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2, το ιστορικό μακροσωμικών εμβρύων (Chan et al., 2021) και η έλλειψη κινητικότητας (Mahdizade Ari et al., 2022).

1.1.6. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές του ΣΔΚ χωρίζονται σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες και μπορούν να εκδηλωθούν τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Στις βραχυπρόθεσμες επιπλοκές, οι οποίες επηρεάζουν τις μητέρες, ανήκουν η προεκλαμψία, η μη προγραμματισμένη

καισαρική τομή (Kijmanawat et al., 2019), η εκλαμψία (Chan et al., 2021), ο πρόωρος τοκετός (Hajifaraji et al., 2018), η πολυιδιμία, η πολυουρία, οι συχνές λοιμώξεις, η πρόσληψη βάρους (Mahdizade Ari et al., 2022), καθώς και η αιμορραγία (Zheng et al., 2021).

Επιπλέον, οι βραχυπρόθεσμες επιπλοκές που εκδηλώνονται στο έμβρυο είναι η μακροσωμία του εμβρύου, το τραύμα γέννησης, η νεογνική υπογλυκαιμία (Kijmanawat et al., 2019, Hajifaraji et al., 2018), η παθογόνος παχυσαρκία, η δυστοκία ώμου (Jafarnejad et al., 2016), ο εμβρυϊκός θάνατος, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών (Zhang et al., 2019), η νεογνική υπερχολερυθριναιμία (Sahhaf Ebrahimi et al., 2019), η εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη (Jin et al., 2020), το κάταγμα κλείδας, ο τραυματισμός του βραχιονίου πλέγματος κατά τη γέννηση (Li et al., 2021), η υπασβεστιαμία, η πολυκυτταραιμία, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Poomalar, 2015), η συγγενής δυσπλασία (Chan et al., 2021), η νεογνική υπερινσουλιναίμία (Huang et al., 2021), η διαβητική εμβρυοπάθεια (Taylor et al., 2017), ο νεογνικός ίκτερος (Peng, Wu & Chao, 2018), η περιορισμένη νεογνική ανάπτυξη (Zheng et al., 2021), η αυξημένη εναπόθεση λίπους στον κορμό, η αυξημένη σκελετική ωρίμανση, η οργανομεγαλία ήπατος, σπληνός, καρδιάς, παγκρεατικών νησιδίων και επινεφριδίων (Αλαβέρας κ.ά., 2010), καθώς και διάφορες συγγενείς ανωμαλίες, όπως δυσπλασίες της σπονδυλικής στήλης, ανεγκεφαλία και μηνιγγομυελοκήλη, ατρησία του πρωκτού, διπλασιασμός των ουρητήρων, αγενεσία των νεφρών και καρδιαγγειακές ανωμαλίες, όπως στένωση της αορτής ή μετατόπιση των μεγάλων αγγείων (Καραμήτσος, 2000).

Σε ό,τι αφορά στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔΚ, οι οποίες εκδηλώνονται και στη μητέρα και στο έμβρυο, αυτές είναι: ο αυξημένος κίνδυνος για παχυσαρκία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, μεταβολικές διαταραχές, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Jafarnejad et al., 2016, Nitert et al., 2013), τα κακοήθη νεοπλάσματα, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, το Μεταβολικό Σύνδρομο, καθώς και οφθαλμικές, ψυχικές και νεφρικές παθήσεις (Obuchowska et al., 2022).

1.1.7. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου

Γλυκόζη νηστείας και προγευματική: 70-95 mg/dL.

Γλυκόζη 1 ώρα μετά το γεύμα: 90-130 mg/dL.

Γλυκόζη 2 ώρες μετά το γεύμα: 80-120 mg/dL (Αλαβέρας κ.ά., 2019).

Υγιεινοδιαιτητική αγωγή

Οι γυναίκες φυσιολογικού βάρους προτείνεται να λαμβάνουν 30-35 θερμίδες/κιλό σωματικού βάρους την ημέρα, οι υπέρβαρες γυναίκες 25-30 θερμίδες/κιλό σωματικού βάρους την ημέρα και οι ελλειποβαρείς 35-40 θερμίδες/κιλό σωματικού βάρους την ημέρα (Roomalar, 2015). Στις παχύσαρκες γυναίκες συνιστώνται το λιγότερο 1800 θερμίδες/ημέρα. Ενδείκνυται οι υδατάνθρακες να αποτελούν το 35-45% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης, δηλαδή τουλάχιστον 175 γραμμάρια/ημέρα, οι πρωτεΐνες το 20-25%, δηλαδή τουλάχιστον 70 γραμμάρια/ημέρα και το λίπος το 30-40%, καθώς και τουλάχιστον 30 γραμμάρια/ημέρα φυτικών ινών (Αλαβέρας κ.ά., 2010).

Επίσης, συνιστώνται τα τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (<55), καθώς συμβάλλουν καλύτερα στη ρύθμιση του σακχάρου σε σχέση με τα τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη (>70) (Roomalar, 2015). Επιπρόσθετα, ενδείκνυνται τα μικρά και συχνά γεύματα προς αποφυγή κέτωσης και η σωματική άσκηση (Αλαβέρας κ.ά., 2019). Σε ό,τι αφορά στη σωματική άσκηση, συστήνονται τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα, με προτιμητέα το περπάτημα, την κολύμβηση, τη γιόγκα και άλλες μορφές χαμηλής έως μέτριας έντασης αερόβια άσκηση (Kaminska et al., 2022).

Επιπλέον, συνιστάται η πρόσληψη 500-600 μg/ημέρα φυλλικού οξέος, 5-10 μg/ημέρα 25-υδροξυβιταμίνης D, 900-1000 mg/ημέρα ασβεστίου και 27-40 mg/ημέρα σιδήρου (Rasmussen et al., 2020).

Ινσουλinoθεραπεία

Υπάρχουν διάφορα σκευάσματα ινσουλίνης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον ΣΔΚ. Αρχικά, χρησιμοποιούνται σκευάσματα υπερταχείας δράσης, τα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης (lispro, aspart) για την ελάττωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων της μητέρας και τον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (Αγγελίδη κ.ά., 2019). Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι προκαλούν υπογλυκαιμία και ελάττωση των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην κύηση (Roomalar, 2015). Επιπλέον, χρησιμοποιούνται σκευάσματα ταχείας δράσης, όπως η ανθρώπινη ινσουλίνη (Regular ή Actrapid), καθώς και σκευάσματα ενδιάμεσης δράσης, όπως η πρωταμινική ουδέτερη Hagedorn ινσουλίνη (NPH – Neutral Protamine Hagedorn) (Αγγελίδη κ.ά., 2019). Τέλος, υπάρχουν και τα ανάλογα ινσουλίνης βραδείας δράσης Glargine (Lv et al., 2015) και Detemir (Athanasiadou et al., 2022).

Μετορμίνη

Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση, η μετορμίνη φαίνεται να είναι ωφέλιμη για τη θεραπεία του ΣΔΚ. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση της μετορμίνης σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ συνδέθηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, υπογλυκαιμίας, υπέρτασης της κύησης και πρόκλησης τοκετού σε σχέση με τη χρήση ινσουλίνης. Επιπλέον, η μετορμίνη προκάλεσε μικρότερη αύξηση της γλυκόζης αίματος και του βάρους των νεογνών, καθώς και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νεογνικής υπογλυκαιμίας σε σχέση με τη χρήση της ινσουλίνης (Guo et al., 2019).

1.2. Προβιοτικά

1.2.1. Ορισμός

Τα προβιοτικά, σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας (Food and Agriculture Organization – FAO), ορίζονται ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί, που όταν χορηγούνται στις κατάλληλες ποσότητες, μπορούν να έχουν σημαντικά οφέλη στην υγεία του ανθρώπου» (Kwok et al., 2022, FAO, 2001). Τα προβιοτικά εντοπίζονται συνήθως σε γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως το γιαούρτι ή σε συμπληρώματα διατροφής, καθώς επίσης και σε κάψουλες (Okesene-Gafa et al., 2020). Συνήθως, περιέχουν ζωντανά και λυοφιλοποιημένα βακτήρια και κυρίως ωφέλιμα εντερικά βακτήρια, όπως τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* (Li et al., 2021).

1.2.2. Προβιοτικοί μικροοργανισμοί

Οι ιδιότητες των προβιοτικών έχουν παρατηρηθεί σε αρκετά γένη βακτηρίων και μυκήτων, αν και τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα είδη προβιοτικών είναι τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα γένη βακτηρίων με ιδιότητες προβιοτικών, όπως τα βακτήρια *Streptococcus*, *Enterococcus* και *Bacillus*, καθώς επίσης και ο ζυμομύκητας *Saccharomyces* (Zawistowska-Rojek & Tyski, 2018, Hempel et al., 2011). Στην κατηγορία των προβιοτικών μπορεί να εντάσσονται και κάποια βακτήρια που δεν απαντώνται συχνά στο γαστρεντερικό σωλήνα, όπως τα είδη *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Leuconostoc* και *Lactococcus*, τα οποία χρησιμοποιούνται σαν εκκινητές ζύμωσης γαλακτοκομικών προϊόντων (Zawistowska-Rojek & Tyski, 2018, Ishibashi & Yamazaki, 2001).

Συγκεντρωτικά, οι πιο κοινοί προβιοτικοί μικροοργανισμοί είναι οι: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus*, *Pediococcus acidilactici*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* και *Escherichia coli* Nissle 1917 (Fijan, 2014).

1.2.3. Τύποι σκευασμάτων προβιοτικών

Τα προβιοτικά βρίσκονται σε πολλά τρόφιμα, συμπληρώματα διατροφής και φάρμακα. Στα τρόφιμα που περιέχουν προβιοτικά περιλαμβάνονται τα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το γάλα και το γιαούρτι που έχουν υποστεί ζύμωση. Επίσης, στα προβιοτικά τρόφιμα ανήκει και το κεφίρ, το οποίο αποτελεί ένα φυσικό προβιοτικό ζυμωμένο γάλα, αρκετά διαδεδομένο στις χώρες της Κεντρικής Ασίας και της Μέσης Ανατολής. Τα τελευταία χρόνια, άρχισαν να κυκλοφορούν στο εμπόριο και νέα είδη τροφίμων με προβιοτικά, όπως η σοκολάτα, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά και διάφορα ποτά (Awaisheh, 2012). Υπάρχουν και κάποια εξειδικευμένα προϊόντα εμπλουτισμένα με προβιοτικά, όπως παγωτό, τσίχλες, τυρί και καραμέλες, τα οποία όμως δεν κατέχουν κεντρική θέση στην ευρωπαϊκή αγορά. Πρόσφατα, έχει αρχίσει να αναδύεται μια νέα και αρκετά μεγάλη κατηγορία προβιοτικών, στην οποία εντάσσονται υποκατάστατα μητρικού γάλακτος, γάλατα για μεγαλύτερα βρέφη, καθώς και ειδικά βρεφικά παρασκευάσματα (Saxelin, 2008).

Τα στελέχη προβιοτικών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* χρησιμοποιούνται ευρέως τόσο στα τρόφιμα όσο και στα συμπληρώματα διατροφής. Επιπρόσθετα, στα συμπληρώματα διατροφής χρησιμοποιούνται και άλλα στελέχη, όπως *Enterococcus*, *Bacillus*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces boulardii* και πολλά άλλα. Γενικότερα, μεγαλύτερη ποικιλία προβιοτικών βακτηρίων χρησιμοποιείται για την παραγωγή συμπληρωμάτων διατροφής σε σχέση με τα τρόφιμα. Τα συμπληρώματα προβιοτικών διατίθενται στην αγορά σε διάφορους τύπους σκευασμάτων, όπως σκληρές κάψουλες ζωικής ή φυτικής ζελατίνης, επικαλυπτόμενα ή μη δισκία, τα οποία διαλύονται σε ουδέτερο περιβάλλον, μασώμενα δισκία και φακελάκια. Τα σκευάσματα προβιοτικών ενδέχεται να περιέχουν και άλλα δραστικά συστατικά, όπως

βιταμίνες και πρεβιοτικά. Ακόμη, τα προβιοτικά κυκλοφορούν στην αγορά και σε μορφή εναιωρημάτων λαδιού, διευκολύνοντας τη χορήγησή τους σε βρέφη (Saxelin, 2008).

1.2.4. Μηχανισμοί δράσης προβιοτικών

Τα προβιοτικά παρουσιάζουν πολυάριθμες ευεργετικές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό. Η βασική τους λειτουργία που αποτελεί και το μεγαλύτερό τους πλεονέκτημα είναι η ικανότητά τους να τροποποιούν τη μικροχλωρίδα του εντέρου, με τέτοιο τρόπο που να εξασφαλίζεται η κατάλληλη ισορροπία ανάμεσα στα παθογόνα και τα ωφέλιμα βακτήρια. Ειδικότερα, τα προβιοτικά αποκαθιστούν τη φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα μετά από τη θεραπεία με αντιβιοτικά. Επίσης, έχουν την ικανότητα αναστολής της ανάπτυξης πολλών παθογόνων βακτηρίων, όπως είναι τα *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, καθώς και κάποια είδη των βακτηρίων *Shigella*, *Staphylococcus* και *Yersinia*, αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο την εμφάνιση τροφικών δηλητηριάσεων (Markowiak & Śliżewska, 2017).

Τα στελέχη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* συμβάλλουν στην ενίσχυση του εντερικού επιθηλιακού φραγμού, στη ρύθμιση της παραγωγής βλέννας και στη βελτίωση της έκφρασης των πρωτεϊνών σφιχτής σύνδεσης (Wan & Ma, 2022, La Fata, Weber & Mohajeri, 2018). Ορισμένα προβιοτικά πιθανόν ενισχύουν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού μέσω της αύξησης των γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή βλέννας, τα οποία μειώνουν τη σύνδεση των παθογόνων στα επιθηλιακά κύτταρα (Wan & Ma, 2022, Shen et al., 2018). Η ενίσχυση αυτή επιτυγχάνεται και με τη μείωση της φλεγμονής (Wan & Ma, 2022, Sanders et al., 2018).

Επιπλέον, τα προβιοτικά προάγουν την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs – Short Chain Fatty Acids), καθώς και άλλων μικρών μοριακών οξέων. Έτσι, ορισμένα προβιοτικά, όπως τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* έχουν την ικανότητα παραγωγής γαλακτικού και οξικού οξέος ως βασικών μεταβολικών προϊόντων. Με τη σειρά τους, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τη βελτίωση του περιβάλλοντος του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, μειώνουν το pH του εντερικού αυλού και με τον τρόπο αυτό εμποδίζουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών (Wan & Ma, 2022, Ríos-Covián et al., 2016). Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου μπορούν, ακόμη, να ενεργοποιήσουν κύτταρα διαμέσου της επιφάνειας των κυττάρων των υποδοχέων συζευγμένων με G-πρωτεΐνη (GPR – G protein-coupled receptors). Για παράδειγμα, οι υποδοχείς GPR41 και GPR43

ενεργοποιούνται από λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (Wan & Ma, 2022, Brown et al., 2003). Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου σε συνδυασμό με τους υποδοχείς GPR41 και GPR43 συμβάλλουν στην προαγωγή οξέων φλεγμονωδών αποκρίσεων στο έντερο με σκοπό τη φλεγμονή των ιστών και την προστατευτική ανοσία (Wan & Ma, 2022, Kim et al., 2013). Ακόμη, τα συγκεκριμένα λιπαρά οξέα ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων με τη βοήθεια των υποδοχέων GPR41 και GPR43 (Wan & Ma, 2022, van der Beek et al., 2015).

Κάποια προβιοτικά φαίνεται να αλληλεπιδρούν άμεσα με δενδριτικά κύτταρα και να αυξάνουν τη δραστηριότητα των φαγοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων. Επίσης, τα συμπληρώματα προβιοτικών μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Wan & Ma, 2022, Klaenhammer et al., 2012). Επίσης, τα βακτήρια με ιδιότητες προβιοτικών έχει φανεί ότι μπορούν να ρυθμίζουν την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης. Η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη IgA (Immunoglobulin A) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσία του βλεννογόνου, συμβάλλοντας στη δημιουργία του προστατευτικού φραγμού έναντι παθογόνων βακτηρίων και ιών. Ειδικότερα, μελέτες έχουν δείξει ότι οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί και το γιαούρτι που έχει υποστεί ζύμωση έχουν την ικανότητα αύξησης των κυττάρων που παράγουν ανοσοσφαιρίνη IgA (Immunoglobulin A), ενώ επίσης έχει παρατηρηθεί μια ανεξάρτητη επαγωγή της παραγωγής IgA (Immunoglobulin A). Ακόμη, τα προβιοτικά βακτήρια φαίνεται να αυξάνουν τα επίπεδα συγκεκριμένων κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-10 (IL-10 – Interleukin-10) και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ – Interferon-gamma). Η απελευθέρωση αυτών των κυτοκινών ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση και διατηρεί την ομοιόσταση του εντέρου. Τέλος, οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί αλληλεπιδρούν με τον σχετιζόμενο με το έντερο λεμφικό ιστό (GALT – Gut-associated lymphoid tissue), διαθέτουν μηχανισμούς ανοσοτροποποίησης, καθώς και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ωστόσο οι μηχανισμοί αυτοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως (Gupta & Garg, 2009).

Συγκεντρωτικά, τα δεδομένα διαφόρων μελετών δείχνουν ότι οι ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών προκαλούνται μέσα από τους ακόλουθους μηχανισμούς:

1. Αναστολή της ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών διαμέσου της παραγωγής ουσιών με αντιμικροβιακή δράση.
2. Ανταγωνισμός προβιοτικών βακτηρίων με παθογόνους μικροοργανισμούς για θρεπτικά συστατικά και παρεμπόδιση της προσκόλλησης των παθογόνων στο επιθήλιο του εντέρου.

3. Τροποποίηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού.

4. Παρεμπόδιση της παραγωγής τοξινών από βακτήρια.

(Markowiak & Śliżewska, 2017)

1.2.5. Οφέλη προβιοτικών σε διάφορες ασθένειες

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, τα προβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η βρεφική διάρροια, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η διάρροια που σχετίζεται με τη χρήση αντιβιοτικών, η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα που προκαλείται από το βακτήριο *Clostridium difficile*, οι λοιμώξεις από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*), η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα), ο καρκίνος, οι λοιμώξεις του γυναικείου ουροποιητικού συστήματος και οι χειρουργικές λοιμώξεις (Gupta & Garg, 2009).

Επίσης, πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά μπορεί να είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία και άλλων ασθενειών, όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, καθώς και οι αλλεργικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ατοπικής δερματίτιδας (Markowiak & Śliżewska, 2017).

2. Ειδικό μέρος

2.1. Σκοπός

Τα τελευταία χρόνια, ο επιπολασμός του ΣΔΚ αυξάνεται συνεχώς, με αποτέλεσμα να είναι αναγκαία η εύρεση κατάλληλων στρατηγικών για τη διαχείρισή του. Η αλλαγή του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, θεωρείται μέχρι σήμερα η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης του ΣΔΚ. Ως εκ τούτου, η έρευνα έχει επικεντρωθεί σε συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά και διατροφικά συμπληρώματα, για τα οποία φαίνεται να υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ειδικότερα, τα προβιοτικά, όπως έχουμε αναφέρει παραπάνω, παρουσιάζουν ευεργετικά οφέλη σε ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων μέσω ποικίλων μηχανισμών, ένας εκ των οποίων είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, γεγονός που θα μπορούσε να συμβάλλει στην πρόληψη ή ακόμη και θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔΚ. Σκοπός της

παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη χρήση των προβιοτικών στη διατροφή ασθενών με ΣΔΚ και την επίδρασή τους στο γλυκαιμικό έλεγχο.

2.2. Μεθοδολογία

Διαδικασία αναζήτησης επιστημονικών άρθρων

Η διαδικασία αναζήτησης των επιστημονικών άρθρων, τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα πτυχιακή εργασία, έγινε μεταξύ του Οκτωβρίου 2022 και του Μαΐου 2023 μέσω των βάσεων δεδομένων PubMed, Cochrane Library και Google Scholar. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε στο PubMed Advanced Search ο παρακάτω αλγόριθμος αναζήτησης: (probiotics[Title/Abstract]) AND (gestational diabetes mellitus[Title/Abstract]). Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση των άρθρων ήταν: “probiotics”, “gestational diabetes mellitus”. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ο λογικός τελεστής “AND” για τον περιορισμό των αποτελεσμάτων.

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Για να γίνει η αναζήτηση πιο συγκεκριμένη χρησιμοποιήθηκαν τα εξής φίλτρα: η ηλικία, η χρονολογία δημοσίευσης, το φύλο, η διαθεσιμότητα κειμένου, ο τύπος της μελέτης, η γλώσσα δημοσίευσης και το είδος των συμμετεχόντων.

Κριτήρια εισαγωγής στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ήταν επιστημονικά άρθρα με έτος δημοσίευσης από το 2013 και μετά, με διαθεσιμότητα πλήρους κειμένου ή περίληψης, στην αγγλική γλώσσα, μελέτες σε γυναίκες άνω των 18 ετών, κλινικές δοκιμές, μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα, θέμα σχετικό με τη χρήση προβιοτικών οποιασδήποτε μορφής σε ενήλικες γυναίκες με ΣΔΚ, καθώς και σε υγιείς ή υπέρβαρες/παχύσαρκες έγκυες γυναίκες.

Κριτήρια αποκλεισμού στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ήταν μελέτες με διαφορετικό μεθοδολογικό σχεδιασμό από τον προαναφερόμενο, οποιαδήποτε γλώσσα δημοσίευσης πέραν της αγγλικής, έτος δημοσίευσης πριν το 2013, μελέτες σε γυναίκες κάτω των 18 ετών, καθώς και μελέτες που χρησιμοποίησαν μόνο πρεβιοτικά ή συμβιωτικά.

Αριθμός ανακτηθέντων επιστημονικών άρθρων

Από την αρχική αναζήτηση εντοπίστηκαν 168 επιστημονικά άρθρα, τα οποία μετά την εφαρμογή των φίλτρων και τον έλεγχο πληρότητας των κριτηρίων εισαγωγής περιορίστηκαν σε 49, οπότε και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση.

2.3. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

2.3.1. Χρήση των προβιοτικών σε ζωικά μοντέλα με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης

Στη μελέτη των Zheng et al. μελετήθηκαν 40 θηλυκοί αρουραίοι Sprague-Dawley που τυχαιοποιήθηκαν στους αρουραίους με φυσιολογική κύηση που δεν έλαβαν προβιοτικά, στους αρουραίους με ΣΔΚ που δεν έλαβαν προβιοτικά και στους αρουραίους με ΣΔΚ που έλαβαν προβιοτικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους αρουραίους με ΣΔΚ η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας, σε αύξηση των συγκεντρώσεων των βακτηρίων Firmicutes και Actinobacteria, καθώς και σε βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος. Επιπλέον, στους αρουραίους αυτούς η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε επιβράδυνση του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των αμινοξέων (Zheng et al., 2021).

Σε επόμενη μελέτη των Zheng et al. μελετήθηκαν θηλυκοί αρουραίοι Sprague-Dawley 48 εβδομάδων που τυχαιοποιήθηκαν στους αρουραίους με φυσιολογική κύηση που δεν έλαβαν προβιοτικά, στους αρουραίους με ΣΔΚ που έλαβαν υψηλή δόση προβιοτικών και στους αρουραίους με ΣΔΚ που έλαβαν χαμηλή δόση προβιοτικών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στους αρουραίους με ΣΔΚ που έλαβαν υψηλή δόση προβιοτικών μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά οι συγκεντρώσεις του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha), της ινσουλίνης, της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance). Επιπλέον, η συγκέντρωση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6 – Interleukin-6) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των αρουραίων με φυσιολογική κύηση και των αρουραίων με ΣΔΚ που έλαβαν προβιοτικά. Επιπρόσθετα, στους αρουραίους με ΣΔΚ που έλαβαν χαμηλή και υψηλή δόση προβιοτικών αυξήθηκαν και μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά οι συγκεντρώσεις διαφόρων μεταβολιτών του εντέρου (Zheng et al., 2022).

2.3.2. Χρήση των προβιοτικών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης

2.3.2.1. Επιδράσεις των προβιοτικών στο γλυκαιμικό έλεγχο

Στη μελέτη των Lindsay et al. συμμετείχαν 149 γυναίκες με ΣΔΚ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η γλυκόζη πλάσματος νηστείας μειώθηκε και με τη λήψη προβιοτικών (4.90 ± 0.62 mmol/L σε 4.65 ± 0.49 mmol/L, $p=0.001$) και με τη λήψη placebo (5.01 ± 0.77 mmol/L σε 4.65 ± 0.53 mmol/L, $p<0.001$). Επιπλέον, μεταξύ των γυναικών που έλαβαν προβιοτικά και placebo στο αίμα του ομφάλιου λώρου δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη γλυκόζη [4.42 (1.26) mmol/L vs 4.61 (1.26) mmol/L, $p=0.506$] και στο c-πεπτίδιο [1.56 (0.65) ng/mL vs 1.72 (0.81) ng/mL, $p=0.355$] (Lindsay et al., 2015).

Στη μελέτη των Dolatkshah et al. συμμετείχαν 64 γυναίκες από 18-45 ετών με διαγνωσμένο ΣΔΚ μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύησης. Οι γυναίκες αυτές τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, με 32 άτομα στην κάθε ομάδα. Η πρώτη ομάδα έλαβε κάψουλα προβιοτικών και η δεύτερη placebo 1 φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες. Η μελέτη διεξήχθη την άνοιξη και το καλοκαίρι του 2014 στο Ιράν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική, στο σάκχαρο νηστείας σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo (88.37 ± 2.05 mg/dL vs 93.59 ± 3.61 mg/dL, $p=0.20$). Επιπλέον, όσον αφορά τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά και αύξηση, αλλά όχι σημαντική, στην ομάδα που έλαβε placebo (1.11 ± 0.09 vs 1.40 ± 0.11 , $p=0.06$). Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση στον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) και στις 2 ομάδες, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (0.16 ± 0.00 vs 0.16 ± 0.00 , $p=0.11$) (Dolatkshah et al., 2015).

Στη μελέτη των Karamali et al. συμμετείχαν 60 γυναίκες από 18-40 ετών με διαγνωσμένο ΣΔΚ από την 24^η έως την 28^η εβδομάδα της κύησης. Οι γυναίκες αυτές τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη έλαβε κάψουλα προβιοτικών και η δεύτερη placebo για 6 εβδομάδες. Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ του Νοεμβρίου του 2015 και του Ιανουαρίου του 2016 στο Ιράν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (-9.2 ± 9.2 mg/dL vs $+1.1 \pm 12.2$ mg/dL, $p<0.001$), στα επίπεδα ινσουλίνης ορού (-0.8 ± 3.1 IU/mL vs $+4.5 \pm 10.6$ IU/mL, $p=0.01$), στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (-0.4 ± 0.9 vs $+1.1 \pm 2.5$, $p=0.003$) και στον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των

β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function) ($+1.1 \pm 9.8$ vs $+18.0 \pm 42.5$, $p=0.03$) σε σχέση με τη λήψη placebo. Επιπρόσθετα, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική αύξηση στον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) ($+0.007 \pm 0.01$ vs -0.01 ± 0.02 , $p=0.007$) σε σχέση με τη λήψη placebo (Karamali et al., 2016).

Στη μελέτη των Jafarnejad et al. συμμετείχαν 82 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Η μελέτη διεξήχθη στο Ιράν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c – Hemoglobin A1c) ούτε στις γυναίκες που πήραν προβιοτικά ούτε στις γυναίκες που πήραν placebo ($p>0.05$). Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα ινσουλίνης (-16.6 ± 5.9 $\mu\text{IU/mL}$, $p=0.04$) και στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (-3.7 ± 1.5 , $p=0.03$) (Jafarnejad et al., 2016).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Taylor et al. αποτελείται από 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 288 συμμετέχουσες γυναίκες, οι οποίες είχαν διαγνωστεί με ΣΔΚ στις 24-30 εβδομάδες της κύησης μέσω της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη. Η ηλικία των γυναικών κυμαινόταν μεταξύ 18-40 ετών. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη δοκιμή τυχαιοποιήθηκαν αναφορικά με την καθημερινή λήψη ενός συμπληρώματος προβιοτικών ή ενός placebo. Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι η χορήγηση του συμπληρώματος προβιοτικών δεν είχε σημαντική επίδραση στη γλυκόζη αίματος νηστείας (MD = -0.13 mmol/L; 95% CI -0.32 , 0.06 , $p=0.18$), εντούτοις εντοπίστηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) στην ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα προβιοτικών (-0.69 ; 95% CI -1.24 , -0.14 , $p=0.01$) (Taylor et al., 2017).

Στη μελέτη των Badehnoosh et al. συμμετείχαν 60 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά και στην ομάδα που έλαβε placebo. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Ιράν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών σε σχέση με τη λήψη placebo οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (-5.3 ± 6.7 mg/dL vs $+0.03 \pm 9.0$ mg/dL, $p=0.01$) (Badehnoosh et al., 2018).

Η συστηματική ανασκόπηση των Dallanora et al. περιλαμβάνει 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, των οποίων το δείγμα κυμαινόταν μεταξύ 60 και 373 γυναικών με ΣΔΚ, οι οποίες βρίσκονταν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (24-40 εβδομάδες της κύησης). Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ασία, την Ευρώπη και την Ωκεανία. Σε 1 από τις 7

μελέτες χορηγήθηκε ένα γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά, σε άλλη 1 δίνονταν σε καθημερινή βάση 2 κάψουλες προβιοτικών και στις υπόλοιπες μελέτες χορηγούνταν καθημερινά 1 κάψουλα προβιοτικών. Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι η χρήση προβιοτικών κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες με ΣΔΚ μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Ειδικότερα, σε 1 μελέτη βρέθηκε ότι υπήρχαν διαφορές στη συγκέντρωση της ινσουλίνης και στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) μεταξύ των εγκύων γυναικών που κατανάλωσαν γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά και εκείνων που κατανάλωσαν τυπικό γιαούρτι (baseline test στα επίπεδα ινσουλίνης ορού: $+1.2 \pm 1.2$ vs $+5.0 \pm 1.1$ U/mL, αντίστοιχα, $p=0.02$ και στον δείκτη HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance: -0.2 ± 0.3 vs 0.7 ± 0.2 , αντίστοιχα, $p=0.01$). Σε 1 άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα προβιοτικά βελτίωσαν το μεταβολισμό της γλυκόζης. Σε ακόμη 1 μελέτη, μετά από 6 εβδομάδες παρέμβασης, τα προβιοτικά συγκριτικά με το placebo βελτίωσαν τη γλυκαιμία (-9.2 ± 9.2 vs $+1.1 \pm 12.2$ mg/dL, $p<0.001$). Ωστόσο, 1 μελέτη δεν εντόπισε διαφορές στη συγκέντρωση της γλυκαιμίας μετά την παρέμβαση με προβιοτικά (4.65 ± 0.49 vs 4.65 ± 0.53 mmol/L, $p=0.373$) (Dallanora et al., 2018).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zheng et al. συμπεριλήφθηκαν 10 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, εκ των οποίων οι 4 μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων προβιοτικών στη μεταβολική υγεία γυναικών με ΣΔΚ. Το δείγμα των μελετών κυμαινόταν μεταξύ 60 και 256 γυναικών και η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 6 με 8 εβδομάδες. Από τη μετα-ανάλυση βρέθηκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των συμπληρωμάτων προβιοτικών και της ινσουλίνης ορού νηστείας (OR -2.94 , 95% CI $[-5.69, -0.20]$, $p=0.04$) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (OR -0.65 , 95% CI $[-1.18, -0.11]$, $p=0.02$). Ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των συμπληρωμάτων προβιοτικών και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (OR -3.24 , 95% CI $[-8.77, 2.30]$, $p=0.25$) και του ποσοτικού δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (OR 0.01 , 95% CI $[0.00, 0.02]$, $p=0.05$) (Zheng et al., 2018).

Στη μετα-ανάλυση των Peng, Wu & Chao συμπεριλήφθηκαν 12 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 1196 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ. Η μετα-ανάλυση βρήκε ότι τα προβιοτικά μείωσαν στατιστικά σημαντικά σε όλες τις γυναίκες τη συγκέντρωση ινσουλίνης (MD: -2.24 μ IU/mL, 95% CI: $-3.69, -0.79$; $p=0.002$), τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD: -0.47 ; 95% CI:

-0.74, -0.21; $p < 0.001$) και τον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function) (MD: -20.23; 95% CI: -31.98, -8.49; $p < 0.001$) (Peng, Wu & Chao, 2018).

Στη μελέτη των Kijmanawat et al. συμμετείχαν 60 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Η μελέτη διεξήχθη στην Ταϊλάνδη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά βελτιώθηκαν σημαντικά η γλυκόζη νηστείας (0.68 ± 5.88 vs 4.620 ± 7.78 mg/dL, MD: -3.94 mg/dL, 95% CI: -7.62, -0.27, $p = 0.034$), η ινσουλίνη ορού νηστείας (1.11 ± 1.71 vs 3.77 ± 1.70 mIU/L, MD: -2.67 mIU/L, 95% CI: -3.57, -1.76, $p = 0.001$) και ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (0.25 ± 0.37 vs 0.89 ± 0.46 , MD: -0.63, 95% CI: -0.86, -0.41, $p = 0.001$) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo (Kijmanawat et al., 2019).

Στη μελέτη των Jamilian, Amirani & Asemi συμμετείχαν 90 γυναίκες από 18-40 ετών, από την 24^η έως την 28^η εβδομάδα της κύησης και με διαγνωσμένο ΣΔΚ. Οι γυναίκες αυτές τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε κάψουλα προβιοτικών, η δεύτερη ομάδα έλαβε βιταμίνη D₃ κάθε 2 εβδομάδες και κάψουλα προβιοτικών και η τρίτη ομάδα έλαβε placebo με παραφίνη και άμυλο. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 6 εβδομάδες. Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ του Μαΐου του 2017 και του Ιανουαρίου του 2018 στο Ιράν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (b -10.99 mg/dL, 95% CI: -14.26, -7.73, $p < 0.001$), των επιπέδων ινσουλίνης ορού (b -1.95 mIU/mL, 95% CI: -3.05, -0.84, $p = 0.001$) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (b -0.76, 95% CI: -1.06, -0.45, $p < 0.001$), καθώς και σε σημαντική αύξηση του ποσοτικού δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (b 0.01, 95% CI: 0.008, 0.03, $p = 0.001$) σε σχέση με τη λήψη placebo. Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (b -8.60 mg/dL, 95% CI: -11.96, -5.24, $p < 0.001$), των επιπέδων ινσουλίνης ορού (b -1.34 mIU/mL, 95% CI: -2.46, -0.22, $p = 0.01$) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (b -0.54, 95% CI: -0.84, -0.23, $p < 0.001$) σε σχέση με τη λήψη placebo (Jamilian, Amirani & Asemi, 2019).

Στη μελέτη των Babadi et al. συμμετείχαν 48 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Η μελέτη διεξήχθη στο Ιράν. Στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (β -3.43 mg/dL, 95% CI: -6.48, -0.38, $p = 0.02$), στα επίπεδα ινσουλίνης ορού (β -2.29 μIU/mL, 95% CI: -3.60, -0.99, $p = 0.001$) και στον δείκτη αντίστασης

στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (β -0.67 , 95% CI: -1.05 , -0.29 , $p=0.001$), καθώς και σημαντική αύξηση στον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (β 0.009 , 95% CI: 0.004 , 0.01 , $p=0.001$) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo (Babadi et al., 2019).

Στη μελέτη των Sahhaf Ebrahimi et al. συμμετείχαν 84 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας (94 ± 8.5 mg/dL vs 97.6 ± 14.3 mg/dL, $p=0.048$), της γλυκόζης αίματος (123.9 ± 16.2 mg/dL vs 136.8 ± 18.7 mg/dL, $p=0.002$) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c – Hemoglobin A1c) (5.48 ± 0.62 mmol/mol vs 5.76 ± 1.02 mmol/mol, $p=0.025$) σε σχέση με τη λήψη placebo (Sahhaf Ebrahimi et al., 2019).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Pan et al. περιλαμβάνει 6 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 830 ασθενείς με ΣΔΚ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η παρέμβαση με συμπληρώματα προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της ινσουλίνης ορού νηστείας (SMD = -0.95 , 95% CI = -1.73 έως -0.17 ; $p<0.00001$) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (SMD = -1.12 ; 95% CI = -2.05 έως -0.18 ; $p=0.02$), ενώ δεν βρέθηκε κάποια αξιοσημείωτη επίδραση των προβιοτικών στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (SMD = -0.49 ; 95% CI = -1.05 έως 0.08 ; $p=0.09$) (Pan et al., 2019).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zhang et al. συμπεριλήφθηκαν 11 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 719 συμμετέχουσες γυναίκες, εκ των οποίων 8 μελέτες πραγματοποιήθηκαν στο Ιράν. Σε 8 μελέτες τα προβιοτικά δόθηκαν μόνα τους, ενώ σε 3 μελέτες χορηγήθηκαν συμβιωτικά, δηλαδή συνδυασμός προβιοτικών και πρεβιοτικών. Η διάρκεια της παρέμβασης κυμαινόταν μεταξύ 4 και 8 εβδομάδων. Η χορήγηση των συμπληρωμάτων προβιοτικών βελτίωσε 4 βιοδείκτες που σχετίζονται με το γλυκαιμικό έλεγχο, όπως η γλυκόζη αίματος νηστείας, η ινσουλίνη ορού νηστείας, ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) και ο ποσοτικός δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Ειδικότερα, βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν τη γλυκόζη αίματος νηστείας (MD: -4.11 mg/dL, 95% CI: -7.42 , -0.80), την ινσουλίνη ορού νηστείας (MD: -2.40 μ IU/mL, 95% CI: -3.43 , -1.37) και τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD: -0.68 , 95% CI: -0.93 , -0.43), ενώ επίσης αύξησαν τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (MD: 0.01 , 95% CI: 0.01 , 0.01) (Zhang et al., 2019).

Στη μετα-ανάλυση των Chen et al. συμμετείχαν 462 γυναίκες. Η μελέτη διεξήχθη στο Ιράν, την Ιρλανδία και την Ταϊλάνδη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας (WMD: -3.19 mg/dL, 95% CI: -5.55 έως -0.82 , $p=0.008$). Επιπρόσθετα, υπήρξε ακόμα μεγαλύτερη μείωση όταν η γλυκόζη αίματος νηστείας ήταν ≥ 92 mg/dL (WMD: -3.62 mg/dL, 95% CI: -6.64 έως -0.60 , $p=0.019$), η διάρκεια της παρέμβασης ήταν ≤ 6 εβδομάδες (WMD: -3.24 mg/dL, 95% CI: -4.96 έως -1.53 , $p=0.000$) και η δόση των προβιοτικών ήταν $< 6 \times 10^9$ μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFUs – Colony-Forming Units) (WMD: -3.37 mg/dL, 95% CI: -6.64 έως -0.10 , $p=0.043$) (Chen et al., 2020).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Jin et al. εξέτασε την επίδραση διαφόρων διατροφικών στρατηγικών, συμπεριλαμβανομένων των προβιοτικών, στην ομοιοστάση της γλυκόζης σε γυναίκες με ΣΔΚ και για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν 13 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο Ιράν, την Κίνα και την Ταϊλάνδη. Συμμετείχαν συνολικά 754 γυναίκες με ΣΔΚ, ενώ η διάρκεια της παρέμβασης ήταν κατά μέσο όρο 6.8 εβδομάδες. Όσον αφορά στα προβιοτικά, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (-5.37 mg/dL, 95% CI: -7.54 έως -3.19), την ινσουλίνη ορού (-2.70 μ IU/mL, 95% CI: -3.46 έως -1.94) και τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (-0.81 , 95% CI: -1.35 έως -0.28) (Jin et al., 2020).

Στη μετα-ανάλυση των Łagowska et al., στην οποία συμπεριλήφθηκαν 15 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 1119 συμμετέχουσες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης νηστείας (SMD: -0.46 mg/dL, 95% CI -0.89 , -0.03 mg/dL, $p=0.034$), της ινσουλίνης νηστείας (SMD: -0.62 μ IU/mL, 95% CI -0.97 , -0.28 μ IU/mL, $p=0.0003$) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (SMD: -0.65 , 95% CI -0.96 , -0.34 , $p=0.0043$). Ωστόσο, όταν οι συμμετέχουσες γυναίκες ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με την ύπαρξη ή την απουσία ΣΔΚ βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στη γλυκόζη νηστείας (SMD: -0.46 , 95% CI -0.89 , -0.03 mg/dL, $p=0.034$), στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (SMD: -0.62 , 95% CI -0.97 , -0.28 μ IU/mL, $p=0.0003$) και στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (SMD: -0.65 , 95% CI -0.96 , -0.34 , $p=0.0043$) μόνο στις έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ (Łagowska et al., 2020).

Η συστηματική ανασκόπηση των Okesene-Gafa et al. περιλαμβάνει 9 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 695 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο Ιράν, την Ταϊλάνδη και την Ιρλανδία. Η παρέμβαση έγινε με τη χορήγηση διαφόρων στελεχών προβιοτικών σε μορφή κάψουλας σε καθημερινή βάση για 4, 6 ή 8 εβδομάδες. Όλες οι μελέτες συνέκριναν τα προβιοτικά με placebo. Καμία μελέτη δεν ανέφερε κάποια επίδραση των προβιοτικών στην επακόλουθη ανάπτυξη Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2. Επίσης, δεν υπάρχει βεβαιότητα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών μεταξύ προβιοτικών και placebo για τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (MD -0.42 mg/dL, 95% CI -1.66 έως 0.82 ; 554 συμμετέχοντες; 7 μελέτες; $I^2=46\%$), την έκκριση του C-πεπτιδίου (MD -0.05 , 95% CI -0.44 έως 0.34 ; 100 συμμετέχοντες; 1 μελέτη) και την ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία με ινσουλίνη (RR 0.67 , 95% CI 0.12 έως 3.71 ; 60 συμμετέχοντες; 1 μελέτη). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα προβιοτικά συγκριτικά με το placebo μπορούν να μειώσουν τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD -0.30 , 95% CI -0.35 έως -0.25 ; 505 συμμετέχοντες; 7 μελέτες; $I^2=70\%$) και τον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function) (MD -25.38 , 95% CI -38.32 έως -12.44 ; 130 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=0\%$), ενώ μπορούν να αυξήσουν τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (MD 0.01 , 95% CI 0.00 έως 0.02 ; 276 συμμετέχοντες; 4 μελέτες; $I^2=0\%$) (Okesene-Gafa et al., 2020).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Masulli et al. συμπεριλήφθηκαν 17 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση των προβιοτικών κατά τη διάρκεια της κύησης στην επίπτωση του ΣΔΚ και τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας σε γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με προβιοτικά ήταν 11.5 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική, μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας από τη χρήση των προβιοτικών συγκριτικά με το placebo (MD: -1.05 [-1.95 , -0.16] mg/dL; $p=0.02$, $I^2=45\%$). Επίσης, τα προβιοτικά προκάλεσαν μια στατιστικά σημαντική μείωση της ινσουλίνης ορού νηστείας τόσο στις γυναίκες με ΣΔΚ όσο και στις γυναίκες χωρίς ΣΔΚ (MD, 95% CI: -1.63 [-2.56 , -0.71] μ U/mL, $p<0.001$), ωστόσο δεν βρέθηκε το ίδιο και για τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD, 95% CI: -0.19 [-0.44 , 0.05], $p=0.12$) (Masulli et al., 2020).

Στη μελέτη των Chen et al. συμμετείχαν 423 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Η μελέτη διεξήχθη στη Νέα Ζηλανδία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών, και

συγκεκριμένα του βακτηρίου *Lactobacillus rhamnosus* HN001, οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας σε σχέση με τη λήψη placebo [4.3 (4.1-4.5) mmol L⁻¹ vs 4.4 (4.1-4.6) mmol L⁻¹, p=0.040]. Επίσης, οι γυναίκες με ΣΔΚ που έλαβαν το βακτήριο *Lactobacillus rhamnosus* HN001 είχαν χαμηλότερα επίπεδα ταυροχenoδεοξυχολικού οξέος (TDCA – Taurochenodeoxycholic Acid) σε σχέση με εκείνες που έλαβαν placebo [0.76 (0.48-1.29) μM vs 1.63 (1.19-2.20) μM, p=0.018]. Επιπρόσθετα, η λήψη του βακτηρίου *Lactobacillus rhamnosus* HN001 οδήγησε σε σημαντική μείωση του ταυροχenoδεοξυχολικού οξέος (TDCA – Taurochenodeoxycholic Acid) στις μεγαλύτερες γυναίκες με ΣΔΚ [0.71 (0.60-1.16) μM vs 1.86 (1.25-2.34) μM, p=0.015] και στις υπέρβαρες γυναίκες με ΣΔΚ [0.76 (0.40-1.17) μM vs 1.63 (1.21-2.13) μM, p=0.025] σε σχέση με τη λήψη placebo (Chen et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση των Machairiotis et al. εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν 28 μελέτες κοορτής, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε 13 χώρες με ένα συνολικό δείγμα 3058242 γυναικών με ή χωρίς ΣΔΚ. Αναφορά στα προβιοτικά έγινε σε 2 μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν τη γλυκόζη νηστείας, τα επίπεδα ινσουλίνης ορού και την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ επίσης αύξησαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ακόμη, αναφέρθηκε θετική επίδραση των συμπληρωμάτων προβιοτικών στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ινσουλίνη και το γλυκαιμικό έλεγχο (Machairiotis et al., 2021).

Η μετα-ανάλυση των Chan et al. απαρτίζεται από 53 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 9443 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν κυρίως στο Ιράν και την Ιταλία. Όσον αφορά στα συμπληρώματα προβιοτικών, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι μείωσαν στατιστικά σημαντικά τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (MD -1.61 mg/dL, 95% CI -3.18, -0.05), τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD -0.52, 95% CI -0.88, -0.17), τον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function) (MD -25.38, 95% CI -38.32, -12.44) και την ινσουλίνη (MD -2.11 uIU/mL, 95% CI -3.43, -0.78) (Chan et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hao et al. συμπεριλήφθηκαν 12 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 894 έγκυες γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με ΣΔΚ. Οι μελέτες έλαβαν χώρα κατά κύριο λόγο στο Ιράν και δευτερευόντως στην Ταϊλάνδη και την Ιρλανδία. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 4 με 8 εβδομάδες. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν προβιοτικά σε μορφή κάψουλας ή γιαουρτιού, ενώ σε 3 μελέτες η παρέμβαση έγινε με συμβιωτικά. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκαν

συμπληρώματα προβιοτικών, ωφελήθηκαν από βελτιώσεις σε δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας στο τέλος της δοκιμής (SMD: -0.35 , 95% CI: -0.64 , -0.05 , $p=0.02$), της ινσουλίνης στο τέλος της δοκιμής (WMD: -2.52 , 95% CI: -3.96 , -1.08), της αλλαγής της ινσουλίνης (WMD: -3.57 , 95% CI: -5.26 , -1.88), του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) στο τέλος της δοκιμής (WMD: -0.66 , 95% CI: -0.99 , -0.33), της αλλαγής του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (WMD: -0.78 , 95% CI: -1.10 , -0.45), του δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β -κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function) στο τέλος της δοκιμής (WMD: -25.38 , 95% CI: -38.32 , -12.44) και της αλλαγής του δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β -κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function) (WMD: -20.13 , 95% CI: -31.65 , -8.60) (Hao et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hasain et al. εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν 10 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 594 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο Ιράν, την Ταϊλάνδη και την Ιρλανδία. Η χορήγηση των προβιοτικών έγινε κυρίως με τη μορφή κάψουλας, με εξαίρεση 1 μελέτη, όπου η παρέμβαση περιλάμβανε τη χορήγηση ενός γιαουρτιού εμπλουτισμένου με προβιοτικά. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 4 με 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών συγκριτικά με το placebo μείωσαν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά 3.10 mg/dL (95% CI = -5.11 , -1.09 ; $p=0.003$; $I^2=72\%$), καθώς επίσης και τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού νηστείας (MD: $-2.17 \text{ } \mu\text{IU/mL}$; 95% CI = -3.55 , -0.79 ; $p=0.002$; $I^2=72\%$) και τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD: -0.56 ; 95% CI = -0.86 , -0.26 ; $p=0.0003$; $I^2=64\%$). Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των προβιοτικών και του placebo για τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (Hasain et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Pan et al. συμπεριλήφθηκαν 20 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 2972 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ. Κάθε μελέτη είχε κατά μέσο όρο 148 συμμετέχοντες από τη Νέα Ζηλανδία, την Αυστραλία, το Ιράν, την Ιρλανδία, τη Φινλανδία και την Ταϊλάνδη. Η παρέμβαση περιλάμβανε τη χρήση προβιοτικών σε μορφή κάψουλας (16 μελέτες), φαγητού (1 μελέτη) και γιαουρτιού εμπλουτισμένου με προβιοτικά (3 μελέτες). Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 4, 6, 8 ή 9 εβδομάδες και από την

είσοδο στη μελέτη μέχρι τον τοκετό. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (MD = -0.11; 95% CI = -0.15 έως -0.04; p=0.0007), της ινσουλίνης ορού νηστείας (MD = -1.68; 95% CI = -2.44 έως -0.92; p<0.00001), του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD = -0.36; 95% CI -0.53 έως -0.20; p<0.00001) και του δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function) (MD = -21.80; 95% CI = -31.92 έως -11.67; p<0.00001), ενώ μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του ποσοτικού δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (MD = 0.01; 95% CI = 0.00 έως 0.01; p=0.001). Ωστόσο, μετά από ανάλυση υποομάδων βρέθηκε ότι η επίδραση των προβιοτικών στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (MD = -0.12; 95% CI = -0.24 έως -0.01; p=0.04), την ινσουλίνη ορού νηστείας (MD = -2.40; 95% CI = -3.70 έως -1.09; p=0.0003), τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD = -0.59; 95% CI = -0.88 έως -0.30; p<0.00001), τον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function) (MD = -25.25; 95% CI = -39.04 έως -11.47; p=0.0003) και τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (MD = 0.00; 95% CI = 0.00 έως 0.01; p=0.03) ήταν περισσότερο εμφανής στις γυναίκες με ΣΔΚ και τις υγιείς έγκυες γυναίκες συγκριτικά με τις υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες. Τέλος, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Hb1Ac – Hemoglobin A1c) (MD = -0.05; 95% CI = -0.12 έως 0.03; p=0.23), τη γλυκόζη αίματος μετά από 1 ώρα στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT-1h – Oral Glucose Tolerance Test-1 hour) (MD = -0.07; 95% CI = -0.25 έως 0.10; p=0.42), καθώς και τη γλυκόζη αίματος μετά από 2 ώρες στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT-2h – Oral Glucose Tolerance Test-2 hours) (MD = -0.03; 95% CI = -0.17 έως 0.12; p=0.72) (Pan et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Moslehi et al. συμπεριλήφθηκαν 49 μελέτες, οι οποίες ήταν κυρίως μελέτες ασθενών-μαρτύρων, καθώς και προοπτικές μελέτες, διατμηματικές μελέτες και κλινικές δοκιμές. Σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αξιολογήσει την επίδραση διαφόρων διατροφικών παραγόντων στην ανάπτυξη και τη διαχείριση του ΣΔΚ σε Ιρανές γυναίκες. Σε ό,τι αφορά στην αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στον έλεγχο του ΣΔΚ, εντοπίστηκαν 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που χρησιμοποίησαν κάψουλες προβιοτικών (3 μελέτες), κάψουλες συμβιωτικών (1 μελέτη) και

γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά (1 μελέτη). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των γυναικών που έλαβαν προβιοτικά και της ομάδας ελέγχου στα επίπεδα δεικτών του γλυκαιμικού ελέγχου, όπως η γλυκόζη πλάσματος νηστείας (MD = -1.61 mg/dL; 95% CI = -5.46, 2.25; I²=88.6%), η ινσουλίνη νηστείας (MD = -2.73 μIU/mL; 95% CI = -5.79, 0.33; I²=85.6%) και ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD = -0.54; 95% CI = -1.10, 0.02; I²=75.3%). Ωστόσο, η ανάλυση επίδρασης βρήκε ότι σε 1 μελέτη τα προβιοτικά είχαν σημαντική επίδραση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (Moslehi et al., 2022).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mahdizade Ari et al. περιλαμβάνει 28 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 4865 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ. Οι περισσότερες μελέτες σε γυναίκες με ΣΔΚ πραγματοποιήθηκαν στο Ιράν και την Αυστραλία. Η διάρκεια της παρέμβασης κυμαινόταν από 4 έως 40 εβδομάδες, αν και σε πολύ λίγες περιπτώσεις η παρέμβαση συνεχίστηκε για 9 μήνες μετά τον τοκετό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν στατιστικά σημαντικά τη γλυκόζη ορού νηστείας ($p < 0.05$), καθώς και τα επίπεδα της ινσουλίνης, τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), τον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function), τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) και το πεπτίδιο C ($p < 0.05$), ενώ επίσης βρέθηκε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c – Hemoglobin A1c) ($p > 0.05$) (Mahdizade Ari et al., 2022).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Wang et al. εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν 39 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 3517 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 και ΣΔΚ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών προκάλεσαν στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (SMD: -0.67 mg/dL; 95% CI: -1.23 έως -0.11), της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c – Hemoglobin A1c) (SMD: -0.24%; 95% CI: -0.57 έως 0.08) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (SMD: -1.06; 95% CI: -1.72 έως -0.40) στις γυναίκες με ΣΔΚ (Wang et al., 2022).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mu et al. ανέλυσε 11 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο Ιράν, την Ταϊλάνδη, την Τουρκία και την Ιρλανδία. Συμμετείχαν συνολικά 390 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ στις ομάδες παρέμβασης με προβιοτικά και συμβιωτικά και 389 γυναίκες στις ομάδες που έλαβαν placebo.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν στατιστικά σημαντικά στις έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (MD = -2.33 mg/dL, 95% CI = -4.27, -0.40, p=0.02), της ινσουλίνης νηστείας (MD = -2.47 mU/L, 95% CI = -3.82, -1.12, p=0.0003) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD = -0.40, 95% CI = -0.74, -0.06, p=0.02), ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων για τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (MD = 0.00, 95% CI = 0.00, 0.01, p=0.09) (Mu et al., 2023).

2.3.2.2. Επιδράσεις των προβιοτικών στο λιπιδαιμικό προφίλ

Στη μελέτη των Lindsay et al. η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής χοληστερόλης [6.26 (1.10) mmol/L σε 6.53 (0.96) mmol/L, p=0.001], των τριγλυκεριδίων [2.46 (0.84) mmol/L σε 2.85 (0.95) mmol/L, p<0.001] και του λόγου της ολικής χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) [3.75 (0.95) σε 4.05 (1.02), p=0.001]. Επιπρόσθετα, η λήψη placebo οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής χοληστερόλης [6.24 (1.10) mmol/L σε 6.74 (1.12) mmol/L, p<0.001], των τριγλυκεριδίων [2.40 (0.71) mmol/L σε 2.83 (0.86) mmol/L, p<0.001], της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein) [3.45 (1.08) mmol/L σε 3.76 (0.98) mmol/L, p<0.001], του λόγου ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) [3.80 (0.94) σε 4.14 (1.05), p<0.001] και του λόγου LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein)/HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) [2.11 (0.81) σε 2.32 (0.80), p<0.001]. Επιπλέον, στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo παρατηρήθηκε μικρότερη αύξηση στην ολική χοληστερόλη [6.53 (0.96) mmol/L vs 6.74 (1.12) mmol/L, p=0.031] και στην LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein) [3.55 (0.88) mmol/L vs 3.76 (0.98) mmol/L, p=0.011]. Επίσης, μεταξύ των γυναικών που έλαβαν προβιοτικά και placebo στο αίμα του ομφάλιου λώρου δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ολική χοληστερόλη [1.65 (0.46) mmol/L vs 1.67 (0.48) mmol/L, p=0.852], στην HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) [0.64 (0.24) mmol/L vs 0.73 (0.33) mmol/L, p=0.211], στην LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein) [0.77 (0.27) mmol/L vs 0.74 (0.23) mmol/L, p=0.615] και στα τριγλυκερίδια [0.54 (0.26) mmol/L vs 0.46 (0.21) mmol/L, p=0.175] (Lindsay et al., 2015).

Στη μελέτη των Karamali et al. τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση στα τριγλυκερίδια ορού (-1.6 ± 59.4 mg/dL vs +27.1 ± 37.9

mg/dL, $p=0.03$) και στη VLDL χοληστερόλη (Very Low-Density Lipoprotein) (-0.3 ± 11.9 mg/dL vs $+5.4 \pm 7.6$ mg/dL, $p=0.03$) σε σχέση με τη λήψη placebo (Karamali et al., 2016).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Taylor et al. δεν βρήκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των συμπληρωμάτων προβιοτικών στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein) στις έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ (MD = -0.16 mmol/L; 95% CI $-0.45, 0.13$, $p=0.67$) (Taylor et al., 2017).

Η συστηματική ανασκόπηση των Dallanora et al. βρήκε ότι η παρέμβαση 6 εβδομάδων με προβιοτικά συγκριτικά με το placebo στις γυναίκες με ΣΔΚ μείωσε τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (-1.6 ± 59.4 vs $+27.1 \pm 37.9$ mg/dL, $p=0.03$) και της VLDL χοληστερόλης (Very Low-Density Lipoprotein) (-0.3 ± 11.9 vs $+5.4 \pm 7.6$ mg/dL, $p=0.03$) (Dallanora et al., 2018).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zheng et al. δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της λήψης συμπληρωμάτων προβιοτικών και των επιπέδων λιπιδίων, όπως η ολική χοληστερόλη (OR -2.72 , 95% CI $[-17.18, 11.74]$, $p=0.71$), η HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) (OR -0.29 , 95% CI $[-3.60, 3.03]$, $p=0.87$), η LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein) (OR -0.38 , 95% CI $[-18.54, 17.79]$, $p=0.97$) και τα τριγλυκερίδια (OR -12.83 , 95% CI $[-36.63, 10.97]$, $p=0.29$) σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ (Zheng et al., 2018).

Στη μελέτη των Jamilian, Amirani & Asemi η λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D οδήγησε σε σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων (b -37.56 mg/dL, 95% CI: $-51.55, -23.56$, $p<0.001$), της VLDL χοληστερόλης (Very Low-Density Lipoprotein) (b -7.51 mg/dL, 95% CI: $-10.31, -4.71$, $p<0.001$) και του λόγου HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein)/ολική χοληστερόλη (b -0.52 , 95% CI: $-0.79, -0.24$, $p<0.001$), καθώς και σε σημαντική αύξηση της HDL χοληστερόλης (High-Density Lipoprotein) (b 4.09 mg/dL, 95% CI: $1.11, 7.08$, $p=0.008$) σε σχέση με τη λήψη placebo. Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων (b -21.73 mg/dL, 95% CI: $-35.78, -7.69$, $p=0.003$) και της VLDL χοληστερόλης (Very Low-Density Lipoprotein) (b -4.34 mg/dL, 95% CI: $-7.15, -1.53$, $p=0.003$) σε σχέση με τη λήψη placebo. Επιπρόσθετα, η λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D οδήγησε σε σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων (b -15.82 mg/dL, 95% CI: $-29.66, -1.98$, $p=0.02$) και της VLDL χοληστερόλης (Very Low-Density Lipoprotein) (b -3.16 mg/dL, 95% CI: $-5.93, -0.39$, $p=0.02$) σε σχέση με τη λήψη προβιοτικών (Jamilian, Amirani & Asemi, 2019).

Στη μελέτη των Babadi et al. στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα τριγλυκερίδια (β -19.17 mg/dL, 95% CI: -35.86 , -2.48 , $p=0.02$), στη VLDL χοληστερόλη (Very Low-Density Lipoprotein) (β -3.83 mg/dL, 95% CI: -7.17 , -0.49 , $p=0.02$), στο λόγο ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) (β -0.51 , 95% CI: -0.86 , -0.15 , $p=0.006$), καθώς και σημαντική αύξηση στην HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) (β 3.61 , 95% CI: 0.31 , 6.91 , $p=0.03$) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo. Επιπρόσθετα, η λήψη προβιοτικών δεν επηρέασε την έκφραση του υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) (Babadi et al., 2019).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zhang et al. βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (MD: -18.59 mg/dL, 95% CI: -26.69 , -10.49) και αύξησαν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (High-Density Lipoprotein) (MD: 2.23 mg/dL, 95% CI: 0.86 , 3.60). Εντούτοις, δεν βρέθηκε κάποια επίδραση των προβιοτικών στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein) (Zhang et al., 2019).

Η συστηματική ανασκόπηση των Okesene-Gafa et al. βρήκε ότι τα προβιοτικά φαίνεται να σχετίζονται με μια μικρή μείωση των τριγλυκεριδίων (MD -19.19 mg/dL, 95% CI -35.69 έως -2.70 ; 320 συμμετέχοντες; 4 μελέτες; $I^2=46\%$), της VLDL χοληστερόλης (Very Low-Density Lipoprotein) (MD -7.80 mg/dL, 95% CI -12.93 έως -2.66 ; 130 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=26\%$), της HDL χοληστερόλης (High-Density Lipoprotein) (MD -3.48 mg/dL, 95% CI -6.02 έως -0.93 ; 320 συμμετέχοντες; 4 μελέτες; $I^2=76\%$) και της ολικής χοληστερόλης (MD -10.63 mg/dL, 95% CI -19.73 έως -1.54 ; 320 συμμετέχοντες; 4 μελέτες; $I^2=56\%$). Εντούτοις, είναι αβέβαιο αν υπάρχει κάποια διαφορά στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein) μεταξύ προβιοτικών και placebo (MD -5.36 mg/dL, 95% CI -12.83 έως 2.12 ; 320 συμμετέχοντες; 4 μελέτες; $I^2=0\%$) (Okesene-Gafa et al., 2020).

Στη μετα-ανάλυση των Chan et al. βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (MD -11.80 mg/dL, 95% CI -23.04 , -0.56), των τριγλυκεριδίων (MD -18.33 mg/dL, 95% CI -36.08 , -0.59) και της VLDL χοληστερόλης (Very Low-Density Lipoprotein) (MD -5.79 mg/dL, 95% CI -10.77 , -0.81) σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ (Chan et al., 2021).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hao et al. έδειξε ότι οι ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκαν συμπληρώματα προβιοτικών, ωφελήθηκαν από βελτιώσεις σε

δείκτες του μεταβολισμού των λιπιδίων. Ειδικότερα, βρέθηκε μια μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική, μείωση της VLDL χοληστερόλης (Very-Low Density Lipoprotein) (WMD: -5.03 , 95% CI: -8.26 , -1.79 , $p=0.002$) και της ολικής χοληστερόλης (SMD: -0.25 , 95% CI: -0.44 , -0.06 , $p=0.01$). Ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της HDL χοληστερόλης (High-Density Lipoprotein) και της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein) (Hao et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hasain et al. δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών σε παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ, όπως η ολική χοληστερόλη (MD -3.60 mg/dL; 95% CI = -16.26 , 9.07 ; $p=0.58$; $I^2=39\%$), η HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) (MD -1.25 mg/dL; 95% CI = -5.48 , 2.99 ; $p=0.56$; $I^2=59\%$), η LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein) (MD -6.36 mg/dL; 95% CI = -14.89 , 2.16 ; $p=0.14$; $I^2=0\%$) και τα τριγλυκερίδια (MD -10.40 mg/dL; 95% CI = -24.68 , 3.89 ; $p=0.15$; $I^2=0\%$) (Hasain et al., 2021).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mahdizade Ari et al. βρήκε ότι η χορήγηση προβιοτικών ελάττωσε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της VLDL χοληστερόλης (Very Low-Density Lipoprotein) ($p<0.05$). Εντούτοις, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης (High-Density Lipoprotein) και της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein), καθώς και στο λόγο της ολικής χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) ($p>0.05$) (Mahdizade Ari et al., 2022).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mu et al. βρέθηκε ότι στις έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ που έλαβαν συμπληρώματα προβιοτικών μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (MD = -6.59 mg/dL, 95% CI = -12.23 , -0.95 , $p=0.02$). Αντίθετα, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου σε άλλους δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ, όπως η HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) (MD = -1.75 mg/dL, 95% CI = -5.27 , 1.77 , $p=0.33$), η LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein) (MD = -4.30 mg/dL, 95% CI = -9.20 , 0.59 , $p=0.08$) και τα τριγλυκερίδια (MD = -15.64 mg/dL, 95% CI = -31.42 , 0.14 , $p=0.05$) (Mu et al., 2023).

2.3.2.3. Επιδράσεις των προβιοτικών σε δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες

Στη μελέτη των Jafarnejad et al. τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6 – Interleukin-6) (-3.81 ± 0.7 pg/mL, $p=0.04$), της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (-4927.4 ± 924.6 ng/mL, $p=0.03$) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha) (-3.10 ± 1.1 pg/mL, $p=0.04$). Επίσης, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε μείωση, αλλά όχι σημαντική, των επιπέδων της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ – Interferon-gamma) (-19.21 ± 16.6 , $p=0.67$), καθώς και σε αύξηση, αλλά όχι σημαντική, της ιντερλευκίνης-10 (IL-10 – Interleukin-10) (3.11 ± 5.7 pg/mL, $p=0.54$) (Jafarnejad et al., 2016).

Στη μελέτη των Badehnoosh et al. τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (-2.2 ± 2.7 μg/mL vs $+0.5 \pm 2.4$ μg/mL, $p<0.001$), του λόγου μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde)/ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (-0.0003 ± 0.0008 vs $+0.0009 \pm 0.002$, $p=0.004$), της συγκέντρωσης της μαλονδιαλδεϋδης πλάσματος (MDA – Malondialdehyde) (-0.1 ± 0.8 μmol/L vs $+0.5 \pm 1.5$ μmol/L, $p=0.03$), καθώς και σε σημαντική αύξηση στα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας ($+65.4 \pm 103.3$ mmol/L vs -37.2 ± 143.7 mmol/L, $p=0.002$) σε σχέση με τη λήψη placebo. Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών δεν άλλαξε τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (NO – Nitric Oxide) (-0.5 ± 3.1 μmol/L vs -1.5 ± 22.8 μmol/L, $p=0.81$) και της ολικής γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) (-4.6 ± 67.0 μmol/L vs -39.7 ± 130.6 μmol/L, $p=0.19$) σε σχέση με τη λήψη placebo (Badehnoosh et al., 2018).

Στη μελέτη των Hajifaraji et al. συμμετείχαν 64 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά και στην ομάδα που έλαβε placebo. Η μελέτη διεξήχθη στο Ιράν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά μειώθηκαν τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α στον ορό (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha) (1.92 ± 0.0971 pg/mL, $p=0.703$), της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (7.46 ± 0.559 μg/mL, $p=0.364$) και της ιντερλευκίνης-6 στον ορό (IL-6 – Interleukin-6) (2.68 ± 0.529 pg/mL, $p=0.526$) και βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) (3.89 ± 0.245 nmol/mL, $p=0.017$), της αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GSHR – Glutathione Reductase) (28.38 ± 2.13 ng/mL, $p=0.068$) και της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης των ερυθροκυττάρων (GPx – Glutathione Peroxidase) στον ορό (39.63 ± 2.12 U/gHb, $p=0.368$). Επιπλέον, δεν άλλαξαν σημαντικά τα επίπεδα της ολικής

αντιοξειδωτικής ικανότητας (1.66 ± 0.0542 mmol/L vs 1.55 ± 0.0691 mmol/L, $p=0.144$), του ουρικού οξέος (2.46 ± 0.108 mg/dL vs 2.67 ± 0.116 mg/dL, $p=0.148$) και της υπεροξειδικής δισμουτάσης των ερυθροκυττάρων (SOD – Superoxide Dismutase) στον ορό (2278.5 ± 91.3 U/gHb vs 2089.3 ± 86.5 U/gHb, $p=0.055$) μεταξύ της ομάδας που έλαβε προβιοτικά και της ομάδας που έλαβε placebo (Hajifaraji et al., 2018).

Στη συστηματική ανασκόπηση των Dallanora et al. βρέθηκε ότι η παρέμβαση 8 εβδομάδων με συμπληρώματα προβιοτικών σε 82 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση σε δείκτες φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6 – Interleukin-6) (-3.81 ± 0.7), η ιντερλευκίνη-10 (IL-10 – Interleukin-10), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha) (-3.10 ± 1.1), η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ – Interferon-gamma) και η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (-4927.4 ± 924.6) (Dallanora et al., 2018).

Στη μελέτη των Jamilian, Amirani & Asemi τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D οδήγησε σε σημαντική μείωση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) ($b -1.80$ mg/L, 95% CI: $-2.53, -1.08$, $p<0.001$) και της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) ($b -0.43$ mmol/L, 95% CI: $-0.77, -0.09$, $p=0.01$), καθώς και σε σημαντική αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας ($b 97.77$ mmol/L, 95% CI: $52.34, 143.19$, $p<0.001$) σε σχέση με τη λήψη placebo. Επιπρόσθετα, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) ($b -1.36$ mg/L, 95% CI: $-2.07, -0.64$, $p<0.001$) και της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) ($b -0.50$ mmol/L, 95% CI: $-0.85, -0.16$, $p=0.005$) σε σχέση με τη λήψη placebo. Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D οδήγησε σε σημαντική μείωση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) ($b -0.32$ mg/L, 95% CI: $-0.60, -0.05$, $p=0.01$), καθώς και σε σημαντική αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας ($b 63.26$ mmol/L, 95% CI: $18.25, 108.26$, $p=0.006$) και της ολικής γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) ($b 53.61$ mmol/L, 95% CI: $1.56, 105.67$, $p=0.04$) σε σχέση με τη λήψη προβιοτικών (Jamilian, Amirani & Asemi, 2019).

Στη μελέτη των Babadi et al. στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη μαλονδιαλδεϋδη πλάσματος (MDA – Malondialdehyde) ($\beta -0.63$ μ mol/L, 95% CI: $-0.80, -0.47$, $p<0.001$) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo. Επιπλέον, στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο μονοξείδιο του αζώτου πλάσματος (NO – Nitric Oxide) ($\beta 2.00$ μ mol/L, 95% CI: $0.34, 3.65$, $p=0.01$) και στην

ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (β 49.99 mmol/L, 95% CI: 9.20, 90.79, $p=0.01$) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo. Επιπρόσθετα, η λήψη προβιοτικών δεν επηρέασε την έκφραση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1 – Interleukin-1) και της ιντερλευκίνης-8 (IL-8 – Interleukin-8). Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα ενεργοποιημένου από πολλαπλασιαστική υπεροξεισωμάτων- γ (PPAR- γ – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ) ($p=0.01$), του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα- β (TGF- β – Transforming Growth Factor- β) ($p=0.002$) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) ($p=0.006$), καθώς και σε μείωση της έκφρασης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων- α (TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α) ($p=0.03$) (Babadi et al., 2019).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zhang et al. έδειξε ότι η παρέμβαση με συμπληρώματα προβιοτικών σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ αύξησε τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (NO – Nitric Oxide) (MD: 1.29 μ mol/L, 95% CI: 0.42, 2.16), την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (MD: 63.78 mmol/L, 95% CI: 37.20, 90.36) και τα επίπεδα της γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) (MD: 23.13 μ mol/L, 95% CI: 0.65, 45.62) και μείωσε τα επίπεδα της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) (MD: -0.38 μ mol/L, 95% CI: -0.57, -0.19) (Zhang et al., 2019).

Στη μετα-ανάλυση των Chen et al. η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (WMD: -1.25 mg/L, 95% CI: -1.65 έως -0.85, $p=0.000$) και της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) (WMD: -0.74 μ mol/L, 95% CI: -1.06 έως -0.42, $p=0.000$). Επίσης, η λήψη προβιοτικών δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα της ολικής γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) (WMD: -10.07 μ mol/L, 95% CI: -98.91 έως 78.78, $p=0.824$) και του μονοξειδίου του αζώτου (NO – Nitric Oxide) (WMD: 2.88 μ mol/L, 95% CI: 0.53 έως 5.23, $p=0.016$) (Chen et al., 2020).

Η συστηματική ανασκόπηση των Okesene-Gafa et al. βρήκε ότι τα προβιοτικά συσχετίστηκαν με μια μικρή μείωση σε βιοδείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες και συγκεκριμένα με μείωση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (MD -1.29 μ g/mL, 95% CI -1.72 έως -0.86; 248 συμμετέχοντες; 4 μελέτες; $I^2=44\%$), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6 – Interleukin-6) (MD -0.89 pg/mL, 95% CI -1.17 έως -0.60; 128 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $\text{Tau}^2=0.00$; $I^2=0\%$), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων- α (TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α) (MD -0.53 pg/mL, 95% CI -0.78 έως -0.27; 128 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=80\%$) και της μαλονδιαλδεϋδης

(MDA – Malondialdehyde) (MD $-0.85 \mu\text{mol/L}$, 95% CI -1.20 έως -0.50 ; 176 συμμετέχοντες; 3 μελέτες; $I^2=0\%$), καθώς και με αύξηση της ολικής γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) (MD $44.95 \mu\text{mol/L}$, 95% CI 13.36 έως 76.55 ; 120 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=0\%$) και της ολικής αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GSHR – Glutathione Reductase) (MD 5.78 ng/mL , 95% CI 0.30 έως 11.26 ; 56 συμμετέχοντες; 1 μελέτη; $I^2=0\%$). Εντούτοις, δεν υπάρχει βεβαιότητα σχετικά με την ύπαρξη κάποιας διαφοράς στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (MD 0.02 mmol/L , 95% CI -0.05 έως 0.10 ; 266 συμμετέχοντες; 4 μελέτες; $I^2=92\%$), το μονοξείδιο του αζώτου (NO – Nitric Oxide) (MD $1.70 \mu\text{mol/L}$, 95% CI -0.94 έως 4.34 ; 120 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=0\%$), την ιντερλευκίνη-10 (IL-10 – Interleukin-10) (MD -0.27 pg/mL , 95% CI -2.93 έως 2.39 ; 72 συμμετέχοντες; 1 μελέτη), την ιντερφερόνη- γ (IFN- γ – Interferon- γ) (MD -1.90 , 95% CI -9.38 έως 5.58 ; 72 συμμετέχοντες; 1 μελέτη), το ουρικό οξύ ορού (MD -0.21 mg/dL , 95% CI -0.52 έως 0.10 ; 56 συμμετέχοντες; 1 μελέτη), την υπεροξειδική δισμουτάση των ερυθροκυττάρων (SOD – Superoxide Dismutase) (MD 189.20 U/gHb), 95% CI -57.31 έως 435.71 ; 56 συμμετέχοντες; 1 μελέτη) και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης των ερυθροκυττάρων (GPx – Glutathione Peroxidase) (MD 6.93 U/gHb , 95% CI 1.34 έως 12.52 ; 56 συμμετέχοντες; 1 μελέτη) (Okesene-Gafa et al., 2020).

Στη συστηματική ανασκόπηση των Machairiotis et al. βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή (Machairiotis et al., 2021).

Η μετα-ανάλυση των Chan et al. βρήκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών προκάλεσαν στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP – C-Reactive Protein) (MD $-1.94 \mu\text{g/mL}$, 95% CI -2.85 , -1.03), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6 – Interleukin-6) (MD -0.70 pg/mL , 95% CI -1.08 , -0.32) και της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) (MD $-0.94 \mu\text{mol/L}$, 95% CI -1.13 , -0.76), ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα της γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) (MD $44.02 \mu\text{mol/L}$, 95% CI 16.54 , 71.49) (Chan et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hao et al. βρέθηκε ότι οι ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκαν συμπληρώματα προβιοτικών, ωφελήθηκαν από βελτιώσεις σε δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική μείωση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) στο τέλος της δοκιμής (SMD: -1.23 , 95% CI: -1.97 , -0.49), της αλλαγής της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (SMD: -1.31 , 95% CI: -1.80 , -0.82 , $p<0.001$), καθώς και

αύξηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO – Nitric Oxide) στο τέλος της δοκιμής (WMD: 2.31, 95% CI: 0.91, 3.70), της γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) στο τέλος της δοκιμής (WMD: 35.34, 95% CI: 8.98, 61.70, $p=0.009$), της αλλαγής της γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) (WMD: 40.72, 95% CI: 10.13, 71.31, $p=0.009$), της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας στο τέλος της δοκιμής (SMD: 0.74, 95% CI: 0.21, 1.27) και της αλλαγής της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (SMD: 1.20, 95% CI: 0.35, 2.04, $p=0.005$). Τέλος, η χορήγηση των προβιοτικών προκάλεσε μια τάση μείωσης της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) στο τέλος της δοκιμής (SMD: -1.44, 95% CI: -2.32, -0.57, $p=0.001$) και της αλλαγής της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) (SMD: -1.82, 95% CI: -3.69, 0.06, $p=0.06$) (Hao et al., 2021).

Η μετα-ανάλυση των Chatzakis et al. αξιολόγησε την επίδραση διαφόρων διατροφικών συμπληρωμάτων στο οξειδωτικό στρες γυναικών με ΣΔΚ. Για το σκοπό αυτό εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 1173 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Η μετα-ανάλυση βρήκε ότι τα προβιοτικά ήταν αποτελεσματικότερα από το placebo στη μείωση της διαφοράς στα επίπεδα της μαλονδιαλδεϋδης (Δ MDA – Difference in Malondialdehyde levels) (MD -0.59, 95% CI -1.78 έως -0.79), της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (MD -0.78, 95% CI -0.98 έως -0.57) και της συγκέντρωσης της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) (MD -0.76, 95% CI -1.32 έως -0.20), καθώς επίσης και στην αύξηση της διαφοράς στα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (Δ TAC – Difference in Total Antioxidant Capacity levels) (MD 96.24, 95% CI 16.12 έως 176.36) και της γλουταθειόνης (Δ GSH – Difference in Glutathione levels) (MD 40.7, 95% CI 10.1 έως 71.3) (Chatzakis et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hasain et al. εντοπίστηκε στην ομάδα των προβιοτικών μια στατιστικά σημαντική μείωση σε δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, όπως η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (MD: -1.37 mg/L; 95% CI = -1.94, -0.81; $p<0.001$; $I^2=24\%$), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6 – Interleukin-6) (MD: -0.89 pg/mL; 95% CI = -1.17, -0.60; $p<0.001$; $I^2=0\%$), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων- α (TNF- α – Tumor Necrosis Factor-alpha) (MD: -0.63 pg/mL; 95% CI = -1.25, -0.00; $p=0.05$; $I^2=80\%$) και η μαλονδιαλδεϋδη (MDA – Malondialdehyde) (MD: -0.77 μ mol/L; 95% CI = -0.99, -0.56; $p<0.001$; $I^2=0\%$). Εντούτοις, δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των προβιοτικών και του placebo για το μονοξείδιο του αζώτου (NO – Nitric Oxide) (MD 2.42 μ mol/L; 95% CI = 0.80, 4.04; $p=0.003$; $I^2=0\%$), τη γλουταθειόνη (GSH – Glutathione) (MD 13.73 μ mol/L; 95% CI = -35.84,

63.31; $p=0.59$; $I^2=48\%$) και την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (MD 93.46 mmol/L; 95% CI = -7.31, 194.22; $p=0.07$; $I^2=78\%$) (Hasain et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Moslehi et al. βρέθηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν προβιοτικά συγκριτικά με εκείνες που έλαβαν placebo παρουσίασαν σημαντική μείωση σε φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) (MD = -1.33 mg/L; 95% CI = -0.35, -0.35; $I^2=34\%$) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6 – Interleukin-6) (MD = -0.89 pg/mL; 95% CI = -1.17, -0.61; $I^2=0\%$), αν και δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (0.03 mmol/L; 95% CI = -0.06, 0.28; $I^2=21.6\%$) (Moslehi et al., 2022).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mahdizade Ari et al. βρήκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών προκάλεσαν στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6 – Interleukin-6) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha) ($p<0.05$). Επίσης, εντοπίστηκε μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση στα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (NO – Nitric Oxide) και της γλουταθειόνης (GSH – Glutathione) ($p>0.05$), ενώ ακόμη αναφέρθηκε μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και μια σημαντική μείωση στα επίπεδα της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) μετά τη χορήγηση των προβιοτικών ($p<0.05$). Ωστόσο, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP – C-Reactive Protein) ($p>0.05$) (Mahdizade Ari et al., 2022).

2.3.2.4. Επιδράσεις των προβιοτικών σε δευτερεύουσες μητρικές και νεογνικές εκβάσεις

Στη μελέτη των Dolatkhah et al. τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τις 2 τελευταίες εβδομάδες της μελέτης, η πρόσληψη βάρους στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την πρόσληψη βάρους στην ομάδα που έλαβε placebo (0.74 ± 0.14 vs 1.22 ± 0.11 , $p=0.01$) (Dolatkhah et al., 2015).

Στη μελέτη των Karamali et al. τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό καισαρικής τομής (23.3% vs 36.7%, $p=0.26$) δεν επηρεάστηκε ούτε από τη λήψη κάψουλας προβιοτικών, αλλά ούτε και από τη λήψη placebo. Σε ό,τι αφορά στις νεογνικές εκβάσεις, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο μέσο βάρος των νεογνών (3253.3 g vs 3386.3 g, $p=0.24$), το ύψος (49.9 cm vs 50.5 cm, $p=0.28$) και την περίμετρο της κεφαλής (35.6 cm vs 35.8 cm, $p=0.63$)

μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, η γέννηση μακροσωμικών εμβρύων (3.3% vs 10.0%, $p=0.30$) δεν επηρεάστηκε από τη λήψη κάψουλας προβιοτικών και από τη λήψη placebo (Karamali et al., 2016).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Taylor et al. δεν βρήκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών σε δευτερεύουσες εκβάσεις, όπως η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης (0.74 ± 0.14 kg vs 1.22 ± 0.11 kg, αντίστοιχα, $p<0.05$) και η μέθοδος τοκετού, ενώ ακόμη η λήψη προβιοτικών δεν παρουσίασε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Επίσης, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων για τη συχνότητα εμφάνισης υπερτασικών διαταραχών της κύησης, την ανάγκη για πρόκληση τοκετού, την έναρξη υπογλυκαιμικής φαρμακευτικής αγωγής, την απώλεια αίματος κατά τον τοκετό, την αιμορραγία μετά τον τοκετό, τις εμβρυϊκές ανωμαλίες, το ποσοστό καισαρικής τομής και άλλες νεογνικές εκβάσεις (Taylor et al., 2017).

Η συστηματική ανασκόπηση των Dallanora et al. βρήκε ότι σε 1 μελέτη η παρέμβαση με συμπληρώματα προβιοτικών βελτίωσε την πρόσληψη βάρους στις έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Επίσης, 1 άλλη μελέτη που συμπεριλήφθηκε στη συστηματική ανασκόπηση δεν βρήκε διαφορές μεταξύ των προβιοτικών και του placebo στο βάρος γέννησης (3.57 ± 0.64 vs 3.60 ± 0.57 kg, $p=0.845$) (Dallanora et al., 2018).

Σε 1 μελέτη που συμπεριλήφθηκε στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zheng et al. βρέθηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα καισαρικής τομής μεταξύ των γυναικών που έλαβαν προβιοτικά και των γυναικών που έλαβαν placebo, καθώς επίσης και στη νεογνική ανθρωπομετρία, όπως αξιολογείται με το απόλυτο βάρος γέννησης, το εκατοστιαίο βάρος γέννησης, το μικρό ή μεγάλο έμβρυο για την ηλικία κύησης, τη μακροσωμία, την περίμετρο κεφαλής και το μήκος σώματος. Επιπλέον, 1 ακόμη μελέτη δεν βρήκε διαφορά στο μέσο βάρος, το ύψος, την περίμετρο κεφαλής και την εμβρυϊκή μακροσωμία (Zheng et al., 2018).

Στη μελέτη των Kijmanawat et al. κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με προβιοτικά δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην πρόσληψη βάρους μεταξύ της ομάδας γυναικών που έλαβε κάψουλα προβιοτικών και της ομάδας γυναικών που έλαβε placebo (1.69 ± 0.64 kg vs 1.76 ± 0.78 kg, MD: -0.06 kg, 95% CI: $-0.51, 0.39$, $p=0.781$) Επιπρόσθετα, στα βρέφη μεταξύ της ομάδας γυναικών που έλαβε κάψουλα προβιοτικών και της ομάδας γυναικών που έλαβε placebo δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο βάρος γέννησης (3120.36 ± 411.09 g vs 3123.45

± 369.81 g, $p=0.98$) και στα επίπεδα νεογνικής υπογλυκαιμίας [5 (17.86) vs 7 (24.13), $p=0.35$] (Kijmanawat et al., 2019).

Στη μελέτη των Jamilian, Amirani & Asemi η λήψη προβιοτικών και βιταμίνης D οδήγησε σε μικρότερη επίπτωση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας σε σχέση με τη λήψη προβιοτικών (10.0% vs 13.8% και 35.7%, $p=0.03$) και σε μικρότερη επίπτωση της νοσηλείας νεογνών σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) σε σχέση με τη λήψη placebo (10.0% vs 10.3% και 32.1%, $p=0.04$) (Jamilian, Amirani & Asemi, 2019).

Στη μελέτη των Sahhaf Ebrahimi et al. τα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ που έλαβαν προβιοτικά είχαν μικρότερο βάρος (3105.7 ± 533.8 g vs 3435 ± 473.5 g, $p=0.04$) και μικρότερη συχνότητα μακροσωμίας [2 (4.8) vs 8 (19), $p=0.04$] σε σχέση με τα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ που έλαβαν placebo (Sahhaf Ebrahimi et al., 2019).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Pan et al. δεν βρήκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών στην ηλικία κύησης (SMD = 0.07; 95% CI = -0.20 έως -0.34; $p=0.63$) και το βάρος κύησης (SMD = -0.11; 95% CI = -0.38 έως -0.16; $p=0.43$) στις έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ (Pan et al., 2019).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zhang et al. βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών δεν είχαν κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και την ηλικία κύησης. Επίσης, τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν κατά 74% την επίπτωση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας (RR: 0.26, 95% CI: 0.12, 0.55), ωστόσο δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών στον κίνδυνο μακροσωμίας, καθώς και στη νεογνική υπογλυκαιμία (Zhang et al., 2019).

Η συστηματική ανασκόπηση των Okesene-Gafa et al. βρήκε ότι είναι αβέβαιο αν τα προβιοτικά έχουν κάποια επίδραση συγκριτικά με το placebo στην ανάγκη διενέργειας καισαρικής τομής (RR 0.64, 95% CI 0.30 έως 1.35; 267 συμμετέχοντες; 3 μελέτες). Καμία μελέτη δεν ανέφερε κάποια επίδραση των προβιοτικών στη μέθοδο τοκετού (κολπική ή υποβοηθούμενη). Επίσης, είναι αβέβαιο αν τα προβιοτικά μπορούν να επιδράσουν στην πρόκληση τοκετού (RR 1.33, 95% CI 0.74 έως 2.37; 127 συμμετέχοντες; 1 μελέτη). Ακόμη, δεν υπάρχει βεβαιότητα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών μεταξύ προβιοτικών και placebo για την αιμορραγία μετά τον τοκετό (RR 0.77, 95% CI 0.36 έως 1.62; 126 συμμετέχοντες; 1 μελέτη), την αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της παρέμβασης (MD 1.38 kg, 95% CI -0.49 έως 3.24; 379 συμμετέχοντες; 6 μελέτες; $I^2=0\%$), τη συνολική αύξηση βάρους κατά την κύηση (MD 0.24 kg, 95% CI -0.30 έως 0.78; 239 συμμετέχοντες; 3 μελέτες; $I^2=0\%$), την ηλικία

κύησης κατά τη γέννηση (MD 1.37 ημέρες, 95% CI -1.33 έως 4.07; 267 συμμετέχοντες; 3 μελέτες; $I^2=0\%$) και τη συχνότητα πρόωρων τοκετών (RR 1.00, 95% CI 0.18 έως 5.59; 120 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=0\%$). Σε ό,τι αφορά στις νεογνικές εκβάσεις, δεν υπάρχει βεβαιότητα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών μεταξύ προβιοτικών και placebo για τη γέννηση μεγάλου βρέφους για την ηλικία κύησης (RR 0.73, 95% CI 0.35 έως 1.52; 174 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=0\%$), τη μακροσωμία (>4000 g) (RR 0.84, 95% CI 0.50 έως 1.43; 267 συμμετέχοντες; 3 μελέτες; $I^2=48\%$), τη γέννηση μικρού βρέφους για την ηλικία κύησης (RR 1.04, 95% CI 0.39 έως 2.76; 114 συμμετέχοντες; 1 μελέτη), το βάρος γέννησης (MD -79.14 g, 95% CI -183.00 έως 24.73; 324 συμμετέχοντες; 4 μελέτες), την περίμετρο κεφαλής του νεογνού (MD -0.02 cm, 95% CI -0.52 έως 0.48; 249 συμμετέχοντες; 3 μελέτες; $I^2=0\%$), το μήκος σώματος του νεογνού (MD -0.35 cm, 95% CI -1.03 έως 0.33; 248 συμμετέχοντες; 3 μελέτες; $I^2=0\%$), τη νεογνική υπογλυκαιμία που απαιτεί θεραπεία (RR 0.85, 95% CI 0.39 έως 1.84; 177 συμμετέχοντες; 3 μελέτες; $I^2=0\%$), τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία (RR 0.18, 95% CI 0.05 έως 0.57; 120 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=0\%$) και την ανάγκη εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) (μέσο RR 1.71, 95% CI 0.45 έως 6.53; 202 συμμετέχοντες; 2 μελέτες; $I^2=66\%$) (Okesene-Gafa et al., 2020).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Masulli et al. δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος των γυναικών στο τέλος της περιόδου θεραπείας με προβιοτικά (MD, 95% CI: -1.61 [-3.83, 0.61] kg, $p=0.16$) και την ανάγκη διενέργειας καισαρικής τομής (MH-OR, 95% CI: 0.96 [0.79, 1.16], $p=0.65$). Επίσης, η θεραπεία με προβιοτικά δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στον πρόωρο τοκετό (MH-OR, 95% CI: 1.23 [0.69, 2.20], $p=0.48$), τον ενδομήτριο/περιγεννητικό θάνατο (MH-OR, 95% CI: 0.78 [0.37, 1.64], $p=0.51$) και την προεκλαμψία (MH-OR, 95%, CI: 1.42 [0.92, 2.20], $p=0.12$). Επιπλέον, η μετα-ανάλυση δεν βρήκε κάποια σημαντική επίδραση των προβιοτικών στη μακροσωμία (MH-OR, 95% CI: 1.11 [0.84, 1.47], $p=0.47$) και το βάρος γέννησης (MD, 95% CI: -11.86 [-70.51, 46.80] g, $p=0.69$), αν και παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης του βάρους γέννησης στις δοκιμές, όπου συμμετείχαν γυναίκες με ΣΔΚ (5 μελέτες, MD, 95% CI: -90.0 [-180.7, 0.7] g, $p=0.050$). Τέλος, η θεραπεία με προβιοτικά δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στον ίκτερο (MH-OR, 95% CI: 0.44 [0.16, 1.18], $p=0.10$, $I^2:73\%$) και την ανάγκη εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) (MH-OR, 95% CI: 0.97 [0.75, 1.27], $p=0.83$), καθώς και στην επίπτωση της νεογνικής υπογλυκαιμίας (MH-OR, 95% CI: 1.03 [0.72, 1.47], $p=0.88$) (Masulli et al., 2020).

Στη μελέτη των Pellonperä et al. συμμετείχαν 439 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Η μελέτη διεξήχθη στη Φινλανδία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη λαδιού ψαριών ή/και προβιοτικών δεν είχε σημαντική επίδραση στην πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης ($p>0.05$). Επιπλέον, η λήψη λαδιού ψαριών ή/και προβιοτικών δεν είχε σημαντική επίδραση στη σύσταση σώματος κατά τη διάρκεια της κύησης ($p>0.05$) (Pellonperä et al., 2021).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hao et al. δεν εντόπισε διαφορές μεταξύ των γυναικών που έλαβαν προβιοτικά και των γυναικών που έλαβαν placebo σε εκβάσεις της κύησης, όπως καισαρικές τομές, πρόωρος τοκετός, προεκλαμψία και πολυϋδράμνιο. Επίσης, τα προβιοτικά συγκριτικά με το placebo μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας (RR: 0.26, 95% CI: 0.12, 0.55, $p<0.001$) και εμβρυϊκής μακροσωμίας (RR: 0.47, 95% CI: 0.27, 0.83, $p=0.009$) και το βάρος του νεογνού (SMD: -0.29, 95% CI: -0.50, -0.09, $p=0.006$). Εντούτοις, δεν εντοπίστηκαν διαφορές σε νεογνικές εκβάσεις, όπως η ηλικία κύησης, το μήκος του νεογνού, η περίμετρος κεφαλής του νεογνού, η νεογνική υπογλυκαιμία και η ανάγκη εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) (Hao et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hasain et al. δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών σε δευτερεύουσες εκβάσεις, όπως η πιθανότητα καισαρικής τομής (OR 0.66; 95% CI = 0.34, 1.29; $p=0.23$; $I^2=39\%$), πρόωρου τοκετού (OR 1.49; 95% CI = 0.23, 9.50; $p=0.67$; $I^2=0\%$) και προεκλαμψίας (OR 0.89; 95% CI = 0.32, 2.46; $p=0.82$; $I^2=0\%$), καθώς και η ηλικία κύησης κατά τη γέννηση (MD 0.04 εβδομάδες; 95% CI = -0.30, 0.38; $p=0.81$; $I^2=0\%$). Επίσης, τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν την επίπτωση της μακροσωμίας (OR 0.42; 95% CI = 0.19, 0.94; $p=0.03$; $I^2=12\%$) και την πιθανότητα νεογνικής νοσηλείας για οποιονδήποτε λόγο (OR 0.37; 95% CI = 0.18, 0.74; $p=0.005$; $I^2=6\%$). Τέλος, δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών στη νεογνική υπογλυκαιμία (OR 0.68; 95% CI = 0.28, 1.64; $p=0.39$; $I^2=0\%$) (Hasain et al., 2021).

Στη μελέτη των Houttu et al. συμμετείχαν 128 έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Η μελέτη διεξήχθη στη Φινλανδία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων των βακτηρίων *Sneathia*, *Prevotella*, *Fenollaria*, *Peptoniphilus*, *Dialister* και *Campylobacter* ($p<0.05$). Επιπλέον, η συγκέντρωση του βακτηρίου *Ureaplasma* ήταν σημαντικά μικρότερη στις γυναίκες που έλαβαν προβιοτικά σε σχέση με εκείνες που έλαβαν placebo ($p<0.05$). Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση του βακτηρίου

Lactobacillus acidophilus μειώθηκε στατιστικά σημαντικά με τη λήψη προβιοτικών και λαδιού ψαριών ($p < 0.05$). Επίσης, αργότερα στην κύηση οι συγκεντρώσεις των βακτηρίων *Ureaplasma urealyticum* και *Prevotella disiens* με τη λήψη προβιοτικών και οι συγκεντρώσεις των βακτηρίων *Dialister invisus* και *Prevotella timonensis* με τη λήψη προβιοτικών και λαδιού ψαριών ήταν σημαντικά μικρότερες σε σχέση με τη λήψη placebo ($p < 0.05$) (Houttu et al., 2022).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Moslehi et al. βρέθηκε ότι τα νεογνά, των οποίων οι μητέρες είχαν ΣΔΚ και λάμβαναν καθημερινά 300 mg γιαουρτιού εμπλουτισμένου με προβιοτικά, είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης και μικρότερο κίνδυνο μακροσωμίας σε σύγκριση με τα νεογνά, των οποίων οι μητέρες καταλάωναν ένα τυπικό γιαούρτι (Moslehi et al., 2022).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mahdizade Ari et al., 1 μελέτη ανέφερε ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων προβιοτικών με συνδυασμό των ειδών *Lactobacillus rhamnosus* GG και *Bifidobacterium lactis* προκάλεσε σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στο μητρικό γάλα των γυναικών που έλαβαν προβιοτικά συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo (12.7 vs 10.2, $p = 0.024$) (Mahdizade Ari et al., 2022).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Movaghar et al. συμπεριλήφθηκαν 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 402 έγκυες γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με ΣΔΚ. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών δεν προκάλεσαν κάποια στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα προεκλαμψίας (OR = 1.56, 95% CI = 0.61 έως 3.98, $p = 0.35$), καισαρικής τομής (OR = 0.52, 95% CI = 0.18 έως 1.50, $p = 0.23$) και μακροσωμίας (OR = 0.81, 95% CI = 0.41 έως 1.57, $p = 0.53$). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αύξηση στην κλίμακα Apgar 5 λεπτών (SMD = 0.16, 95% CI = -0.06 έως 0.39, $p = 0.15$), το βάρος γέννησης του νεογνού (SMD = -0.18, 95% CI = -0.43 έως 0.06, $p = 0.13$) και την ηλικία κύησης (SMD = 0.13, 95% CI = -0.11 έως 0.37, $p = 0.28$) (Movaghar et al., 2022).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mu et al. δεν βρήκε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων παρέμβασης με συμπληρώματα προβιοτικών και των ομάδων ελέγχου με placebo για το σωματικό βάρος των εγκύων γυναικών με ΣΔΚ στο τέλος της δοκιμής (MD = 0.01 kg, 95% CI = -1.55, 1.58, $p = 0.99$) και την αύξηση του βάρους κατά την κύηση (MD = 0.09 kg, 95% CI = -0.08, 0.26, $p = 0.29$) (Mu et al., 2023).

2.3.3. Χρήση των προβιοτικών στην πρόληψη εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Lindsay et al. συμμετείχαν 175 παχύσαρκες έγκυες γυναίκες από την Ιρλανδία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στη μητρική γλυκόζη νηστείας μεταξύ των ομάδων, μετά από προσαρμογή για τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) [-0.09 ± 0.27 συγκριτικά με -0.07 ± 0.39 mmol/L; $p=0.391$; $B = -0.05$ (95% CI: $-0.17, 0.07$)]. Επιπρόσθετα, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της διαταραγμένης γλυκαιμίας (16% στην ομάδα των προβιοτικών συγκριτικά με 15% στην ομάδα του placebo, $p=0.561$) και σε άλλες μεταβλητές του μεταβολισμού ή της κύησης (Lindsay et al., 2014).

Στη μελέτη των Barrett et al., η οποία ήταν μία συστηματική ανασκόπηση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συμμετείχαν συνολικά 256 γυναίκες. Αναλύθηκε συνολικά 1 μελέτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΚ (RR: 0.38, 95% CI: 0.20, 0.70) (Barrett et al., 2014).

Στη μελέτη των Rogozińska et al., η οποία ήταν μία μετα-ανάλυση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συμμετείχαν συνολικά 6444 γυναίκες. Αναλύθηκαν συνολικά 20 μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ μειώθηκε κατά 60% (RR: 0.40, 95% CI: 0.20, 0.78, $p<0.01$) (Rogozińska et al., 2015).

Στη μελέτη των Wickens et al. συμμετείχαν συνολικά 423 γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα του ΣΔΚ ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα γυναικών που έλαβε το βακτήριο *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (RR: 0.32, 95% CI: 0.6, 5.2, $p=0.03$). Επιπλέον, στην ομάδα που έλαβε το βακτήριο *Lactobacillus rhamnosus* HN001 τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος, τα επίπεδα γλυκόζης 1 ώρα μετά τη δοκιμή λήψης γλυκόζης από το στόμα (OGTT-1h – Oral Glucose Tolerance Test-1 hour) (RR: -0.18 , 95% CI: 6.46, 6.96, $p=0.31$), καθώς και τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμή λήψης γλυκόζης από το στόμα (OGTT-2h – Oral Glucose Tolerance Test-2 hours) (RR: -0.13 , 95% CI: 5.47, 5.83, $p=0.36$) ήταν μικρότερα σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo. Επίσης, στις γυναίκες ≥ 35 ετών η λήψη του βακτηρίου *Lactobacillus rhamnosus* HN001 μείωσε τη συχνότητα του ΣΔΚ σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo (RR: 0.31, 95% CI: 0.12, 0.81, $p=0.009$). Επιπρόσθετα, στις γυναίκες < 35 ετών η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΚ ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες γυναικών (RR: 1.04, 95% CI: 0.45, 2.39). Επίσης, η λήψη του βακτηρίου *Lactobacillus rhamnosus* HN001 συνέβαλε προληπτικά έναντι της εμφάνισης του ΣΔΚ στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ (RR: 0.00, 95% CI:

0.00, 0.66) και στις γυναίκες χωρίς ιστορικό ΣΔΚ (RR: 0.50, 95% CI 0.20, 1.27). Επιπλέον, στις γυναίκες που έλαβαν το βακτήριο *Lactobacillus rhamnosus* HN001 σε σχέση με εκείνες που έλαβαν placebo, τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας ήταν σημαντικά μικρότερα (RR: 4.28, 95% CI: 4.23, 4.33 vs RR: 4.42, 95% CI: 4.35, 4.48, $p=0.001$), ενώ τα επίπεδα γλυκόζης 1 ώρα μετά τη δοκιμή λήψης γλυκόζης από το στόμα (OGTT-1h – Oral Glucose Tolerance Test-1 hour) (RR: 6.63, 95% CI: 6.37, 6.89 vs RR: 6.88, 95% CI: 6.60, 7.16, $p=0.20$), καθώς και τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμή λήψης γλυκόζης από το στόμα (OGTT-2h – Oral Glucose Tolerance Test-2 hours) ήταν μικρότερα (RR: 5.56, 95% CI: 5.38, 5.73 vs RR: 5.77, 95% CI: 5.53, 6.01, $p=0.15$). Επιπρόσθετα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΚ μεταξύ των γυναικών με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ≥ 30 kg/m² (RR: 0.86, 95% CI: 0.37, 1.96, $p=0.39$) και των γυναικών με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) < 30 kg/m² (RR: 0.51, 95% CI: 0.22, 1.17, $p=0.39$) (Wickens et al., 2017).

Στη μελέτη των Jarde et al., η οποία ήταν μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συμμετείχαν συνολικά 4098 γυναίκες. Αναλύθηκαν συνολικά 21 μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξε κάποια επίδραση στον ΣΔΚ είτε με τη λήψη προβιοτικών είτε πρεβιοτικών (RR: 1.25, 95% CI: 0.61, 2.56, $I^2:0\%$). Επιπρόσθετα, η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD: -0.49, 95% CI: -0.91, -0.07, $I^2:79\%$), στον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function) (MD: -16.90, 95% CI: -32.51, -1.29) και στην ινσουλίνη (MD: -2.22 μ IU/mL, 95% CI: -4.26, -0.18, $I^2:83\%$) (Jarde et al., 2018).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zheng et al. εντόπισε 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων προβιοτικών σε υγιείς έγκυες γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των συμπληρωμάτων προβιοτικών, της ινσουλίνης ορού νηστείας (OR -3.76, 95% CI [-4.29, -3.23], $p<0.00001$) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (OR -0.57, 95% CI [-1.08, -0.06], $p=0.03$). Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των συμπληρωμάτων προβιοτικών και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (OR -2.02, 95% CI [-5.56, 1.52], $p=0.26$). Επίσης, 1 μελέτη αξιολόγησε την επίδραση ενός συμπληρώματος προβιοτικών στη μεταβολική υγεία 138 παχύσαρκων εγκύων γυναικών. Η μελέτη δεν βρήκε διαφορές στην επίπτωση της διαταραγμένης γλυκαιμίας και σε άλλες εκβάσεις της κύησης (Zheng et al., 2018).

Στη μετα-ανάλυση των Peng, Wu & Chao η ανάλυση υποομάδων που έλαβε χώρα σε έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ βρήκε ότι τα προβιοτικά είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (MD: -0.10 mmol/L; 95% CI: -0.17 , -0.04) και στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD: -0.37 ; 95% CI: -0.72 , -0.02) των εγκύων γυναικών που δεν είχαν διαγνωστεί με ΣΔΚ (Peng, Wu & Chao, 2018).

Η μελέτη των Callaway et al. είναι μία διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που αξιολόγησε την επίδραση των προβιοτικών στην πρόληψη εμφάνισης του ΣΔΚ σε υπέρβαρες και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες από την Αυστραλία. Συμμετείχαν συνολικά 411 γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΚ ήταν 12.3% στην ομάδα που έλαβε placebo και 18.4% στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά ($p=0.10$). Επίσης, η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT – Oral Glucose Tolerance Test) έδειξε ότι οι γυναίκες που έλαβαν προβιοτικά είχαν υψηλότερη γλυκόζη νηστείας (79.3 mg/dL) σε σχέση με εκείνες που έλαβαν placebo (77.5 mg/dL) ($p=0.049$). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και για τη γλυκόζη μετά από 1 και 2 ώρες στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Callaway et al., 2019).

Στη μελέτη των Griffith et al., η οποία ήταν μία συστηματική ανασκόπηση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συμμετείχαν συνολικά 23154 γυναίκες. Αναλύθηκαν συνολικά 11 μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνδυασμός προβιοτικών και διατροφής μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ σε σχέση με το συνδυασμό placebo και διατροφής (RR: 0.37, 95% CI: 0.15, 0.89). Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ μειώθηκε στις γυναίκες που έλαβαν προβιοτικά και έκαναν διατροφή σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έλαβαν τίποτα (RR: 0.38, 95% CI: 0.16, 0.92) (Griffith et al., 2020).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Masulli et al. εντόπισε και ανέλυσε 17 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, 11 εκ των οποίων πραγματοποιήθηκαν σε γυναίκες χωρίς ΣΔΚ. Οι μελέτες αυτές ανέφεραν 177 περιστατικά ΣΔΚ στην ομάδα των γυναικών που έλαβε προβιοτικά και 200 περιστατικά ΣΔΚ στην ομάδα ελέγχου, γεγονός που δείχνει ότι τα προβιοτικά δεν είχαν κάποια σημαντική επίδραση στην επίπτωση του ΣΔΚ (MH-OR: 0.77 [0.51, 1.16], $p=0.21$, $I^2:62\%$). Επίσης, δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά στα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας μεταξύ των γυναικών με και χωρίς ΣΔΚ που έλαβαν συμπληρώματα προβιοτικών. Σε ό,τι αφορά στις δευτερεύουσες εκβάσεις, στην ομάδα των προβιοτικών βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση της μητρικής ινσουλίνης νηστείας σε όλες τις γυναίκες (με ή χωρίς ΣΔΚ) (5 μελέτες σε γυναίκες χωρίς ΣΔΚ, MD, 95% CI: -1.74 [-2.82 , -0.67] μ U/ml, $p=0.002$) (Masulli et al., 2020).

Η μελέτη των Asgharian et al. είναι μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με 130 συμμετέχουσες γυναίκες με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) πριν ή στην αρχή της κύησης ≥ 25 kg/m² και γλυκόζη πλάσματος νηστείας < 92 mg/dL στις 22 εβδομάδες της κύησης. Μετά από 4 εβδομάδες παρέμβασης, βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας στην ομάδα του γιαουρτιού εμπλουτισμένου με προβιοτικά συγκριτικά με την ομάδα του συμβατικού γιαουρτιού (-4.0 mg/dL; 95% CI $-6.9, -1.1$). Επίσης, στις 28 εβδομάδες της κύησης, τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος 2 ωρών στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT-2h – Oral Glucose Tolerance Test-2 hours) ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα που έλαβε γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά σε σχέση με την ομάδα που έλαβε τυπικό γιαούρτι ($-13.9; -22.8, -5.0$). Εντούτοις, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος μετά από 1 ώρα στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT-1h – Oral Glucose Tolerance Test-1 hour) ($-9.8; -20.6, 0.9$). Τέλος, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ (6 vs 11; OR 0.5; 0.2, 1.5) (Asgharian et al., 2020).

Στη μελέτη των Shahriari et al. συμμετείχαν συνολικά 542 γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα των γυναικών που έλαβε προβιοτικά η επίπτωση του ΣΔΚ ήταν 41.9% και στην ομάδα που έλαβε placebo ήταν 40.2%, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ($p=0.780$). Επιπρόσθετα, μεταξύ των ομάδων δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη γλυκόζη αίματος νηστείας (88.68 vs 89.61 mg/dL, $p=0.338$), στη γλυκόζη 1 ώρα μετά τη δοκιμή λήψης γλυκόζης από το στόμα (OGTT-1h – Oral Glucose Tolerance Test-1 hour) (163.86 vs 166.88 mg/dL, $p=0.116$) και στη γλυκόζη 2 ώρες μετά τη δοκιμή λήψης γλυκόζης από το στόμα (OGTT-2h – Oral Glucose Tolerance Test-2 hours) (138.89 vs 139.27 mg/dL, $p=0.599$) (Shahriari et al., 2021).

Στη μετα-ανάλυση των Chan et al., στην οποία συμπεριλήφθηκαν 53 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 9443 έγκυες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔΚ, βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ στις υγιείς έγκυες γυναίκες (2 μελέτες, RR 0.58, 95% CI 0.35, 0.96) (Chan et al., 2021).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Pan et al. βρήκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών συγκριτικά με το placebo μείωσαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας στις υγιείς έγκυες γυναίκες (MD = -0.07 mg/dL; 95% CI = -0.11 έως -0.02 ; $p=0.004$), αν και δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες (MD = -0.09 ; 95% CI = -0.20 έως 0.02 ; $p=0.12$). Επίσης, βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση

της ινσουλίνης πλάσματος νηστείας (MD = -1.77; 95% CI = -2.40 έως -1.14; $p < 0.00001$), του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (MD = -0.34; 95% CI = -0.48 έως -0.20; $p < 0.00001$), του δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function) (MD = -17.74; 95% CI = -32.66 έως -2.82; $p = 0.02$) και του ποσοτικού δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (MD = 0.02; 95% CI = 0.01 έως 0.03; $p = 0.001$) στις υγιείς έγκυες γυναίκες που έλαβαν προβιοτικά. Τέλος, η επίπτωση του ΣΔΚ, η οποία αξιολογήθηκε σε 7 μελέτες με 1645 συμμετέχουσες γυναίκες, δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων (RR = 1.03; 95% CI = 0.94 έως 1.18; $p = 0.67$), ενώ παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν όταν εξετάστηκαν χωριστά υγιείς έγκυες γυναίκες και υπέρβαρες/παχύσαρκες έγκυες γυναίκες (RR = 1.09; 95% CI = 0.95 έως 1.25; $p = 0.24$) (Pan et al., 2021).

Στη συστηματική ανασκόπηση των Davidson et al. συμπεριλήφθηκαν 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 1647 συμμετέχουσες γυναίκες. Εντοπίστηκαν 6 μελέτες με 1440 έγκυες γυναίκες που αξιολόγησαν την επίδραση των προβιοτικών στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν είναι βέβαιο αν τα προβιοτικά συγκριτικά με το placebo έχουν κάποια επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ (RR 0.80, 95% CI 0.54 έως 1.20; 6 μελέτες, 1440 γυναίκες; στοιχεία χαμηλής βεβαιότητας) (Davidson et al., 2021).

Στη μελέτη των Pakmehr et al., η οποία ήταν μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συμμετείχαν συνολικά 2921 γυναίκες. Αναλύθηκαν συνολικά 10 μελέτες. Τα αποτελέσματα 10 μελετών έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ κατά 33% (RR: 0.67, 95% CI: 0.47, 0.95, I^2 : 67.7%, $p < 0.001$). Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα 3 μελετών έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών δεν είχε σημαντική επίδραση στην επίπτωση της υπογλυκαιμίας (RR: 0.46, 95% CI: 0.06, 3.66). Επιπλέον, τα αποτελέσματα 8 μελετών έδειξαν ότι η λήψη προβιοτικών είχε σημαντική επίδραση στην εμφάνιση του ΣΔΚ (RR: 0.65, 95% CI: 0.42, 0.99, I^2 : 73.5%, $p < 0.001$) (Pakmehr et al., 2022).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zhang et al. συμπεριλήφθηκαν 12 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 2213 συμμετέχουσες γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών μείωσαν σημαντικά την επίπτωση του ΣΔΚ (RR = 0.62, 95% CI: 0.39-0.99), τη γλυκόζη ορού νηστείας (MD = -0.14 mmol L⁻¹, 95% CI: -0.26 mmol L⁻¹, -0.01 mmol L⁻¹), τη συγκέντρωση ινσουλίνης (MD = -1.91 pmol L⁻¹, 95% CI: -2.41

έως -1.41), τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) ($MD = -0.32 \text{ mmol L}^{-1}$; 95% CI: $-0.42 \text{ mmol L}^{-1}$, $-0.22 \text{ mmol L}^{-1}$) και τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) ($MD = 0.02$, 95% CI: 0.01 , 0.03) στις έγκυες γυναίκες. Τέλος, τα συμπληρώματα προβιοτικών δεν είχαν σημαντικές επιδράσεις στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT – Oral Glucose Tolerance Test) (OGTT-1h – Oral Glucose Tolerance Test-1 hour, $MD = -0.10$, 95% CI: -0.30 , 0.09 ; OGTT-2h – Oral Glucose Tolerance Test-2 hours, $MD = -0.06$, 95% CI: -0.31 , 0.20) (Zhang et al., 2022).

2.4. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με ΣΔΚ. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι τα προβιοτικά μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, καθώς η πλειοψηφία των μελετών έδειξε ότι τα προβιοτικά σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ μείωσαν την ινσουλίνη, τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) και τον δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β -cell function) και αύξησαν τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), ενώ για τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c – Hemoglobin A1c) τα αποτελέσματα των μελετών ήταν αντικρουόμενα.

Επίσης, φαίνεται ότι τα προβιοτικά μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, καθώς η πλειοψηφία των μελετών έδειξε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ μείωσαν την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τη VLDL χοληστερόλη (Very Low-Density Lipoprotein), αύξησαν την HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein) και δεν είχαν κάποια σημαντική επίδραση στην LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein). Επιπλέον, τα προβιοτικά φαίνεται να συμβάλλουν στη βελτίωση δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, καθώς η πλειοψηφία των μελετών έδειξε ότι τα προβιοτικά σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ μείωσαν τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων- α (TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6 – Interleukin-6) και της μαλονδιαλδεϋδης (MDA – Malondialdehyde) και αύξησαν τα επίπεδα

της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, του μονοξειδίου του αζώτου (NO – Nitric Oxide) και της γλουταθειόνης (GSH – Glutathione).

Εντούτοις, τα προβιοτικά δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη βελτίωση δευτερευουσών μητρικών και νεογνικών εκβάσεων, καθώς οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ τα συμπληρώματα προβιοτικών δεν είχαν κάποια σημαντική επίδραση στην πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, στη διενέργεια καισαρικής τομής, στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και προεκλαμψίας, στη μέθοδο τοκετού, στο βάρος γέννησης, στη συχνότητα μακροσωμίας, στην ηλικία κύησης και στην επίπτωση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Αξίζει, επίσης, να αναφερθεί ότι τα προβιοτικά ήταν ωφέλιμα και σε αρουραίους με ΣΔΚ.

Τα αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση των προβιοτικών στην πρόληψη εμφάνισης του ΣΔΚ ήταν αντικρουόμενα.

Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά στη χρήση των προβιοτικών σε πειραματόζωα, στη μελέτη των Zheng et al. βρέθηκε ότι σε αρουραίους με ΣΔΚ η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας, σε αύξηση των συγκεντρώσεων των βακτηρίων Firmicutes και Actinobacteria, καθώς και σε βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος (Zheng et al., 2021). Επίσης, στη μελέτη των Zheng et al. παρατηρήθηκε ότι σε αρουραίους με ΣΔΚ η λήψη προβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha), της ινσουλίνης, της LDL χοληστερόλης (Low-Density Lipoprotein) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), καθώς και σε αύξηση, αλλά και μείωση των συγκεντρώσεων ορισμένων μεταβολιτών του εντέρου (Zheng et al., 2022).

Η χρήση των προβιοτικών στη διατροφή ασθενών με ΣΔΚ φαίνεται να έχει θετική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς τα αποτελέσματα αρκετών μελετών έδειξαν ότι τα προβιοτικά βελτίωσαν σημαντικά δείκτες, όπως η ινσουλίνη ορού, η ινσουλίνη νηστείας, ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), ο δείκτης εκτίμησης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος HOMA-B (Homeostatic Model Assessment of β-cell function) και ο ποσοτικός δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (Karamali et al., 2016, Jafarnejad et al., 2016, Taylor et al., 2017, Dallanora et al., 2018, Zheng et al., 2018, Peng, Wu & Chao, 2018, Babadi et al., 2019, Jamilian, Amirani & Asemi, 2019, Kijmanawat et al., 2019,

Pan et al., 2019, Zhang et al., 2019, Łagowska et al., 2020, Jin et al., 2020, Okesene-Gafa et al., 2020, Masulli et al., 2020, Machairiotis et al., 2021, Chan et al., 2021, Hao et al., 2021, Hasain et al., 2021, Pan et al., 2021, Mahdizade Ari et al., 2022, Wang et al., 2022, Mu et al., 2023). Ωστόσο, στις μελέτες των Dolatkhah et al. και Moslehi et al. δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών στο γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔΚ (Dolatkhah et al., 2015, Moslehi et al., 2022).

Σε ό,τι αφορά στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, τα αποτελέσματα των μελετών ήταν αντικρουόμενα, καθώς κάποιες μελέτες βρήκαν θετική επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με ΣΔΚ (Lindsay et al., 2015, Karamali et al., 2016, Badehnoosh et al., 2018, Dallanora et al., 2018, Babadi et al., 2019, Sahhaf Ebrahimi et al., 2019, Jamilian, Amirani & Asemi, 2019, Kijmanawat et al., 2019, Zhang et al., 2019, Łagowska et al., 2020, Jin et al., 2020, Chen et al., 2020, Masulli et al., 2020, Chen et al., 2021, Machairiotis et al., 2021, Chan et al., 2021, Hao et al., 2021, Hasain et al., 2021, Pan et al., 2021, Mahdizade Ari et al., 2022, Wang et al., 2022, Mu et al., 2023), ενώ κάποιες άλλες δεν βρήκαν σημαντική επίδραση (Dolatkhah et al., 2015, Jafarnejad et al., 2016, Taylor et al., 2017, Zheng et al., 2018, Pan et al., 2019, Okesene-Gafa et al., 2020, Moslehi et al., 2022).

Αντιφατικά αποτελέσματα βρέθηκαν και για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c – Hemoglobin A1c), καθώς υπήρξαν μελέτες που εντόπισαν στατιστικά σημαντική μείωση μετά τη χορήγηση προβιοτικών σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ (Sahhaf Ebrahimi et al., 2019, Wang et al., 2022), αλλά και μελέτες που δεν βρήκαν κάποια αξιοσημείωτη επίδραση (Jafarnejad et al., 2016, Pan et al., 2021, Mahdizade Ari et al., 2022).

Τα προβιοτικά φαίνεται να βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο μέσω των ακόλουθων μηχανισμών: Αρχικά, συμβάλλουν στη βελτίωση του εντερικού επιθηλιακού φραγμού, ενώ ακόμη έχουν την ικανότητα ρύθμισης προφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6 – Interleukin-6). Η μείωση αυτών των προφλεγμονωδών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Pan et al., 2021). Ακόμη, τα προβιοτικά συμμετέχουν στην τροποποίηση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος και ίσως αυξάνουν τα ωφέλιμα βουτυρικά βακτήρια και την παραγωγή των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου και της ρύθμισης της ομοιόστασης της γλυκόζης κατά την κύηση υποβοηθάται από έναν υποδοχέα συζευγμένο με G-πρωτεΐνη. Ενώ ενισχύεται η διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου από την αυξημένη ρύθμιση των πρωτεϊνών σφιχτής σύνδεσης, τα προβιοτικά

αναστέλλουν την προσκόλληση των παθογόνων μικροοργανισμών και μειώνουν την απορρόφηση των λιποπολυσακχαριτών (LPS – Lipopolysaccharides) στη συστηματική κυκλοφορία. Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS – Lipopolysaccharides) αποτελούν δομικό συστατικό των κυτταρικών τοιχωμάτων των Gram-αρνητικών βακτηρίων και επάγουν μια ανοσοκυτταρική απόκριση κατά την απορρόφησή τους στην ανθρώπινη κυκλοφορία του αίματος, διεγείροντας έτσι την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και την έναρξη αντίστασης στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμίας (Taylor et al., 2017). Η αύξηση των επιπέδων των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου και η μείωση των λιποπολυσακχαριτών (LPS – Lipopolysaccharides) αναστέλλουν τα μονοπάτια φλεγμονής, με συνέπεια τη μείωση της έκφρασης προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6 – Interleukin-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha) (Hasain et al., 2021). Επίσης, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου συμβάλλουν στη μείωση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και των δεικτών οξειδωτικού στρες, όπως η μαλονδιαλδεΰδη (MDA – Malondialdehyde), καθώς και στην αύξηση των αντιοξειδωτικών δεικτών, όπως η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και η γλουταθειόνη (GSH – Glutathione). Η καταστολή της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες μπορεί να βελτιώσει τα μονοπάτια σηματοδότησης της ινσουλίνης και το μεταβολισμό της γλυκόζης σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ. Επιπλέον, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου διατηρούν την ομοιόσταση της γλυκόζης ρυθμίζοντας την έκκριση των εντερικών πεπτιδίων, όπως το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1 (GLP-1 – Glucagon-like peptide-1) και το πεπτίδιο YY (PYY – Peptide YY). Το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1 (GLP-1 – Glucagon-like peptide-1) βοηθά στην αύξηση της σηματοδότησης της ινσουλίνης και καθυστερεί τη γαστρική κένωση. Επιπρόσθετα, η έκφραση του γονιδίου PPAR-γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma), το οποίο εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της γλυκόζης, έχει φανεί από μελέτες ότι αυξάνεται μετά τη χορήγηση συμπληρωμάτων προβιοτικών σε ασθενείς με ΣΔΚ (Hasain et al., 2021).

Η χρήση των προβιοτικών στη διατροφή ασθενών με ΣΔΚ φαίνεται να έχει θετική επίδραση και στο λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς τα αποτελέσματα αρκετών μελετών έδειξαν ότι τα προβιοτικά βελτίωσαν σημαντικά δείκτες, όπως η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη (High-Density Lipoprotein), η VLDL χοληστερόλη (Very Low-Density Lipoprotein) και τα τριγλυκερίδια (Karamali et al., 2016, Dallanora et al., 2018, Jamilian, Amirani & Asemi, 2019, Babadi et al., 2019, Zhang et al., 2019, Okesene-Gafa et al., 2020, Chan et al., 2021, Hao et al.,

2021, Mu et al., 2023). Εντούτοις, η μελέτη των Lindsay et al. βρήκε ότι τα προβιοτικά σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ προκάλεσαν στατιστικά σημαντική αύξηση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (Lindsay et al., 2015). Επίσης, υπήρξαν μελέτες που δεν βρήκαν κάποια σημαντική επίδραση των προβιοτικών σε δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ (Zheng et al., 2018, Hasain et al., 2021, Mahdizade Ari et al., 2022).

Αναφορικά με την LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein), δεν εντοπίστηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με ΣΔΚ (Taylor et al., 2017, Zheng et al., 2018, Zhang et al., 2019, Okesene-Gafa et al., 2020, Hao et al., 2021, Hasain et al., 2021, Mahdizade Ari et al., 2022, Mu et al., 2023).

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα προβιοτικά επιδρούν στο λιπιδαιμικό προφίλ φαίνεται να είναι ο εξής: Τα προβιοτικά ασκούν τη δράση τους μέσω της δράσης του ενζύμου υδρολάση των χολικών αλάτων (BSH – Bile Salt Hydrolase), της ενσωμάτωσης της χοληστερόλης στα κυτταρικά τοιχώματα των προβιοτικών, της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, της μετατροπής της χοληστερόλης σε κοπροστανόλη, της καταστολής της έκφρασης του πυρηνικού παράγοντα NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) και των προφλεγμονωδών κυτοκινών, καθώς και διαμέσου της τροποποίησης των ενεργειακών μονοπατιών οξείδωσης των λιπαρών οξέων (Mahdizade Ari et al., 2022).

Η χρήση των προβιοτικών στη διατροφή ασθενών με ΣΔΚ φαίνεται, επίσης, να έχει θετική επίδραση στη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, καθώς τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι τα προβιοτικά βελτίωσαν σημαντικά δείκτες, όπως η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP – high-sensitivity C-Reactive Protein), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6 – Interleukin-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor-alpha), η μαλονδιαλδεΐδη (MDA – Malondialdehyde), η γλουταθειόνη (GSH – Glutathione), η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και το μονοξείδιο του αζώτου (NO – Nitric Oxide) (Jafarnejad et al., 2016, Badehnoosh et al., 2018, Hajifaraji et al., 2018, Dallanora et al., 2018, Jamilian, Amirani & Asemi, 2019, Babadi et al., 2019, Zhang et al., 2019, Chen et al., 2020, Okesene-Gafa et al., 2020, Machairiotis et al., 2021, Chan et al., 2021, Hao et al., 2021, Chatzakis et al., 2021, Hasain et al., 2021, Moslehi et al., 2022, Mahdizade Ari et al., 2022).

Τα συμπληρώματα προβιοτικών φαίνεται να είναι αποτελεσματικά έναντι της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, πιθανότατα λόγω της μείωσης των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS – Reactive Oxygen Species) που παρουσιάζουν συχνά οι ασθενείς με ΣΔΚ (Hao et al., 2021), καθώς και λόγω της εξασθένησης των φλεγμονωδών διεργασιών και του

οξειδωτικού στρες μέσω της αναστολής του μονοπατιού NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (de Mendonça et al., 2022).

Η χρήση των προβιοτικών στη διατροφή ασθενών με ΣΔΚ δεν φαίνεται να έχει κάποια αξιοσημείωτη επίδραση σε δευτερεύουσες μητρικές εκβάσεις, όπως η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, η ανάγκη διενέργειας καισαρικής τομής, η συχνότητα πρόωρου τοκετού και προεκλαμψίας και η μέθοδος τοκετού (Karamali et al., 2016, Taylor et al., 2017, Zheng et al., 2018, Kijmanawat et al., 2019, Pan et al., 2019, Zhang et al., 2019, Okesene-Gafa et al., 2020, Masulli et al., 2020, Pellonperä et al., 2021, Hao et al., 2021, Hasain et al., 2021, Movaghar et al., 2022, Mu et al., 2023). Ωστόσο, 2 μελέτες βρήκαν ότι η χορήγηση προβιοτικών σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ προκάλεσε μικρότερη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης (Dolatkhah et al., 2015, Dallanora et al., 2018). Επίσης, η χρήση των προβιοτικών δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά και σε νεογνικές εκβάσεις, όπως η συχνότητα μακροσωμίας, το βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης και η επίπτωση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας (Karamali et al., 2016, Taylor et al., 2017, Dallanora et al., 2018, Zheng et al., 2018, Kijmanawat et al., 2019, Pan et al., 2019, Okesene-Gafa et al., 2020, Masulli et al., 2020, Movaghar et al., 2022), αν και 6 μελέτες βρήκαν θετική επίδραση των προβιοτικών σε ορισμένες νεογνικές παραμέτρους (Jamilian, Amirani & Asemi, 2019, Sahhaf Ebrahimi et al., 2019, Zhang et al., 2019, Hao et al., 2021, Hasain et al., 2021, Moslehi et al., 2022).

Τα προβιοτικά προκαλούν μικρότερη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, πιθανότατα μέσω της αλληλεπίδρασής τους με την εντερική μικροχλωρίδα και της παραγωγής μεταβολιτών, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (Pan et al., 2021). Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου αποτελούν πηγή ενέργειας για τα εντεροκύτταρα, ενώ επίσης ρυθμίζουν την παραγωγή ορμονών που επηρεάζουν την ενεργειακή πρόσληψη και δαπάνη, όπως η λεπτίνη και η γκρελίνη (Taylor et al., 2017). Επιπλέον, τα προβιοτικά προκαλούν μικρότερη επίπτωση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας ενδεχομένως μέσω της προαγωγής της πρόσληψης και σύζευξης της ηπατικής χολερυθρίνης (Hao et al., 2021).

Σε ό,τι αφορά στην πρόληψη του ΣΔΚ, τα αποτελέσματα των μελετών ήταν αντικρουόμενα, καθώς από τη μία υπήρξαν μελέτες που βρήκαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΚ σε έγκυες γυναίκες μετά τη χορήγηση προβιοτικών (Barrett et al., 2014, Rogozińska et al., 2015, Wickens et al., 2017, Peng, Wu & Chao, 2018, Griffith et al., 2020, Chan et al., 2021, Pakmehr et al., 2022, Zhang et al., 2022), ενώ από την άλλη αρκετές μελέτες δεν βρήκαν κάποια σημαντική επίδραση των προβιοτικών στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ (Lindsay et al., 2014, Jarde et al., 2018, Zheng et al., 2018, Masulli et al., 2020, Asgharian

et al., 2020, Shahriari et al., 2021, Pan et al., 2021, Davidson et al., 2021). Τέλος, η μελέτη των Callaway et al. βρήκε αρνητική επίδραση των προβιοτικών στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ, χωρίς ωστόσο αυτό το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό (Callaway et al., 2019).

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση είχαν κάποιους περιορισμούς που αξίζει να αναφερθούν. Αρχικά, σε κάποιες μελέτες το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό, σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκε μόνο ένα στέλεχος προβιοτικών και όχι περισσότερα στελέχη, σε κάποιες μελέτες η δόση των προβιοτικών ήταν μικρή, ενώ σε κάποιες άλλες η χρονική διάρκεια χορήγησης των προβιοτικών δεν ήταν αρκετά μεγάλη. Επίσης, οι περισσότερες μελέτες διεξήχθησαν στο Ιράν, την Ιρλανδία και την Ταϊλάνδη, συνεπώς τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν για το σύνολο του πληθυσμού.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση υπήρξαν κάποιοι περιορισμοί. Αρχικά, δεν συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα και είναι σχετικές με το θέμα λόγω του ότι η πτυχιακή μας εργασία ήταν μία απλή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και όχι συστηματική ανασκόπηση. Ακόμη, λόγω του αλγορίθμου αναζήτησης και των φίλτρων που χρησιμοποιήθηκαν ενδέχεται να υπήρξε απώλεια μελετών. Επίσης, η αναζήτηση των άρθρων πραγματοποιήθηκε μόνο σε 3 βάσεις δεδομένων (PubMed, Cochrane Library, Google Scholar), επομένως κάποιες μελέτες από άλλες βάσεις δεδομένων μπορεί να μην εντοπίστηκαν. Επιπλέον, δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος κινδύνου μεροληψίας. Τέλος, ενδέχεται να μην αναφέρθηκαν όλα τα αποτελέσματα των μελετών, γεγονός το οποίο καθιστά πιθανό τον κίνδυνο μεροληψίας.

Συμπερασματικά, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα προβιοτικά είναι μία πολλά υποσχόμενη διατροφική στρατηγική για τη διαχείριση του ΣΔΚ σε έγκυες γυναίκες, καθώς φαίνεται να συμβάλλουν στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, του λιπιδαιμικού προφίλ και δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Εντούτοις, υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα τόσο σχετικά με την επίδραση των προβιοτικών στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και διάφορες δευτερεύουσες μητρικές και νεογνικές εκβάσεις όσο και με τη χρήση των προβιοτικών στην πρόληψη εμφάνισης του ΣΔΚ. Επομένως, απαιτούνται περισσότερες έρευνες στο μέλλον, οι οποίες θα έχουν μεγαλύτερη χρονική διάρκεια παρέμβασης, θα διεξαχθούν σε πληθυσμούς διαφόρων χωρών, θα έχουν μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων και θα χρησιμοποιήσουν περισσότερα στελέχη και μεγαλύτερες δόσεις προβιοτικών.

3. Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Asgharian, H., Homayouni-Rad, A., Mirghafourvand, M., & Mohammad-Alizadeh Charandabi, S. (2020). Effect of probiotic yoghurt on plasma glucose in overweight and obese pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *European journal of nutrition*, 59(1), 205–215. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01900-1>

Athanasiadou, K. I., Paschou, S. A., Stamatopoulos, T., Papakonstantinou, E., Haidich, A. B., & Goulis, D. G. (2022). Safety and efficacy of insulin detemir versus NPH in the treatment of diabetes during pregnancy: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*, 190, 110020. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110020>

Awaisheh, S. S. (2012). Probiotic Food Products Classes, Types, and Processing. In: *Everlon Rigobelo (ed) Probiotics. IntechOpen*. <http://dx.doi.org/10.5772/51267>

Babadi, M., Khorshidi, A., Aghadavood, E., Samimi, M., Kavossian, E., Bahmani, F., ... Asemi, Z. (2019). The Effects of Probiotic Supplementation on Genetic and Metabolic Profiles in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11(4), 1227–1235. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9490-z>

Badehnoosh, B., Karamali, M., Zarrati, M., Jamilian, M., Bahmani, F., Tajabadi-Ebrahimi, M., ... Asemi, Z. (2018). The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(9), 1128–1136. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1310193>

Barrett, H. L., Dekker Nitert, M., Conwell, L. S., & Callaway, L. K. (2014). Probiotics for preventing gestational diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(2), CD009951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009951.pub2>

Brown, A. J., Goldsworthy, S. M., Barnes, A. A., Eilert, M. M., Tcheang, L., Daniels, D., ... Dowell, S. J. (2003). The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *The Journal of biological chemistry*, 278(13), 11312–11319. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211609200>

- Callaway, L. K., McIntyre, H. D., Barrett, H. L., Foxcroft, K., Tremellen, A., Lingwood, B. E., ... Dekker Nitert, M. (2019). Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*, 42(3), 364–371. <https://doi.org/10.2337/dc18-2248>
- Chan, K. Y., Wong, M. M. H., Pang, S. S. H., & Lo, K. K. H. (2021). Dietary supplementation for gestational diabetes prevention and management: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of gynecology and obstetrics*, 303(6), 1381–1391. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06023-9>
- Chatzakis, C., Sotiriadis, A., Tsakmaki, E., Papagianni, M., Paltoglou, G., Dinas, K., & Mastorakos, G. (2021). The Effect of Dietary Supplements on Oxidative Stress in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(7), 2284. <https://doi.org/10.3390/nu13072284>
- Chen, Y., Yue, R., Zhang, B., Li, Z., Shui, J., & Huang, X. (2020). Effects of probiotics on blood glucose, biomarkers of inflammation and oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina clinica*, 154(6), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.05.041>
- Chen, Y., Lu, J., Wickens, K., Stanley, T., Maude, R., Stone, P., ... Murphy, R. (2021). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* Probiotic in Early Pregnancy on Plasma Conjugated Bile Acids in a Randomised Controlled Trial. *Nutrients*, 13(1), 209. <https://doi.org/10.3390/nu13010209>
- Dallanora, S., Medeiros de Souza, Y., Deon, R. G., Tracey, C. A., Freitas-Vilela, A. A., Wurdig Roesch, L. F., & Hack Mendes, R. (2018). Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 298(3), 477–485. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4809-2>
- Davidson, S. J., Barrett, H. L., Price, S. A., Callaway, L. K., & Dekker Nitert, M. (2021). Probiotics for preventing gestational diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD009951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009951.pub3>
- Davis, D. W., Crew, J., Planinic, P., Alexander, J. M., & Basu, A. (2020). Associations of Dietary Bioactive Compounds with Maternal Adiposity and Inflammation in Gestational Diabetes: An Update on Observational and Clinical Studies. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7528. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207528>

de Mendonça, E. L. S. S., Fragoso, M. B. T., de Oliveira, J. M., Xavier, J. A., Goulart, M. O. F., & de Oliveira, A. C. M. (2022). Gestational Diabetes Mellitus: The Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, Intestinal Microbiota and Alternative Therapies. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(1), 129.

<https://doi.org/10.3390/antiox11010129>

Dolatkhah, N., Hajifaraji, M., Abbasalizadeh, F., Aghamohammadzadeh, N., Mehrabi, Y., & Abbasi, M. M. (2015). Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *Journal of health, population, and nutrition*, 33, 25.

<https://doi.org/10.1186/s41043-015-0034-9>

FAO. (2001). Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf (accessed 2015). 2001:1-34.

Fijan, S. (2014). Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(5), 4745–4767. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110504745>

Griffith, R. J., Alsweiler, J., Moore, A. E., Brown, S., Middleton, P., Shepherd, E., & Crowther, C. A. (2020). Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD012394.

Guo, L., Ma, J., Tang, J., Hu, D., Zhang, W., & Zhao, X. (2019). Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*, 2019, 9804708. <https://doi.org/10.1155/2019/9804708>

Gupta, V., & Garg, R. (2009). Probiotics. *Indian journal of medical microbiology*, 27(3), 202–209. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.53201>

Hajifaraji, M., Jahanjou, F., Abbasalizadeh, F., Aghamohammadzadeh, N., Abbasi, M. M., & Dolatkhah, N. (2017). Effect of Probiotic Supplementation on Blood Pressure of Females with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Double Blind Controlled Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(6):e55662. doi: 10.5812/ircmj.55662

Hajifaraji, M., Jahanjou, F., Abbasalizadeh, F., Aghamohammadzadeh, N., Abbasi, M. M., & Dolatkhah, N. (2018). Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes

- mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 27(3), 581–591. <https://doi.org/10.6133/apjcn.082017.03>
- Hao, Y., Zhou, L., Ding, C., Wu, J., Chen, X., Ng, D. M., ... Shi, N. (2021). Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Primary care diabetes*, 15(6), 937–947. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.08.005>
- Hasain, Z., Mokhtar, N. M., Kamaruddin, N. A., Mohamed Ismail, N. A., Razalli, N. H., Gnanou, J. V., & Raja Ali, R. A. (2020). Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 188. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00188>
- Hasain, Z., Che Roos, N. A., Rahmat, F., Mustapa, M., Raja Ali, R. A., & Mokhtar, N. M. (2021). Diet and Pre-Intervention Washout Modifies the Effects of Probiotics on Gestational Diabetes Mellitus: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 13(9), 3045. <https://doi.org/10.3390/nu13093045>
- Hempel, S., Newberry, S., Ruelaz, A., Wang, Z., Miles, J. N., Suttorp, M. J., ... Shekelle, P. G. (2011). Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evidence report/technology assessment*, (200), 1–645.
- Houttu, N., Morkkala, K., Saleem, W. T., Virtanen, S., Juhila, J., Koivuniemi, E., ... Laitinen, K. (2022). Potential pathobionts in vaginal microbiota are affected by fish oil and/or probiotics intervention in overweight and obese pregnant women. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 149, 112841. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112841>
- Huang, L., Thonusin, C., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2021). Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review. *European journal of nutrition*, 60(5), 2343–2360. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02483-6>
- Ishibashi, N., & Yamazaki, S. (2001). Probiotics and safety. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2 Suppl), 465S–470S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.465s>
- Jafarnejad, S., Saremi, S., Jafarnejad, F., & Arab, A. (2016). Effects of a Multispecies Probiotic Mixture on Glycemic Control and Inflammatory Status in Women with Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of nutrition and metabolism*, 2016, 5190846. <https://doi.org/10.1155/2016/5190846>
- Jamilian, M., Amirani, E., & Asemi, Z. (2019). The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy

- outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(5), 2098–2105. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.028>
- Jarde, A., Lewis-Mikhael, A. M., Moayyedi, P., Stearns, J. C., Collins, S. M., Beyene, J., & McDonald, S. D. (2018). Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1629-5>
- Jin, S., Sha, L., Dong, J., Yi, J., Liu, Y., Guo, Z., & Hu, B. (2020). Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*, 2020, 6062478. <https://doi.org/10.1155/2020/6062478>
- Kamińska, K., Stenclik, D., Błażejewska, W., Bogdański, P., & Moszak, M. (2022). Probiotics in the Prevention and Treatment of Gestational Diabetes Mellitus (GDM): A Review. *Nutrients*, 14(20), 4303. <https://doi.org/10.3390/nu14204303>
- Karamali, M., Dadkhah, F., Sadrkhanlou, M., Jamilian, M., Ahmadi, S., Tajabadi-Ebrahimi, M., ... Asemi, Z. (2016). Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes & metabolism*, 42(4), 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.009>
- Kijmanawat, A., Panburana, P., Reutrakul, S., & Tangshewinsirikul, C. (2019). Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of diabetes investigation*, 10(1), 163–170. <https://doi.org/10.1111/jdi.12863>
- Kim, M. H., Kang, S. G., Park, J. H., Yanagisawa, M., & Kim, C. H. (2013). Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology*, 145(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.056>
- Klaenhammer, T. R., Kleerebezem, M., Kopp, M. V., & Rescigno, M. (2012). The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 12(10), 728–734. <https://doi.org/10.1038/nri3312>
- Kwok, K. O., Fries, L. R., Silva-Zolezzi, I., Thakkar, S. K., Iroz, A., & Blanchard, C. (2022). Effects of Probiotic Intervention on Markers of Inflammation and Health Outcomes in Women of Reproductive Age and Their Children. *Frontiers in nutrition*, 9, 889040. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.889040>

- La Fata, G., Weber, P., & Mohajeri, M. H. (2018). Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10(1), 11–21.
<https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>
- Łagowska, K., Malinowska, A. M., Bogna Zawieja, B., & Zawieja, E. (2020). Improvement of glucose metabolism in pregnant women through probiotic supplementation depends on gestational diabetes status: meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 17796.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74773-8>
- Li, X., Yu, D., Wang, Y., Yuan, H., Ning, X., Rui, B., ... Li, M. (2021). The Intestinal Dysbiosis of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Its Impact on the Gut Microbiota of Their Newborns. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2021, 3044534.
<https://doi.org/10.1155/2021/3044534>
- Lindsay, K. L., Kennelly, M., Culliton, M., Smith, T., Maguire, O. C., Shanahan, F., ... McAuliffe, F. M. (2014). Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study). *The American journal of clinical nutrition*, 99(6), 1432–1439.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079723>
- Lindsay, K. L., Brennan, L., Kennelly, M. A., Maguire, O. C., Smith, T., Curran, S., ... McAuliffe, F. M. (2015). Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(4), . <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.008>
- Lv, S., Wang, J., & Xu, Y. (2015). Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 292(4), 749–756.
<https://doi.org/10.1007/s00404-015-3692-3>
- Lv, Y., Yan, Z., Zhao, X., Gang, X., He, G., Sun, L., ... Wang, G. (2018). The effects of gut microbiota on metabolic outcomes in pregnant women and their offspring. *Food & function*, 9(9), 4537–4547. <https://doi.org/10.1039/c8fo00601f>
- Machairiotis, N., Vasilakaki, S., Minns, L., & Malakasis, A. (2021). Nutrients that modulate gestational diabetes mellitus: A systematic review of cohort studies Jan 2019-Jan 2020. *International journal of clinical practice*, 75(8), e14033.
<https://doi.org/10.1111/ijcp.14033>

- Mahdizade Ari, M., Teymouri, S., Fazlalian, T., Asadollahi, P., Afifirad, R., Sabaghan, M., ... Darbandi, A. (2022). The effect of probiotics on gestational diabetes and its complications in pregnant mother and newborn: A systematic review and meta-analysis during 2010-2020. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(4), e24326. <https://doi.org/10.1002/jcla.24326>
- Markowiak, P., & Ślizewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Masulli, M., Vitacolonna, E., Fraticelli, F., Della Pepa, G., Mannucci, E., & Monami, M. (2020). Effects of probiotic supplementation during pregnancy on metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108111. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108111>
- Moslehi, N., Sakak, F. R., Teymoori, F., Tehrani, F. R., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2022). The role of nutrition in the development and management of gestational diabetes among Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 21(1), 951–970. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00944-7>
- Movaghar, R., Farshbaf-Khalili, A., Hajizade, K., MirzaRezaei, M. E., & Shahnazi, M. (2022). The Effect of Probiotics or Synbiotics on the Hypertensive Disorders of Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of caring sciences*, 11(2), 94–104. <https://doi.org/10.34172/jcs.2021.027>
- Mu, J., Guo, X., Zhou, Y., & Cao, G. (2023). The Effects of Probiotics/Synbiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 15(6), 1375. <https://doi.org/10.3390/nu15061375>
- Nitert, M. D., Barrett, H. L., Foxcroft, K., Tremellen, A., Wilkinson, S., Lingwood, B., ... Callaway, L. K. (2013). SPRING: an RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. *BMC pregnancy and childbirth*, 13, 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-50>
- Obuchowska, A., Gorczyca, K., Standyło, A., Obuchowska, K., Kimber-Trojnar, Ż., Wierchowaska-Opoka, M., & Leszczyńska-Gorzelak, B. (2022). Effects of Probiotic Supplementation during Pregnancy on the Future Maternal Risk of Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8253. <https://doi.org/10.3390/ijms23158253>

- Okesene-Gafa, K. A., Moore, A. E., Jordan, V., McCowan, L., & Crowther, C. A. (2020). Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD012970. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012970.pub2>
- Pakmehr, A., Ejtahed, H. S., Shirzad, N., Hemmatabadi, M., Farhat, S., & Larijani, B. (2022). Preventive effect of probiotics supplementation on occurrence of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in medicine*, 9, 1031915. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1031915>
- Pan, J., Pan, Q., Chen, Y., Zhang, H., & Zheng, X. (2019). Efficacy of probiotic supplement for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32(2), 317–323. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1376318>
- Pan, Y. Q., Zheng, Q. X., Jiang, X. M., Chen, X. Q., Zhang, X. Y., & Wu, J. L. (2021). Probiotic Supplements Improve Blood Glucose and Insulin Resistance/Sensitivity among Healthy and GDM Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 9830200. <https://doi.org/10.1155/2021/9830200>
- Patti, A. M., Giglio, R. V., Pafili, K., Rizzo, M., & Papanas, N. (2018). Pharmacotherapy for gestational diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(13), 1407–1414. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1509955>
- Pellonperä, O., Vahlberg, T., Morkkala, K., Houttu, N., Koivuniemi, E., Tertti, K., ... Laitinen, K. (2021). Weight gain and body composition during pregnancy: a randomised pilot trial with probiotics and/or fish oil. *The British journal of nutrition*, 126(4), 541–551. <https://doi.org/10.1017/S0007114520004407>
- Peng, T. R., Wu, T. W., & Chao, Y. C. (2018). Effect of Probiotics on the Glucose Levels of Pregnant Women: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 54(5), 77. <https://doi.org/10.3390/medicina54050077>
- Poomalar, G. K. (2015). Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 6(2), 284–295. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.284>

- Rasmussen, L., Poulsen, C. W., Kampmann, U., Smedegaard, S. B., Ovesen, P. G., & Fuglsang, J. (2020). Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 12(10), 3050. <https://doi.org/10.3390/nu12103050>
- Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., de Los Reyes-Gavilán, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Frontiers in microbiology*, 7, 185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
- Rogozińska, E., Chamillard, M., Hitman, G. A., Khan, K. S., & Thangaratinam, S. (2015). Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. *PloS one*, 10(2), e0115526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115526>
- Sahhaf Ebrahimi, F., Homayouni Rad, A., Mosen, M., Abbasalizadeh, F., Tabrizi, A., & Khalili, L. (2019). Effect of *L. acidophilus* and *B. lactis* on blood glucose in women with gestational diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11(1).
- Sanders, M. E., Benson, A., Lebeer, S., Merenstein, D. J., & Klaenhammer, T. R. (2018). Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current opinion in biotechnology*, 49, 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.09.007>
- Saxelin, M. (2008). Probiotic formulations and applications, the current probiotics market, and changes in the marketplace: a European perspective. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46 Suppl 2, S76–S151. <https://doi.org/10.1086/523337>
- Shahriari, A., Karimi, E., Shahriari, M., Aslani, N., Khooshideh, M., & Arab, A. (2021). The effect of probiotic supplementation on the risk of gestational diabetes mellitus among high-risk pregnant women: A parallel double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 141, 111915. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111915>
- Shen, X., Liu, L., Peek, R. M., Acra, S. A., Moore, D. J., Wilson, K. T., ... Yan, F. (2018). Supplementation of p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein, in early life promotes epidermal growth factor receptor-dependent intestinal development and long-term health outcomes. *Mucosal immunology*, 11(5), 1316–1328. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0034-3>

- Taylor, B. L., Woodfall, G. E., Sheedy, K. E., O'Riley, M. L., Rainbow, K. A., Bramwell, E. L., & Kellow, N. J. (2017). Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 9(5), 461. <https://doi.org/10.3390/nu9050461>
- van der Beek, C. M., Bloemen, J. G., van den Broek, M. A., Lenaerts, K., Venema, K., Buurman, W. A., & Dejong, C. H. (2015). Hepatic Uptake of Rectally Administered Butyrate Prevents an Increase in Systemic Butyrate Concentrations in Humans. *The Journal of nutrition*, 145(9), 2019–2024. <https://doi.org/10.3945/jn.115.211193>
- Wan, J., & Ma, J. (2022). Efficacy of dietary supplements targeting gut microbiota in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Frontiers in microbiology*, 13, 927883. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.927883>
- Wang, Z., Li, W., Lyu, Z., Yang, L., Wang, S., Wang, P., ... Huang, Y. (2022). Effects of probiotic/prebiotic/synbiotic supplementation on blood glucose profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Public health*, 210, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.06.012>
- Wickens, K. L., Barthow, C. A., Murphy, R., Abels, P. R., Maude, R. M., Stone, P. R., ... Crane, J. (2017). Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*, 117(6), 804–813. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000289>
- Zawistowska-Rojek, A., & Tyski, S. (2018). Are Probiotic Really Safe for Humans?. *Polish journal of microbiology*, 67(3), 251–258. <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-044>
- Zhang, J., Ma, S., Wu, S., Guo, C., Long, S., & Tan, H. (2019). Effects of Probiotic Supplement in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of diabetes research*, 2019, 5364730. <https://doi.org/10.1155/2019/5364730>
- Zhang, L., Hu, X., Wang, Y., He, C., Yu, J., Fang, X., ... Yang, J. (2022). Effects of probiotic supplementation on glucose metabolism in pregnant women without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Food & function*, 13(16), 8388–8398. <https://doi.org/10.1039/d1fo04333a>

Zheng, J., Feng, Q., Zheng, S., & Xiao, X. (2018). The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. *PloS one*, 13(5), e0197771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197771>

Zheng, Q. X., Jiang, X. M., Wang, H. W., Ge, L., Lai, Y. T., Jiang, X. Y., ... Huang, P. P. (2021). Probiotic supplements alleviate gestational diabetes mellitus by restoring the diversity of gut microbiota: a study based on 16S rRNA sequencing. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*, 59(9), 827–839. <https://doi.org/10.1007/s12275-021-1094-8>

Zheng, Q. X., Wang, H. W., Jiang, X. M., Ge, L., Lai, Y. T., Jiang, X. Y., ... Chen, X. Q. (2022). Changes in the Gut Metabolic Profile of Gestational Diabetes Mellitus Rats Following Probiotic Supplementation. *Frontiers in microbiology*, 13, 779314. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.779314>

Ελληνική Βιβλιογραφία

Αγάθος, Α., Αλαβέρας, Α. Ε., Αλεξανδρίδης, Θ. Κ., Αποστόλου, Ο. Ν., Βαζαίου, Α. Σ., Βέμος, Κ., ... Χατζηράλλη, Ε. (2022). *Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη*. Αθήνα: ΣΕΛΙΔΑ, σ. 197-204.

Αγγελίδη, Α. Μ., Αλαβέρας, Α. Ε., Αλεξανδρίδης, Θ. Κ., Αναστασίου, Ε. Α., Αποστόλου, Ο. Ν., Βαζαίου, Α. Σ., ... Χατζηαγγελάκη, Ε. Ε. (2019). *Σύγχρονη Διαβητολογία*. Αθήνα: ΣΕΛΙΔΑ, σ. 815-826.

Αλαβέρας, Α. Γ., Αναστασίου, Ε. Α., Bianci, C., Γαρταγάνης, Σ. Π., Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Ε. Ι., Γιαννακόπουλος, Μ. Π., ... Ψυρόγιαννης, Α. Ι. (2010). *Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη*. Αθήνα: ΖΗΤΑ, σ. 283-295.

Αλαβέρας, Α. Ε., Αλεξανδρίδης, Θ. Κ., Αποστόλου, Ο. Ν., Βαζαίου, Α. Σ., Βέμος, Κ., Βλαχάκος, Δ., ... Χριστακόπουλος, Π. (2019). *Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς*. Αθήνα: ΣΕΛΙΔΑ, σ. 165-170.

Καραμήτσος, Δ. Θ. (2000). *ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΑ*. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, σ. 333-354.