



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



Σχολή Επιστημών Υγείας  
Τμήμα Ιατρικής

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**  
**“Εφαρμοσμένη Δημόσια Υγεία και Περιβαλλοντική Υγιεινή”**  
**με κατεύθυνση : Ποιότητα και Ασφάλεια Τροφίμων και Υδάτων &**  
**Δημόσια Υγεία**

**Διπλωματική εργασία :**

**“Ανασκόπηση των επιδράσεων της κατανάλωσης κεφίρ στο  
μικροβίωμα του εντέρου και γενικότερα στον ανθρώπινο  
οργανισμό”**

**Ελένη Κάλλη**  
**Πτυχιούχος Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής**  
**Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**Λάρισα, 2018**



**Χατζηχριστοδούλου Χρήστος (επιβλέπον μέλος) :** Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Διευθυντής Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**Ραχιώτης Γεώργιος :** Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας & Επαγγελματικής Υγιεινής, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**Μουχτούρη Βαρβάρα :** Επόπτρια Δημόσιας Υγείας-Διδάκτωρ Τμήματος Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

---

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Χατζηχριστοδούλου Χρήστο, Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας και Διευθυντή του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη βοήθειά του κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας καθώς και για τη διόρθωσή της.

Για την αξιολόγηση και διόρθωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Ραχιώτη Γεώργιο, Επίκουρο Καθηγητή Επιδημιολογίας & Επαγγελματικής Υγιεινής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την κ. Μουχτούρη Βαρβάρα, Επόπτρια Δημόσιας Υγείας και Διδάκτωρ του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πολύτιμη βοήθειά της κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας καθώς και για τη διόρθωσή της.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και ξεχωριστά την οικογένειά μου, τους φίλους μου και τους ανθρώπους που είναι κοντά μου, για τη στήριξή τους σε κάθε μου προσπάθεια και κάθε βήμα της ζωής μου καθώς και για την απεριόριστη συμπαράστασή τους από τα προπτυχιακά ήδη έτη των σπουδών μου.

*Ελένη Κάλλη*

**“Ανασκόπηση των επιδράσεων της κατανάλωσης κεφίρ στο μικροβίωμα του εντέρου και γενικότερα στον ανθρώπινο οργανισμό”**

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση των επιδράσεων της κατανάλωσης κεφίρ στον ανθρώπινο οργανισμό γενικά αλλά και ειδικότερα στο μικροβίωμα του εντέρου.

**Μεθοδολογία:** Η αναζήτηση περιελάμβανε αναφορές δημοσιευμένες από 1/2002 έως 11/2017 σε 6 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline/PubMed, Scopus, Cochrane Library, Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών (ΕΑΔΔ), Grey Literature Report, Google Scholar με χρήση των λέξεων-κλειδιών “kefir”, “probiotic milk”, “fermented milk”, “probiotic beverage”, “fermented beverage”, “cultured milk”, “κεφίρ”, “προβιοτικό ρόφημα / γάλα”, “ζυμωμένο ρόφημα / γάλα, “humans” / “human studies”. Όλες οι αναφορές ελέγχθηκαν καθώς και η εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων σε καθεμία από αυτές έγινε με βάση το εγχειρίδιο της Cochrane Collaboration “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011]”.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά 20 αναφορές από τις 266 που εντοπίστηκαν κατά την αναζήτηση, πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση. Οι μελέτες που εντοπίστηκαν αφορούσαν στην επίδραση του ροφήματος κεφίρ στο μικροβίωμα του εντέρου και της στοματικής κοιλότητας, σε παθολογικές καταστάσεις και διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και σε παθολογικές καταστάσεις και διαταραχές του μεταβολισμού. Τα αποτελέσματα 15 μελετών της ανασκόπησης (Hertzler & Clancy, 2003; Figler *et al.*, 2006; Forejt, 2007; Bakken, 2009; Cogulu, 2010; Bekar *et al.*, 2011; Mądry, 2011; Judiono, 2013; Bakken, 2014; Ghasempour *et al.*, 2014; Turan *et al.*, 2014; O'Brien *et al.*, 2015; Ostadrahimi *et al.*, 2015; Rehema, 2015; Tu *et al.*, 2015; Fathi *et al.*, 2016a; Fathi *et al.*, 2016b) υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση του ροφήματος κεφίρ στις ανωτέρω παραμέτρους ενώ τα αποτελέσματα 3 μελετών (St-Onge *et al.*, 2002; Topuz *et al.*, 2008; Merenstein *et al.*, 2009) υποστηρίζουν την απουσία επίδρασης σε συγκεκριμένες μετρούμενες παραμέτρους. Ο κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων συνολικά στις μελέτες που αφορούσαν στην επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου (Figler *et al.*, 2006; Forejt, 2007) είναι υψηλός, στην επίδραση στο μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας και σε παθολογικές καταστάσεις της (Topuz *et al.*, 2008; Cogulu, 2010; Ghasempour *et al.*, 2014) όπως και στην επίδραση σε γαστρεντερικές διαταραχές και παθήσεις (Hertzler & Clancy, 2003; Bakken, 2009; Merenstein *et al.*, 2009; Bekar *et al.*, 2011; Mądry, 2011; Bakken, 2014; Turan *et al.*, 2014) είναι μη ξεκάθαρος / αβέβαιος και τέλος, χαμηλός στην επίδραση σε μεταβολικές διαταραχές (St-Onge *et al.*, 2002; Judiono, 2013; O'Brien *et al.*, 2015; Ostadrahimi *et al.*, 2015; Rehema, 2015; Tu *et al.*, 2015; Fathi *et al.*, 2016a; Fathi *et al.*, 2016b).

**Συμπεράσματα:** Οι αποδείξεις που υπάρχουν έως τώρα για την επίδραση του ροφήματος κεφίρ στον ανθρώπινο οργανισμό είναι ισχυρές σχετικά με τις μεταβολικές επιδράσεις του, αμφίβολες / μέτριες σχετικά με τις επιδράσεις του στο μικροβίωμα του στόματος και σε παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα και τέλος, ασθενείς σχετικά με τις επιδράσεις του στο μικροβίωμα του εντέρου.

**Λέξεις-κλειδιά:** κεφίρ, ανθρώπινος οργανισμός, μικροβίωμα του εντέρου, ανασκόπηση.

## ABSTRACT

---

### “Review of kefir consumption’s effects in the gut microbiome and generally in the human body”

**Objective:** The purpose of this study was to review the effects of kefir’s consumption in human body and more specifically, in gut microbiome.

**Methods:** Six electronic databases (Medline/PubMed, Scopus, Cochrane Library, National Archive of PhD Theses, Grey Literature Report, Google Scholar) were systematically searched for all relevant studies published from 1/2002 to 11/2017, using the key words “kefir”, “probiotic milk”, “fermented milk”, “probiotic beverage”, “fermented beverage”, “cultured milk”, “κεφίρ”, “προβιοτικό ρόφημα / γάλα”, “ζυμωμένο ρόφημα/γάλα”, “humans” / “human studies”. Relevant studies were reviewed based on systematic review guidelines of Cochrane Collaboration “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011]”. Assessments of the risk of bias in the included studies were made, according to “Cochrane’s Collaboration tool for assessing the risk of bias”.

**Results:** From a total of 266 papers obtained at the initial database search, 20 publications met all the inclusion criteria and were included in this review. The included studies were examining the effects of kefir beverage on the intestinal and oral cavity microbiome, on pathological conditions and disorders of the gastrointestinal tract and also, on metabolic pathological conditions and disorders. The results of 15 studies (Hertzler & Clancy, 2003; Figler *et al.*, 2006; Forejt, 2007; Bakken, 2009; Cogulu, 2010; Bekar *et al.*, 2011; Mądry, 2011; Judiono, 2013; Bakken, 2014; Ghasempour *et al.*, 2014; Turan *et al.*, 2014; O'Brien *et al.*, 2015; Ostadrahimi *et al.*, 2015; Rehema, 2015; Tu *et al.*, 2015; Fathi *et al.*, 2016a; Fathi *et al.*, 2016b) support the beneficial effect of kefir beverage on these parameters while 3 studies (St-Onge *et al.*, 2002; Topuz *et al.*, 2008; Merenstein *et al.*, 2009) support the absence of an effect on specific measured parameters. There is high risk of bias in the studies examining the effect of kefir on intestinal microbiome (Figler *et al.*, 2006; Forejt, 2007), unclear / uncertain risk of bias in the studies examining the effect of kefir on oral cavity microbiome and its pathological conditions (Topuz *et al.*, 2008; Cogulu, 2010; Ghasempour *et al.*, 2014) as well as in gastrointestinal pathological conditions and disorders (Hertzler & Clancy, 2003; Bakken, 2009; Merenstein *et al.*, 2009; Bekar *et al.*, 2011; Mądry, 2011; Bakken, 2014; Turan *et al.*, 2014) and low risk of bias in the studies examining the effect of kefir on metabolic pathological conditions and disorders. (St-Onge *et al.*, 2002; Judiono, 2013; O'Brien *et al.*, 2015; Ostadrahimi *et al.*, 2015; Rehema, 2015; Tu *et al.*, 2015; Fathi *et al.*, 2016a; Fathi *et al.*, 2016b).

**Conclusion:** The results of this review suggest there is strong evidence that kefir’s consumption has an effect on metabolic factors and disorders, unclear evidence for its effects on oral cavity microbiome as well as on disorders of the gastrointestinal tract and weak evidence for its effects on the gut microbiome.

**Keywords:** kefir, human body, gut microbiome, review.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

RCT : Randomized Controlled Trial (Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Κλινική Δοκιμή)

Non-RCT : Non Randomized Controlled Trial (Μη Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Κλινική Δοκιμή)

ΣΔ : Σακχαρώδης Διαβήτης

HbAc : Hemoglobin A1c (Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη)

LDL : Low-Density Lipoprotein ( Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας)

HDL : High-Density Lipoprotein (Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας)

MALDI-TOF : Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-Of-Flight

DEXA : Dual-Energy X-ray Absorptiometry

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 ΤΟ ΚΕΦΙΡ .....	1
1.1.1 Τι είναι .....	1
1.1.2 Οργανοληπτικά χαρακτηριστικά.....	1
1.1.3 Κατανάλωση και παραγωγή του ροφήματος ανά τον κόσμο .....	1
1.1.4 Η πρώτη ύλη : οι σπόροι του κεφίρ.....	2
1.1.5 Μικροβιολογική σύσταση.....	3
1.1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν τη μικροβιολογική σύστασή του .....	6
1.1.7 Οι προβιοτικές του ιδιότητες .....	7
1.1.8 Μέθοδοι παρασκευής και τεχνολογία παρασκευής του .....	7
1.1.9 Χημική σύσταση .....	8
1.1.10 Διατροφική σύσταση .....	11
1.1.11 Ευεργετικές βιολογικές επιδράσεις .....	14
1.2 Η ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ .....	15
1.2.1 Η σύστασή της .....	15
1.2.2 Η σύστασή της στα διάφορα στάδια της ζωής και η σχέση της με την υγεία .....	16
1.2.3 Η επίδραση της διατροφής.....	16
1.2.4 Η επίδραση των προβιοτικών .....	18
1.2.5 Ο ρόλος της στην εμφάνιση νοσημάτων .....	20
1.2.6 Οι μεταβολές της σε συγκεκριμένες νόσους και παθολογικές καταστάσεις .....	20
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	22
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	23
3.1 Κριτήρια επιλογής του υλικού της ανασκόπησης.....	23
3.1.1 Κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού μελετών .....	24
3.2 Μεθοδολογία αναζήτησης για τον εντοπισμό του υλικού .....	24
3.3 Συλλογή δεδομένων και ανάλυση.....	25
3.3.1 Εξαγωγή δεδομένων και διαχείρισή τους .....	25



3.3.2 Αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες .....	25
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	29
4.1 Περιγραφή μελετών που εντοπίστηκαν.....	29
4.1.1 Αποτελέσματα της αναζήτησης.....	29
4.1.2 Μεθοδολογική ποιότητα του υλικού που εντοπίστηκε .....	32
4.1.3 Μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση .....	32
<i>Μελέτες για την επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου .....</i>	<i>39</i>
<i>Μελέτες για την επίδραση στο μικροβίωμα και σε παθολογικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας .....</i>	<i>42</i>
<i>Μελέτες για την επίδραση σε παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα .....</i>	<i>45</i>
<i>Μελέτες για την επίδραση σε παθήσεις ή / και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το μεταβολισμό.....</i>	<i>50</i>
4.2 Κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων συμπεριλαμβανομένων μελετών .....	59
4.2.1 Επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου - Υψηλός (↑) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων.....	66
4.2.2 Επίδραση στο μικροβίωμα και παθήσεις της στοματικής κοιλότητας – Αβέβαιος / μη ξεκάθαρος (?) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων .....	66
4.2.3 Επίδραση σε γαστρεντερικές διαταραχές και παθήσεις – Αβέβαιος / μη ξεκάθαρος (?) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων.....	66
4.2.4 Επίδραση σε μεταβολικούς παράγοντες, μεταβολικές διαταραχές και παθήσεις – Χαμηλός (↓) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων .....	67
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	68
5.1 Σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων .....	68
5.2 Σχολιασμός των αποτελεσμάτων των μελετών .....	69
5.3 Σύγκριση με αποτελέσματα άλλων ανασκοπήσεων .....	71
5.4 Περιορισμοί και συστηματικά σφάλματα της ανασκόπησης .....	72
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	73
6.1 Προτάσεις κλινικής πρακτικής και περαιτέρω έρευνας.....	73

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	74
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	77
Παραπομπές άρθρων που αποκλείστηκαν, μετά τον έλεγχο του πλήρους κειμένου τους ....	77

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

## 1.1 ΤΟ ΚΕΦΙΡ

---

### 1.1.1 Τι είναι

---

Η λέξη “κεφίρ” προέρχεται από τη σλαβική λέξη “keif” που σημαίνει “καλή ζωή” ή “είμαι καλά” λόγω της συνολικής αίσθησης υγείας και ευεξίας που προσδίδει σε όσους το καταναλώνουν (Rosa *et al.*, 2017). Το ρόφημα κεφίρ είναι γαλακτοκομικό -συνήθως- προϊόν το οποίο έχει υποστεί ζύμωση και παράγεται από κόκκους κεφίρ με γάλα αγελάδας, κατσίκας, προβάτου, καμήλας ή βουβαλιού, ανάλογα με τον τόπο ή τη χώρα παρασκευής. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί γάλα καρύδας, σόγιας κ.ά. ανάλογα με την τοπική συνήθεια, διαθεσιμότητα και το κόστος της πρώτης ύλης που είναι οι σπόροι του κεφίρ (Prado *et al.*, 2015).

### 1.1.2 Οργανοληπτικά χαρακτηριστικά

---

Το κεφίρ στην τελική του μορφή είναι ένα όξινο, παχύρευστο, ελαφρώς ανθρακούχο και αλκοολούχο ρόφημα (Nielsen *et al.*, 2014).

### 1.1.3 Κατανάλωση και παραγωγή του ροφήματος ανά τον κόσμο

---

Το κεφίρ έχει χρησιμοποιηθεί σε περιοχές όπως η Ρωσία, οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η Ιαπωνία, η Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη για την αντιμετώπιση πολλών ασθενειών λόγω των διατροφικών και θεραπευτικών ιδιοτήτων που του έχουν αποδοθεί (Rosa *et al.*, 2017). Στην Ιαπωνία, μία νέα εκδοχή του κεφίρ στην οποία έχουν προστεθεί ένζυμα όπως λιπάση ή α-αμυλάση, δημιουργήθηκε για την πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Επιπλέον, σε χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης, η κατανάλωση κεφίρ έχει προταθεί ως μέσο πρόληψης

διάφορων χρόνιων νοσημάτων καθώς επίσης και για την αντιμετώπιση γαστρεντερικών και μεταβολικών διαταραχών, της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου, ρύθμιση του βάρους και των αλλεργιών. Παραδοσιακά, το ρόφημα καταναλώνεται από τους κατοίκους της Ανατολικής Ευρώπης, της Ρωσίας και της Νοτιοδυτικής Ασίας (Prado *et al.*, 2015).

Σε χώρες όπως η Γερμανία, η Αυστρία, η Γαλλία, το Λουξεμβούργο, η Νορβηγία, η Σουηδία, η Τσεχία, η Σλοβακία, η Πολωνία και το Ισραήλ, η βιομηχανική παραγωγή του κεφίρ είναι μεγάλη (Rosa *et al.*, 2017). Στη Βραζιλία, η παραγωγή του κεφίρ είναι οικιακή, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ή η θερμοκρασία ζύμωσης του γάλακτος με τους σπόρους του κεφίρ ενώ η βιομηχανική του παραγωγή απουσιάζει.

#### 1.1.4 Η πρώτη ύλη : οι σπόροι του κεφίρ

---

Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου ζυμωμένου προϊόντος είναι οι σπόροι κεφίρ με βάση τους οποίους παράγεται και η διαφορά του από άλλα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα όπως το γιαούρτι, είναι ότι το γάλα κεφίρ δεν είναι αποτέλεσμα της μεταβολικής δραστηριότητας ενός μοναδικού ή μερικών μόνο ειδών μικροοργανισμών (de Oliveira Leite *et al.*, 2013). Η χρήση των σπόρων κεφίρ από τους ανθρώπους ανάγεται στο 2000 π.Χ. και η προέλευσή τους είναι τα Καυκάσια Όρη, τα όρη του Θιβέτ ή της Μογγολίας (Prado *et al.*, 2015). Στην **Εικόνα 1** παρουσιάζεται μία φωτογραφία τη πρώτης ύλης του γαλακτοκομικού προϊόντος, οι σπόροι κεφίρ.



Figure 1 Physical appearance of a typical kefir grain. (Figure available in color online).

**Εικόνα 1: Φυσική απεικόνιση των σπόρων κεφίρ**

Πηγή : Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, Khan ST, Nisa M, Ahmad H, et al. Kefir and health: a contemporary perspective. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013;53(5):422-34.

### 1.1.5 Μικροβιολογική σύσταση

---

Η μικροβιακή χλωρίδα που είναι παρούσα στο κεφίρ και στους σπόρους του περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ειδών βακτηρίων που ανήκουν στις ομάδες των οξυγαλακτικών και του οξικού οξέος (οξικά βακτήρια), ζυμομύκητες και νηματοειδείς μύκητες τα οποία αναπτύσσουν συμβιωτικές μεταξύ τους σχέσεις (Rosa *et al.*, 2017). Οι ζυμομύκητες αυτής της συμβιωτικής σχέσης παράγουν βιταμίνες, αμινοξέα καθώς και άλλους βασικούς παράγοντες για την ανάπτυξη των βακτηρίων. Έτσι, τα παράγωγα του μεταβολισμού των βακτηρίων χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας για τους ζυμομύκητες. Αυτή η συμβιωτική σχέση συμβάλει στη διατήρηση της σταθερότητας, έτσι ώστε κατά τη διάρκεια του κύκλου ζύμωσης, το μικροβιολογικό προφίλ των σπόρων όσο και του ροφήματος να παραμένει αναλλοίωτο, παρά τις όποιες μεταβολές στην ποιότητα του γάλακτος, τη μικροβιακή επιμόλυνσή του, την παρουσία αντιβιοτικών σε αυτό καθώς και άλλων ανασταλτικών ουσιών.

Η ταυτοποίηση της μικροβιακής χλωρίδας του κεφίρ και των σπόρων του είναι σημαντική καθώς σχετίζεται άμεσα με την ποιότητα του προβιοτικού προϊόντος που προκύπτει (Rosa *et al.*, 2017). Διάφορες μεθοδολογίες έχουν εφαρμοστεί για τη μελέτη της μικροχλωρίδας του κεφίρ. Ωστόσο, η κλασική προσέγγιση με την καλλιέργεια μικροοργανισμών σε θρεπτικά μέσα (εκλεκτικά και μη εκλεκτικά) και την ταυτοποίηση καλλιιεργειών που έχουν απομονωθεί εφαρμόζεται ακόμη.

Στη σύγχρονη εποχή, η κατανόηση της μικροβιακής οικολογίας των τροφίμων έχει αλλάξει δραματικά (Rosa *et al.*, 2017). Γι' αυτό, συστήνεται η χρήση μίας συνδυασμένης προσέγγισης με μεθόδους που βασίζονται στη χρήση θρεπτικού υλικού και ανεξάρτητων μεθόδων όπως η λειτουργική γονιδιωματική ανάλυση, η ανάλυση του μεταγραφικού προτύπου με μικροσυστοιχίες DNA, η πρωτεομική και η μεταβολομική ανάλυση, προκειμένου να γίνει κατανοητή η συμπεριφορά των μικροοργανισμών στα τρόφιμα. Η χρήση μεθόδων ανάλυσης που είναι ανεξάρτητες της χρήσης θρεπτικού υλικού έχει κάνει εφικτό τον προσδιορισμό ενός αριθμού μικροοργανισμών που είναι παρόντες στο κεφίρ και ήταν άγνωστοι έως τώρα. Πιο συγκεκριμένα, η ανάλυση των 16S rRNA γονιδιωματικών βιβλιοθηκών και/ή μοριακές τεχνικές

όπως η ηλεκτροφόρηση πηκτής με διαβαθμισμένη αποδιατακτική σύσταση είναι πολύ χρήσιμες προκειμένου να αξιολογηθούν και να κατανοηθούν οι σύνθετοι μικροβιακοί πληθυσμοί καθώς και η ποικιλομορφία των στελεχών του ροφήματος κεφίρ.

Οι συγκεκριμένοι σπόροι, που στην ουσία αποτελούν μία εναρκτήρια καλλιέργεια, είναι ένα ειδικό και σύνθετο μίγμα βακτηρίων που παράγουν γαλακτικό και οξικό οξύ καθώς και ζυμομυκήτων τα οποία αναπτύσσουν συμβιωτική σχέση μεταξύ τους (Bourrie *et al.*, 2016; Rosa *et al.*, 2017). Βακτήρια των γενών *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Acetobacter*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* και ζυμομύκητες των γενών *Candida* και *Saccharomyces* όπως επίσης και άλλα είδη ζυμομυκήτων έχουν ανευρεθεί στους σπόρους και στο γάλα κεφίρ. Εκτιμάται επίσης, ότι περισσότερα από 300 διαφορετικά είδη μικροοργανισμών είναι παρόντα στο προϊόν. Είδη των βακτηρίων και μυκήτων που έχουν ανευρεθεί στο κεφίρ και στους σπόρους του παρουσιάζονται στην **Εικόνα 2**.

**Table 1.** Species found in the microbiota of kefir and its grains

Species	References
<b>Lactobacilli</b>	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Santos <i>et al.</i> (2003) <sup>(93)</sup> ; Taş <i>et al.</i> (2012) <sup>(94)</sup>
<i>Lactobacillus brevis</i>	Simova <i>et al.</i> (2002) <sup>(26)</sup> ; Mobili <i>et al.</i> (2009) <sup>(96)</sup>
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Yuksekdag <i>et al.</i> (2004) <sup>(96)</sup>
<i>Lactobacillus casei</i>	Zhou <i>et al.</i> (2009) <sup>(79)</sup> ; Magalhães <i>et al.</i> (2011) <sup>(97)</sup>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	Garbers <i>et al.</i> (2004) <sup>(37)</sup>
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	Santos <i>et al.</i> (2003) <sup>(92)</sup> ; Simova <i>et al.</i> (2002) <sup>(26)</sup>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup> ; Witthuhn <i>et al.</i> (2005) <sup>(99)</sup>
<i>Lactobacillus fructivorans</i>	Delfederico <i>et al.</i> (2006) <sup>(100)</sup>
<i>Lactobacillus gallinarum</i>	Garbers <i>et al.</i> (2004) <sup>(37)</sup>
<i>Lactobacillus gasserii</i>	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup>
<i>Lactobacillus helveticus</i>	Simova <i>et al.</i> (2002) <sup>(26)</sup> ; Valasaki <i>et al.</i> (2008) <sup>(101)</sup>
<i>Lactobacillus hilgardii</i>	Yoshida <i>et al.</i> (1994) <sup>(102)</sup>
<i>Lactobacillus kefir</i>	Magalhães <i>et al.</i> (2011) <sup>(97)</sup>
<i>Lactobacillus kefirifaciens</i>	Wang <i>et al.</i> (2008) <sup>(46)</sup> ; Leite <i>et al.</i> (2012) <sup>(45)</sup>
<i>Lactobacillus kefirgranum</i>	Takizawa <i>et al.</i> (1994) <sup>(103)</sup>
<i>Lactobacillus mesenteroides</i>	Garbers <i>et al.</i> (2004) <sup>(37)</sup>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Magalhães <i>et al.</i> (2011) <sup>(97)</sup>
<i>Lactobacillus parakefiri</i>	Garrote <i>et al.</i> (2001) <sup>(104)</sup> ; Leite <i>et al.</i> (2012) <sup>(45)</sup>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Santos <i>et al.</i> (2003) <sup>(93)</sup> ; Gao <i>et al.</i> (2013) <sup>(46)</sup>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Taş <i>et al.</i> (2012) <sup>(94)</sup>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Delfederico <i>et al.</i> (2006) <sup>(100)</sup>
<i>Lactobacillus viridescens</i>	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup>
<b>Lactococci</b>	
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	Yuksekdag <i>et al.</i> (2004) <sup>(96)</sup>
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	Yuksekdag <i>et al.</i> (2004) <sup>(96)</sup>
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> biovar <i>diacetylactis</i>	Garrote <i>et al.</i> (2001) <sup>(104)</sup>
<b>Streptococci</b>	
<i>Streptococcus cremoris</i>	Ergullu & Ucuncu (1983) <sup>(105)</sup>
<i>Streptococcus durans</i>	Yuksekdag <i>et al.</i> (2004) <sup>(96)</sup>
<i>Streptococcus faecalis</i>	Ergullu & Ucuncu (1983) <sup>(105)</sup>
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Yuksekdag <i>et al.</i> (2004) <sup>(96)</sup> ; Taş <i>et al.</i> (2012) <sup>(94)</sup>
<b>Acetic acid bacteria</b>	
<i>Acetobacter aceti</i>	Koroleva (1991) <sup>(106)</sup>
<i>Acetobacter lovaniensis</i>	Magalhães <i>et al.</i> (2011) <sup>(97)</sup>
<i>Acetobacter syzyii</i>	Miguel <i>et al.</i> (2010) <sup>(107)</sup>
<b>Other bacteria</b>	
<i>Bacillus</i> sp.	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Taş <i>et al.</i> (2012) <sup>(94)</sup>
<i>Enterococcus durans</i>	Yuksekdag <i>et al.</i> (2004) <sup>(96)</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup>
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Witthuhn <i>et al.</i> (2005) <sup>(99)</sup>
<i>Pediococcus acidilactici</i>	Sabir <i>et al.</i> (2010) <sup>(108)</sup>
<i>Pediococcus dextrinicus</i>	Sabir <i>et al.</i> (2010) <sup>(108)</sup>
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	Sabir <i>et al.</i> (2010) <sup>(108)</sup>
<b>Yeast</b>	
<i>Brettanomyces anomalus</i>	Wyder & Puhani (1997) <sup>(109)</sup>
<i>Candida albicans</i>	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup>
<i>Candida friedrichii</i>	Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup> ; Wyder & Puhani (1997) <sup>(109)</sup>
<i>Candida lipolytica</i>	Witthuhn <i>et al.</i> (2005) <sup>(99)</sup>
<i>Candida holmii</i>	Kumura <i>et al.</i> (2004) <sup>(110)</sup>
<i>Candida inconspicua</i>	Simova <i>et al.</i> (2002) <sup>(26)</sup>
<i>Candida kefir</i>	Wyder (2001) <sup>(111)</sup>
<i>Candida krusei</i>	Witthuhn <i>et al.</i> (2005) <sup>(99)</sup>
<i>Candida lambica</i>	Witthuhn <i>et al.</i> (2005) <sup>(99)</sup>
<i>Candida maris</i>	Simova <i>et al.</i> (2002) <sup>(26)</sup>
<i>Candida pseudotropicalis</i>	Ottogali <i>et al.</i> (1973) <sup>(112)</sup>
<i>Candida tannoterans</i>	Dousset & Caillet (1993) <sup>(113)</sup>
<i>Candida tenuis</i>	Ottogali <i>et al.</i> (1973) <sup>(112)</sup>
<i>Candida valida</i>	Dousset & Caillet (1993) <sup>(113)</sup>
<i>Cryptococcus humicola</i>	Witthuhn <i>et al.</i> (2005) <sup>(99)</sup>
<i>Debaryomyces hansenii</i>	Loretan <i>et al.</i> (2003) <sup>(114)</sup>
<i>Issatchenkia occidentalis</i>	Latorre-García <i>et al.</i> (2007) <sup>(115)</sup>
<i>Kazachstania aerobia</i>	Magalhães <i>et al.</i> (2011) <sup>(97)</sup>
<i>Kluyveromyces lactis</i>	Latorre-García <i>et al.</i> (2007) <sup>(115)</sup>
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	Taş <i>et al.</i> (2012) <sup>(94)</sup>
<i>Kluyveromyces lactis</i>	Magalhães <i>et al.</i> (2011) <sup>(97)</sup>
<i>Lachancea meyersii</i>	Magalhães <i>et al.</i> (2011) <sup>(97)</sup>
<i>Pichia fermentas</i>	Wang <i>et al.</i> (2008) <sup>(46)</sup>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Zhou <i>et al.</i> (2009) <sup>(79)</sup>
<i>Saccharomyces delbrueckii</i>	Pintado <i>et al.</i> (1996) <sup>(116)</sup>
<i>Saccharomyces exiguus</i>	Latorre-García <i>et al.</i> (2007) <sup>(115)</sup>
<i>Saccharomyces fragilis</i>	Motaghi <i>et al.</i> (1997) <sup>(117)</sup>
<i>Saccharomyces humaticus</i>	Latorre-García <i>et al.</i> (2007) <sup>(115)</sup>
<i>Saccharomyces lactis</i>	Motaghi <i>et al.</i> (1997) <sup>(117)</sup>
<i>Saccharomyces lipolytic</i>	Garrote <i>et al.</i> (1997) <sup>(22)</sup>
<i>Saccharomyces turicensis</i>	Wyder (2001) <sup>(111)</sup> ; Wang <i>et al.</i> (2008) <sup>(46)</sup>
<i>Saccharomyces unisporus</i>	Wyder (2001) <sup>(111)</sup> ; Latorre-García <i>et al.</i> (2007) <sup>(115)</sup>
<i>Torulopsis holmii</i>	Wyder (2001) <sup>(111)</sup>
<i>Torulospira delbrueckii</i>	Loretan <i>et al.</i> (2003) <sup>(114)</sup>
<i>Zygosaccharomyces</i> sp.	Wyder (2001) <sup>(111)</sup> ; Witthuhn <i>et al.</i> (2005) <sup>(99)</sup>
<b>Weissella</b>	
<i>Weissella</i> sp.	Geo <i>et al.</i> (2013) <sup>(40)</sup>
	Wyder (2001) <sup>(111)</sup> ; Angulo <i>et al.</i> (1993) <sup>(98)</sup>



## **Εικόνα 2 : Είδη μικροοργανισμών που έχουν ανιχνευθεί στη μικροχλωρίδα του κεφίρ και των κόκκων του**

Πηγή : Rosa DD, Dias MMS, Grzeskowiak LM, Reis SA, Conceicao LL, Peluzio M. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev.* 2017 Jun;30(:82-96

Η μικροβιακή σύσταση των σπόρων αποτελείται κατά 65-80 % από τα γένη βακτηρίων *Lactobacillus* και *Lactococcus* και το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από ζυμομύκητες (Lopitz-Otsoa *et al.*, 2006). Επιπλέον, το 80 % των βακτηρίων του γένους *Lactobacillus* ανήκουν στο είδος *Lactobacillus kefir* και το υπόλοιπο 20 % στο είδος *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus kefiranofaciens* (Rosa *et al.*, 2017).

Σε ότι αφορά στην παρουσία των ζυμομυκήτων, είδη ζυμομυκήτων όπως τα *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces unisporus*, *Candida kefir*, *Kluyveromyces marxianus* subsp. *marxianus*, *Torulasporea delbrueckii*, *Pichia fermentans*, *Kazachastania aerobia*, *Lachancea meyersii*, *Yarrowia lipolytica* and *Kazachstania unispora* ανευρίσκονται στους σπόρους και στο προϊόν σε μεγαλύτερους αριθμούς (Wang *et al.*, 2008; Leite *et al.*, 2012).

### **1.1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν τη μικροβιολογική σύστασή του**

---

Η μικροβιακή σύσταση του κεφίρ, που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία, ποικίλει σε μεγάλο βαθμό (de Oliveira Leite *et al.*, 2013; Prado *et al.*, 2015). Η σύσταση αυτή, επίσης ποικίλλει ανάλογα με το θρεπτικό υλικό που χρησιμοποιείται, την προέλευση των σπόρων κεφίρ, τις διαφορετικές τεχνικές που εφαρμόζονται κατά τη διαδικασία, τις διαφορετικές θερμοκρασίες παρασκευής, τον τύπο και τη σύσταση του γάλακτος που χρησιμοποιείται και τέλος, τις συνθήκες αποθήκευσης του προϊόντος καθώς και των σπόρων του. Επιπλέον, η ποσότητα των σπόρων κεφίρ που προστίθενται στο γάλα, η ανάδυσή τους κατά τη ζύμωση και η θερμοκρασία επώασης είναι πιθανό να επηρεάσουν την ένταση της οξίνισης και συνεπώς, τη μικροβιακή σύσταση του τελικού ζυμωμένου προϊόντος.



### 1.1.7 Οι προβιοτικές του ιδιότητες

---

Αρκετοί από τους μικροοργανισμούς που έχουν ανευρεθεί στο κεφίρ πληρούν τα κριτήρια έτσι ώστε να χαρακτηριστούν ως προβιοτικά. Πιο συγκεκριμένα, αρκετά γένη βακτηρίων σε αυτό είναι ανθεκτικά στη δράση των οξέων και της χολής, έχουν αντιμικροβιακή δράση έναντι παθογόνων βακτηρίων, προσκολλώνται στους βλεννογόνους και σε επιφάνειες του επιθηλίου και έχουν δραστηριότητα υδρολάσης των χολικών αλάτων, ιδιότητες επιθυμητές για τα προβιοτικά (Kechagia *et al.*, 2013). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, προβιοτικά είναι “ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι όταν χορηγούνται σε κατάλληλες ποσότητες έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του ξενιστή” (World Health Organization, 2002).

Τις τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον εστιάζεται σε τρόφιμα με προβιοτικές ιδιότητες όπως το κεφίρ, για τα πολλαπλά τους οφέλη στην υγεία καθώς και για την παρασκευή νέων “λειτουργικών” τροφίμων. Οι τεκμηριωμένες επιδράσεις τους στην υγεία του ξενιστή που έχουν αναφερθεί, αφορούν δράση κατά των εντερικών παθογόνων, συμβολή στην πέψη της λακτόζης, στο ανοσοποιητικό σύστημα, δράση κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου, αντι-αλλεργική δράση, ευεργετική δράση στα λιπίδια του αίματος και κατά της στεφανιαίας νόσου, αντι-υπερτασική δράση, δράση κατά λοιμώξεων του ουρο-γεννητικού συστήματος, δράση κατά της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, κατά της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, εξουδετέρωση των διαιτητικών καρκινογόνων παραγόντων, δράση κατά της γαστρεντερίτιδας από Rotavirus, κατά φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, κατά του σακχαρώδους διαβήτη, κατά της νόσου Crohn, κατά της τερηδόνας και ουλίτιδας (Nagpal *et al.*, 2012). Οι ανωτέρω ευεργετικές δράσεις στον ξενιστή έχουν εξηγηθεί μέσω πολλαπλών και ποικίλων μηχανισμών.

### 1.1.8 Μέθοδοι παρασκευής και τεχνολογία παρασκευής του

---

Οι κύριες μέθοδοι παρασκευής του προϊόντος κεφίρ είναι τρεις : η χειροποίητη διαδικασία παρασκευής, η εμπορική διαδικασία με τη χρήση της “Ρωσικής” μεθόδου καθώς και η εμπορική διαδικασία παρασκευής με τη χρήση καθαρών καλλιιεργειών (de Oliveira Leite *et al.*, 2013; Rosa *et al.*, 2017). Παρόλο που υπάρχει ιδανική αναλογία μεταξύ των κόκκων κεφίρ και του μέσου παρασκευής για το προϊόν, στην πράξη η αναλογία υπολογίζεται εμπειρικά. Για το γάλα ζωικής

προέλευσης ως μέσο παρασκευής, η αναλογία αυτή κυμαίνεται από 1/30 έως 1/50 (w/v). Η διαδικασία της ζύμωσης τυπικά λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασίες από 8-25 °C, σε μερικός καλυμμένο δοχείο και ο χρόνος ζύμωσης ποικίλλει από 10-40 ώρες. Η συνηθέστερη διάρκεια επώασης παρ' όλα αυτά, είναι 24 ώρες. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της ζύμωσης, οι σπόροι διαχωρίζονται από το ζυμωμένο προϊόν με φιλτράρισμα. Όταν ως μέσο ζύμωσης χρησιμοποιείται το γάλα, το τελικό προϊόν μοιάζει με γιαούρτι και όσο υψηλότερη είναι η περιεκτικότητα του γάλακτος σε λίπος, τόσο πιο πυκνό και κρεμώδες είναι το ρόφημα που προκύπτει.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, οι σπόροι μπορεί να αυξηθούν σε μέγεθος ακόμη και κατά 2 % σχηματίζοντας νέα βιομάζα, καθιστώντας έτσι δυνατή την περαιτέρω χρήση των κόκκων σε ένα νέο μέσο ζύμωσης και την παραγωγή κεφίρ (Leite *et al.*, 2012; de Oliveira Leite *et al.*, 2013; Rosa *et al.*, 2017). Οι εναρκτήριες καλλιέργειες και οι λυοφιλοποιημένες καλλιέργειες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, παρακάμπτοντας έτσι το βήμα της ανάνηψης των σπόρων. Το ρόφημα μπορεί να καταναλωθεί αμέσως μετά την αφαίρεση των κόκκων ή μπορεί να ψυχθεί ώστε να καταναλωθεί σε μεταγενέστερο χρόνο.

Στη σύγχρονη εποχή, για την παραγωγή του κεφίρ χρησιμοποιούνται μικροοργανισμοί οι οποίοι έχουν απομονωθεί από κόκκους κεφίρ ή εναρκτήριες καλλιέργειες οι οποίες περιέχουν λυοφιλοποιημένα οξυγαλακτικά βακτήρια και ζυμομύκητες που υπάρχουν στους κόκκους κεφίρ (Leite *et al.*, 2012; de Oliveira Leite *et al.*, 2013; Rosa *et al.*, 2017). Σε αυτή την περίπτωση όμως, το τελικό προϊόν διαθέτει μικρότερο αριθμό και ποικιλία μικροοργανισμών σε σχέση με το ρόφημα κεφίρ που παράγεται με τη χρήση αυτούσιων σπόρων.

### 1.1.9 Χημική σύσταση

---

Οι σπόροι κεφίρ αποτελούνται από 4,4 % λιπαρά, 12,1 % τέφρα, 45,7 % μυκοπολυσακχαρίτες, 34,3 % πρωτεΐνες εκ των οποίων 27 % αδιάλυτες, 1,6 % διαλυτές και 5,6 % ελεύθερα αμινοξέα, βιταμίνες Β και Κ, τρυπτοφάνη, ασβέστιο, φωσφόρο και μαγνήσιο (Rosa *et al.*, 2017).

Το ρόφημα κεφίρ χημικά αποτελείται από 86,3 % νερό και από μικρότερα ποσοστά σακχάρων, πρωτεϊνών, λιπιδίων καθώς και από πολύ μικρές ποσότητες αλκοόλης και γαλακτικού οξέος (Ahmed *et al.*, 2013). Η περιεκτικότητα του προϊόντος κεφίρ σε διοξείδιο

του άνθρακα εξαρτάται από τους σπόρους κεφίρ από τους οποίους παράγεται και το επιθυμητό επίπεδό του είναι έως 1,98 g/L προϊόντος παράλληλα με παραγωγή μικρής ποσότητας αλκοόλης. Άλλα προϊόντα τα οποία σχηματίζονται κατά τη διαδικασία της ζύμωσης είναι γαλακτικό, οξικό, πυροσταφυλικό, ιππουρικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ, διακετύλιο και ακεταλδεΐδη τα οποία συνεισφέρουν στο άρωμα και τη γεύση του τελικού προϊόντος. Το εμπορικό προϊόν περιέχει μισή ποσότητα οροτικού οξέος, διπλάσια ποσότητα πυροσταφυλικού οξέος, 9 φορές μεγαλύτερη ποσότητα οξικού οξέος και περίπου ίση ποσότητα ουρικού οξέος σε σχέση με το εμπορικό γιαούρτι.

Κατά τη ζύμωση των κόκκων με τη χρήση γάλακτος, παράγονται βιοενεργά συστατικά όπως οργανικά οξέα (γαλακτικό οξύ κ.ά.), διοξειδίο του άνθρακα, υπεροξειδίο του υδρογόνου, αιθανόλη, εξωπολυσακχαρίτες (kefiran), βιοενεργά πεπτίδια, αντιβιοτικά και βακτηριοσίνες (de Oliveira Leite *et al.*, 2013). Φαίνεται πως τα ποικίλα βιοενεργά συστατικά του προϊόντος κεφίρ είναι υπεύθυνα είτε μεμονωμένα είτε μέσω της συνεργιστικής τους δράσης για τις ευεργετικές επιδράσεις της κατανάλωσής του.

Ένα τυπικό προϊόν κεφίρ περιέχει 6 % σάκχαρα, τα οποία είναι γνωστά ως *kefiran*, έναν ετεροπολυσακχαρίτη ο οποίος είναι γλυκογαλακτάνη στη φύση και περιέχει τη μεγαλύτερη ποσότητα ζελατινώδους ουσίας στην οποία περιέχεται και η μικροβιακή χλωρίδα του κεφίρ (Ahmed *et al.*, 2013). Ο συγκεκριμένος ετεροπολυσακχαρίτης δημιουργείται από οξινισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και σχηματίζει ζελατίνη (gel) σε χαμηλές θερμοκρασίες. Βελτιώνει επίσης, το σχηματισμό της ζελατινώδους δομής, τη ρεολογία και τα ιξωδοελαστικά χαρακτηριστικά του προϊόντος. Παράγεται χάρη στην παρουσία των βακτηρίων *Lactobacillus kefiranofaciens* και *Lactobacillus kefir* που έχουν ανιχνευθεί μόνο στους σπόρους κεφίρ και είναι υδατοδιαλυτός, κολλώδης, ανθεκτικός στην ενζυμική υδρόλυση στο γαστρεντερικό σύστημα και δομικά αποτελείται από τους μονοσακχαρίτες D-γλυκόζη και D-γαλακτόζη. Έχει σημαντικές βιολογικές ιδιότητες όπως αντιοξειδωτικές, κατά της ογκογένεσης, αντιμικροβιακές, ανοσορρυθμιστικές, προστατευτικές του επιθηλίου των κυττάρων και κατά του ροταϊού, μεταξύ άλλων (Ahmed *et al.*, 2013; Rosa *et al.*, 2017).

Στην **Εικόνα 3** παρουσιάζεται αναλυτικά η χημική σύσταση του κεφίρ σε διάφορες μορφές και οι αντίστοιχες θεραπευτικές ιδιότητες του κάθε συστατικού του.

**Table 1** Composition of kefir and its reported therapeutic effects

Components	Therapeutic actions (if any)	Components	Therapeutic actions (if any)
<b>Kefir</b>		<b>Mineral contents</b>	
Whole	Immunomodulating capacity (Vindemila et al., 2005b; Hong et al., 2009) Reduce glycaemic index (Urdaneta et al., 2007)	Calcium, phosphorus, magnesium, potassium, sodium, chloride, iron, copper, molybdenum, manganese, zinc.	—
Supernatant	Antimicrobial and inhibit pathogenic infections (Hong et al., 2009)	<b>Aromatic compounds</b>	—
Soymilk kefir	Anti-allergenic properties (Liu et al., 2006b)	Acetalddehyde, diacetyl, acetoin.	
Lactic acid bacteria	Gastrointestinal proliferation (Marquina et al., 2002)	<b>Essential amino acids</b>	—
$\beta$ -galactosidase enzyme S-layer protein	$\beta$ -galactosidase activity (De Vrese et al., 1992)	Methionine+cystine tryptophan	
<b>Bio-contents</b>	Bacterial colonization (Garrite et al., 2004)	Phenylalanin+Tyrosine	Antitumor (Guzel-Seydim et al., 2003)
	Antimutagenicity (Liu et al., 2005) antitumor (Svensson et al., 1999) antibacterial (Santos et al., 2003)	Leucine, isoleucine, threonine, lysine, valine.	—
	Mucositis (Topuz et al., 2008)		
Protein (peptide, bacteriocin)	Scavenging activity (Liu et al., 2005; Nagira et al., 1999b)	<b>Vitamins</b>	
Sugar (lactose/polysaccharides)	Anticarcinogenic (Vujcic et al., 1992)	A	
	hypocholesterolemic effect (Liu et al., 2006a)		
	immune system (Vindemila et al., 2005b)		
	anti-inflammatory (Moraes et al., 2008)		
	Antibacterial (Garrite et al., 2000)	B1 (thiamine)	—
Organic acid (lactic acid and acetic acid)	Antibacterial (Yukselkog et al., 2004)	B2	—
		B6	—
		Biotin	—
		B12	—
		Calciferol	—
		C	—
		D	—
		E	—
		Niacin	—
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—		
Cholesterol	—		
Phosphatates	—		
Fat	—		
Orbital alcohol	—		

**Εικόνα 3 : Χημική σύσταση του κεφίρ και οι σχετιζόμενες θεραπευτικές του ιδιότητες**

Πηγή : Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, Khan ST, Nisa M, Ahmad H, et al. Kefir and health: a contemporary perspective. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013;53(5):422-34.

### 1.1.10 Διατροφική σύσταση

---

Η διατροφική σύσταση του κεφίρ ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τη σύσταση του γάλακτος από το οποίο παρασκευάζεται, την προέλευση και τη σύσταση των σπόρων που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του, το χρόνο και τη θερμοκρασία ζύμωσης καθώς και τις συνθήκες αποθήκευσής του (Rosa *et al.*, 2017). Η ακριβής διατροφική του σύσταση δεν είναι καλά καταγεγραμμένη στη βιβλιογραφία.

Γενικά, στο ρόφημα κεφίρ περιέχονται υψηλά επίπεδα αμινοξέων, πρωτεϊνών, φωσφόρου και ασβεστίου, πέρα από τα βασικά θρεπτικά του συστατικά (Ahmed *et al.*, 2013). Γι' αυτό το λόγο χαρακτηρίζεται ως πολύ υγιεινό τρόφιμο σε πολλές περιοχές στις οποίες καταναλώνεται. Η υψηλή διατροφική του αξία οφείλεται στην παρουσία διαφόρων χημικών ουσιών σε ισορροπημένες ποσότητες όπως πρωτεϊνών, μετάλλων και βιταμινών. Επιπλέον, η διαδικασία της ζύμωσης, απαραίτητη για την παρασκευή του, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική ενίσχυση του διατροφικού του προφίλ. Το πλήθος των μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών που περιέχονται στο προϊόν κεφίρ του εμπορίου καθώς και οι ποσότητές τους παρουσιάζονται αναλυτικά στην **Εικόνα 4**.

Nutrient	Unit	Value Per100 g	Data points	Std. Error
<b>Proximates</b>				
Water <a href="#">1</a>	g	90.07	4	0.048
Energy	kcal	41	--	--
Energy	kJ	174	--	--
Protein <a href="#">1</a>	g	3.79	4	0.062
Total lipid (fat) <a href="#">1</a>	g	0.93	4	0.056
Ash <a href="#">1</a>	g	0.72	4	0.020
Carbohydrate, by difference	g	4.48	--	--
Fiber, total dietary	g	0.0	--	--
Sugars, total <a href="#">1</a>	g	4.61	1	--
Sucrose <a href="#">1</a>	g	0.00	1	--
Glucose (dextrose) <a href="#">1</a>	g	0.00	1	--
Fructose <a href="#">1</a>	g	0.00	1	--
Lactose <a href="#">1</a>	g	3.70	1	--
Maltose <a href="#">1</a>	g	0.00	1	--
Galactose <a href="#">1</a>	g	0.91	1	--
<b>Minerals</b>				
Calcium, Ca <a href="#">1</a>	mg	130	4	1.436
Iron, Fe <a href="#">1</a>	mg	0.04	4	0.000
Magnesium, Mg <a href="#">1</a>	mg	12	4	0.132
Phosphorus, P <a href="#">1</a>	mg	105	4	0.577
Potassium, K <a href="#">1</a>	mg	164	4	1.250
Sodium, Na <a href="#">1</a>	mg	40	4	0.547
Zinc, Zn <a href="#">1</a>	mg	0.46	4	0.002

Nutrient	Unit	Value Per100 g	Data points	Std. Error
Copper, Cu <sup>1</sup>	mg	0.009	4	0.000
Manganese, Mn <sup>1</sup>	mg	0.005	4	0.000
Selenium, Se <sup>1</sup>	µg	3.6	2	--
<b>Vitamins</b>				
Vitamin C, total ascorbic acid <sup>1</sup>	mg	0.2	1	--
Thiamin <sup>1</sup>	mg	0.030	2	--
Riboflavin <sup>1</sup>	mg	0.135	2	--
Niacin <sup>1</sup>	mg	0.150	2	--
Pantothenic acid <sup>1</sup>	mg	0.385	2	--
Vitamin B-6 <sup>1</sup>	mg	0.058	2	--
Folate, total <sup>1</sup>	µg	13	1	--
Folic acid	µg	0	--	--
Folate, food	µg	13	1	--
Folate, DFE	µg	13	--	--
Choline, total	mg	15.2	--	--
Vitamin B-12 <sup>1</sup>	µg	0.29	2	--
Vitamin B-12, added	µg	0.00	--	--
Vitamin A, RAE	µg	171	--	--
Retinol <sup>1</sup>	µg	171	1	--
Carotene, beta	µg	0	--	--
Carotene, alpha	µg	0	--	--
Cryptoxanthin, beta	µg	0	--	--
Vitamin A, IU	IU	569	--	--
Lycopene	µg	0	--	--
Lutein + zeaxanthin	µg	0	--	--
Vitamin E (alpha-tocopherol)	mg	0.02	--	--
Vitamin E, added	mg	0.00	--	--
Vitamin D (D2 + D3)	µg	1.0	1	--
Vitamin D2 (ergocalciferol) <sup>1</sup>	µg	0.0	1	--
Vitamin D3 (cholecalciferol) <sup>1</sup>	µg	1.0	1	--
Vitamin D	IU	41	--	--
Vitamin K (phylloquinone)	µg	0.1	--	--

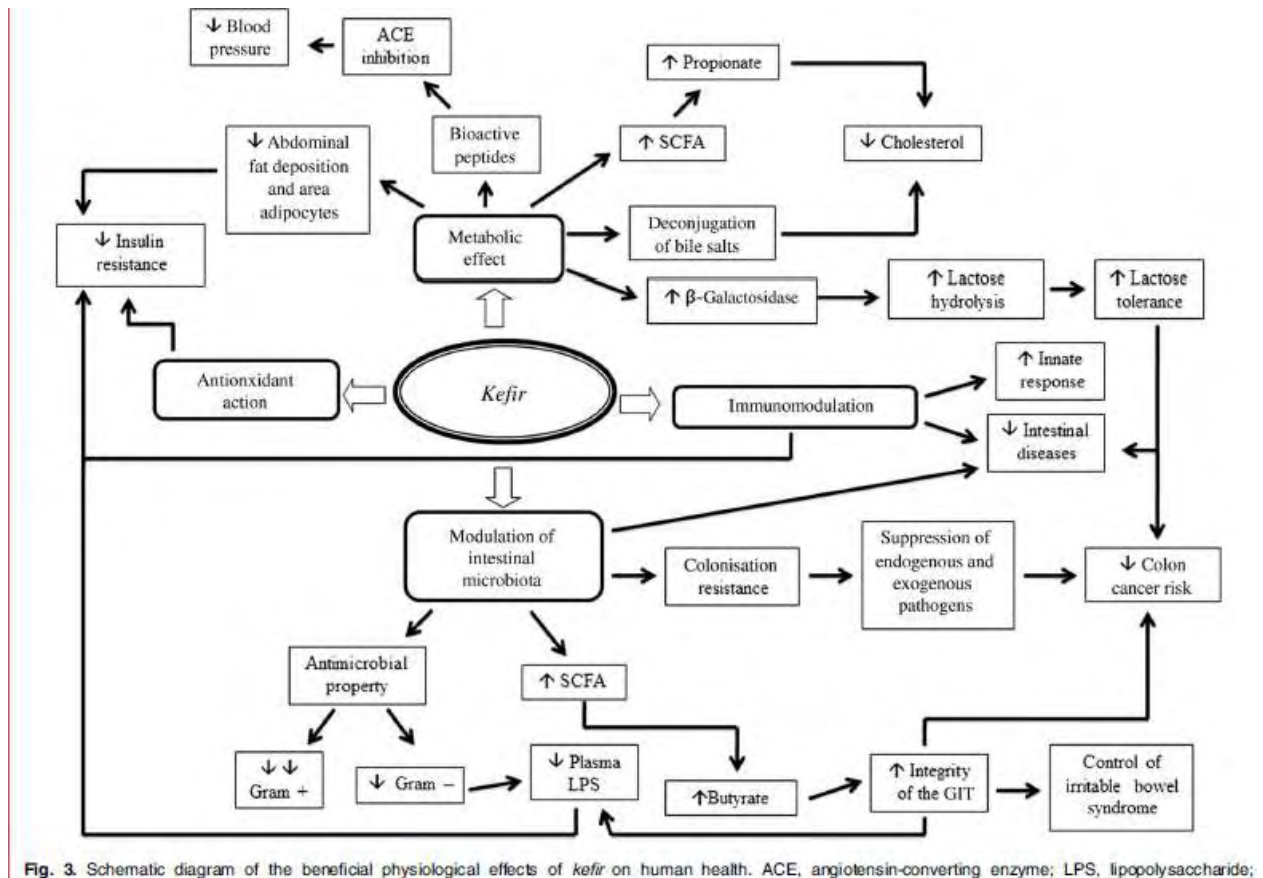
*Εικόνα 4 : Διατροφική ανάλυση του εμπορικά διαθέσιμου προϊόντος κεφίρ*

Πηγή : USDA, National Nutrient Database for Standard Reference



### 1.1.11 Ευεργετικές βιολογικές επιδράσεις

Η κατανάλωση του γάλακτος κεφίρ έχει συσχετιστεί με πληθώρα ευεργετικών επιδράσεων στον ανθρώπινο οργανισμό και ειδικά σε ότι αφορά στη γαστρεντερική λειτουργία. Κάποιες από τις επιδράσεις που έχουν αναφερθεί είναι : βελτίωση της γαστρεντερικής λειτουργίας και της ανοχής στη λακτόζη, έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης αίματος, μείωση της χοληστερόλης πλάσματος, αντι-υπερτασική, αντι-φλεγμονώδης, αντι-οξειδωτική, αντι-βακτηριακή, αντι-καρκινική και αντι-αλλεργική δράση (Ahmed *et al.*, 2013). Οι συγκεκριμένες ευεργετικές επιδράσεις καθώς και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτές εξασκούνται στον ανθρώπινο οργανισμό παρουσιάζονται στην **Εικόνα 5**.



**Εικόνα 5 : Σχηματικό διάγραμμα των ευεργετικών επιδράσεων του κεφίρ στην υγεία του ανθρώπου**

Πηγή : Rosa DD, Dias MMS, Grzeskowiak LM, Reis SA, Conceicao LL, Peluzio M. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. Nutr Res Rev. 2017 Jun;30(:82-96



---

## 1.2 Η ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ

---

### 1.2.1 Η σύστασή της

---

Η μικροβιακή χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος εμπλέκεται σε μεταβολικές, διατροφικές, φυσιολογικές και ανοσολογικές διαδικασίες του ανθρώπινου σώματος (Kristensen *et al.*, 2016). Πιο συγκεκριμένα, εξασκεί σημαντικές μεταβολικές δράσεις αντλώντας ενέργεια από μη αφομοιώσιμους -υπό άλλες συνθήκες- πολυσακχαρίτες όπως το ανθεκτικό άμυλο και οι διαιτητικές ίνες. Με τη σειρά τους, οι συγκεκριμένες μεταβολικές διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή σημαντικών θρεπτικών συστατικών όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFA), βιταμίνες (π.χ. βιταμίνη K, βιταμίνη B12 και φολικό οξύ) και αμινοξέα τα οποία δεν είναι δυνατό να παραχθούν στον ανθρώπινο οργανισμό, χωρίς τη συμβολή της μικροβιακής χλωρίδας. Επιπλέον, συμμετέχει στην άμυνα του οργανισμού εναντίον παθογόνων όπως με την παρεμπόδιση του αποικισμού του από αυτούς και την παραγωγή διάφορων αντι-μικροβιακών ενώσεων. Εκτός των άλλων, η εντερική μικροβιακή χλωρίδα εμπλέκεται στην ανάπτυξη, ωρίμανση και διατήρηση των αισθητηριακών και κινητικών λειτουργιών του γαστρεντερικού σωλήνα, του εντερικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου.

Η ανθρώπινη εντερική μικροβιακή χλωρίδα αποτελείται από  $10^{14}$  μικροοργανισμούς που αποικίζουν τον εντερικό σωλήνα και περιλαμβάνει βακτήρια, ιούς, μύκητες και πρωτόζωα που έχουν άμεση σχέση με τον άνθρωπο (Singh *et al.*, 2017). Η συντριπτική πλειονότητα των μικροβιακών κυττάρων στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα είναι βακτήρια. Σε ότι αφορά στο επίπεδο των φύλων, η πλειονότητα των εντερικών βακτηρίων ανήκει σε 2 φύλα, στα gram αρνητικά *Bacteroidetes* και στα gram θετικά *Firmicutes*. Επίσης, μέλη άλλων φύλων έχουν ανιχνευθεί όπως μέλη των φύλων *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes*, *Verrucomicrobia*, και *Lentisphaerae*.

Το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε διαφορετικούς εντερότυπους από τους οποίους ο καθένας αποτελείται από συγκεκριμένα γένη βακτηρίων, αλλά όλοι έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την υψηλή λειτουργική ομοιομορφία (Singh *et al.*, 2017). Αυτή η ομοιομορφία μεταξύ των εντεροτύπων υπάρχει ανεξάρτητα από διάφορες ιδιότητες του ξενιστή, όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος και η εθνικότητα.

Τις τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον εστιάζεται στη δυνατότητα τροποποίησης της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας του ανθρώπου. Φαίνεται ότι μία αιφνίδια αλλαγή στον τρόπο διατροφής, - για παράδειγμα, μία διατροφή η οποία βασίζεται αποκλειστικά είτε σε ζωικά είτε φυτικά προϊόντα - μεταβάλλει τη μικροβιακή σύσταση εντός μόλις 24 ωρών από την εφαρμογή της ενώ η επαναφορά στην αρχική μικροβιακή σύστασή της γίνεται μετά από 48 ώρες από τη διακοπή της (Singh *et al.*, 2017). Επιπλέον, το υπερβολικό συστηματικό stress και η φλεγμονή του οργανισμού όπως σε σοβαρά εγκαύματα, μπορούν επίσης να προκαλέσουν χαρακτηριστικές μεταβολές της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας εντός μίας ημέρας που ο οργανισμός βρίσκεται υπό αυτές τις συνθήκες.

### **1.2.2 Η σύστασή της στα διάφορα στάδια της ζωής και η σχέση της με την υγεία**

---

Η εντερική μικροχλωρίδα των υγιών ενήλικων ατόμων παραμένει σχετικά σταθερή στο πέρασμα των χρόνων (Kristensen *et al.*, 2016). Παρ' όλα αυτά, διακυμάνσεις της μπορούν να υπάρξουν κυρίως εξαιτίας περιβαλλοντικών μεταβολών ή παθολογικών φαινομένων στον οργανισμό. Επιπλέον, σημαντικές αλλαγές στη σύστασή της είναι φυσιολογικές τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της ζωής του ανθρώπου, δηλαδή στα βρέφη και στους ηλικιωμένους.

Ο αποικισμός της γαστρεντερικής οδού αρχίζει κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά τη γέννηση όταν τα νεογνά εκτίθενται σε βακτήρια της μητέρας τους και του περιβάλλοντος (Kristensen *et al.*, 2016). Ο αποικισμός αυτός ποικίλλει μεταξύ των νεογνών και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο τρόπος χορήγησης και ο τύπος σίτισης του νεογνού, η ηλικία κύησης, η νοσηλεία του νεογνού καθώς και η λήψη αντιβιοτικών. Η διατάραξη της μικροβιακής σύστασης της εντερικής μικροχλωρίδας, η οποία είναι γνωστή με τον όρο “δυσβίωση”, έχει ανιχνευθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με το γαστρεντερικό σωλήνα. Μάλιστα, η “δυσβίωση” στα νεογνά έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή. Για παράδειγμα, έχουν βρεθεί συσχετίσεις μεταξύ της “δυσβίωσης” στα βρέφη και της ανάπτυξης παιδικής παχυσαρκίας καθώς και ατοπικών - αλλεργικών ασθενειών αργότερα στη ζωή.

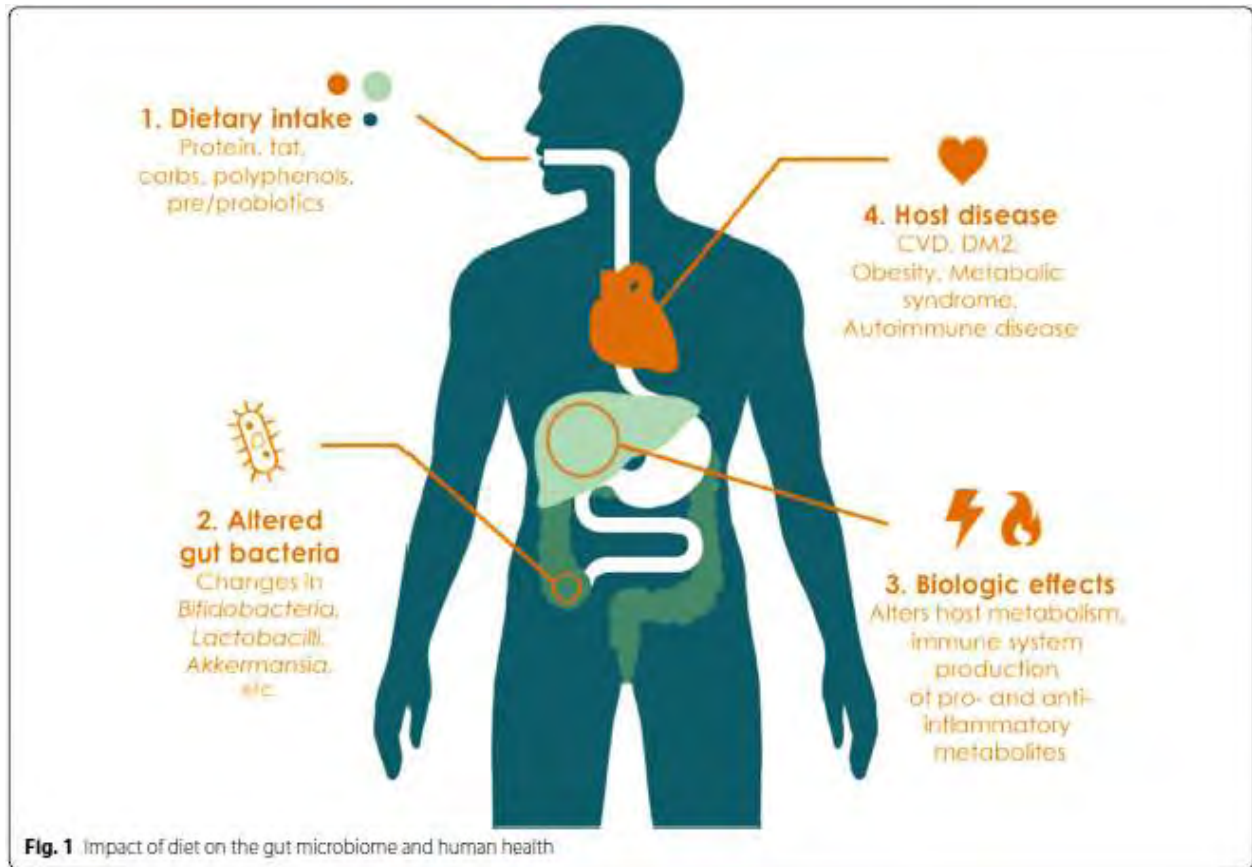
### **1.2.3 Η επίδραση της διατροφής**

---

Η εντερική μικροχλωρίδα των περισσότερων ατόμων μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις τύπους ανάλογα με το είδος των βακτηρίων που κυριαρχούν και συγκεκριμένα, στους εντερότυπους *Bacteroides*, *Prevotella* και *Ruminococcus* (Hajela *et al.*, 2015). Οι τύποι της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας επηρεάζονται κυρίως από τον τύπο της διατροφής του ατόμων. Ο εντερότυπος *Bacteroides* συνδέεται με την κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης, αμινοξέων καθώς και με την κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών, κάτι που δείχνει ότι η κατανάλωση κρέατος όπως σε μια δυτικού τύπου διατροφή διαμόρφωσε αυτόν τον εντερότυπο. Αντίθετα, ο εντερότυπος *Prevotella* έχει συσχετιστεί με υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων και απλών σακχάρων μέσω της διατροφής.

Για τη “μετάβαση” ενός ατόμου από τον ένα εντερότυπο σε έναν άλλο, μόνο η μακροπρόθεσμη διαιτητική αλλαγή είναι αποτελεσματική ενώ οι βραχυπρόθεσμες διαιτητικές αλλαγές προκαλούν σημαντική και γρήγορη μεταβολή στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αλλά το μέγεθος της μεταβολής είναι μέτριο και δεν επαρκεί για τη μετάβαση από τον ένα εντερότυπο στον άλλο (Hajela *et al.*, 2015). Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει προσαρμογή της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας με βάση και τον τρόπο ζωής / συνθήκες διαβίωσης. Η προσαρμογή αυτή χαρακτηρίζεται από αύξηση στον αριθμό των μικροβίων, στη βιοποικιλότητα τους καθώς και από εμπλουτισμό των *Bacteroidetes* και *Actinobacteria* σε αγροτικούς πληθυσμούς και συνολική μείωση και σταθερότητά τους αντίστοιχα, σε Δυτικούς πληθυσμούς.

Έτσι, η αύξηση της ποικιλίας της διατροφής συνολικά και η ένταξη προβιοτικών και πρεβιοτικών προϊόντων στη διατροφή πιθανόν να αποτελούν έναν αποτελεσματικό τρόπο για την τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας (Hajela *et al.*, 2015). Στην **Εικόνα 6**, παρουσιάζεται συνοπτικά η επίδραση που έχει η διατροφή στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα και στην υγεία του ανθρώπου.



**Εικόνα 6 :** Η επίδραση της διατροφής στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα και στην υγεία του ανθρώπου

Πηγή : Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T & Liao W (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* **15**, 73.

### 1.2.4 Η επίδραση των προβιοτικών

Αυξημένος ολικός αριθμός βακτηρίων έχει παρατηρηθεί με την κατανάλωση διάφορων ζυμωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων που περιέχουν προβιοτικά όπως το κεφίρ ή το γιαούρτι (Singh *et al.*, 2017). Επίσης, αξιοσημείωτες αυξήσεις των ευεργετικών για τη γαστρεντερική χλωρίδα βακτηρίων του γένους *Bifidobacteria* ή / και *Lactobacilli* έχουν παρατηρηθεί με την κατανάλωση διαφορετικών τύπων προβιοτικών. Γιαούρτι το οποίο περιέχει προβιοτικά έχει φανεί ότι μειώνει σημαντικά τον αριθμό των εντεροπαθογόνων βακτηρίων *E. coli* και *Helicobacter pylori* στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, βακτήρια των γενών *Lactobacilli* και

*Bifidobacteria* έχουν χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία για την πρόληψη της διάρροιας των ταξιδιωτών.

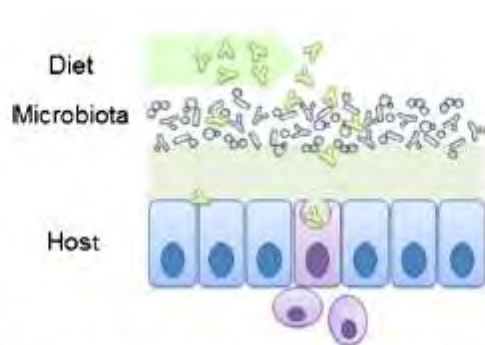
Στις **Εικόνες 7 και 8**, παρουσιάζονται η επίδραση των προβιοτικών της διατροφής και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκούν αυτή την επίδραση στην εντερική μικροχλωρίδα και στην υγεία του ανθρώπου, αντίστοιχα.

**Table 6 Effects of probiotics on gut microbiota**

	Bacterial abundance	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus</i>	Total aerobes/ anaerobes	Total coliforms	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Escherichia coli</i>	References
Probiotics	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	[84–98]

**Εικόνα 7 : Η επίδραση των προβιοτικών της διατροφής στην εντερική μικροχλωρίδα**

Πηγή : Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T & Liao W (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 15, 73.



**Fig. 1 Probiotic mechanisms.** Probiotics can act through multiple mechanisms to affect the health of the host. They can transform dietary components into bioactive molecules, modulate the microbiota, or interact directly with the host immune or nervous system. Reproduced with permission from the Yakult India Microbiota and Probiotic Science Foundation, New Delhi

**Εικόνα 8 : Μηχανισμοί μέσω των οποίων τα προβιοτικά της διατροφής δρουν στην υγεία του ανθρώπου**

Πηγή : Hajela N, Ramakrishna BS, Nair GB, Abraham P, Gopalan S & Ganguly NK (2015) Gut microbiome, gut function, and probiotics: Implications for health. *Indian J Gastroenterol* 34, 93-107.

### 1.2.5 Ο ρόλος της στην εμφάνιση νοσημάτων

---

Ο τύπος και ο αριθμός των μικροβιακών ειδών που αποικίζουν τη γαστρεντερική οδό ενός ξενιστή καθορίζεται με βάση διάφορους παράγοντες (Kristensen *et al.*, 2016). Αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται με το αν ο οργανισμός του ξενιστή βρίσκεται σε κατάσταση φλεγμονής, τη διατροφή του, τα γονίδια του καθώς και διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες και όχι μόνο. Έτσι, στην ουσία ο ίδιος ο ξενιστής επηρεάζει τη σύνθεση της εντερικής του μικροχλωρίδας.

Η γαστρεντερική μικροχλωρίδα εμπλέκεται στην παθογένεση αρκετών νοσημάτων και διαταραχών του οργανισμού. Νοσήματα όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, οι φλεγμονώδεις νόσοι του δέρματος όπως η ψωρίαση και ατοπική δερματίτιδα, η αυτοάνοση αρθρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η παχυσαρκία και η αθηροσκλήρωση συγκαταλέγονται στα νοσήματα στα οποία παρατηρείται “δυσβίωση” σε ότι αφορά στην εντερική μικροχλωρίδα (Kristensen *et al.*, 2016).

### 1.2.6 Οι μεταβολές της σε συγκεκριμένες νόσους και παθολογικές καταστάσεις

---

Ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου τείνουν να εμφανίζουν μικρότερη ποικιλία στα βακτηριακά είδη που αποικίζουν το γαστρεντερικό τους σωλήνα καθώς και μικρότερους αριθμούς βακτηρίων των γενών *Bacteroides* και *Firmicutes* (Hajela *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017). Το συγκεκριμένο φαινόμενο σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή βουτυρικού οξέος καθώς και άλλων λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στο παχύ έντερο από βακτήρια, τα οποία φαίνεται πως ασκούν άμεση αντιφλεγμονώδη δράση στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρούνται διακυμάνσεις στα εξής γένη βακτηρίων : *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Clostridia*, *sulfate reducing bacteria*, *Campylobacter* και *Lactobacilli* (Hajela *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017). Επίσης, παρατηρείται σημαντική μείωση της συγκέντρωσης λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Όλα αυτά έχουν λειτουργικές συνέπειες στον οργανισμό και συγκεκριμένα, στην ικανότητα επιδιόρθωσης του επιθηλίου του εντέρου και στη ρύθμιση της φλεγμονής.

Σε ότι αφορά στην εντερική χλωρίδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρατηρείται αυξημένη μεταφορά σακχάρων και αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου, ξενοβιοτικός μεταβολισμός και μείωση θειικών αλάτων σε συνδυασμό με μειωμένη βακτηριακή



χημειοταξία, μειωμένη σύνθεση βουτυρικού οξέος και μειωμένο μεταβολισμό συμπαραγόντων και βιταμινών (Hajela *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017).

Σε παχύσαρκους ασθενείς παρατηρείται διαταραγμένη αναλογία των εντερικών βακτηρίων *Bacteroides : Firmicutes* (Hajela *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017). Συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση στα βακτήρια του φύλου *Bacteroidetes* και μεγαλύτερη σχετική αφθονία των βακτηρίων του γένους *Firmicutes*, και παράλληλα μειωμένη ποικιλία βακτηριακών ειδών. Αύξηση των βακτηρίων του γένους *Firmicutes* κατά 20 % και αντίστοιχη μείωση στα βακτήρια του φύλου *Bacteroidetes* συσχετίζεται με αυξημένη απορρόφηση ενέργειας κατά 150 Kcal / ημέρα. Αυτές οι μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου συσχετίζονται με αλλαγές στη ζύμωση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου και στο μεταβολισμό των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της συνολικής μάζας σώματος και η εναπόθεση λίπους στα παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης έχει επίσης συσχετιστεί με το μικροβίωμα του εντέρου κυρίως εξαιτίας του αυξημένου μεταβολισμού της χολίνης και της φωσφατιδυλοχολίνης, οι οποίες παράγουν την ένωση trimethylamine-N-oxide (TMAO), μία προ-αθηρωματική ένωση στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης (Hajela *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017).

Στη νόσο Alzheimer, τα εντερικά βακτήρια είναι δυνατό να παράξουν σημαντικές ποσότητες αμυλοειδούς και λιποπολυσακχαρίτες, τα οποία διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου (Hajela *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017)

Συμπερασματικά, οι ανασκοπήσεις που εξετάζουν την επίδραση του ροφήματος κεφίρ στον ανθρώπινο οργανισμό μέχρι και το 2017, είναι ελάχιστες (π.χ. Rosa *et al.*, 2017, Bourrie *et al.*, 2016 κ.ά.) και επιπλέον σε καμία από αυτές δεν έχει γίνει εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων των μελετών τους και άρα της αξιοπιστίας των συμπερασμάτων στα οποία αυτές έχουν καταλήξει.

## 2. ΣΚΟΠΟΣ

---

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών “Εφαρμοσμένη Δημόσια Υγεία και Περιβαλλοντική Υγιεινή” με κατεύθυνση “Ποιότητα και Ασφάλεια Τροφίμων-Υδάτων & Δημόσια Υγεία” του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση των επιδράσεων της κατανάλωσης του προϊόντος κεφίρ στον ανθρώπινο οργανισμό γενικά αλλά και ειδικότερα στο μικροβίωμα του εντέρου.



### 3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

---

Το ερευνητικό ερώτημα της παρούσας ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων της κατανάλωσης του γαλακτοκομικού προϊόντος κεφίρ συγκριτικά με την απουσία κατανάλωσής του ή την κατανάλωση οποιουδήποτε άλλου γαλακτοκομικού προϊόντος ή την κατανάλωση placebo ροφήματος για οποιαδήποτε κατάσταση υγείας των ατόμων καθώς και για οποιαδήποτε έκβαση υγείας / αξιολογούμενες παραμέτρους γενικά αλλά και για οποιαδήποτε αξιολογούμενη παράμετρο αφορά στο μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου συγκεκριμένα.

Με βάση αυτό, καθορίστηκαν τα κριτήρια επιλογής του υλικού της ανασκόπησης καθώς και τα κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού των μελετών σε αυτή.

Σε ότι αφορά στη μεθοδολογία και τη δομή της ανασκόπησης, χρησιμοποιήθηκε ο οδηγός της Cochrane Collaboration “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011]” (Διαθέσιμο σε : <http://handbook-5-1.cochrane.org/>) καθώς και ο οδηγός Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) και συγκεκριμένα το PRISMA Flow Diagram (Διαθέσιμο σε : <http://prisma.thetacollaborative.ca/>).

---

#### 3.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

---

Τα αρχικά κριτήρια που ορίστηκαν και με βάση τα οποία έγινε η επιλογή των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση ήταν μελέτες της τελευταίας 15ετίας δηλαδή από το έτος 2002 (1/1/2002) έως και το έτος 2017 (11/2017), μελέτες δημοσιευμένες μόνο στην αγγλική και ελληνική γλώσσα, να εξετάζεται η επίδραση του γαλακτοκομικού προϊόντος κεφίρ με από του στόματος χορήγηση (κατανάλωση) συγκριτικά με την απουσία κατανάλωσής του ή την κατανάλωση οποιουδήποτε άλλου γαλακτοκομικού προϊόντος ή την κατανάλωση placebo ροφήματος σε οποιαδήποτε φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση του ανθρώπινου σώματος αλλά και για οποιαδήποτε αξιολογούμενη παράμετρο αφορά στο μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου συγκεκριμένα. Καθώς η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στην επίδραση του κεφίρ στον ανθρώπινο οργανισμό, συμπεριελήφθησαν μόνο μελέτες παρέμβασης με ρόφημα κεφίρ σε

ανθρώπους (κλινικές δοκιμές) καθώς είναι αυτές που απαντούν με μεγαλύτερη ακρίβεια στο ερώτημα της ανασκόπησης.

### 3.1.1 Κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού μελετών

---

Συνολικά, τα κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού των μελετών που εφαρμόστηκαν κατά τη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης ήταν τα ακόλουθα :

- Δημοσιευμένες από το έτος 2002 και μετά
- Όχι ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (systematic review / review / meta-analysis)
- Μόνο κλινικές μελέτες (clinical studies) και συγκεκριμένα μόνο μελέτες παρέμβασης / κλινικές δοκιμές (intervention studies / clinical trials)
- Όχι μελέτες που αφορούσαν επίδραση άλλου ζυμωμένου / προβιοτικού γαλακτοκομικού προϊόντος εκτός του κεφίρ π.χ. γάλα Yakult, γιαούρτι

---

### 3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

---

Έγινε συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφικών αναφορών στις εξής βάσεις δεδομένων και μηχανές βιβλιογραφικής αναζήτησης :

- Medline/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
- Scopus
- Cochrane Library
- Google Scholar
- Grey Literature Report
- Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών (ΕΑΔΔ)

Λέξεις-κλειδιά οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων ήταν οι εξής : “kefir,” “probiotic milk”, “fermented milk”, “probiotic beverage”, “fermented beverage”,

“cultured milk”, “cultured beverage”, “κεφίρ”, “προβιοτικό ρόφημα / γάλα”, “ζυμωμένο ρόφημα / γάλα” και “humans” / “human studies”.

Η συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφικών αναφορών και ο εντοπισμός τους πραγματοποιήθηκε από τον 06/2017 έως και τον 11/2017 στις ανωτέρω βάσεις δεδομένων.

---

### 3.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ

---

Η συλλογή, οργάνωση, εξαγωγή, διαχείριση και ανάλυση όλων των δεδομένων έγινε από ένα μόνο άτομο.

#### 3.3.1 Εξαγωγή δεδομένων και διαχείρισή τους

---

Για την οργάνωση και την επεξεργασία των μελετών, χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών Endnote X3 καθώς και το Microsoft Excel για την οργάνωση και εξαγωγή των δεδομένων των μελετών.

#### 3.3.2 Αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες

---

Η εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση έγινε μόνο από ένα άτομο. Γι’ αυτό το σκοπό, χρησιμοποιήθηκε το σχετικό εργαλείο της Cochrane Collaboration για την εκτίμηση των συστηματικών σφαλμάτων “*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”, το οποίο παρουσιάζεται αναλυτικά στην **Εικόνα 9** (Διαθέσιμο σε : [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter 8/table 8 5 a the cochrane collaborations tool for assessing.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_a_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing.htm) ).

**Table 8.5.a: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias		
<b>Random sequence generation.</b>	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
<b>Allocation concealment.</b>	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
Performance bias:		
<b>Blinding of participants and personnel</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
Detection bias:		
<b>Blinding of outcome assessment</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
Attrition bias:		
<b>Incomplete outcome data</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
Reporting bias:		
<b>Selective reporting.</b>	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias:		
<b>Other sources of bias.</b>	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool.  If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

**Εικόνα 9 : Το εργαλείο της Cochrane Collaboration για την εκτίμηση των συστηματικών σφαλμάτων**

Πηγή : “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011]”  
(Διαθέσιμο σε : [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/table\\_8\\_5\\_a\\_the\\_cochrane\\_collaborations\\_tool\\_for\\_assessing.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_a_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing.htm))

Για τη συνολική εκτίμηση και παρουσίαση του κινδύνου των συστηματικών σφαλμάτων τόσο εντός της κάθε μελέτης όσο και μεταξύ των μελετών, χρησιμοποιήθηκαν οι προσεγγίσεις που παρουσιάζονται στις **Εικόνες 10** και **11**.

**Figure 8.6.c: Example of a 'Risk of bias summary' figure**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (all-cause mortality)	Incomplete outcome data (attrition bias) (short-term [2-6 weeks])	Incomplete outcome data (attrition bias) (long-term [ > 6 weeks])	Selective reporting (reporting bias)
Barry 1988	+	-	+	+	+	-	-	-
Baylis 1989	+	+	+	+	+	?	?	+
Cooper 1987	+	?	-	-	?	-	-	+
Dodd 1985	+	?	+	+	+	+	-	?
Goodwin 1986	+	+	+	+	+	+	+	+

**Εικόνα 10 : Παράδειγμα εικόνας “Συνοπτική παρουσίαση κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων”**

Πηγή : “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011]”

(Διαθέσιμο

σε

:

[http://handbook-5-](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/figure_8_6_b_example_of_a_risk_of_bias_graph_figure.htm)

[1.cochrane.org/chapter\\_8/figure\\_8\\_6\\_b\\_example\\_of\\_a\\_risk\\_of\\_bias\\_graph\\_figure.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/figure_8_6_b_example_of_a_risk_of_bias_graph_figure.htm) )

**Πίνακας 1. Πιθανή προσέγγιση για τη συνολική εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων για κάθε βασική αξιολογούμενη παράμετρο εντός της κάθε μελέτης και μεταξύ των μελετών**

Συνολική εκτίμηση κινδύνου	Ερμηνεία	Εντός κάθε μελέτης	Μεταξύ των μελετών
Χαμηλός κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων	Συστηματικά σφάλματα τα οποία είναι λιγότερο πιθανό να επηρεάζουν σοβαρά τα αποτελέσματα.	Χαμηλός κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων για όλες τις βασικές αξιολογούμενες παραμέτρους.	Η πλειονότητα των σχετικών πληροφοριών προέρχεται από μελέτες με χαμηλό κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων.
Αβέβαιος / Μη ξεκάθαρος κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων	Συστηματικά σφάλματα τα οποία δημιουργούν κάποιες αμφιβολίες σχετικά με τα αποτελέσματα.	Αβέβαιος / Μη ξεκάθαρος κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων για μία ή περισσότερες βασικές αξιολογούμενες παραμέτρους.	Η πλειονότητα των σχετικών πληροφοριών προέρχεται από μελέτες με χαμηλό ή αβέβαιο / μη ξεκάθαρο κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων.
Υψηλός κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων	Συστηματικά σφάλματα τα οποία επηρεάζουν σοβαρά την αξιοπιστία στα αποτελέσματα.	Υψηλός κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων για μία ή περισσότερες βασικές αξιολογούμενες παραμέτρους.	Η ποσότητα των πληροφοριών που προέρχεται από μελέτες με υψηλό κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων είναι επαρκής ώστε να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Πηγή : “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011]”  
 (Διαθέσιμο σε : [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/table\\_8\\_7\\_a\\_possible\\_approach\\_for\\_summary\\_assessments\\_of\\_the.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_7_a_possible_approach_for_summary_assessments_of_the.htm) )

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

---

### 4.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΕΝΤΟΠΙΣΤΗΚΑΝ

---

#### 4.1.1 Αποτελέσματα της αναζήτησης

---

Έπειτα από τη συστηματική αναζήτηση με τη χρήση των λέξεων-κλειδιών που έγινε σύμφωνα με τη μεθοδολογία που περιγράφηκε παραπάνω, εντοπίστηκαν **126** σχετικές αναφορές από τη βάση δεδομένων Pubmed/Medline, **77** σχετικές αναφορές από τη βάση δεδομένων Cochrane, **188** σχετικές αναφορές από τη βάση δεδομένων Scopus και **2** αναφορές από τη βάση δεδομένων Google Scholar. Σε ότι αφορά στην αναζήτηση αναφορών “γκρίζας βιβλιογραφίας” εντοπίστηκαν **6** αναφορές από το Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και **0** αναφορές από τη βάση δεδομένων Grey Literature Report.

Οι γλώσσες στις οποίες ήταν διαθέσιμα τα πλήρη κείμενα των μελετών που εντοπίστηκαν ήταν η αγγλική, ελληνική, ρώσικη και τούρκικη γλώσσα.

Όλες οι αναφορές που εντοπίστηκαν και αναφέρονται στην παρούσα εργασία έχουν δημοσιευτεί από το 2002 και έπειτα καθώς απορρίφθηκαν όσες ήταν παλαιότερες του 2002. Έπειτα από την αφαίρεση των διπλότυπων αναφορών με τη βοήθεια του προγράμματος Endnote, παρέμειναν συνολικά **266** μελέτες (1ο στάδιο). Έπειτα από έλεγχο όλων των τίτλων ή / και των περιλήψεων των αναφορών, αποκλείστηκαν οι 180 από αυτές. Οι λόγοι αποκλεισμού των συγκεκριμένων μελετών αφορούσαν :

- μη σχετικός τίτλος / θεματολογία / εξεταζόμενη επίδραση / παρέμβαση
  - μελέτες που αφορούσαν στη βιοτεχνολογία παραγωγής κεφίρ
  - μελέτες που αφορούσαν στην επίδραση μεμονωμένων συστατικών του κεφίρ/ή και των κόκκων του ή τροποποιημένη τεχνητά/βιοτεχνολογικά (π.χ. σε κάψουλες) μορφή του κεφίρ και όχι κατανάλωσή του ως ολόκληρο τρόφιμο
  - μελέτες που αφορούσαν εξωτερική χρήση του προϊόντος κεφίρ (καλλυντική χρήση)

- μελέτες που εξέταζαν άλλες παραμέτρους του προϊόντος ή των σπόρων κεφίρ (μικροβιολογία, χημεία, επίδραση της κατανάλωσής του σε παραγωγικά ζώα και χαρακτηριστικά του κρέατός τους κ.ά.)
- μη κατάλληλο είδος μελέτης
  - in vitro μελέτες
  - βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις / μετα-αναλύσεις
  - πειραματικές μελέτες σε ζώα (ποντίκια και αρουραίους)

Στο 1ο στάδιο συμπεριλαμβάνονται όλες οι αναφορές που εντοπίστηκαν από τις βάσεις δεδομένων που αναφέρθηκαν παραπάνω με τη συγκεκριμένη διαδικασία εντοπισμού που περιγράφηκε, έπειτα από αφαίρεση των διπλότυπων αναφορών με τη βοήθεια του προγράμματος Endnote X3 (266 αναφορές). Σε αυτό το στάδιο έγινε οπτικός έλεγχος των τίτλων ή / και των περιλήψεων όλων των αναφορών που εντοπίστηκαν για την καταλληλότητά τους και απορρίφθηκαν 180 αναφορές αφού εφαρμόστηκαν τα αρχικά κριτήρια επιλογής του υλικού.

Στο 2ο στάδιο συμπεριλαμβάνονται οι αναφορές που ήταν δυνητικά κατάλληλες ώστε να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση (86 αναφορές). Σε αυτό το στάδιο έγινε ανάκτηση του πλήρους κειμένου των αναφορών (όπου ήταν δυνατή η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο), αναγνώστηκαν ως πλήρες κείμενο (όπου ήταν δυνατό και δεν υπήρχαν περιορισμοί στη γλώσσα), έγινε εξαγωγή των δεδομένων τους και αποκλείστηκαν 66 αναφορές αφού εφαρμόστηκαν τα αντίστοιχα κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού.

Οι λόγοι αποκλεισμού των συγκεκριμένων μελετών σε αυτό το στάδιο αφορούσαν :

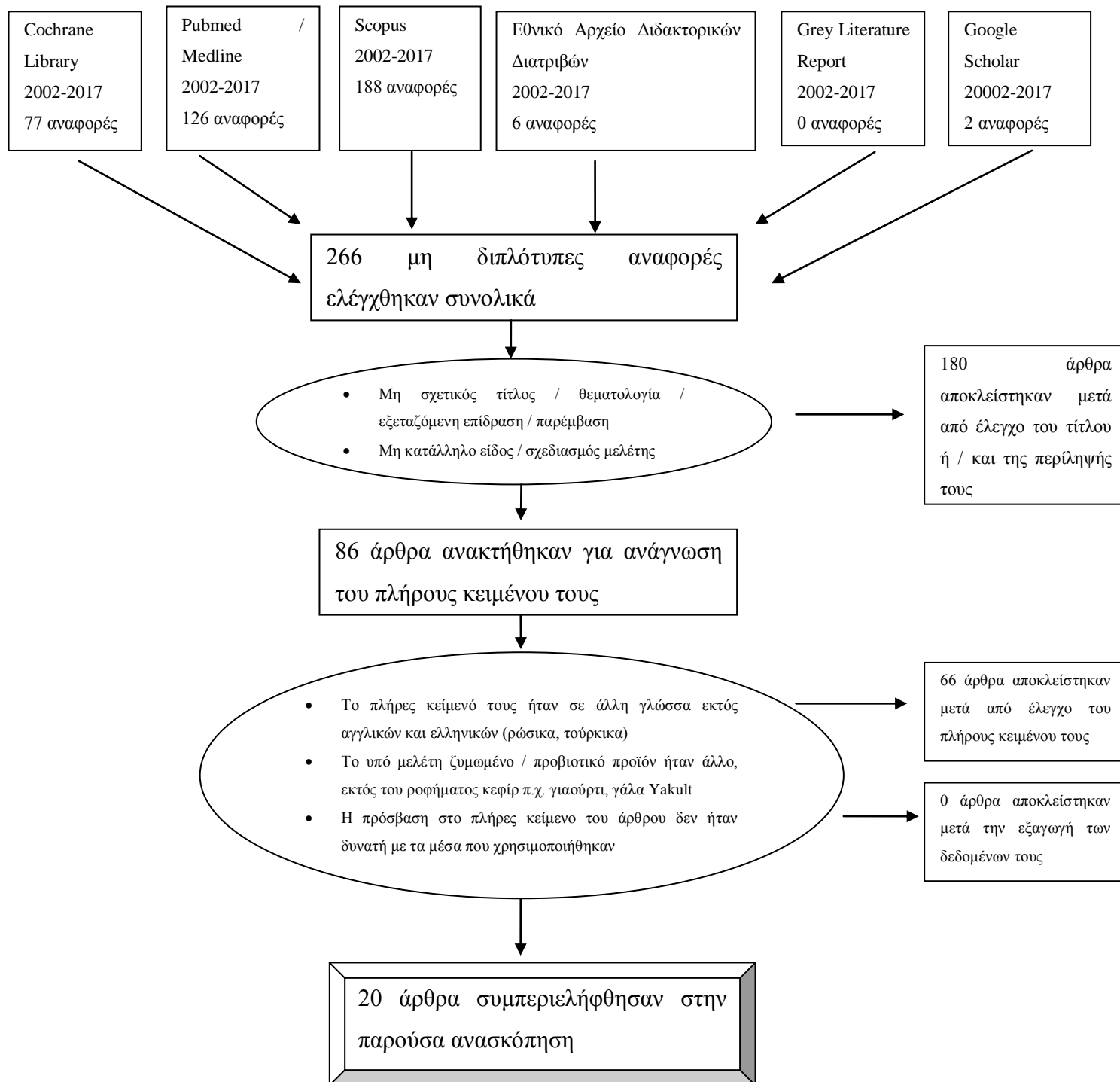
- Το πλήρες κείμενό τους ήταν σε άλλη γλώσσα εκτός αγγλικών και ελληνικών (ρώσικα, τούρκικα)
- Το υπό μελέτη ζυμωμένο / προβιοτικό προϊόν ήταν άλλο, εκτός του ροφήματος κεφίρ π.χ. γιαούρτι, γάλα Yakult
- Η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο του άρθρου δεν ήταν δυνατή με τα μέσα που χρησιμοποιήθηκαν

Στο 3ο στάδιο συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες που αναγνώστηκαν ως πλήρες κείμενο και επιπλέον πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισόδου στην ανασκόπηση οπότε και συμπεριελήφθησαν



τελικά σε αυτή (20 αναφορές). Η διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας και των σταδίων της παρουσιάζεται στην **Εικόνα 12**.

**Εικόνα 12 : Διάγραμμα ροής στρατηγικής αναζήτησης μελετών ανασκόπησης**



#### 4.1.2 Μεθοδολογική ποιότητα του υλικού που εντοπίστηκε

---

Κατά την αναζήτηση εντοπίστηκαν τα εξής είδη σχεδιασμού μελετών :

- Ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις
- Κλινικές δοκιμές
- In vitro μελέτες
- Πειραματικές μελέτες σε ζώα

#### 4.1.3 Μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση

---

Για τα 20 άρθρα που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, παρουσιάζονται στη συνέχεια τα βασικά χαρακτηριστικά τους. Για την κάθε μελέτη περιλαμβάνεται περιγραφή του σχεδιασμού της (RCT ή non-RCT), του υπό μελέτη πληθυσμού (δείγμα), των χορηγούμενων θεραπειών (τύπος, δοσολογία, χρονική διάρκεια λήψης), των γεγονότων που ακολούθησαν και των μετρούμενων παραμέτρων και τέλος, των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων. Στον **Πίνακα 2**, παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών που τελικά συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση.

**Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένων μελετών**

A/A	Συγγραφείς, έτος	Σχεδιασμός μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Χορηγούμενη θεραπεία			Γεγονότα που ακολούθησαν και μετρούμενες παράμετροι	Παρατηρούμενα αποτελέσματα
				Τύπος	Δοσολογία	Χρονική διάρκεια		
1	Hertzler et al., 2003	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	15 υγιή άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη	1. γάλα με 2 % λιπαρά 2. κεφίρ απλό 3. κεφίρ με γεύση φρούτου 4. γιαούρτι απλό 5. γιαούρτι με γεύση φρούτου	Ποσότητες που περιείχαν 20 gr λακτόζης	Χορήγηση μετά από 12-ωρη νηστεία	Μέτρηση του εκπενόμενου υδρογόνου και καταγραφή συμπτωμάτων δυσανεξίας στη λακτόζη ανά 1 ώρα για 8 ώρες έπειτα από τη χορήγηση του κάθε γεύματος.	Όλα τα ροφήματα με το κεφίρ και οι θεραπείες με το γιαούρτι μείωσαν το αίσθημα μετεωρισμού κατά 54 % έως 71 %, συγκριτικά με το γάλα. Οι διαφορές σε συμπτώματα όπως ο κοιλιακός πόνος και η διάρροια ήταν αμελητέες μεταξύ των 5 θεραπειών.
2	Bakken et al., 2014	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	8 αρχικοί ασθενείς και 17 καινούριοι με επανεμφάνιση λοίμωξης από Clostridium Difficile που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με αντιβιοτικά από το 2009-2013.	Αντιβιοτική + εμπορικά διαθέσιμο ρόφημα κεφίρ (Lifeway) σε όλους τους συμμετέχοντες	1 ποτήρι (5-oz) με κάθε γεύμα (τουλάχιστον 3 ποτήρια / ημέρα) ή όσο περισσότερο ήταν ανεκτό	Όσο λάμβαναν την τριπλή αντιβιοτική θεραπεία και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της	Ελήφθησαν δείγματα κοπράνων για την ανίχνευση του βακτηρίου Clostridium Difficile.	Παρατηρήθηκε ποσοστό επιτυχούς θεραπείας 84 % σε ότι αφορά στην επανεμφάνιση λοίμωξης από Clostridium Difficile.
3	Bakken et al., 2009							
4	Merenstein et al., 2009	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT)	125 παιδιά ηλικίας 1-5 ετών	1. ρόφημα κεφίρ ή 2. ίδιο ρόφημα κεφίρ με θερμική θανάτωση της μικροβιακής χλωρίδας (placebo)	Τουλάχιστον 75 mL/ ημέρα	10 ημέρες	Η επίπτωση της διάρροιας κατά τη διάρκεια των 14 ημερών παρακολούθησης των παιδιών που λάμβαναν θεραπεία με αντιβιοτικά	Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης διάρροιας ανά ομάδα, με τα ποσοστά αυτά να είναι 18 % στην ομάδα του κεφίρ και 21,9 % στην ομάδα ελέγχου.
5	Bekar et al., 2011	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT)	82 διαδοχικοί ασθενείς με συμπτώματα δυσπεψίας και λοίμωξη από Helicobacter Pylori	Συνδυασμός τριπλής αντιβιοτικής θεραπείας με lansoprazole (30 mg), amoxicillin (1,000 mg) και clarithromycin (500 mg) +  1. ρόφημα κεφίρ ή 2. γάλα (placebo)	250mL, 2 φορές/ημέρα	14 ημέρες	Ποσοστά εκρίζωσης του H.Pylori, συνήθη ανεπιθύμητα συμπτώματα	Στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του κεφίρ πέτυχαν την εκρίζωση (ποσοστό εκρίζωσης 78,2 %), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ανεπιθύμητα συμπτώματα όπως διάρροια, πονοκέφαλος και ναυτία ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα του κεφίρ.

6	Madry et al., 2011	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	15 υγιείς νεαροί ενήλικες με δυσανεξία στη λακτόζη	1. γάλα 2. ρόφημα κεφίρ 3. γιαούρτι	400 ml από το καθένα	Μεσοδιαστήματα τουλάχιστον 7 ημερών για τη λήψη τους	Δείγματα εκπνεόμενου αέρα συλλέγονταν και γινόταν το τεστ αναπνοής υδρογόνου-μεθανίου για το κάθε άτομο. Αξιολογήθηκαν επίσης τα ακόλουθα συμπτώματα : ο κοιλιακός πόνος, ο αριθμός των κενώσεων, η ρευστότητα των κοπράνων και οι εντερικοί ήχοι μέσα σε 12 ώρες από τη λήψη κάθε γεύματος.	Η εκπνοή των αερίων υδρογόνου-μεθανίου στα δείγματα ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη μετά τη χορήγηση του κεφίρ και του γιαουρτιού, συγκριτικά με το γάλα. Όλοι οι εξεταζόμενοι ανέφεραν συμπτώματα. Μετά την κατανάλωση γάλακτος, ο κοιλιακός πόνος και η γαστρεντερική δυσφορία έγιναν αντιληπτά ως σοβαρότερα. Ο αριθμός των κενώσεων ήταν υψηλότερος και η ρευστότητά τους μεγαλύτερη.
7	Turan et al., 2014	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	20 ασθενείς (10 με κανονική και 10 με αργή γαστρεντερική διέλευση) με διαγνωσμένη δυσκοιλιότητα	Προβιοτικό ρόφημα κεφίρ σε όλους τους συμμετέχοντες	500 mL/ημέρα	4 εβδομάδες	Η συχνότητα των κενώσεων, η ρευστότητά τους, ο βαθμός δυσκολίας κατά την κένωση, η λήψη καθαρτικών	Οι ασθενείς εμφάνιζαν αυξημένη συχνότητα κενώσεων, μεγαλύτερη ρευστότητά τους και μειωμένη χρήση καθαρτικών. Ο βαθμός δυσκολίας κατά την κένωση έτεινε να βελτιωθεί χωρίς όμως το εύρημα να είναι στατιστικά σημαντικό. Στην ομάδα της αργής γαστρεντερικής διέλευσης, η γαστρεντερική διέλευση επιταχύνθηκε και οι αξιολογήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με το πόσο ευχαριστημένοι ήταν με τις εντερικές τους συνήθειες, βελτιώθηκαν.
8	Figler et al., 2006	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	120 υγιείς εθελόντες (71 γυναίκες, 49 άνδρες)	1. κεφίρ Ρωσικού τύπου (ομάδα ελέγχου) ή 2. προβιοτικό κεφίρ Biofir (ομάδα μελέτης)	0,5 L/ ημέρα	4 εβδομάδες	Δείγματα κοπράνων ελήφθησαν τη 2η, 4η και 6η εβδομάδα και προσδιορίστηκαν οι τιμές pH και ποικίλα μικροβιακά γένη	Παρατηρήθηκε αύξηση όλων των μικροβιακών γενών και στις δύο ομάδες και μάλιστα 4,3 φορές αύξηση τους στην ομάδα ελέγχου και 6,8 φορές στην ομάδα που κατανάλωνε το Biofir σε σχέση με τις αρχικές τιμές.
9	Forejt et al., 2007	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	50 εθελόντριες γυναίκες οι οποίες είχαν ιστορικό διάφορων μορφών εντερικών ενοχλήσεων (δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, αίσθημα βάρους)	Ρόφημα κεφίρ σε όλους τους συμμετέχοντες	200 ml κάθε απόγευμα, μετά το δείπνο	14 ημέρες	Δείγματα κοπράνων ελήφθησαν πριν την έναρξη της μελέτης και μετά τη 14η ημέρα. Υπολογίστηκε η διαφορά του αριθμού των βακτηρίων πριν και μετά την παρέμβαση και αξιολογήθηκαν, σύμφωνα με την υποκειμενική αίσθηση των συμμετεχόντων, η μεταβολή των γαστρεντερικών συμπτωμάτων / γαστρεντερικής λειτουργίας τους πριν και μετά την παρέμβαση.	Οι αριθμοί του <i>Enterococcus faecalis</i> στα δείγματα κοπράνων που ελήφθησαν μετά την κατανάλωση του ροφήματος κεφίρ ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότεροι. Η υποκειμενική αξιολόγηση των γαστρεντερικών ενοχλήσεων έδειξε ότι το 93,5 % των ατόμων ανέφεραν βελτιωμένη γαστρεντερική λειτουργία μετά την παρέμβαση.

10	St-Onge et al., 2002	Κλινική δοκιμή (RCT)	13 υγιείς μέτρια υπερχοληστερολαιμικοί άνδρες	1. ρόφημα κεφίρ 2. γάλα (παράλληλη και εναλλάξ χορήγηση στις 2 ομάδες)	500 mL/ημέρα	4 εβδομάδες για κάθε χορηγούμενο ρόφημα, με μεσολάβηση μίας περιόδου 4 εβδομάδων μη χορήγησης οποιουδήποτε ροφήματος.	Δείγματα αίματος νηστείας και δείγματα κοπράνων ελήφθησαν πριν, κατά τη διάρκεια και στο τέλος της κάθε περιόδου παρέμβασης και από τις 2 ομάδες. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης, LDL-πλάσματος, HDL-χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών, το προφίλ λιπαρών οξέων και ο ρυθμός σύνθεσης χοληστερόλης. Επίσης, προσδιορίστηκαν το βακτηριακό περιεχόμενο και το επίπεδο των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στα δείγματα των κοπράνων.	Το κεφίρ δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης πλάσματος, LDL-χοληστερόλης, HDL – χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών και στο ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στα επίπεδα λιπαρών οξέων του πλάσματος κατά τη διάρκεια των 2 φάσεων παρέμβασης. Τόσο η κατανάλωση του κεφίρ όσο και του γάλακτος αύξησαν τις ποσότητες του ισοβουτυρικού, ισοβαλερικού και προπιονικού οξέος όπως και τη συνολική ποσότητα των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στα κόπρανα. Η κατανάλωση του κεφίρ είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του βακτηριακού περιεχομένου των κοπράνων στην πλειονότητα των ατόμων.
11	Judiono et al., 2013	Κλινική δοκιμή (RCT)	108 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2	Καθαρό ρόφημα κεφίρ (ομάδες θεραπείας) ή καμία θεραπεία (ομάδα ελέγχου)	1. HbA1c < 7 Συγκεκριμένη διαίτα + 200 ml/ημέρα 2. HbA1c > 7 Συγκεκριμένη διαίτα + 200 ml/ημέρα 3. Συγκεκριμένη διαίτα χωρίς κεφίρ (ομάδα ελέγχου)	30 ημέρες	Δείγματα αίματος από όλες τις ομάδες ελήφθησαν στο τέλος της παρέμβασης. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν η γλυκόζη αίματος νηστείας, η μεταγευματική γλυκόζη αίματος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, το πεπτίδιο C και η ινσουλίνη.	Στις ομάδες που καταλάωναν κεφίρ η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη καθώς και της γλυζόζης αίματος νηστείας. Η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων. Το πεπτίδιο C ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο στις ομάδες του κεφίρ εκτός της ομάδας ελέγχου. Η ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στις ομάδες του κεφίρ εκτός της ομάδας ελέγχου.

12	Ostadrhiri et al., 2015	Κλινική δοκιμή (RCT)	60 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ηλικίας 35-65 ετών	1. ζυμωμένο γάλα κεφίρ με προβιοτικά (ομάδα παρέμβασης) ή 2. συμβατικό ζυμωμένο γάλα dougħ (ομάδα ελέγχου)	600 mL, / ημέρα (στο μεσημεριανό και βραδινό γεύμα)	8 εβδομάδες	Δείγματα αίματος και από τις 2 ομάδες ελήφθησαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος νηστείας, ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.	Μετά την παρέμβαση η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα που κατανάλωνε το κεφίρ τόσο συγκριτικά με τις αρχικές τιμές της ομάδας όσο και με τις τιμές της ομάδας ελέγχου. Οι παράμετροι όπως τα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών πλάσματος, της ολικής χοληστερόλης, της LDL και HDL χοληστερόλης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο εντός της ίδιας ομάδας όσο και μεταξύ των 2 ομάδων μετά την παρέμβαση.
13	Rehema et al., 2015	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	43 εθελοντές	Ζυμωμένο με Lactobacillus fermentum ME-3 ρόφημα κεφίρ σε όλους τους συμμετέχοντες	200 ml/ημέρα	14 ημέρες	Μεταγευματικά (2,5 ώρες μετά το γεύμα) δείγματα ορού αίματος ελήφθησαν από τους συμμετέχοντες στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης και αναλύθηκαν με τη χρήση MALDI-TOF φασματογράφου μαζών.	Παρατηρήθηκε αύξηση κατά 43-47 % στο μέσο σήμα των τιμών m/z 304-308 (αντιστοιχεί στη γλουταθειόνη) και των τιμών m/z 1465-1466.
14	Tu et al., 2015	Κλινική δοκιμή (RCT)	40 ασθενείς με οστεοπόρωση (16 στην ομάδα ελέγχου και 24 στην ομάδα θεραπείας)	Διατροφικό συμπλήρωμα CaCo3 + 1. ρόφημα κεφίρ (ομάδα θεραπείας) ή 2. μη ζυμωμένο απλό γάλα (ομάδα ελέγχου)	1. Ζυμωμένο ρόφημα κεφίρ με 1.600 mg CaCO3 + συμπλήρωμα 1.500 mg CaCO3 / ημέρα ή 2. Μη ζυμωμένο γάλα (placebo) με 1.600 mg CaCO3 + συμπλήρωμα 1.500 mg CaCO3 / ημέρα	6 μήνες	Δείγματα αίματος (10 mL) ελήφθησαν από τους ασθενείς στην αρχή, κατά τη διάρκεια του 1 <sup>ου</sup> , 3 <sup>ου</sup> και 6ου μήνα θεραπείας. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού, το β-C τεματικό τελοπεπτιδιο κολλαγόνου τύπου 1 (β-CTX) και η οστεοκαλσίνη στην αρχή, κατά τη διάρκεια του 1 <sup>ου</sup> , 3ου και 6ου μήνα της θεραπείας.	Οι σχέσεις μεταξύ των αρχικών τιμών οστικού μεταβολισμού και οι 6-μηνες μεταβολές της οστικής πυκνότητας, που προσδιορίστηκε με τη μέθοδο DEXA, ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένες στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία με το κεφίρ. Το β-C τεματικό τελοπεπτιδιο κολλαγόνου τύπου 1 (β-CTX) του πλάσματος (δείκτης οστικής απορρόφησης) στους ασθενείς με T-scores > -1 μειώθηκε στατιστικά σημαντικά μετά από 3 μήνες θεραπείας με κεφίρ. Η οστεοκαλσίνη πλάσματος (δείκτης οστικής αναδόμησης) από αρνητική μετατράπηκε σε θετική μετά από 6 μήνες θεραπείας, αντικατοπτρίζοντας την επίδραση του ροφήματος κεφίρ. Η παραθυροειδής ορμόνη πλάσματος (PTH) η οποία πιθανόν να προωθεί την οστική αναδόμηση αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα του κεφίρ μετά τη θεραπεία, αλλά μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα ελέγχου.

15	Fathi et al., 2015	Κλινική δοκιμή (RCT)	75 υγιείς υπέρβαρες ή παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	1. Δίαιτα διατήρησης βάρους + 2 μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών (ομάδα ελέγχου) ή	8 εβδομάδες	Δείγματα αίματος μετά από ολονύκτια νηστεία ελήφθησαν από όλους τους συμμετέχοντες πριν και στο τέλος της παρέμβασης. Ανθρωπομετρικές παράμετροι και συγκεκριμένα το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος και η περιφέρεια μέσης αξιολογούνταν κάθε 2 εβδομάδες. Από τα δείγματα αίματος μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης πλάσματος, LDL-χοληστερόλης, HDL – χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών, και υπολογίστηκαν το κλάσμα της μη HDL-χοληστερόλης, οι λόγοι ολικής χοληστερόλης/HDL, LDL/HDL και τριακυλογλυκερολών/LDL.	Τα άτομα στην ομάδα του κεφίρ και του γάλακτος είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο σωματικό βάρος, δείκτη μάζας σώματος και περιφέρεια μέσης. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων μελέτης σε ότι αφορά στις παραπάνω παραμέτρους.
16	Fathi et al., 2016			2. Δίαιτα διατήρησης βάρους + 4 μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών ή			3. Δίαιτα διατήρησης βάρους + 4 μερίδες εμπορικά διαθέσιμου ροφήματος κεφίρ
17	Topuz et al., 2008	Κλινική δοκιμή (RCT)	40 νεοδιαγνωσθέντες με ορθοκολικό καρκίνο ασθενείς σταδίου II, III ή IV.	1. Στοματικές πλύσεις και κατανάλωση 250 mL, 2 φορές / ημέρα (μετά τα γεύματα) ροφήματος κεφίρ (ομάδα μελέτης) ή	Για τις 5 πρώτες ημέρες κάθε κύκλου χημειοθεραπείας	Πριν και μία εβδομάδα μετά την έναρξη του κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, γινόταν αξιολόγηση του κάθε ασθενούς για ανάπτυξη στοματίτιδας/μυκητίασης. Οι τιμές προφλεγμονωδών κυτταροκινών αξιολογούνταν πριν την έναρξη του κύκλου καθώς και μετά τον 3ο και 6ο κύκλο χημειοθεραπείας.	Το ποσοστό ανάπτυξης στοματίτιδας/μυκητίασης στην ομάδα του κεφίρ ήταν 27,3 % και 21,7 % στην ομάδα του στοματικού διαλύματος NaCl. Η διαφορά μεταξύ τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι διαφορές μεταξύ των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών του ορού στην αρχή και μετά τον 3ο και 6ο κύκλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.
18	Cogulu et al., 2010	Κλινική δοκιμή (RCT)	104 υγιείς εθελοντές (55 γυναίκες και 49 άντρες)	Εμπορικό ρόφημα κεφίρ και γάλα	3 εβδομάδες	Δείγματα σιέλου συλλέχθηκαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης από όλες τις ομάδες. Έγινε αξιολόγηση της μεταβολής του αριθμού των mutans streptococci αλλά και των lactobacilli.	Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στους αριθμούς των mutans streptococci αλλά και των lactobacilli στη 2η ομάδα που κατανάλωνε 200 mL κεφίρ/ημέρα συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας πριν την παρέμβαση.
19	Ghasempour et al., 2014	Κλινική δοκιμή (RCT)	22 υγιείς εθελοντές (11 άντρες και 11 γυναίκες) με καλή στοματική υγιεινή, ηλικίας 22-32 ετών	Ρόφημα κεφίρ παρασκευασμένο στο σπίτι και στοματικό διάλυμα NaF 0,05 %, (παράλληλη και εναλλάξ χορήγηση στις 2 ομάδες)	100 mL/ημέρα	Δείγματα σάλιου ελήφθησαν πριν και μετά τις παρεμβάσεις. Μετρήθηκαν η οξύτητα και ο αριθμός του mutans streptococci.	Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό του mutans streptococci στα δείγματα σιέλου πριν και μετά την παρέμβαση τόσο με τη χρήση του στοματικού διαλύματος όσο και με τη χρήση του κεφίρ.

20	O'Brien et al., 2015	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	67 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18-24 ετών	<p>1. Προπόνηση αντοχής + ρόφημα ελέγχου (placebo) ή</p> <p>2. Προπόνηση αντοχής + ρόφημα κεφίρ ή</p> <p>3. Δραστήριος τρόπος ζωής (ομάδα ελέγχου) + ρόφημα ελέγχου (placebo) ή</p> <p>4. Δραστήριος τρόπος ζωής (ομάδα ελέγχου) + ρόφημα κεφίρ</p>	16 oz (454 g) εντός 30 min μετά το τέλος της άσκησης	2 φορές / εβδομάδα για 15 εβδομάδες	<p>Μετρήθηκαν η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, η σύσταση σώματος στην αρχή της παρέμβασης. Εβδομαδιαία συμπλήρωση ερωτηματολογίων από όλους τους συμμετέχοντες σχετικά με τις εβδομαδιαίες αδιαθεσίες, την αθλητική εξουθένωση (burnout), την αναφορά τραυματισμών και προπονήσεων, τη διατητική πρόσληψη και την ικανοποίηση/αντίληψεις τους για το ρόφημα κεφίρ. Ελήφθησαν δείγματα ολικού φλεβικού αίματος και δείγματα πλάσματος/ορού στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης από όλους τους συμμετέχοντες μετά από ολονύκτια νηστεία και αποχή από την άσκηση για 72 ώρες. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).</p>	<p>Η έντονη προπόνηση αντοχής προκάλεσε μία στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της CRP στην ομάδα με το ρόφημα ελέγχου, αποδεικνύοντας ότι το συγκεκριμένο πρόγραμμα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο επίπεδο φλεγμονής στο σώμα. Αντίστοιχη στατιστικά σημαντική αύξηση δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες με το ρόφημα ελέγχου ή το κεφίρ και το δραστήριο τρόπο ζωής. Η απουσία αντίστοιχης στατιστικά σημαντικής αύξησης της CRP στην ομάδα της προπόνησης αντοχής με το ρόφημα κεφίρ, πιθανόν να δείχνει εξουδετέρωση της φλεγμονής του σώματος που οφείλεται στην άσκηση, όπως φαίνεται από τη CRP του αίματος.</p>
----	----------------------	--------------------------	--	---	--	-------------------------------------	--	--



## Μελέτες για την επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου

Σε ότι αφορά στην επίδραση της κατανάλωσης κεφίρ στην ανθρώπινη εντερική χλωρίδα, εντοπίστηκαν 2 σχετικές μελέτες.

### Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά μελετών που εξετάζουν την επίδραση του ροφήματος κεφίρ στο μικροβίωμα του εντέρου

Συγγραφείς, έτος	Σχεδιασμός μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Χορηγούμενη θεραπεία			Γεγονότα που ακολούθησαν και μετρούμενες παράμετροι	Παρατηρούμενα αποτελέσματα
			Τύπος	Δοσολογία	Χρονική διάρκεια		
Figler et al., 2006	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	120 υγιείς εθελοντές (71 γυναίκες, 49 άνδρες)	1. κεφίρ Ρωσικού τύπου (ομάδα ελέγχου) ή 2. προβιοτικό κεφίρ Biofir (ομάδα μελέτης)	0,5 L / ημέρα	4 εβδομάδες	Δείγματα κοπράνων ελήφθησαν τη 2η, 4η και 6η εβδομάδα και προσδιορίστηκαν οι τιμές pH και ποικίλα μικροβιακά γένη	Παρατηρήθηκε αύξηση όλων των μικροβιακών γενών και στις δύο ομάδες και μάλιστα 4,3 φορές αύξηση τους στην ομάδα ελέγχου και 6,8 φορές στην ομάδα που κατανάλωνε το Biofir σε σχέση με τις αρχικές τιμές.
Forejt et al., 2007	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	50 εθελόντριες γυναίκες οι οποίες είχαν ιστορικό διάφορων μορφών εντερικών ενοχλήσεων (δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, αίσθημα βάρους)	Ρόφημα κεφίρ σε όλους τους συμμετέχοντες	200 ml κάθε απόγευμα, μετά το δείπνο	14 ημέρες	Δείγματα κοπράνων ελήφθησαν πριν την έναρξη της μελέτης και μετά τη 14η ημέρα. Υπολογίστηκε η διαφορά του αριθμού των βακτηρίων πριν και μετά την παρέμβαση και αξιολογήθηκαν, σύμφωνα με την υποκειμενική αίσθηση των συμμετεχόντων, η μεταβολή των γαστρεντερικών συμπτωμάτων / γαστρεντερικής λειτουργίας τους πριν και μετά την παρέμβαση.	Οι αριθμοί του <i>Enterococcus faecalis</i> στα δείγματα κοπράνων που ελήφθησαν μετά την κατανάλωση του ροφήματος κεφίρ ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότεροι. Η υποκειμενική αξιολόγηση των γαστρεντερικών ενοχλήσεων έδειξε ότι το 93,5 % των ατόμων ανέφεραν βελτιωμένη γαστρεντερική λειτουργία μετά την παρέμβαση.

Πιο συγκεκριμένα, οι Figler και οι συνεργάτες του το 2006 (Figler *et al.*, 2006) διερεύνησαν την επίδραση ενός παραδοσιακού προβιοτικού ροφήματος της Ουγγαρίας που μοιάζει με το κεφίρ (Biofir), στην εντερική μικροχλωρίδα χρησιμοποιώντας 120 υγιείς εθελοντές (71 γυναίκες και 49 άντρες). Οι εθελοντές χωρίστηκαν σε 2 ομάδες : στην ομάδα ελέγχου (60 άτομα) η οποία κατανάλωνε 0,5 L / ημέρα παραδοσιακό, ρωσικού τύπου κεφίρ ενώ η ομάδα μελέτης (60 άτομα)

κατανάλωνε 0,5 L / ημέρα προβιοτικού κεφίρ (Biofir) για 4 εβδομάδες συνεχόμενα. Στη συνέχεια, δείγματα κοπράνων από τις 2 ομάδες ελήφθησαν στο τέλος της 2<sup>ης</sup>, 4<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> εβδομάδας της μελέτης με σκοπό την ανάλυση της μικροχλωρίδας τους και προσδιορίστηκαν τα ακόλουθα μικροβιακά γένη : Σύνολο μικροβιακών γένων, Streptococci, Lactobacilli, Bifidobacteria, Bacteroids, Coliforms, Escherichia coli, Enterobacteria, -Lactose- positive, Lactose-negative, Enterococci, Anaerob spora, Yeasts και moulds όπως επίσης και η τιμή pH των δειγμάτων. Τελικά, παρατηρήθηκε αύξηση όλων των μικροβιακών γένων και στις δύο ομάδες και μάλιστα 4,3 φορές αύξησή τους στην ομάδα ελέγχου και 6,8 φορές στην ομάδα που κατανάλωνε το Biofir σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Η αναλογία των προβιοτικών μικροοργανισμών μειώθηκε από 8,9% σε 2,7% στην ομάδα ελέγχου έως το τέλος της 4ης εβδομάδας και αυξήθηκε από 12,7% σε 72% στην ομάδα παρέμβασης. Στην ομάδα παρέμβασης, η μεγαλύτερη αύξηση (59,7 φορές) παρατηρήθηκε στο γένος βακτηρίων Bifidobacteria, μικρότερη αύξηση (6,8 φορές) στο γένος βακτηρίων Streptococci, ενώ στο γένος Lactobacilli δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην ομάδα παρέμβασης. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στις τιμές pH των κοπράνων στις δύο ομάδες.

Ο Forejt και οι συνεργάτες του το 2007 (Forejt, 2007) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης ενός εμπορικά διαθέσιμου ροφήματος κεφίρ στην επίπτωση/παρουσία του βακτηρίου *Enterococcus faecalis* στα κόπρανα του ανθρώπου. Έτσι, 50 γυναίκες που είχαν διάφορες γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως δυσκοιλιότητα, φούσκωμα, αίσθημα βάρους, συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη. Στη συνέχεια, όλες κατανάλωναν 200 mL ροφήματος κεφίρ κάθε απόγευμα μετά το μεσημεριανό γεύμα για 14 ημέρες. Δείγματα κοπράνων ελήφθησαν τόσο πριν την έναρξη της μελέτης όσο και μετά τη 14η ημέρα κατανάλωσης κεφίρ και υπολογίστηκε η διαφορά του αριθμού των βακτηρίων πριν και μετά την παρέμβαση με κεφίρ. Επίσης, αξιολογήθηκαν, σύμφωνα με την υποκειμενική αίσθηση των συμμετεχόντων, η μεταβολή των γαστρεντερικών συμπτωμάτων / της γαστρεντερικής λειτουργίας τους πριν και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αριθμοί του *Enterococcus faecalis* στα δείγματα κοπράνων που ελήφθησαν μετά την κατανάλωση του ροφήματος κεφίρ ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος. Μάλιστα, ο μέσος αριθμός του *Enterococcus faecalis* / g δείγματος ήταν 4.48.108 CFU στην αρχή της παρέμβασης και 3.32.107 CFU μετά από 14 ημέρες κατανάλωσης κεφίρ. Η υποκειμενική αξιολόγηση των γαστρεντερικών ενοχλήσεων από τις

γυναίκες της μελέτης έδειξε ότι το 93,5 % από αυτές ανέφεραν βελτιωμένη γαστρεντερική λειτουργία ύστερα από την παρέμβαση.

## Μελέτες για την επίδραση στο μικροβίωμα και σε παθολογικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας

Σε ότι αφορά στην επίδραση της κατανάλωσης κεφίρ στο μικροβίωμα και σε παθολογικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας εντοπίστηκαν 3 σχετικές μελέτες.

### Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά μελετών που εξετάζουν την επίδραση του ροφήματος κεφίρ στο μικροβίωμα και σε παθολογικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας

Συγγραφείς, έτος	Σχεδιασμός μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Χορηγούμενη θεραπεία			Γεγονότα που ακολούθησαν και μετρούμενες παράμετροι	Παρατηρούμενα αποτελέσματα	
			Τύπος	Δοσολογία	Χρονική διάρκεια			
Topuz et al., 2008	Κλινική δοκιμή (RCT)	40 νεοδιαγνωσθέντες με ορθοκολικό καρκίνο ασθενείς σταδίου II, III ή IV.	1. Στοματικές πλύσεις και κατανάλωση 250 mL, 2 φορές / ημέρα (μετά τα γεύματα) ροφήματος κεφίρ (ομάδα μελέτης) ή 2. Στοματικές πλύσεις με στοματικό διάλυμα NaCl 0,09 % 2 φορές / ημέρα (ομάδα ελέγχου)			Για τις 5 πρώτες ημέρες κάθε κύκλου χημειοθεραπείας	Πριν και μία εβδομάδα μετά την έναρξη του κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, γινόταν αξιολόγηση του κάθε ασθενούς για ανάπτυξη στοματίτιδας/μυκητίασης. Οι τιμές προφλεγμονωδών κυτταροκινών αξιολογούνταν πριν την έναρξη του κύκλου καθώς και μετά τον 3ο και 6ο κύκλο χημειοθεραπείας.	Το ποσοστό ανάπτυξης στοματίτιδας/μυκητίασης στην ομάδα του κεφίρ ήταν 27,3 % και 21,7 % στην ομάδα του στοματικού διαλύματος NaCl. Η διαφορά μεταξύ τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι διαφορές μεταξύ των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών του ορού στην αρχή και μετά τον 3ο και 6ο κύκλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.
Cogulu et al., 2010	Κλινική δοκιμή (RCT)	104 υγιείς εθελοντές (55 γυναίκες και 49 άντρες)	Εμπορικό ρόφημα κεφίρ και γάλα	1. 100 mL κεφίρ / ημέρα ή 2. 200 mL κεφίρ / ημέρα ή 3. 100 mL γάλα / ημέρα.	3 εβδομάδες	Δείγματα σιέλου συλλέχθηκαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης από όλες τις ομάδες. Έγινε αξιολόγηση της μεταβολής του αριθμού των mutans streptococci αλλά και των lactobacilli.	Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στους αριθμούς των mutans streptococci αλλά και των lactobacilli στη 2η ομάδα που κατανάλωνε 200 mL κεφίρ/ημέρα συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας πριν την παρέμβαση.	
Ghasempour et al., 2014	Κλινική δοκιμή (RCT)	22 υγιείς εθελοντές (11 άντρες και 11 γυναίκες) με καλή στοματική υγιεινή, ηλικίας 22-32 ετών	Ρόφημα κεφίρ παρασκευασμένο στο σπίτι και στοματικό διάλυμα NaF 0,05 %, (παράλληλη και εναλλάξ χορήγηση στις 2 ομάδες)	100 mL/ημέρα	2 εβδομάδες για κάθε χορηγούμενο ρόφημα, με μεσολάβηση μίας περιόδου 4 εβδομάδων μη χορήγησης οποιοδήποτε ροφήματος.	Δείγματα σάλιου ελήφθησαν πριν και μετά τις παρεμβάσεις. Μετρήθηκαν η οξύτητα και ο αριθμός του mutans streptococci.	Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό του mutans streptococci στα δείγματα σιέλου πριν και μετά την παρέμβαση τόσο με τη χρήση του στοματικού διαλύματος όσο και με τη χρήση του κεφίρ.	

Ο Toruz και οι συνεργάτες του το 2008 (Toruz *et al.*, 2008) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ σε 40 ασθενείς οι οποίοι είχαν προσφάτως διαγνωστεί με ορθοκολικό καρκίνο σταδίου II, III ή IV και επρόκειτο να ακολουθήσουν χημειοθεραπευτικούς κύκλους. Στη συνέχεια, αφού έγιναν οι αντίστοιχες εξετάσεις, χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η ομάδα μελέτης έκανε στοματικές πλύσεις με ρόφημα κεφίρ και κατανάλωνε 250 mL του ροφήματος, 2 φορές / ημέρα μετά τα γεύματα ενώ η ομάδα ελέγχου έκανε στοματικές πλύσεις με διάλυμα 0,09 % NaCl, 2 φορές / ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες κάθε κύκλου χημειοθεραπείας. Πριν και μία εβδομάδα μετά την έναρξη του κάθε κύκλου χημειοθεραπείας, γινόταν αξιολόγηση του κάθε ασθενούς για ανάπτυξης στοματίτιδας και επίσης, οι τιμές προφλεγμονωδών κυτταροκινών αξιολογούνταν πριν την έναρξη του κύκλου καθώς και μετά τον 3ο και 6ο κύκλο χημειοθεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό ανάπτυξης στοματίτιδας στην ομάδα του κεφίρ ήταν 27,3 % και 21,7 % στην ομάδα του στοματικού διαλύματος NaCl αλλά η διαφορά μεταξύ τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης, και οι διαφορές μεταξύ των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών του ορού στην αρχή και μετά τον 3ο και 6ο κύκλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Ο Cogulu και οι συνεργάτες του το 2010 (Cogulu, 2010) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης κεφίρ σε 104 υγιείς εθελοντές (55 γυναίκες και 49 άντρες) οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η 1η ομάδα (35 άτομα) κατανάλωνε 100 mL / ημέρα ροφήματος κεφίρ, η 2η (35 άτομα) κατανάλωνε 200 mL / ημέρα ροφήματος κεφίρ και η 3η ομάδα (34 άτομα) 100 mL / ημέρα γάλα. Όλες οι ομάδες ακολούθησαν τις ανωτέρω λήψεις παράλληλα για 3 εβδομάδες. Μέσω δειγμάτων σιέλου των συμμετεχόντων που συλλέχθηκαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης από όλες τις ομάδες, έγινε αξιολόγηση της μεταβολής των αριθμών του γένους *mutans streptococci* και του γένους *lactobacilli*. Τελικά, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στους αριθμούς των *mutans streptococci* και των *lactobacilli* στα δείγματα σιέλου στην ομάδα που κατανάλωνε 200 mL κεφίρ / ημέρα (2η ομάδα) συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας πριν την παρέμβαση.

Ο Ghasempour και οι συνεργάτες του το 2014 (Ghasempour *et al.*, 2014) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης χειροποίητου ροφήματος κεφίρ σε 22 υγιείς εθελοντές με καλή στοματική υγιεινή (11 γυναίκες, 11 άντρες) οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα (11

άτομα) κατανάλωνε 100 mL / ημέρα ροφήματος κεφίρ, και στη συνέχεια απέφευγαν να φάνε, να πιουν ή να βουρτσίσουν τα δόντια τους για τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του κεφίρ. Παράλληλα, η 2η ομάδα (11 άτομα) έκανε στοματικές πλύσεις με την ίδια μέθοδο λαμβάνοντας στοματικό διάλυμα που περιείχε 0,05 % NaF. Και οι 2 ομάδες ακολούθησαν τις ανωτέρω λήψεις για 2 εβδομάδες συνεχόμενα. Στη συνέχεια, ακολούθησε μία περίοδος 4 εβδομάδων χωρίς καμία λήψη ροφήματος και στις 2 ομάδες και μετά έγινε αντίστροφη λήψη των 2 ροφημάτων από τις δύο ομάδες, όπως περιγράφηκε. Δείγματα σιέλου και από τις 2 ομάδες συλλέχθηκαν στην αρχή και στο τέλος κάθε παρέμβασης και αξιολογήθηκαν η οξύτητα και ο αριθμός των mutans streptococci στα δείγματα. Τελικά, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στον αριθμό των mutans streptococci στα δείγματα σιέλου πριν και μετά την παρέμβαση τόσο με τη χρήση του στοματικού διαλύματος όσο και με τη χρήση του κεφίρ.

## Μελέτες για την επίδραση σε παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα

Σε ότι αφορά στην επίδραση της κατανάλωσης κεφίρ σε παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα εντοπίστηκαν 6 σχετικές μελέτες.

### Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά μελετών που εξετάζουν την επίδραση του ροφήματος κεφίρ σε παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα

Συγγραφείς, έτος	Σχεδιασμός μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Χορηγούμενη θεραπεία			Γεγονότα που ακολούθησαν και μετρούμενες παράμετροι	Παρατηρούμενα αποτελέσματα
			Τύπος	Δοσολογία	Χρονική διάρκεια		
Hertzler et al., 2003	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	15 υγιή άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη	1. γάλα με 2 % λιπαρά 2. κεφίρ απλό 3. κεφίρ με γεύση φρούτου 4. γιαούρτι απλό 5. γιαούρτι με γεύση φρούτου	Ποσότητες που περιείχαν 20 gr λακτόζης	Χορήγηση μετά από 12-ωρη νηστεία	Μέτρηση του εκπνεόμενου υδρογόνου και καταγραφή συμπτωμάτων δυσανεξίας στη λακτόζη ανά 1 ώρα για 8 ώρες έπειτα από τη χορήγηση του κάθε γεύματος.	Όλα τα ροφήματα με το κεφίρ και οι θεραπείες με το γιαούρτι μείωσαν το αίσθημα μετεωρισμού κατά 54 % έως 71 %, συγκριτικά με το γάλα. Οι διαφορές σε συμπτώματα όπως ο κοιλιακός πόνος και η διάρροια ήταν αμελητέες μεταξύ των 5 θεραπειών.
Bakken et al., 2014	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	8 αρχικοί ασθενείς και 17 καινούριοι με επανεμφάνιση λοίμωξης από Clostridium Difficile που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με αντιβιοτικά από το 2009-2013.	Αντιβιοτική θεραπεία + εμπορικά διαθέσιμο ρόφημα κεφίρ (Lifeway) σε όλους τους συμμετέχοντες	1 ποτήρι (5-oz) με κάθε γεύμα (τουλάχιστον 3 ποτήρια / ημέρα) ή όσο περισσότερο ήταν ανεκτό	Όσο λάμβαναν την τριπλή αντιβιοτική θεραπεία και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της	Ελήφθησαν δείγματα κοπράνων για την ανίχνευση του βακτηρίου Clostridium Difficile.	Παρατηρήθηκε ποσοστό επιτυχούς θεραπείας 84 % σε ότι αφορά στην επανεμφάνιση λοίμωξης από Clostridium Difficile.
Bakken et al., 2009							
Merenstein et al., 2009	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT)	125 παιδιά ηλικίας 1-5 ετών	1. ρόφημα κεφίρ ή 2. ίδιο ρόφημα κεφίρ με θερμική θανάτωση της μικροβιακής χλωρίδας (placebo)	Τουλάχιστον 75 mL/ ημέρα	10 ημέρες	Η επίπτωση της διάρροιας κατά τη διάρκεια των 14 ημερών παρακολούθησης των παιδιών που λάμβαναν θεραπεία με αντιβιοτικά	Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης διάρροιας ανά ομάδα, με τα ποσοστά αυτά να είναι 18 % στην ομάδα του κεφίρ και 21,9 % στην ομάδα ελέγχου.

Bekar et al., 2011	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT)	82 διαδοχικοί ασθενείς με συμπτώματα δυσπεψίας και λοίμωξη από Helicobacter Pylori	Συνδυασμός τριπλής αντιβιοτικής θεραπείας με lansoprazole (30 mg), amoxicillin (1,000 mg) και clarithromycin (500 mg) +  1. ρόφημα κεφίρ ή 2. γάλα (placebo)	250mL, 2 φορές/ημέρα	14 ημέρες	Ποσοστά εκρίζωσης του H.Pylori, συνήθη ανεπιθύμητα συμπτώματα	Στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του κεφίρ πέτυχαν την εκρίζωση (ποσοστό εκρίζωσης 78,2 %), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ανεπιθύμητα συμπτώματα όπως διάρροια, πονοκέφαλος και ναυτία ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα του κεφίρ.
Madry et al., 2011	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	15 υγιείς νεαροί ενήλικες με δυσανεξία στη λακτόζη	1. γάλα 2. ρόφημα κεφίρ 3. γιαούρτι	400 ml από το καθένα	Μεσοδιαστήματα τουλάχιστον 7 ημερών για τη λήψη τους	Δείγματα εκπνεόμενου αέρα συλλέγονταν και γινόταν το τεστ αναπνοής υδρογόνου-μεθανίου για το κάθε άτομο. Αξιολογήθηκαν επίσης τα ακόλουθα συμπτώματα : ο κοιλιακός πόνος, ο αριθμός των κενώσεων, η ρευστότητα των κοπράνων και οι εντερικοί ήχοι μέσα σε 12 ώρες από τη λήψη κάθε γεύματος.	Η εκπονή των αερίων υδρογόνου-μεθανίου στα δείγματα ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη μετά τη χορήγηση του κεφίρ και του γιαουρτιού, συγκριτικά με το γάλα. Όλοι οι εξεταζόμενοι ανέφεραν συμπτώματα. Μετά την κατανάλωση γάλακτος, ο κοιλιακός πόνος και η γαστρεντερική δυσφορία έγιναν αντιληπτά ως σοβαρότερα. Ο αριθμός των κενώσεων ήταν υψηλότερος και η ρευστότητά τους μεγαλύτερη.
Turan et al., 2014	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	20 ασθενείς (10 με κανονική και 10 με αργή γαστρεντερική διέλευση) με διαγνωσμένη δυσκοιλιότητα	Προβιοτικό ρόφημα κεφίρ σε όλους τους συμμετέχοντες	500 mL/ημέρα	4 εβδομάδες	Η συχνότητα των κενώσεων, η ρευστότητά τους, ο βαθμός δυσκολίας κατά την κένωση, η λήψη καθαρτικών	Οι ασθενείς εμφάνιζαν αυξημένη συχνότητα κενώσεων, μεγαλύτερη ρευστότητά τους και μειωμένη χρήση καθαρτικών. Ο βαθμός δυσκολίας κατά την κένωση έτεινε να βελτιωθεί χωρίς όμως το εύρημα να είναι στατιστικά σημαντικό. Στην ομάδα της αργής γαστρεντερικής διέλευσης, η γαστρεντερική διέλευση επιταχύνθηκε και οι αξιολογήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με το πόσο ευχαριστημένοι ήταν με τις εντερικές τους συνήθειες, βελτιώθηκαν.

Ο Hertzler και οι συνεργάτες του το 2003 (Hertzler & Clancy, 2003) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης διάφορων γαλακτοκομικών προϊόντων σε 15 υγιή άτομα (8 άντρες και 7 γυναίκες) με δυσανεξία στη λακτόζη. Όλα τα άτομα κατανάλωσαν σταδιακά 5 διαφορετικά γεύματα, έπειτα από 12 ώρες ολονύκτιας νηστείας. Τα 5 χορηγούμενα γεύματα ήταν : 407 g αγελαδινό γάλα με 2 % λιπαρά, 378 g απλό και 428 g με γεύση γιαούρτι, 508 g απλό και 519 g με γεύση εμπορικά διαθέσιμο κεφίρ. Όλες οι ανωτέρω ποσότητες των 5 γευμάτων υπολογίστηκαν ώστε καθεμία από αυτές να περιέχει 20 g λακτόζης. Μετά από τη λήψη κάθε



γεύματος από κάθε άτομο, ακολουθούσε καταγραφή του εκπνεόμενου υδρογόνου της αναπνοής και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με δυσανεξία στη λακτόζη για 8 ώρες μετά. Τελικά, όλα τα γεύματα με το γιαούρτι και το κεφίρ μείωσαν τη σοβαρότητα του κοιλιακού φουσκώματος, όπως την αντιλαμβάνονταν οι συμμετέχοντες, κατά 54 % έως 71 % συγκριτικά με το γεύμα γάλακτος. Οι διαφορές σε ότι αφορά στον κοιλιακό πόνο και τα συμπτώματα διάρροιας των ατόμων μεταξύ των 5 γευμάτων ήταν αμελητέες.

Ο Bakken και οι συνεργάτες του αρχικά το 2009 & το 2014 (follow up) (Bakken, 2009; Bakken, 2014) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης ροφήματος κεφίρ σε συνολικά 26 ασθενείς (8 αρχικούς και 17 νέους) με λοίμωξη από το βακτήριο *Clostridium Difficile* οι οποίοι λάμβαναν ειδική, κλιμακωτή θεραπευτική αγωγή με αντιβιοτικά. Όλοι οι ασθενείς παράλληλα με την αντιβιοτική θεραπεία κατανάλωναν ένα ποτήρι (5-oz) ενός εμπορικά διαθέσιμου ροφήματος κεφίρ με κάθε γεύμα (τουλάχιστον 3 ποτήρια / ημέρα) ή όσο περισσότερο ήταν ανεκτό για όσο καιρό ακολουθούσαν το σχήμα της αντιβιοτικής θεραπείας και για τουλάχιστον 2 μήνες πέρα από την ολοκλήρωσή του. Κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου, όλοι οι ασθενείς έδωσαν συνολικά 103 δείγματα κοπράνων για την ανίχνευση του βακτηρίου *Clostridium Difficile*. Τελικά, παρατηρήθηκε ποσοστό επιτυχούς θεραπείας 84 % σε ότι αφορά στην επανεμφάνιση λοίμωξης από *Clostridium Difficile*. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η συνδυασμένη αντιβιοτική θεραπεία με το κεφίρ πιθανόν να είναι το ίδιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της επανεμφάνισης της λοίμωξης από *Clostridium Difficile* όσο και η μεταμόσχευση εντερικού περιεχομένου από υγιή δότη.

Ο Merenstein και οι συνεργάτες του το 2009 (Merenstein *et al.*, 2009) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του εμπορικά διαθέσιμου ροφήματος κεφίρ στην πρόληψη της διάρροιας που σχετίζεται με τη λήψη αντιβιοτικών. Γι' αυτό το σκοπό, 125 παιδιά ηλικίας 1-5 ετών τα οποία λάμβαναν αντιβιοτικά για λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα παιδιών (61 άτομα) κατανάλωνε τουλάχιστον 75 mL/ημέρα ροφήματος κεφίρ με γεύση ενώ η 2η ομάδα παιδιών (64 άτομα) τουλάχιστον 75 mL/ημέρα του ίδιου ροφήματος κεφίρ το οποίο είχε υποστεί κατάλληλη θερμική επεξεργασία για τη θανάτωση της μικροβιακής του χλωρίδας (placebo) για 10 συνεχόμενες ημέρες. Κατά τη διάρκεια των 14 ημερών παρακολούθησης των παιδιών, έγινε κλινικός προσδιορισμός της επίπτωσης της διάρροιας καθώς και άλλων δευτερογενών εκβάσεων. Τελικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές

διαφορές σε ότι αφορά στα ποσοστά εμφάνισης διάρροιας στις 2 ομάδες, με 18 % επίπτωση διάρροιας στην ομάδα μελέτης και 21,9 % στην ομάδα placebo.

Ο Bekar και οι συνεργάτες του το 2011 (Bekar *et al.*, 2011) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ στην εκρίζωση του ελικοβακτηρίου του πυλωρού σε συνδυασμό με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Γι' αυτό το σκοπό, 82 ασθενείς με συμπτώματα δυσπεψίας και λοίμωξη από *Helicobacter pylori* χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα (46 άτομα) λάμβανε συνδυασμό 3 αντιβιοτικών φαρμάκων (lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin) παράλληλα με 250 mL/ημέρα ροφήματος κεφίρ, 2 φορές/ημέρα ενώ η 2η ομάδα (36 άτομα) το συνδυασμό των 3 αντιβιοτικών παράλληλα με 250 mL/ημέρα απλού γάλακτος (placebo), 2 φορές/ημέρα για 14 ημέρες. Τη 15η ημέρα από την έναρξη της παρέμβασης όπως και μετά από 45 ημέρες, έγινε επαναξιολόγηση της κατάστασης της λοίμωξης καθώς και διάφορων παρενεργειών της χρήσης αντιβιοτικών (διάρροια, κοιλιακός πόνος κ.ά.) και υπολογίστηκαν τα ποσοστά εκρίζωσης του βακτηρίου όπως και η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών στις 2 ομάδες. Τελικά, οι ασθενείς στην ομάδα που κατανάλωνε το κεφίρ είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης της λοίμωξης (78,2 %) συγκριτικά με την ομάδα που κατανάλωνε το γάλα (50 %). Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών από τη λήψη αντιβιοτικών και συγκεκριμένα διάρροια, ναυτία και κοιλιακός πόνος ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με την ομάδα placebo.

Ο Madry και οι συνεργάτες του το 2011 (Madry, 2011) μελέτησαν την επίδραση κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ σε 15 υγιείς νεαρούς ενήλικες (8 γυναίκες, 7 άντρες) με δυσανεξία στη λακτόζη. Όλοι οι ασθενείς κατανάλωσαν διαδοχικά 400 mL γάλακτος, κεφίρ και γιαουρτιού ως 3 ξεχωριστά γεύματα. Μεταξύ των 3 λήψεων μεσολαβούσε διάστημα τουλάχιστον 7 ημερών για το κάθε άτομο. Μετά από κάθε λήψη γεύματος, συλλέγονταν δείγματα εκπνεόμενου αέρα και γινόταν το τεστ αναπνοής υδρογόνου-μεθανίου για το κάθε άτομο. Η παρουσία κλινικών συμπτωμάτων και συγκεκριμένα, ο κοιλιακός πόνος, ο αριθμός των κενώσεων, η ρευστότητα των κοπράνων και οι εντερικοί ήχοι αξιολογήθηκαν μέσα σε 12 ώρες από τη λήψη του κάθε γεύματος. Τελικά, η εκπνοή των αερίων υδρογόνου-μεθανίου ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μετά την κατανάλωση κεφίρ και γιαουρτιού συγκριτικά με την κατανάλωση γάλακτος ενώ όλοι οι ασθενείς ανέφεραν κλινικά συμπτώματα. Επίσης, μετά την κατανάλωση

γάλακτος, ο κοιλιακός πόνος και οι εντερικοί ήχοι περιγράφηκαν ως πιο σοβαροί, ο αριθμός των κενώσεων ήταν μεγαλύτερος και η ρευστότητα τους επίσης μεγαλύτερη.

Ο Turan και οι συνεργάτες του το 2014 (Turan *et al.*, 2014) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ σε 20 διαδοχικούς ασθενείς με δυσκοιλιότητα λειτουργικής αιτιολογίας οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ως εξής : στην ομάδα με φυσιολογική γαστρεντερική διέλευση (10 άτομα) και στην ομάδα με αργή γαστρεντερική διέλευση (10 άτομα), ανάλογα με τον αριθμό των κενώσεών τους μέσα σε 120 ώρες. Και οι 2 ομάδες λάμβαναν 500 mL / ημέρα προβιοτικού ροφήματος κεφίρ για 4 εβδομάδες. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν από τους συμμετέχοντες τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της παρέμβασης αφορούσαν στη γαστρεντερική εκκένωση και ήταν η συχνότητα των κενώσεων, η ρευστότητά τους, ο βαθμός δυσκολίας κατά την κένωση και η λήψη καθαρτικών. Τελικά, βρέθηκε ότι στο τέλος της παρέμβασης οι ασθενείς εμφάνιζαν αυξημένη συχνότητα κενώσεων, μεγαλύτερη ρευστότητά τους και μειωμένη χρήση καθαρτικών. Ο βαθμός δυσκολίας κατά την κένωση έτεινε να βελτιωθεί μετά την παρέμβαση χωρίς όμως το εύρημα να είναι στατιστικά σημαντικό. Στην ομάδα της αργής γαστρεντερικής διέλευσης, η επανάληψη μίας σχετικής μελέτης έδειξε ότι η γαστρεντερική διέλευση επιταχύνθηκε καθώς επίσης και οι αξιολογήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με το πόσο ευχαριστημένοι ήταν με τις εντερικές τους συνήθειες βελτιώθηκε μετά την παρέμβαση με κεφίρ.

*Μελέτες για την επίδραση σε παθήσεις ή / και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το μεταβολισμό*

Σε ότι αφορά στην επίδραση της κατανάλωσης κεφίρ σε μεταβολικές διαταραχές ή / και μεταβολικούς παράγοντες εντοπίστηκαν 7 σχετικές μελέτες.

**Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά μελετών που εξετάζουν την επίδραση του ροφήματος κεφίρ σε παθήσεις ή / και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το μεταβολισμό**

Συγγραφείς, έτος	Σχεδιασμός μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Χορηγούμενη θεραπεία			Γεγονότα που ακολούθησαν και μετρούμενες παράμετροι	Παρατηρούμενα αποτελέσματα
			Τύπος	Δοσολογία	Χρονική διάρκεια		
St-Onge et al., 2002	Κλινική δοκιμή (RCT)	13 υγιείς μέτρια υπερχοληστερολαιμικοί άνδρες	1. ρόφημα κεφίρ 2. γάλα (παράλληλη και εναλλάξ χορήγηση στις 2 ομάδες)	500 mL/ημέρα	4 εβδομάδες για κάθε χορηγούμενο ρόφημα, με μεσολάβηση μίας περιόδου 4 εβδομάδων μη χορήγησης οποιουδήποτε ροφήματος.	Δείγματα αίματος νηστείας και δείγματα κοπράνων ελήφθησαν πριν, κατά τη διάρκεια και στο τέλος της κάθε περιόδου παρέμβασης και από τις 2 ομάδες. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης πλάσματος, LDL-χοληστερόλης, HDL – χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών και στο ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στα επίπεδα λιπαρών οξέων του πλάσματος κατά τη διάρκεια των 2 φάσεων παρέμβασης. Τόσο η κατανάλωση του κεφίρ όσο και του γάλακτος αύξησαν τις ποσότητες του ισοβουτυρικού, ισοβαλερικού και προπιονικού οξέος όπως και τη συνολική ποσότητα των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στα κόπρανα. Η κατανάλωση του κεφίρ είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του βακτηριακού περιεχομένου των κοπράνων στην πλειονότητα των ατόμων.	

Judiono et al., 2013	Κλινική δοκιμή (RCT)	108 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2	Καθαρό ρόφημα κεφίρ (ομάδες θεραπείας) ή καμία θεραπεία (ομάδα ελέγχου)	1. HbA1c < 7 Συγκεκριμένη διαίτα + 200 ml/ημέρα 2. HbA1c > 7 Συγκεκριμένη διαίτα + 200 ml/ημέρα 3. Συγκεκριμένη η διαίτα χωρίς κεφίρ (ομάδα ελέγχου)	30 ημέρες	Δείγματα αίματος από όλες τις ομάδες ελήφθησαν στο τέλος της παρέμβασης. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν η γλυκόζη αίματος νηστείας, η μεταγευματική γλυκόζη αίματος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, το πεπτίδιο C και η ινσουλίνη.	Στις ομάδες που κατανάλωναν κεφίρ η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη καθώς και της γλυκόζης αίματος νηστείας. Η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων. Το πεπτίδιο C ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο στις ομάδες του κεφίρ εκτός της ομάδας ελέγχου. Η ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στις ομάδες του κεφίρ εκτός της ομάδας ελέγχου.
Ostadrhiri et al., 2015	Κλινική δοκιμή (RCT)	60 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ηλικίας 35-65 ετών	1. ζυμωμένο γάλα κεφίρ με προβιοτικά (ομάδα παρέμβασης) ή 2. συμβατικό ζυμωμένο γάλα dough (ομάδα ελέγχου)	600 mL, / ημέρα (στο μεσημεριανό και βραδινό γεύμα)	8 εβδομάδες	Δείγματα αίματος και από τις 2 ομάδες ελήφθησαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος νηστείας, ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.	Μετά την παρέμβαση η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα που κατανάλωνε το κεφίρ τόσο συγκριτικά με τις αρχικές τιμές της ομάδας όσο και με τις τιμές της ομάδας ελέγχου. Οι παράμετροι όπως τα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών πλάσματος, της ολικής χοληστερόλης, της LDL και HDL χοληστερόλης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο εντός της ίδιας ομάδας όσο και μεταξύ των 2 ομάδων μετά την παρέμβαση.
Rehema et al., 2015	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	43 εθελοντές	Ζυμωμένο με Lactobacillus fermentum ME-3 ρόφημα κεφίρ σε όλους τους συμμετέχοντες	200 ml/ημέρα	14 ημέρες	Μεταγευματικά (2,5 ώρες μετά το γεύμα) δείγματα ορού αίματος ελήφθησαν από τους συμμετέχοντες στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης και αναλύθηκαν με τη χρήση MALDI-TOF φασματογράφου μαζών.	Παρατηρήθηκε αύξηση κατά 43-47 % στο μέσο σήμα των τιμών m/z 304-308 (αντιστοιχεί στη γλουταθειόνη) και των τιμών m/z 1465-1466.

Tu et al., 2015	Κλινική δοκιμή (RCT)	40 ασθενείς με οστεοπόρωση (16 στην ομάδα ελέγχου και 24 στην ομάδα θεραπείας)	<p>Διατροφικό συμπλήρωμα CaCo3 +</p> <p>1. ρόφημα κεφίρ (ομάδα θεραπείας) ή</p> <p>2. μη ζυμωμένο απλό γάλα (ομάδα ελέγχου)</p>	<p>1. Ζυμωμένο ρόφημα κεφίρ με 1.600 mg CaCO3 + συμπλήρωμα 1.500 mg CaCO3 / ημέρα ή</p> <p>2. Μη ζυμωμένο γάλα (placebo) με 1.600 mg CaCO3 + συμπλήρωμα 1.500 mg CaCO3 / ημέρα</p>	6 μήνες	<p>Δείγματα αίματος (10 mL) ελήφθησαν από τους ασθενείς στην αρχή, κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup>, 3<sup>ου</sup> και 6ου μήνα θεραπείας. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού, το β-C τερματικό τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I (β-CTX) και η οστεοκαλσίνη στην αρχή, κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup>, 3ου και 6ου μήνα της θεραπείας.</p>	<p>Οι σχέσεις μεταξύ των αρχικών τιμών οστικού μεταβολισμού και οι 6-μηνες μεταβολές της οστικής πυκνότητας, που προσδιορίστηκε με τη μέθοδο DEXA, ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένες στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία με το κεφίρ. Το β-C τερματικό τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I (β-CTX) του πλάσματος (δείκτης οστικής απορρόφησης) στους ασθενείς με T-scores &gt; -1 μειώθηκε στατιστικά σημαντικά μετά από 3 μήνες θεραπείας με κεφίρ. Η οστεοκαλσίνη πλάσματος (δείκτης οστικής αναδόμησης) από αρνητική μετατράπηκε σε θετική μετά από 6 μήνες θεραπείας, αντικατοπτρίζοντας την επίδραση του ροφήματος κεφίρ. Η παραθυροειδής ορμόνη πλάσματος (PTH) η οποία πιθανόν να προωθεί την οστική αναδόμηση αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα του κεφίρ μετά τη θεραπεία, αλλά μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα ελέγχου.</p>
Fathi et al., 2015	Κλινική δοκιμή (RCT)	75 υγιείς υπέρβαρες ή παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	<p>1. Δίαιτα διατήρησης βάρους + 2 μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών (ομάδα ελέγχου) ή</p> <p>2. Δίαιτα διατήρησης βάρους + 4 μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών ή</p> <p>3. Δίαιτα διατήρησης βάρους + 4 μερίδες εμπορικά διαθέσιμου ροφήματος κεφίρ</p>		8 εβδομάδες	<p>Δείγματα αίματος μετά από ολονύκτια νηστεία ελήφθησαν από όλους τους συμμετέχοντες πριν και στο τέλος της παρέμβασης. Ανθρωπομετρικές παράμετροι και συγκεκριμένα το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος και η περιφέρεια μέσης αξιολογούνταν κάθε 2 εβδομάδες. Από τα δείγματα αίματος μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης πλάσματος, LDL-χοληστερόλης, HDL – χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών, και υπολογίστηκαν το κλάσμα της μη HDL-χοληστερόλης, οι λόγοι ολικής χοληστερόλης/HDL, LDL/HDL και τριακυλογλυκερολών/LDL.</p>	<p>Τα άτομα στην ομάδα του κεφίρ και του γάλακτος είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο σωματικό βάρος, δείκτη μάζας σώματος και περιφέρεια μέσης. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων μελέτης σε ότι αφορά στις παραπάνω παραμέτρους.</p>
Fathi et al., 2016							<p>Τα άτομα στην ομάδα του κεφίρ και του γάλακτος είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα/αναλογίες λιποπρωτεϊνών πλάσματος. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων μελέτης σε ότι αφορά στις παραπάνω παραμέτρους.</p>

O'Brien et al., 2015	Κλινική δοκιμή (Non-RCT)	67 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18-24 ετών	<p>1. Προπόνηση αντοχής + ρόφημα ελέγχου (placebo) ή</p> <p>2. Προπόνηση αντοχής + ρόφημα κεφίρ ή</p> <p>3. Δραστήριος τρόπος ζωής (ομάδα ελέγχου) + ρόφημα ελέγχου (placebo) ή</p> <p>4. Δραστήριος τρόπος ζωής (ομάδα ελέγχου) + ρόφημα κεφίρ</p>	16 oz (454 g) εντός 30 min μετά το τέλος της άσκησης	2 φορές / εβδομάδα για 15 εβδομάδες	<p>Μετρήθηκαν η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, η σύσταση σώματος στην αρχή της παρέμβασης. Εβδομαδιαία συμπλήρωση ερωτηματολογίων από όλους τους συμμετέχοντες σχετικά με τις εβδομαδιαίες αδιαθεσίες, την αθλητική εξουθένωση (burnout), την αναφορά τραυματισμών και προπονήσεων, τη διατροφική πρόσληψη και την ικανοποίηση/αντίληψεις τους για το ρόφημα κεφίρ. Ελήφθησαν δείγματα ολικού φλεβικού αίματος και δείγματα πλάσματος/ορού στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης από όλους τους συμμετέχοντες μετά από ολονύκτια νηστεία και αποχή από την άσκηση για 72 ώρες. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).</p>	<p>Η έντονη προπόνηση αντοχής προκάλεσε μία στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της CRP στην ομάδα με το ρόφημα ελέγχου, αποδεικνύοντας ότι το συγκεκριμένο πρόγραμμα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο επίπεδο φλεγμονής στο σώμα. Αντίστοιχη στατιστικά σημαντική αύξηση δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες με το ρόφημα ελέγχου ή το κεφίρ και το δραστήριο τρόπο ζωής. Η απουσία αντίστοιχης στατιστικά σημαντικής αύξησης της CRP στην ομάδα της προπόνησης αντοχής με το ρόφημα κεφίρ, πιθανόν να δείχνει εξουδετέρωση της φλεγμονής του σώματος που οφείλεται στην άσκηση, όπως φαίνεται από τη CRP του αίματος.</p>
----------------------	--------------------------	--	---	--	-------------------------------------	---	--

Ο St-Onge και οι συνεργάτες του το 2002 (St-Onge *et al.*, 2002) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ σε 13 υγιείς άνδρες με ελαφρά υπερχοληστερολαιμία. Χωρίστηκαν σε 2 ομάδες από τις οποίες και οι δύο ακολουθούσαν τη συνηθισμένη μέχρι τότε διαίτα τους ενώ η 1η (7 άτομα) κατανάλωνε 500 mL / ημέρα ροφήματος κεφίρ και η 2η (6 άτομα) 500 mL / ημέρα γάλακτος για 4 εβδομάδες. Στη συνέχεια και αφού μεσολάβησαν 4 εβδομάδες χωρίς καμία λήψη ροφήματος, οι 2 ομάδες έλαβαν με την ίδια διαδικασία αλλά εναλλάξ το ρόφημα κεφίρ και το γάλα επίσης για 4 εβδομάδες. Δείγματα αίματος νηστείας καθώς και δείγματα κοπράνων από όλους τους συμμετέχοντες ελήφθησαν πριν, κατά τη διάρκεια και στο τέλος της κάθε περιόδου παρέμβασης και από τις 2 ομάδες. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν από τα δείγματα αίματος ήταν οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης πλάσματος, LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών, το προφίλ λιπαρών οξέων όπως και ο ρυθμός σύνθεσης χοληστερόλης. Επίσης, προσδιορίστηκαν το βακτηριακό περιεχόμενο και το επίπεδο των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στα δείγματα των κοπράνων. Τελικά, βρέθηκε ότι το κεφίρ δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης πλάσματος, LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών και στο ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης έπειτα από 4 εβδομάδες παρέμβασης. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στα επίπεδα λιπαρών οξέων του πλάσματος κατά τη διάρκεια των 2 φάσεων παρέμβασης. Παρ' όλα αυτά, τόσο η κατανάλωση του κεφίρ όσο και του γάλακτος αύξησαν τις ποσότητες του ισοβουτυρικού, ισοβαλερικού και προπιονικού οξέος όπως και τη συνολική ποσότητα των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στα κόπρανα. Η κατανάλωση του κεφίρ συγκεκριμένα, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του βακτηριακού περιεχομένου των κοπράνων στην πλειονότητα των ατόμων.

Ο Judiono και οι συνεργάτες του το 2013 (Judiono, 2013) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ σε 108 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με τις τιμές γλυκόζης αίματος που μετρήθηκαν, ως εξής : Η 1η ομάδα περιελάμβανε όσους είχαν HbA1c < 7, η 2η ομάδα όσους είχαν HbA1c > 7 και η 3η ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου. Και οι 3 ομάδες κατανάλωναν μία συγκεκριμένη διαίτα και οι 2 πρώτες κατανάλωναν επιπλέον 200 mL / ημέρα καθαρού ροφήματος κεφίρ για 30 ημέρες. Δείγματα αίματος από όλες τις ομάδες ελήφθησαν στο τέλος της παρέμβασης και οι παράμετροι που μετρήθηκαν από τα δείγματα αίματος ήταν η γλυκόζη αίματος νηστείας, η



μεταγευματική γλυκόζη αίματος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, το πεπτίδιο C και η ινσουλίνη. Τελικά, βρέθηκε ότι στις ομάδες που κατανάλωναν κεφίρ η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη καθώς και της γλυκόζης αίματος νηστείας. Επίσης, η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων. Το πεπτίδιο C ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο στις ομάδες του κεφίρ, εκτός της ομάδας ελέγχου. Επίσης, η ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στις ομάδες του κεφίρ, εκτός της ομάδας ελέγχου.

Ο Ostadrahimi και οι συνεργάτες του το 2015 (Ostadrahimi *et al.*, 2015) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ σε 60 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα (30 άτομα) η οποία ήταν η ομάδα μελέτης κατανάλωνε συνολικά 600 mL ροφήματος κεφίρ 2 φορές / ημέρα στο μεσημεριανό και βραδινό γεύμα και η 2η ομάδα (30 άτομα) που ήταν η ομάδα ελέγχου, κατανάλωνε με τον ίδιο τρόπο και δοσολογία συμβατικό ζυμωμένο γάλα για 8 εβδομάδες. Δείγματα αίματος και από τις 2 ομάδες ελήφθησαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν από τα δείγματα ήταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος νηστείας, ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Τελικά, βρέθηκε ότι μετά την παρέμβαση η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα που κατανάλωνε το κεφίρ τόσο συγκριτικά με τις αρχικές τιμές της ομάδας του κεφίρ όσο και με τις τιμές της ομάδας ελέγχου. Οι παράμετροι όπως τα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών πλάσματος, της ολικής χοληστερόλης, της LDL- και HDL-χοληστερόλης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο εντός της ίδιας ομάδας όσο και μεταξύ των 2 ομάδων μετά την παρέμβαση.

Ο Rehema και οι συνεργάτες του το 2015 (Rehema, 2015) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ζυμωμένου ροφήματος κεφίρ σε 43 εθελοντές. Όλοι οι εθελοντές λάμβαναν 200 mL ροφήματος / ημέρα για 14 ημέρες. Μεταγευματικά (2,5 ώρες μετά το γεύμα) δείγματα ορού αίματος ελήφθησαν από τους συμμετέχοντες στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης και αναλύθηκαν με τη χρήση MALDI-TOF φασματογράφου μαζών. Τελικά, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 43-47 % στο μέσο σήμα των τιμών m/z 304-308 (αντιστοιχεί στη γλουταθειόνη) και των τιμών m/z 1465-1466.

Ο Tu και οι συνεργάτες του το 2015 (Tu *et al.*, 2015) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης του ροφήματος κεφίρ εμπλουτισμένου με CaCO<sub>3</sub> σε 40 ασθενείς με οστεοπόρωση, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα (24 άτομα), η οποία ήταν η ομάδα μελέτης, λάμβανε 1.600 mg ροφήματος κεφίρ / ημέρα σε συνδυασμό με συμπλήρωμα 1.500 mg CaCO<sub>3</sub> ενώ η 2η ομάδα (16 άτομα), η οποία ήταν η ομάδα ελέγχου, λάμβανε 1.600 mg μη ζυμωμένου γάλακτος / ημέρα (placebo) σε συνδυασμό με συμπλήρωμα 1.500 mg CaCO<sub>3</sub> για 6 μήνες. Δείγματα φλεβικού αίματος και από τις 2 ομάδες ελήφθησαν στην αρχή, κατά τη διάρκεια του 1ου, 3ου και 6ου μήνα της παρέμβασης. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού, το β-C τερματικό τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου 1 (β-CTX) και η οστεοκαλσίνη στην αρχή, κατά τη διάρκεια του 1ου, 3ου και 6ου μήνα της παρέμβασης. Με βιοχημικές δοκιμασίες προσδιορίστηκαν επίσης τα επίπεδα ουσιών που επηρεάζουν το μεταβολισμό του ασβεστίου, και συγκεκριμένα οι συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου, η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH), η γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση (GOT), η γλουταμινική πυροσταφυλική τρανσαμινάση (GPT), η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η αλβουμίνη, η κρεατινίνη, η ομοκυστεΐνη, η 25-OH βιταμίνη D, η κορτιζόλη, η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη. Τελικά, βρέθηκε ότι οι σχέσεις μεταξύ των αρχικών τιμών οστικού μεταβολισμού και οι 6-μηνες μεταβολές της οστικής πυκνότητας, που προσδιορίστηκε με τη μέθοδο DEXA, ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένες στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία με το κεφίρ. Το β-C τερματικό τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου 1 (β-CTX) του πλάσματος (δείκτης οστικής απορρόφησης) στους ασθενείς με T-scores > -1 μειώθηκε στατιστικά σημαντικά μετά από 3 μήνες θεραπείας με κεφίρ. Η οστεοκαλσίνη πλάσματος (δείκτης οστικής αναδόμησης) από αρνητική μετατράπηκε σε θετική μετά από 6 μήνες θεραπείας, αντικατοπτρίζοντας την επίδραση του ροφήματος κεφίρ. Η παραθυρεοειδής ορμόνη πλάσματος (PTH) - η οποία πιθανόν να προωθεί την οστική αναδόμηση - αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα του κεφίρ μετά τη θεραπεία, αλλά μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα ελέγχου.

Ο Fathi και οι συνεργάτες του το 2016 (Fathi *et al.*, 2016a; Fathi *et al.*, 2016b) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης ενός εμπορικά διαθέσιμου ροφήματος κεφίρ σε 75 υγιείς υπέρβαρες ή παχύσαρκες προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έλαβαν 3 διαφορετικές θεραπείες. Τα άτομα στην ομάδα ελέγχου ακολούθησαν δίαιτα διατήρησης του βάρους τους, η οποία

περιελάμβανε κατανάλωση 2 μερίδων /η μέρα γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών, ενώ τα άτομα στις 2 ομάδες μελέτης ακολούθησαν δίαιτα διατήρησης του βάρους τους, η οποία περιελάμβανε κατανάλωση 4 μερίδων / ημέρα γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών και 4 μερίδων εμπορικά διαθέσιμου ροφήματος κεφίρ / ημέρα αντίστοιχα, για 8 εβδομάδες. Δείγματα αίματος μετά από ολονύκτια νηστεία ελήφθησαν από όλους τους συμμετέχοντες πριν την παρέμβαση και στο τέλος της. Οι ανθρωπομετρικές παράμετροι αξιολογούνταν κάθε 2 εβδομάδες σε όλους τους συμμετέχοντες και συγκεκριμένα, το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος καθώς και η περιφέρεια μέσης. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν από τα δείγματα αίματος ήταν οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης πλάσματος, LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών και υπολογίστηκαν το κλάσμα της μη HDL-χοληστερόλης, οι λόγοι ολικής χοληστερόλης / HDLC, LDLC / HDLC και τριακυλογλυκερολών / LDLC. Τελικά, βρέθηκε ότι τα άτομα στις 2 ομάδες μελέτης (κεφίρ και γάλα) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στο σωματικό βάρος, το δείκτη μάζας σώματος και την περιφέρεια μέσης συγκριτικά με τα άτομα στην ομάδα ελέγχου. Παρ' όλα αυτά, δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων μελέτης σε ότι αφορά στις παραπάνω παραμέτρους. Τα άτομα στην ομάδα του κεφίρ και του γάλακτος είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα / αναλογίες λιποπρωτεϊνών πλάσματος συγκριτικά με τα άτομα της ομάδας ελέγχου αλλά δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων μελέτης σε ότι αφορά στις παραπάνω παραμέτρους.

Ο O' Brien και οι συνεργάτες του το 2015 (O'Brien *et al.*, 2015) μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης κεφίρ σε δείκτες φλεγμονής που σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και συγκεκριμένα τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) σε ασκούμενους. Πιο συγκεκριμένα, 67 ενήλικες άνδρες και γυναίκες φοιτητές ενός πανεπιστημίου χωρίστηκαν σε 4 ομάδες. Η 1η ομάδα ακολούθησε προπόνηση αντοχής σε συνδυασμό με κατανάλωση ροφήματος ελέγχου (placebo) όμοιου σε ενέργεια / μακροθρεπτικά συστατικά με το κεφίρ, η 2η ομάδα προπόνηση αντοχής σε συνδυασμό με κατανάλωση ροφήματος κεφίρ, η 3η ομάδα ακολούθησε απλώς δραστήριο τρόπο ζωής σε συνδυασμό με κατανάλωση ροφήματος ελέγχου (placebo) όμοιου σε ενέργεια / μακροθρεπτικά συστατικά με το κεφίρ και τέλος, η 4η ομάδα απλώς δραστήριο τρόπο ζωής σε συνδυασμό με κατανάλωση ροφήματος κεφίρ. Όλες οι ομάδες κατανάλωναν 16 oz (454 g) ροφήματος κεφίρ ή ροφήματος ελέγχου εντός 30 min μετά το τέλος

της άσκησης δηλαδή 2 φορές / εβδομάδα για 15 εβδομάδες. Στην αρχή της παρέμβασης μετρήθηκαν η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, η σύσταση σώματος με λήψη μετρήσεων δερματικών πτυχών 7 σημείων. Εβδομαδιαία, όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν ερωτηματολόγια σχετικά με τις εβδομαδιαίες αδιαθεσίες τους, την αθλητική εξουθένωση (burnout), την αναφορά τραυματισμών και προπονήσεων, τη διαιτητική τους πρόσληψη και την ικανοποίηση / αντιλήψεις τους για το ρόφημα κεφίρ. Επίσης, δείγματα ολικού φλεβικού αίματος και δείγματα πλάσματος / ορού ελήφθησαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης από όλους τους συμμετέχοντες μετά από ολονύκτια νηστεία και αποχή από την άσκηση για 72 ώρες και στα οποία μετρήθηκαν τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Τελικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των 4 ομάδων και των μετρούμενων παραμέτρων, με εξαίρεση τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού. Η προπόνηση αντοχής ήταν αποτελεσματική σε ότι αφορά στη βελτίωση των χρόνων των συμμετεχόντων στη διαδρομή των 2,4 Km και η χρήση του ροφήματος κεφίρ πιθανόν να συνετέλεσε στην απουσία αύξησης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρέμβασης.

---

## 4.2 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

---

Για την κάθε μελέτη που συμπεριελήφθη στην ανασκόπηση, παρουσιάζεται στη συνέχεια η ύπαρξη ή μη συστηματικών σφαλμάτων επιλογής (selection bias), εκτέλεσης (performance bias), ανίχνευσης (detection bias), αποχώρησης (attrition bias), αναφοράς (reporting bias) και άλλα συστηματικά σφάλματα (other bias) και πιο συγκεκριμένα η πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων για καθεμία από τις εξής παραμέτρους :

- Τυχαιοποίηση ως προς την κατανομή στις ομάδες (Random sequence generation)
- Απόκρυψη της κατανομής στις ομάδες (Allocation concealment)
- Τυφλότητα των συμμετεχόντων και των ερευνητών (Blinding of participants and personnel)
- Τυφλότητα ως προς την αξιολόγηση των μετρούμενων παραμέτρων (Blinding of outcome assessment)
- Ελλιπή δεδομένα που αφορούν στο αποτέλεσμα (Incomplete outcome data)
- Επιλεκτική αναφορά (Selective reporting)
- Άλλες πηγές συστηματικών σφαλμάτων (Other sources of bias)

Η τμηματική και συνολική εκτίμηση κινδύνου που ακολουθεί αφορούσε μόνο στις πρωτεύουσες / κύριες μετρούμενες παραμέτρους κάθε μελέτης.

Στον **Πίνακα 2**, παρουσιάζεται η τμηματική (για κάθε παράμετρο) και η συνολική εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων για κάθε μελέτη που συμπεριελήφθη στην ανασκόπηση.

**Πίνακας 7. Συνοπτική παρουσίαση τμηματικής και συνολικής εκτίμησης κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων για κάθε μελέτη της ανασκόπησης**

Εκτίμηση κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων για κάθε παράμετρο, συνολική για κάθε μελέτη και αιτιολόγησή τους								
Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης	Selection bias		Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Reporting bias	Other bias	Συνολική εκτίμηση κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων για κάθε μελέτη
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias	
Figler et al., 2006	-	?	?	+	-	-	+	↑
	Δεν αναφέρεται πώς έγινε η κατανομή των ατόμων στις ομάδες.	Δεν αναφέρεται εάν έγινε προσπάθεια απόκρυψης της κατανομής στις ομάδες.	Δεν αναφέρεται εάν έγινε κάποια απόπειρα τυφλότητας.	“Faeces samples were taken... “ “...determination of the various germ groups...”  Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι.	Παρουσιάζονται αποτελέσματα μόνο για 15/60 άτομα της ομάδας ελέγχου και 57/60 άτομα της ομάδας μελέτης, χωρίς αιτιολόγηση του αποκλεισμού.	Δεν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για όλες τις μετρούμενες παραμέτρους που αναφέρονται στη μεθοδολογία.	Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Incomplete outcome data
Forejt et al., 2007	-	?	?	+	?	+	?	↑
	Δεν αναφέρεται πώς έγινε η κατανομή των ατόμων στις ομάδες.	Δεν αναφέρεται εάν έγινε προσπάθεια απόκρυψης της κατανομής στις ομάδες.	Δεν αναφέρεται εάν έγινε κάποια απόπειρα τυφλότητας.	“microbiological cultivation of both the stool samples taken before and after...”  Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι.	Δεν αναφέρεται εάν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.	Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.	Η προμήθεια των προϊόντων έγινε από τη βιομηχανία Danone και ο κίνδυνος μεροληψίας είναι άγνωστος.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Incomplete outcome data, Other sources of bias
Topuz et al., 2008	+	?	?	+	?	+	+	?
	“...patients who were randomized to a control arm or to receive kefir...”  Μάλλον τηρήθηκε.	Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης της κατανομής στις ομάδες.	Δεν αναφέρεται κάποια απόπειρα τυφλότητας, η οποία ωστόσο πιθανόν να μην είχε αποτέλεσμα λόγω της φύσης των παρεμβάσεων.	“...oral mucosa were assessed ... using the NCI mucositis grading and Oral Assessment Guide”  Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι.	3/20 ασθενείς στην ομάδα μελέτης και 0/20 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου εξαιρέθηκαν από την ανάλυση, χωρίς αιτιολόγηση.	Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.	Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Incomplete outcome data

<p><b>Cogulu et al., 2010</b></p>	<b>+</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>+</b>	<b>?</b>	<b>+</b>	<b>?</b>	<b>?</b>
	<p>“This was a randomized, controlled study with three parallel groups”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>Δεν έγινε καμία απόπειρα τυφλότητας, η οποία ωστόσο πιθανόν να μην είχε αποτέλεσμα λόγω της φύσης των παρεμβάσεων.</p>	<p>“Stimulated whole saliva was collected .... to measure the salivary flow rate, buffer capacity, and salivary counts of mutans streptococci and lactobacilli...”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι.</p>	<p>Δεν αναφέρεται εάν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>“The authors would like to thank to Sakipaga Co. (Izmir, Turkey) for supplying the probiotic and placebo dairy drinks...”</p> <p>Η προμήθεια των προϊόντων έγινε από τη βιομηχανία Sakipaga και ο κίνδυνος μεροληψίας είναι άγνωστος.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Incomplete outcome data, Other sources of bias</p>
<p><b>Ghasempour et al., 2014</b></p>	<b>+</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>+</b>	<b>?</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>?</b>
	<p>“This study was designed as a cross over randomized, controlled trial with two parallel groups.”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>Δεν έγινε καμία απόπειρα τυφλότητας, η οποία ωστόσο πιθανόν να μην είχε αποτέλεσμα λόγω της φύσης των παρεμβάσεων.</p>	<p>“Unstimulated saliva sample was collected...”, “The counts of mutans streptococci species were evaluated by culturing method.”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι.</p>	<p>Δεν αναφέρεται εάν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Incomplete outcome data</p>
<p><b>Hertzler et al., 2003</b></p>	<b>+</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>?</b>
	<p>“...randomized block protocol (each subject served as his/her own control).”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>“...served in opaque disposable cups fitted with lids and straws.”</p> <p>“...served in opaque paper dishes fitted with a lid that had an opening just large enough to insert and remove a spoon.”</p> <p>Έγινε κάποια απόπειρα τυφλότητας, η οποία μάλλον δε θα μπορούσε να έχει ιδιαίτερο αποτέλεσμα λόγω της φύσης των παρεμβάσεων.</p>	<p>“The breath hydrogen response was monitored...”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενη μετρούμενη παράμετρος</p>	<p>Δεν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Allocation concealment (λόγω του ιδιαίτερου σχεδιασμού της μελέτης)</p>

<b>Merenstein et al., 2009</b>								
	<p>“...randomized ...trial”</p> <p>“...using permuted blocks with block size equal to 8.”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>“...ensuring true allocation concealment.”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε</p>	<p>“...double-blind...”</p> <p>“...both drinks were lime-flavored and had identical appearance, taste, and bottle size (150 mL).”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>“...clinical determination of diarrheal incidence.... using parental reports during follow-ups and diary data.”</p> <p>Υπάρχει κάποια υποκειμενικότητα στην αξιολόγηση της μετρούμενης παραμέτρου, αλλά ως μετρούμενη παράμετρος είναι εύκολα προσδιοριζόμενη και από μη ιατρικό προσωπικό.</p>	<p>“Only 4 participants in each group were unable to be contacted at the final follow-up on day 15.”</p> <p>Ο αριθμός των παιδιών που δεν εντοπίστηκαν ήταν ίδιος και στις 2 ομάδες.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>“Funding/Support : This study was supported by Lifeway Foods, Inc.”, “Roles of the Sponsor: .....Lifeway Foods, Inc, whose only role was to provide funding and product (drinks for the study)....”</p> <p>Αβεβαιότητα σχετικά με το εάν και πώς επηρέασε τα αποτελέσματα το συγκεκριμένο γεγονός.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment</p>
<b>Bekar et al., 2011</b>								
	<p>“...randomized ”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>“...double-blind...”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>“H. pylori status was assessed by the urea breath test...”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενη μετρούμενη παράμετρος</p>	<p>Δεν αναφέρεται εάν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση :</p>
<b>Madry et al., 2011</b>								
	<p>Οι ομάδες σύγκρισης αφορούσαν στους συμμετέχοντες πριν και μετά από την κάθε παρέμβαση άρα δεν ήταν δυνατή η τυχαίοποίηση.</p>	<p>Οι ομάδες σύγκρισης αφορούσαν στους συμμετέχοντες πριν και μετά από την κάθε παρέμβαση άρα δεν ήταν δυνατή η απόκρυψη της κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>Δεν έγινε καμία απόπειρα τυφλότητας, η οποία μάλλον δε θα μπορούσε να έχει ιδιαίτερο αποτέλεσμα λόγω της φύσης των παρεμβάσεων.</p>	<p>“The excretion of gases... sum of hydrogen and doubled methane expiration.”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενη μετρούμενη παράμετρος</p>	<p>Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι δεν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Allocation concealment, Blinding of participants and personnel</p>
<b>Bakken et al., 2009 &amp; 2014</b>								



	Οι ομάδες σύγκρισης αφορούσαν στους συμμετέχοντες πριν και μετά από την κάθε παρέμβαση άρα δεν ήταν δυνατή η τυχαίοποίηση.	Οι ομάδες σύγκρισης αφορούσαν στους συμμετέχοντες πριν και μετά από την κάθε παρέμβαση άρα δεν ήταν δυνατή η αποκρυψη στις ομάδες.	Δεν αναφέρεται κάποια απόπειρα τυφλότητας, η οποία ωστόσο πιθανόν να μην είχε ιδιαίτερο νόημα λόγω της φύσης της παρέμβασης.	“Each patient was interviewed by telephone or mail.... to determine whether diarrhea had recurred.” Υποκειμενικά αξιολογούμενη μετρούμενη παράμετρος από τον ασθενή.	1/26 άτομα απέτυχε να ακολουθήσει την παρέμβαση και δεν συμπεριελήφθη στα αποτελέσματα.	Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.	Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Allocation concealment, Blinding of outcome assessment
<b>Turan et al., 2014</b>	-	?	?	?	?	+	?	↑
	“Patients were divided into two groups, based on their colon transit studies...”  Η κατανομή των ατόμων στις ομάδες δεν ήταν τυχαίοποιημένη.	Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα αποκρυψης κατανομής στις ομάδες.	“The study was designed in a ..... patient-blinded manner.”  “Kefir products .... in the form of a 250-mL bottle without a label to mask the subjects from the identity of the product.”  Μάλλον τηρήθηκε για τους συμμετέχοντες. Δε γίνεται κάποια προσπάθεια τυφλότητας των ερευνητών.	“...all patients recorded a daily log of their bowel symptoms...”  Η αξιολόγηση των μετρούμενων παραμέτρων ήταν υποκειμενική, έγινε μόνο από τους ασθενείς.	Αναφέρεται ότι όλοι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν την παρέμβαση και μάλλον δεν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.	Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.	“Financial Disclosure: The authors declared that Altinkilis Food and Milk Industry Incorporated Company (Istanbul, Turkey) had supplied the study with kefir product.”  Αβεβαιότητα σχετικά με το εάν και πώς η προμήθεια των προϊόντων που έγινε από τη βιομηχανία Altinkilis επηρέασε τα αποτελέσματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of participants and personnel, Blinding of outcome assessment, Other sources of bias
<b>St-Onge et al., 2002</b>	+	?	+	+	?	+	+	↓
	“...randomized, crossover placebo-controlled design...”  Μάλλον τηρήθηκε.	Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα αποκρυψης κατανομής στις ομάδες.	“Both products were flavored with 60 g/serving of either peach or strawberry puree.”  Περιγράφεται η διαδικασία της τυφλότητας.	“Fasting blood samples”, “Samples of fecal material”  Αντικειμενικά αξιολογούμενη μετρούμενη παράμετρος	Δεν αναφέρεται εάν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.	Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.	Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of outcome assessment
<b>Judiono et al., 2013</b>	+	?	?	+	?	+	?	?

	<p>“randomized; control group pretest-posttest design”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>Δεν αναφέρεται εάν έγινε κάποια απόπειρα τυφλότητας.</p>	<p>Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι (εργαστηριακά προσδιοριζόμενες)</p>	<p>Δεν αναφέρεται εάν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>“This study was financially supported by Indonesian Danone Institute Foundation.”</p> <p>Αβεβαιότητα σχετικά με το εάν και πώς η χρηματοδότηση επηρέασε τα αποτελέσματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Incomplete outcome data, Other sources of bias</p>
								↓
<b>Ostadrhimi et al., 2015</b>	<p>“...randomized ...”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>“...double-blind..”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>“Fasting blood samples...”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι (εργαστηριακά προσδιοριζόμενες)</p>	<p>4/34 άτομα στην ομάδα μελέτης και 4/34 άτομα στην ομάδα ελέγχου χάθηκαν κατά την παρακολούθησ η Ο αριθμός των ατόμων που δεν εντοπίστηκαν ήταν ίδιος και στις 2 ομάδες και παρόμοιοι οι λόγοι.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of outcome assessment</p>
								↑
<b>Rehema et al., 2015</b>	<p>Οι ομάδες σύγκρισης αφορούσαν στους συμμετέχοντες πριν και μετά από την παρέμβαση άρα δεν ήταν δυνατή η τυχαίοποίηση.</p>	<p>Οι ομάδες σύγκρισης αφορούσαν στους συμμετέχοντες πριν και μετά από την παρέμβαση άρα δεν ήταν δυνατή η απόκρυψη της κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>Δεν αναφέρεται κάποια απόπειρα τυφλότητας.</p>	<p>“The postprandial serum sample was taken...”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι (εργαστηριακά προσδιοριζόμενες)</p>	<p>Τα αποτελέσματα συνολικά 5 ατόμων δεν ήταν διαθέσιμα, χωρίς να διευκρινίζεται ο ακριβής αριθμός για την ομάδα πριν και μετά την παρέμβαση.</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of outcome assessment, Incomplete outcome data</p>
								↓
<b>Tu et al., 2015</b>	<p>“ randomized”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.</p>	<p>”double-blind intervention study”</p> <p>Μάλλον τηρήθηκε.</p>	<p>“Venous blood was taken from patients”</p> <p>Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι (εργαστηριακά προσδιοριζόμενες)</p>	<p>7/25 άτομα από την ομάδα ελέγχου και 16/43 άτομα από την ομάδα μελέτης χάθηκαν κατά την παρακολούθησ η λόγω αδυναμίας εντοπισμού τους</p>	<p>Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.</p>	<p>Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.</p>	<p>Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of outcome assessment</p>

Fathi et al., 2015	+	?	?	+	+	+	+	↓
				“Objective assessment of primary (i.e., weight) and secondary (i.e., BMI and WC) outcomes...”  Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι	7/25 άτομα στην ομάδα κεφίρ, 5/25 άτομα στην ομάδα γάλακτος και 5/25 άτομα στην ομάδα ελέγχου χάθηκαν κατά την παρακολούθησή και οι λόγοι ήταν ίδιοι μεταξύ των ομάδων όπως και ο αριθμός των ατόμων.	Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.	Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει συστηματικά σφάλματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of outcome assessment
Fathi et al., 2016	?			?	+	+	+	↓
	“Using simple randomization ...”  Μάλλον τηρήθηκε.	Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.	“...the study clinician who was blinded....”  Δε γίνεται αναφορά για τυφλότητα των συμμετεχόντων. Αναφέρεται η τυφλότητα των ερευνητών.	“...serum levels...”  Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι (εργαστηριακά προσδιοριζόμενες)	7/25 άτομα στην ομάδα κεφίρ, 5/25 άτομα στην ομάδα γάλακτος και 5/25 άτομα στην ομάδα ελέγχου χάθηκαν κατά την παρακολούθησή και οι λόγοι ήταν ίδιοι μεταξύ των ομάδων όπως και ο αριθμός των ατόμων.	Δεν παραλείπεται κάποια μετρούμενη παράμετρος στα αποτελέσματα.	Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of outcome assessment
O'Brien et al., 2015	-	?	?	+	?	-	+	↑
	Δεν αναφέρεται πώς έγινε η κατανομή των ατόμων στις ομάδες.	Δε γίνεται αναφορά στο κείμενο για οποιαδήποτε απόπειρα απόκρυψης κατανομής στις ομάδες.	Δεν αναφέρεται κάποια απόπειρα τυφλότητας.	“Venus whole blood and plasma/serum samples...”  Αντικειμενικά αξιολογούμενες μετρούμενες παράμετροι (εργαστηριακά προσδιοριζόμενες)	Δεν αναφέρεται εάν υπάρχουν ελλιπή δεδομένα στα αποτελέσματα.	Δεν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για όλες τις μετρούμενες παραμέτρους που αναφέρονται στη μεθοδολογία.	Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο στη μελέτη που πιθανόν εισάγει επιπλέον συστηματικά σφάλματα.	Βασικές παράμετροι για την απόφαση : Random sequence generation, Blinding of outcome assessment, Incomplete outcome data, Selective reporting

#### **4.2.1 Επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου - Υψηλός (↑) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων**

---

Σύμφωνα με την προσέγγιση του **Πίνακα 1** που εφαρμόστηκε τόσο για την εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων εντός της κάθε μελέτης όσο και μεταξύ των μελετών, και οι 2 σχετικές μελέτες (Figler *et al.*, 2006; Forejt, 2007) που αφορούν στην επίδραση του γάλακτος κεφίρ στη μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου έχουν μεγάλη πιθανότητα συστηματικών λαθών. Άρα σε ότι αφορά στα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μελετών υπάρχει σοβαρή αμφισβήτηση της αξιοπιστίας τους.

#### **4.2.2 Επίδραση στο μικροβίωμα και παθήσεις της στοματικής κοιλότητας – Αβέβαιος / μη ξεκάθαρος (?) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων**

---

Σύμφωνα με την προσέγγιση του **Πίνακα 1** που εφαρμόστηκε τόσο για την εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων εντός της κάθε μελέτης όσο και μεταξύ των μελετών, και οι 3 σχετικές μελέτες (Toruz *et al.*, 2008; Cogulu, 2010; Ghasempour *et al.*, 2014) που αφορούν στην επίδραση του γάλακτος κεφίρ στο μικροβίωμα καθώς και σε παθολογικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας έχουν μη ξεκάθαρη / αβέβαιη πιθανότητα συστηματικών λαθών. Άρα σε ότι αφορά στα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μελετών υπάρχουν κάποιες αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία τους.

#### **4.2.3 Επίδραση σε γαστρεντερικές διαταραχές και παθήσεις – Αβέβαιος / μη ξεκάθαρος (?) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων**

---

Σύμφωνα με την προσέγγιση του **Πίνακα 1** που εφαρμόστηκε τόσο για την εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων εντός της κάθε μελέτης όσο και μεταξύ των μελετών, οι 3 σχετικές μελέτες (Bakken, 2009; Mądry, 2011; Bakken, 2014; Turan *et al.*, 2014) που αφορούν στην επίδραση του γάλακτος κεφίρ σε παθολογικές καταστάσεις και διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος του ανθρώπου έχουν μεγάλη πιθανότητα συστηματικών λαθών.

Άρα σε ότι αφορά στα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μελετών, υπάρχει σοβαρή αμφισβήτηση της αξιοπιστίας τους.

Οι άλλες 2 σχετικές μελέτες (Merenstein *et al.*, 2009; Bekar *et al.*, 2011) έχουν μικρή πιθανότητα συστηματικών λαθών και άρα τα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μελετών είναι λιγότερο πιθανό να έχουν επηρεαστεί σοβαρά εξαιτίας αυτών.

Μία σχετική μελέτη (Hertzler & Clancy, 2003) έχει μη ξεκάθαρη / αβέβαιη πιθανότητα συστηματικών λαθών και σε ότι αφορά στα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης υπάρχουν κάποιες αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία τους.

#### **4.2.4 Επίδραση σε μεταβολικούς παράγοντες, μεταβολικές διαταραχές και παθήσεις – Χαμηλός (↓) κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων**

---

Σύμφωνα με την προσέγγιση του **Πίνακα 1** που εφαρμόστηκε τόσο για την εκτίμηση του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων εντός της κάθε μελέτης όσο και μεταξύ των μελετών, οι 4 σχετικές μελέτες (St-Onge *et al.*, 2002; Ostadrahimi *et al.*, 2015; Tu *et al.*, 2015; Fathi *et al.*, 2016a; Fathi *et al.*, 2016b) που αφορούν στην επίδραση του γάλακτος κεφίρ σε μεταβολικούς παράγοντες και μεταβολικές διαταραχές έχουν μικρή πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων. Άρα τα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μελετών είναι απίθανο να έχουν επηρεαστεί σοβαρά εξαιτίας αυτών.

Οι 2 σχετικές μελέτες (O'Brien *et al.*, 2015; Rehema, 2015) παρουσιάζουν μεγάλη πιθανότητα συστηματικών λαθών. Άρα σε ότι αφορά στα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μελετών υπάρχει σοβαρή αμφισβήτηση της αξιοπιστίας τους.

Μία σχετική μελέτη (Judiono, 2013) έχει μη ξεκάθαρη / αβέβαιη πιθανότητα συστηματικών λαθών. Άρα σε ότι αφορά στα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης υπάρχουν κάποιες αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία τους.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

---

### 5.1 ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

---

Τα αποτελέσματα και των 2 σχετικών μελετών (Figler *et al.*, 2006; Forejt, 2007) υποστηρίζουν την ευεργετική δράση του ροφήματος κεφίρ στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα. Ωστόσο, οι αποδείξεις που υπάρχουν για αυτή την ευεργετική δράση του είναι αδύναμες εξαιτίας μεγάλης πιθανότητας συστηματικών λαθών στα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών συνολικά.

Τα αποτελέσματα 2 σχετικών μελετών (Cogulu, 2010; Ghasempour *et al.*, 2014) υποστηρίζουν την ευεργετική δράση του στη μικροβιακή χλωρίδα του στόματος ενώ μόνο 1 σχετική μελέτη (Toruz *et al.*, 2008) υποστηρίζει την απουσία επίδρασής του σε παθολογικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας (μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα). Ωστόσο, οι αποδείξεις που υπάρχουν τόσο για αυτή την ευεργετική του δράση όσο και για την απουσία επίδρασης είναι αμφίβολες εξαιτίας μη ξεκάθαρης / αβέβαιης πιθανότητας συστηματικών λαθών στα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών συνολικά.

Τα αποτελέσματα 5 σχετικών μελετών (Hertzler & Clancy, 2003; Bakken, 2009; Bekar *et al.*, 2011; Mądry, 2011; Bakken, 2014; Turan *et al.*, 2014) υποστηρίζουν την ευεργετική δράση του ροφήματος κεφίρ σε παθολογικές καταστάσεις του ανθρώπινου γαστρεντερικού συστήματος ενώ μόνο 1 σχετική μελέτη (Merenstein *et al.*, 2009) υποστηρίζει την απουσία επίδρασής του σε παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού συστήματος (μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα). Ωστόσο, οι αποδείξεις που υπάρχουν τόσο για αυτή την ευεργετική του δράση σε γαστρεντερικές παθήσεις όπως λοίμωξη από *Helicobacter Pylori*, δυσανεξία στη λακτόζη κ.ά όσο και για την απουσία επίδρασής του είναι αμφίβολες εξαιτίας μη ξεκάθαρης / αβέβαιης πιθανότητας συστηματικών λαθών στα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών συνολικά.

Τα αποτελέσματα 6 σχετικών μελετών (Judiono, 2013; O'Brien *et al.*, 2015; Ostadrahimi *et al.*, 2015; Rehema, 2015; Tu *et al.*, 2015; Fathi *et al.*, 2016a; Fathi *et al.*, 2016b) υποστηρίζουν την ευεργετική δράση του ροφήματος κεφίρ σε παθήσεις ή / και διαταραχές που σχετίζονται με το μεταβολισμό ενώ μόνο 1 σχετική μελέτη (St-Onge *et al.*, 2002) υποστηρίζει την απουσία επίδρασής του σε μεταβολικές διαταραχές (μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα). Έτσι, οι αποδείξεις που υπάρχουν τόσο για αυτή την ευεργετική του δράση σε μεταβολικές διαταραχές

του ανθρώπου όπως στο σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση κ.ά. όσο και για την απουσία επίδρασης του είναι ισχυρές εξαιτίας μικρής πιθανότητας συστηματικών σφαλμάτων στα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών συνολικά.

---

## 5.2 ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

---

Το κεφίρ, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει πλούσια μικροβιακή χλωρίδα και προβιοτικές ιδιότητες. Το ρόφημα κεφίρ που παρασκευάζεται με την παραδοσιακή μέθοδο φαίνεται ότι διαθέτει πλουσιότερη μικροβιακή χλωρίδα από το εμπορικά διαθέσιμο το οποίο συνήθως δεν παρασκευάζεται με τη συγκεκριμένη μέθοδο (Rosa *et al.*, 2017). Είναι πιθανό λοιπόν τα εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα κεφίρ, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση, να εμφανίζουν μειωμένη δράση στις ίδιες δόσεις συγκριτικά με το παραδοσιακό ρόφημα κεφίρ.

Ανεξάρτητα από τη μέθοδο παρασκευής του πάντως, το κεφίρ έχει τη δυνατότητα να τροποποιεί θετικά τόσο το μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας όσο και το εντερικό μικροβίωμα, επιδρώντας θετικά σε παθολογικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας και σε ποικίλες γαστρεντερικές διαταραχές και παθήσεις (Kechagia *et al.*, 2013; Rosa *et al.*, 2017). Εκτός αυτού, η ευεργετική του δράση σε παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα σχετίζεται επίσης με την ανοσορυθμιστική του ιδιότητα.

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είναι μία συχνή λειτουργική διαταραχή που αφορά στο παχύ έντερο με συμπτώματα κοιλιακό πόνο, μετεωρισμό, αέρια, διάρροια ή δυσκοιλιότητα ή εναλλαγές περιόδων διάρροιας και δυσκοιλιότητας (Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER), 2018). Η κατανάλωση κεφίρ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στο παχύ έντερο, την αυξημένη παραγωγή βουτυρικού οξέος και έτσι την αυξημένη ακεραιότητα του γαστρεντερικού σωλήνα (προστασία της δομής και της λειτουργίας του) η οποία συμβάλλει στον έλεγχο των συμπτωμάτων του συνδρόμου (Rosa *et al.*, 2017).

Σε άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη, η οποία είναι κι αυτή μία συχνή γαστρεντερική πάθηση, το κεφίρ φαίνεται πως είναι καλά ανεκτό. Κι αυτό λόγω της μικρότερης περιεκτικότητάς του σε λακτόζη συγκριτικά με άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα (United States Department Of

Agriculture, 2016) όσο και γιατί μέσω της μεταβολικής δράσης που εξασκεί στον οργανισμό, αυξάνει τη συγκέντρωση της β-γαλακτοσιδάσης, του ενζύμου που συμμετέχει στην υδρόλυση της λακτόζης και κατά συνέπεια στην ανοχή της (Rosa *et al.*, 2017).

Η αντιμικροβιακή δράση που ασκεί επίσης το κεφίρ, λόγω της δυνατότητας να τροποποιεί το μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα, πιθανόν να εξηγεί την ευεργετική του δράση στην αντιμετώπιση γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως η λοίμωξη από τα βακτήρια *Helicobacter Pylori* και *Clostridium Difficile*. Πιο συγκεκριμένα, έχει την ιδιότητα να μειώνει τόσο τους πληθυσμούς των Gram + όσο και των Gram – βακτηρίων (Rosa *et al.*, 2017).

Οι ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις του ροφήματος κεφίρ στον ανθρώπινο οργανισμό εξασκούνται μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Ο ρόλος των προβιοτικών στο μεταβολικό σύνδρομο δηλαδή σε ένα συνδυασμό παθήσεων όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο διαταραγμένος μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπιδίων, είναι πιθανό να εξηγεί και τις ευεργετικές επιδράσεις του προβιοτικού ροφήματος κεφίρ σε αυτό (Hajela *et al.*, 2015).

Η αντιοξειδωτική δράση του συμβάλει στην μείωση της ινσουλινοαντίστασης στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς και η ευεργετική δράση που έχει στην εναπόθεση κοιλιακού λίπους και λιποκυττάρων στην περιοχή. Η ανοσορυθμιστική επίσης δράση του εξηγεί εν μέρει τη μείωση της ινσουλινοαντίστασης και τη θετική του επίδραση στο σακχαρώδη διαβήτη (Rosa *et al.*, 2017). Έχει προταθεί λοιπόν ότι λιποπολυσακχαρίτες προερχόμενοι από τα gram-αρνητικά βακτήρια που αποικίζουν τον εντερικό σωλήνα συσχετίζονται με τη φλεγμονή και μία διατροφή υψηλή σε λιπαρά, τα οποία με τη σειρά τους εμπλέκονται στη δημιουργία του μεταβολικού συνδρόμου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση ενδοτοξιναιμίας η οποία προκαλεί παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη (Tremaroli & Backhed, 2012). Η τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας με pre- και προβιοτικά έχει φανεί ότι επιδρά θετικά στον εντερικό φραγμό με συνέπεια τη μειωμένη εισροή λιποπολυσακχαριτών στον εντερικό βλεννογόνο. Έτσι, η ενδοτοξιναιμία που προκαλείται και σχετίζεται με τους λιποπολυσακχαρίτες μειώνεται και συνεπώς η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνεται (Hajela *et al.*, 2015).

Η αύξηση της συγκέντρωσης λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στο παχύ έντερο μέσω του μηχανισμού της αύξησης της συγκέντρωσης του προπιονικού συμβάλει στη μείωση της χοληστερόλης πλάσματος (Rosa *et al.*, 2017). Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός για την



ευεργετική δράση του στα επίπεδα της χοληστερόλης πλάσματος είναι η αποσύζευξη των χολικών αλάτων.

Επιπλέον, τα προβιοτικά που περιέχονται στο κεφίρ σχετίζονται και με άλλους μηχανισμούς με την ευεργετική του δράση στα λιπίδια του αίματος όπως το ότι εμποδίζουν την απορρόφηση και την άμεση αφομοίωση της διαιτητικής χοληστερόλης από το έντερο και την παραγωγή των τελικών προϊόντων της ζύμωσης της τα οποία επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων αίματος (Hajela *et al.*, 2015).

---

### 5.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΛΛΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΩΝ

---

Άλλες ανασκοπήσεις που έχουν γίνει αναφορικά με τις βιολογικές ιδιότητες και τις επιδράσεις του ροφήματος κεφίρ ή μεμονωμένων συστατικών του στην ανθρώπινη υγεία αλλά και γενικότερα σε ζωντανούς οργανισμούς υποστηρίζουν την ευεργετική δράση του ροφήματος κεφίρ σε πολλές παραμέτρους υγείας.

Πιο συγκεκριμένα, η ανασκόπηση των Rosa και συνεργατών το 2017 (Rosa *et al.*, 2017), κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με την ευεργετική επίδραση του ροφήματος κεφίρ στον ανθρώπινο οργανισμό. Συγκεκριμένα, ανέδειξε την ευεργετική του δράση σε γαστρεντερικές παθήσεις όπως η δυσανεξία στη λακτόζη, στον έλεγχο της γλυκόζης και των λιπιδίων του αίματος, την αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική δράση του, καθώς και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Η ανασκόπηση των de Oliveira Leite και συνεργατών το 2013 (de Oliveira Leite *et al.*, 2013), κατέληξε επίσης σε παρόμοια συμπεράσματα με την παρούσα ανασκόπηση καθώς ανέδειξε την αντιμικροβιακή δράση του κεφίρ κατά διάφορων παθογόνων μικροοργανισμών, την ευεργετική επίδρασή του στην εντερική μικροχλωρίδα και σε διάφορες παθήσεις του ανθρώπινου γαστρεντερικού συστήματος, στο ανοσοποιητικό σύστημα, την ευεργετική του επίδραση στα λιπίδια του αίματος σε ζωικά μοντέλα καθώς και την καλύτερη ανοχή του από όσους πάσχουν από δυσανεξία στη λακτόζη σε σχέση με άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα.

Η ανασκόπηση των Ahmed και συνεργατών το 2013 (Ahmed *et al.*, 2013), ανέδειξε τις αντιφλεγμονώδεις, αντιδιαβητικές, αντιοξειδωτικές και υπο-χοληστερολαιμικές ιδιότητες του

κεφίρ, όπως και η παρούσα ανασκόπηση. Επιπλέον, αναδείχθηκε η καταλληλότητα κατανάλωσης του γαλακτοκομικού προϊόντος κεφίρ για άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη.

Η ανασκόπηση των Bourrie και συνεργατών το 2016 (Bourrie *et al.*, 2016), κατέδειξε τη συμβολή του ροφήματος κεφίρ στην υγεία του γαστρεντερικού συστήματος του ανθρώπου, στο μεταβολισμό της χοληστερόλης / αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, τις αντι-μικροβιακές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες του ροφήματος κεφίρ ή μεμονωμένων συστατικών του.

---

#### 5.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

---

Τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης είναι πιθανό να επηρεάζονται από διάφορους περιορισμούς που αφορούν στη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την υλοποίησή της.

Ένας από τους βασικότερους περιορισμούς της είναι ότι οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν τελικά σε αυτή είναι δημοσιευμένες-ως πλήρες κείμενο-μόνο στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα.

Έτσι, μελέτες οι οποίες ήταν δημοσιευμένες σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα, πλην της αγγλικής και ελληνικής, αποκλείστηκαν παρόλο που μπορεί να περιείχαν σημαντική πληροφορία σχετικά με το θέμα που πραγματεύεται η συγκεκριμένη ανασκόπηση. Μάλιστα, ένας σημαντικός αριθμός σχετικών μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής (7) από ότι διαπιστώθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ήταν δημοσιευμένες σε άλλες γλώσσες (ρώσικα, τούρκικα κ.ά) Επίσης, σημαντικός περιορισμός είναι ο αποκλεισμός ενός μικρού αριθμού δυνητικά κατάλληλων μελετών (< 5) επειδή το πλήρες κείμενό τους δεν ήταν προσβάσιμο με τα μέσα που χρησιμοποιήθηκαν.

Επιπλέον, στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν μελέτες μόνο των τελευταίων 15 ετών δηλαδή όσες έχουν δημοσιευτεί από το 2002 και έπειτα. Έτσι, είναι πιθανό να υπήρχαν κατάλληλες μελέτες προγενέστερες του 2002 που περιείχαν σημαντική πληροφορία σχετική με το θέμα της ανασκόπησης αλλά αποκλείστηκαν από την αναζήτηση.

Τέλος, κατά τη διαδικασία δεν έγινε περαιτέρω αναζήτηση γκρίζας βιβλιογραφίας, πέραν αυτής που αναφέρθηκε στη μεθοδολογία, όπως επικοινωνία με συγγραφείς κ.ά.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

---

Συμπερασματικά, υπάρχουν ασθενείς ενδείξεις για την επίδραση του πόσιμου ροφήματος κεφίρ στο μικροβίωμα του εντέρου ενώ μέτριες / αμφίβολες ενδείξεις υπάρχουν για την επίδρασή του στη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας και σε παθολογικές καταστάσεις του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα. Τέλος, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για την επίδρασή του σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το μεταβολισμό / ενδοκρινικό σύστημα του οργανισμού όπως σακχαρώδης διαβήτης, οστεοπόρωση κ.ά.

---

### 6.1 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑΣ

---

Το ρόφημα κεφίρ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη και διαχείριση μεταβολικών διαταραχών / παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση κ.ά. Παρόλο που το κεφίρ είναι ένα τρόφιμο γενικά ασφαλές προς κατανάλωση από πολλές ομάδες ανθρώπων, υπάρχουν αντενδείξεις χορήγησης των προβιοτικών εξαιτίας ανεπιθύμητων δράσεων σε ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού (Didari et al., 2014). Τέτοιες ομάδες είναι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας, τα βρέφη που νοσούν και νοσηλεύονται, οι μετεγχειρητικοί και νοσηλεύόμενοι ασθενείς καθώς και οι ασθενείς με περιπλεγμένες παθήσεις ανοσοκαταστολής.

Φυσικά, υπάρχει η ανάγκη πραγματοποίησης περισσότερων καλά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών δηλαδή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (RCTs), όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση του συγκεκριμένου προβιοτικού προϊόντος ως μέσο πρόληψης και διαχείρισης παθολογικών καταστάσεων στην ανθρώπινη υγεία.

Σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές, θα είχε ενδιαφέρον να διερευνηθεί η επίδραση μόνο του παραδοσιακού ροφήματος κεφίρ που παρασκευάζεται με αυτούσιους σπόρους κεφίρ καθώς μεγάλος αριθμός των μελετών της ανασκόπησης διερευνά την επίδραση του εμπορικά διαθέσιμου προϊόντος που δε διαθέτει τόσο πλούσια μικροβιακή χλωρίδα (Rosa et al., 2017).

## 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, Khan ST, Nisa M, Ahmad H & Afreen A (2013) Kefir and health: a contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr* **53**, 422-434.
- Bakken JS (2009) Resolution of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea using staggered antibiotic withdrawal and kefir. *Minn Med* **92**, 38-40.
- Bakken JS (2014) Staggered and tapered antibiotic withdrawal with administration of kefir for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* **59**, 858-861.
- Bekar O, Yilmaz Y & Gulden M (2011) Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food* **14**, 344-347.
- Bourrie BC, Willing BP & Cotter PD (2016) The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. *Front Microbiol* **7**, 647.
- Cogulu DT-A, A.; Caglar, E.; Sandalli, N.; Karagozlu, C.; Ersin, N.; Yerlikaya, O. (2010) Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. *Journal of Dental Sciences* **5**, 144-149.
- de Oliveira Leite AM, Miguel MA, Peixoto RS, Rosado AS, Silva JT & Paschoalin VM (2013) Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage. *Braz J Microbiol* **44**, 341-349.
- Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S & Abdollahi M (2014) A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf* **13**, 227-239.
- Fathi Y, Faghih S, Zibaeenezhad MJ & Tabatabaei SH (2016a) Kefir drink leads to a similar weight loss, compared with milk, in a dairy-rich non-energy-restricted diet in overweight or obese premenopausal women: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* **55**, 295-304.
- Fathi Y, Ghodrati N, Zibaeenezhad MJ & Faghih S (2016b) Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: a randomized controlled trial. In *Journal of clinical lipidology. (no pagination)*, 2016.
- Figler M, Mozsik G, Schaffer B, Gasztonyi B, Acs P, Szili B, Rab R & Szakaly S (2006) Effect of special Hungarian probiotic kefir on faecal microflora. *World J Gastroenterol* **12**, 1129-1132.
- Forejt MŠ, J.; Brázdová, Z.; Lefnerová, D. (2007) The influence of regular consumption of kefir beverage on the incidence of *enterococcus faecalis* in the human stool. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae* **80**, 279-286.
- Ghasempour M, Sefdgar SA, Moghadamnia AA, Ghadimi R, Gharekhani S & Shirkhani L (2014) Comparative study of Kefir yogurt-drink and sodium fluoride mouth rinse on salivary *mutans streptococci*. *J Contemp Dent Pract* **15**, 214-217.
- Hajela N, Ramakrishna BS, Nair GB, Abraham P, Gopalan S & Ganguly NK (2015) Gut microbiome, gut function, and probiotics: Implications for health. *Indian J Gastroenterol* **34**, 93-107.
- Hertzler SR & Clancy SM (2003) Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc* **103**, 582-587.
- Judiono JH, S.; Djokomoeljanto, R. R. J.; Ks, I. (2013) Clear kefir probiotics reduced potentially on glycemic status, lipid peroxidation of the diabetes mellitus patients in west Java, Indonesia. In *Annals of nutrition & metabolism*, pp. 1323.

- Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N & Fakiri EM (2013) Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr* **2013**, 481651.
- Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH & Pedersen O (2016) Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med* **8**, 52.
- Leite AM, Mayo B, Rachid CT, Peixoto RS, Silva JT, Paschoalin VM & Delgado S (2012) Assessment of the microbial diversity of Brazilian kefir grains by PCR-DGGE and pyrosequencing analysis. *Food Microbiol* **31**, 215-221.
- Lopitz-Otsoa F, Rementeria A, Elguezabal N & Garaizar J (2006) Kefir: a symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. *Rev Iberoam Micol* **23**, 67-74.
- Mądry EK, B.; Woźniewicz, M.; Drzymała-Czyz, S.; Bobkowski, W.; Torlińska, T.; Walkowiak, J. (2011) Tolerance of different dairy products in subjects with symptomatic lactose malabsorption due to adult type hypolactasia. *Przegląd Gastroenterologiczny* **6**, 310-315.
- Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) (2018) Irritable bowel syndrome.
- Merenstein DJ, Foster J & D'Amico F (2009) A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the measuring the influence of Kefir (MILK) Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* **163**, 750-754.
- Nagpal R, Kumar A, Kumar M, Behare PV, Jain S & Yadav H (2012) Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. *FEMS Microbiol Lett* **334**, 1-15.
- Nielsen B, Gurakan GC & Unlu G (2014) Kefir: a multifaceted fermented dairy product. *Probiotics Antimicrob Proteins* **6**, 123-135.
- O'Brien KV, Stewart LK, Forney LA, Aryana KJ, Prinyawiwatkul W & Boeneke CA (2015) The effects of postexercise consumption of a kefir beverage on performance and recovery during intensive endurance training. *J Dairy Sci* **98**, 7446-7449.
- Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipoor Gheshlaghi Z & Vahedjabbari M (2015) Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health* **44**, 228-237.
- Prado MR, Blandon LM, Vandenberghe LP, Rodrigues C, Castro GR, Thomaz-Soccol V & Soccol CR (2015) Milk kefir: composition, microbial cultures, biological activities, and related products. *Front Microbiol* **6**, 1177.
- Rehema AK, T.; Seer, K.; Reinmann, K.; Zilmer, M.; Kilk, K. (2015) Proteomic proof that a probiotic elevates glutathione level in human serum. *Open Life Sciences* **10**, 193-200.
- Rosa DD, Dias MMS, Grzeskowiak LM, Reis SA, Conceicao LL & Peluzio M (2017) Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev* **30**, 82-96.
- Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T & Liao W (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* **15**, 73.
- St-Onge MP, Farnworth ER, Savard T, Chabot D, Mafu A & Jones PJ (2002) Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial [ISRCTN10820810]. *BMC Complement Altern Med* **2**, 1.
- Topuz E, Derin D, Can G, Kurklu E, Cinar S, Aykan F, Cevikbas A, Disci R, Durna Z, Sakar B, Saglam S, Tanyeri H, Deniz G, Gurer U, Tas F, Guney N & Aydinler A (2008) Effect of

- oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer. *Invest New Drugs* **26**, 567-572.
- Tremaroli V & Backhed F (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* **489**, 242-249.
- Tu MY, Chen HL, Tung YT, Kao CC, Hu FC & Chen CM (2015) Short-Term Effects of Kefir-Fermented Milk Consumption on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in a Randomized Clinical Trial of Osteoporotic Patients. *PLoS One* **10**, e0144231.
- Turan I, Dedeli O, Bor S & Ilter T (2014) Effects of a kefir supplement on symptoms, colonic transit, and bowel satisfaction score in patients with chronic constipation: a pilot study. *Turk J Gastroenterol* **25**, 650-656.
- United States Department Of Agriculture (2016) USDA Food Composition Databases.
- Wang SY, Chen HC, Liu JR, Lin YC & Chen MJ (2008) Identification of yeasts and evaluation of their distribution in Taiwanese Kefir and Viili starters. *J Dairy Sci* **91**, 3798-3805.
- World Health Organization (2002) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.

### ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗΚΑΝ, ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ ΤΟΥΣ (66)

---

- Adiloglu AKG, N.; Isler, M.; Senol, A. (2013) [The effect of kefir consumption on human immune system: a cytokine study]. *Mikrobiyol Bul* 47, 273-281.
- Aoki TA, T.; Matsumoto, K.; Takada, T.; Chonan, O.; Nakamori, K.; Nonaka, C.; Yamaji, I.; Hisamoto, T.; Sato, M.; Matsuda, T.; Nomoto, K. (2014) Effects of the continuous intake of a milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on abdominal symptoms, fecal microbiota, and metabolites in gastrectomized subjects. *Scand J Gastroenterol* 49, 552-563.
- Benton DW, C.; Brown, A. (2007) Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. In *European journal of clinical nutrition*, pp. 355-361.
- Binns CWL, A. H.; Harding, H.; Gracey, M.; Barclay, D. V. (2007) The CUPDAY Study: prebiotic-probiotic milk product in 1-3-year-old children attending childcare centres. In *Acta paediatrica*, pp. 1646-1650.
- Can GT, E.; Derin, D.; Durna, Z.; Aydiner, A. (2009) Effect of kefir on the quality of life of patients being treated for colorectal cancer. *Oncol Nurs Forum* 36, E335-342.
- Cassani EP, G.; Pezzoli, G.; Pusani, C.; Madio, C.; Iorio, L.; Barichella, M. (2011) Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 57, 117-121.
- Cats AK, E. J.; Bosschaert, M. A.; Pot, R. G.; Vandenbroucke-Grauls, C. M.; Kusters, J. G. (2003) Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. In *Alimentary pharmacology & therapeutics*, pp. 429-435.
- Cheng ICS, H. F.; Lin, T. F.; Wang, T. H.; Lin, H. S.; Lin, S. H. (2005) Effect of fermented soy milk on the intestinal bacterial ecosystem. In *World journal of gastroenterology*, pp. 1225-1227.
- Cheung ALW, G.; Walker, K. Z.; Shah, N. P.; Strauss, B.; Ashton, J. F.; Stojanovska, L. (2011) Fermentation of calcium-fortified soya milk does not appear to enhance acute calcium absorption in osteopenic post-menopausal women. In *British journal of nutrition*, pp. 282-286.
- Dong HR, I.; Thomas, L. V.; Yaqoob, P. (2013) Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers. In *European journal of nutrition*, pp. 1853-1863.
- Dugina NNC, T. V.; Mitrokhin, S. D. (2004) [Large intestine dysbacteriosis and therapy efficacy in patients with respiratory tract tuberculosis in sanatoria]. *Antibiot Khimioter* 49, 35-38.
- Engberink MFS, E. G.; Kok, F. J.; Mierlo, L. A.; Brouwer, I. A.; Geleijnse, J. M. (2008) Lactotripeptides show no effect on human blood pressure: results from a double-blind randomized controlled trial. In *Hypertension (dallas, tex. : 1979)*, pp. 399-405.
- Fernandez AB-dA, M.; Vallejo, N.; Iglesias, M.; Carmona, A.; Gonzalez-Portela, C.; Lorenzo, A.; Dominguez-Munoz, J. E. (2012) Complementary and alternative medicine in

- inflammatory bowel disease patients: frequency and risk factors. *Dig Liver Dis* 44, 904-908.
- Fluer FSK, G. G.; Batishcheva, SIu; Matushevskaiia, V. N.; Donskaia, G. A. (2006) [Influence of the food products, enriched with pectin, on properties of potentially pathogenic representatives of the microflora of the large intestine]. *Vopr Pitan* 75, 46-49.
- Franz CMH, M.; Seifert, S.; Kramlich, J.; Bub, A.; Cho, G. S.; Watzl, B. (2015) Influence of a probiotic *Lactobacillus casei* strain on the colonisation with potential pathogenic streptococci and *Staphylococcus aureus* in the nasopharyngeal space of healthy men with a low baseline NK cell activity. *Med Microbiol Immunol* 204, 527-538.
- Fujita RI, S.; Shinozaki, T.; Sakamaki, K.; Uemura, Y.; Takeuchi, A.; Matsuyama, Y.; Ohashi, Y. (2013) Decreased duration of acute upper respiratory tract infections with daily intake of fermented milk: a multicenter, double-blinded, randomized comparative study in users of day care facilities for the elderly population. In *American journal of infection control*, pp. 1231-1235.
- Ghoneum MF, N. (2015) Selective induction of apoptosis in human gastric cancer cells by *Lactobacillus kefir* (PFT), a novel kefir product. *Oncol Rep* 34, 1659-1666.
- Gluck UG, J. O. (2003) Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and beta-hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr* 77, 517-520.
- Hulston CJC, A. A.; Venables, M. C. (2015) Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr* 113, 596-602.
- Ishida YN, F.; Kanzato, H.; Sawada, D.; Yamamoto, N.; Kagata, H.; Oh-Ida, M.; Takeuchi, H.; Fujiwara, S. (2005) Effect of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on symptoms of Japanese cedar pollen allergy: a randomized placebo-controlled trial. In *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, pp. 1652-1660.
- Ivory KC, S. J.; Pin, C.; Prieto, E.; Arqués, J. L.; Nicoletti, C. (2008) Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. In *Clinical and experimental allergy*, pp. 1282-1289.
- Ivory KW, A. M.; Sankaran, P.; Westwood, M.; McCarville, J.; Brockwell, C.; Clark, A.; Dainty, J. R.; Zuidmeer-Jongejan, L.; Nicoletti, C. (2013) Oral delivery of a probiotic induced changes at the nasal mucosa of seasonal allergic rhinitis subjects after local allergen challenge: A randomised clinical trial. In *PloS one*.
- Jauhiainen TN, L.; Oresic, M.; Jarvenpaa, S.; Hiltunen, T. P.; Ronnback, M.; Vapaatalo, H.; Korpela, R. (2012) Effects of long-term intake of lactotripeptides on cardiovascular risk factors in hypertensive subjects. *Eur J Clin Nutr* 66, 843-849.
- Jauhiainen TR, M.; Vapaatalo, H.; Wuolle, K.; Kautiainen, H.; Groop, P. H.; Korpela, R. (2010) Long-term intervention with *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces augmentation index in hypertensive subjects. In *European journal of clinical nutrition*, pp. 424-431.
- Jespersen LT, I.; Eskesen, D.; Morberg, C. M.; Michelsen, B.; Bügel, S.; Dragsted, L. O.; Rijkers, G. T.; Calder, P. C. (2015) Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. In *The American journal of clinical nutrition*, pp. 1188-1196.
- Kalender MB, H.; Balakan, O.; Suner, A.; Dirier, A.; Sevinc, A.; Bulbul, F.; Tatli, A.; Ulas, T.; Camci, C. (2014) Depression, anxiety and quality of life through the use of



- complementary and alternative medicine among breast cancer patients in Turkey. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 10, 962-966.
- Kekkonen RAL, N.; Karjalainen, H.; Latvala, S.; Tynkkynen, S.; Jarvenpaa, S.; Kautiainen, H.; Julkunen, I.; Vapaatalo, H.; Korpela, R. (2008) Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults. In *World journal of gastroenterology*, pp. 2029-2036.
- Krammer HJS, H.; Schaumburg, J.; Neumer, F. (2011) Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. In *Coloproctology*, pp. 109-113.
- Kuznetsova TAZ, T. S.; Besedova, N. N.; Timchenko, N. F.; Kryzhanovski, S. P.; Golovacheva, V. D.; Zviagintseva, T. N.; Shevchenko, N. M. (2013) [Efficiency of a new synbiotic drink in treatment of chronic diseases of gastrointestinal tract and concomitant dysbacteriosis]. In *Antibiotiki i khimioterapiia = Antibiotics and chemotherapy [sic]*, pp. 21-26.
- Lexner MOB, S.; Dahlén, G.; Twetman, S. (2010) Microbiological profiles in saliva and supragingival plaque from caries-active adolescents before and after a short-term daily intake of milk supplemented with probiotic bacteria - a pilot study. In *Oral health & preventive dentistry*, pp. 383-388.
- Li FJ, X.; Liu, B.; Zhuang, W.; Scalabrin, D. (2014) Follow-up formula consumption in 3- to 4-year-olds and respiratory infections: An RCT. In *Pediatrics*, pp. e1533-e1540.
- Lisotti AE, R.; Mazzella, G. (2013) Effects of a fermented milk containing *Kluyveromyces marxianus* b0399 and *Bifidobacterium lactis* BB12 in patients with irritable bowel syndrome: A new effective agent. In *Gastroenterology*, pp. S538-s539.
- Liubchenko PNS, N. V.; Shirokova, E. B.; Zubova Iu, E.; Suchkov, S. V.; Donskaia, G. A. (2003) [The use of fermented milk drink with topinambur for the treatment of *Helicobacter* infection in the liquidators of Chernobyl nuclear power plant accident]. *Vopr Pitan* 72, 29-31.
- Lodi CSO, L. V.; Brighenti, F. L.; Delbem, A. C.; Martinhon, C. C. (2015) Effects of probiotic fermented milk on biofilms, oral microbiota, and enamel. In *Brazilian oral research*.
- Mai TTH, D. V.; Anh, T. T.; Lam, N. T. (2017) Recovery of *Lactobacillus casei* strain Shirota (LcS) from the intestine of healthy Vietnamese adults after intake of fermented milk. *Asia Pac J Clin Nutr* 26, 72-77.
- Makino SI, S.; Kume, A.; Horiuchi, H.; Sasaki, H.; Orii, N. (2010) Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. In *British journal of nutrition*, pp. 998-1006.
- Matsumoto KT, T.; Shimizu, K.; Moriyama, K.; Kawakami, K.; Hirano, K.; Kajimoto, O.; Nomoto, K. (2010) Effects of a probiotic fermented milk beverage containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on defecation frequency, intestinal microbiota, and the intestinal environment of healthy individuals with soft stools. *J Biosci Bioeng* 110, 547-552.
- Matsuzaki TS, M.; Usuku, K.; Nose, H.; Izumo, S.; Arimura, K.; Osame, M. (2005) A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 237, 75-81.
- Mierlo LAK, M. M.; Zander, K.; Draijer, R. (2009) Lactotripeptides do not lower ambulatory blood pressure in untreated whites: results from 2 controlled multicenter crossover studies. In *American journal of clinical nutrition*, pp. 617-623.

- Mohd Redzwan SAM, M. S.; Wang, J. S.; Ahmad, Z.; Kang, M. S.; Abdul Rahman, N.; Nikbakht Nasrabadi, E.; Jamaluddin, R. (2016) Effect of supplementation of fermented milk drink containing probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on the concentrations of aflatoxin biomarkers among employees of Universiti Putra Malaysia: a randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 115, 39-54.
- Morifuji MI, K.; Fukasawa, T.; Yamaji, T.; Okano, Y.; Ichihashi, M. (2016) Effect of fermented milk containing SC-2 lactic acid bacteria, collagen hydralysates, and sphingomyelin on minimal erythema dose (MED) in human subjects - A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. In *Japanese pharmacology and therapeutics*, pp. 1589-1599.
- Morimoto KT, T.; Nanno, M.; Tokudome, S.; Nakayama, K. (2005) Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers. In *Preventive medicine*, pp. 589-594.
- Nagata SA, T.; Wang, C.; Suyama, Y.; Chonan, O.; Takano, K.; Daibou, M.; Takahashi, T.; Nomoto, K.; Yamashiro, Y. (2016) The Effectiveness of *Lactobacillus* Beverages in Controlling Infections among the Residents of an Aged Care Facility: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Trial. In *Annals of nutrition & metabolism*, pp. 51-59.
- Petersson LGM, K.; Hakestam, U.; Baigi, A.; Twetman, S. (2011) Reversal of primary root caries lesions after daily intake of milk supplemented with fluoride and probiotic lactobacilli in older adults. In *Acta odontologica Scandinavica*, pp. 321-327.
- Pilipenko VIB, E. A.; Shakhovskaia, A. K.; Isakov, V. A. (2009) [Efficacy of using inulin fortified fermented milk products in patients with functional constipation]. *Vopr Pitan* 78, 56-61.
- Pilipenko VIS, A. K.; Isakov, V. A.; Gutorova, T. V.; Zeigarnik, M. V. (2011) [Effectiveness of cultured milk foods, enriched by bifidus bacteria and *Lactobacillus rhamnosis* GG (ATCC 53103, LGG) in patients with slackening of motility function of intestines]. *Vopr Pitan* 80, 44-48.
- Ringel-Kulka TK, J. B.; Jensen, E. T.; Savage, E.; Weber, D. J. (2015) Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children. In *Journal of pediatrics*, pp. 1475-1481.e1473.
- Salehzadeh KSZ, M. (2013) Probiotic doogh reduces liver CRP of mail athletes? In *Journal of diabetes*, pp. 50.
- Scott VOB, K.; Boeneke, C.; Stewart, L.; Forney, L.; Henagan, T. (2015) Exercise-and kefir-induced internalization of the anti-inflammatory melanocortin 3 receptor in monocytes. In *FASEB journal*.
- Seifert SB, A.; Franz, C. M.; Watzl, B. (2011) Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota supplementation does not modulate immunity in healthy men with reduced natural killer cell activity. *J Nutr* 141, 978-984.
- Silva MRD, G.; Ferreira, C. L.; Franceschini, S. C.; Costa, N. M. (2008) Growth of preschool children was improved when fed an iron-fortified fermented milk beverage supplemented with *Lactobacillus acidophilus*. *Nutr Res* 28, 226-232.
- Slawik SS, I.; Schilke, R.; Nicksch, S.; Weinspach, K.; Stiesch, M.; Eberhard, J. (2011) Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr* 65, 857-863.
- Soydan FCS, H.; Cakmak, F. S.; Elbuken, B.; Karademir, K. (2015) The quality of life in patients with urinary tract cancer and the effecting factor. In *Cancer Nursing*.

- Conference: *International Conference on Cancer Nursing, ICCN 2015 Vancouver, BC Canada. Conference Start: 20150708 Conference End: 20150711. Conference Publication: (var.pagings)*, pp. S85.
- Staab BE, S.; Knofler, G.; Jentsch, H. (2009) The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 36, 850-856.
- Stecksén-Blicks CS, I.; Twetman, S. (2009) Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study. In *Caries research*, pp. 374-381.
- Takeda KO, K. (2007) Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the human NK-cell activity. *J Nutr* 137, 791S-793S.
- Tamura MS, T.; Morihana, T.; Hayama, M.; Kajimoto, O.; Sakamoto, A.; Kajimoto, Y.; Watanabe, O.; Nonaka, C.; Shida, K.; Nanno, M. (2007) Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. In *International archives of allergy and immunology*, pp. 75-82.
- Tilley LK, K.; Kushiro, A.; Takada, T.; Sakai, T.; Vaneechoutte, M.; Degeest, B. (2014) A probiotic fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain shirota improves stool consistency of subjects with hard stools. In *International journal of probiotics & prebiotics*, pp. 23-30.
- Tuohy KMP-G, M.; Jones, M.; Hoyles, L.; McCartney, A. L.; Gibson, G. R. (2007) Survivability of a probiotic *Lactobacillus casei* in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *J Appl Microbiol* 102, 1026-1032.
- van den Nieuwboer MK-H, A.; Verdoorn, S.; Metsemakers-Brameijer, L.; Vriend, T. M.; Claassen, E.; Larsen, O. F. (2015) Improving the bowel habits of elderly residents in a nursing home using probiotic fermented milk. *Benef Microbes* 6, 397-403.
- Van Puyenbroeck KH, N.; Coenen, S.; Michiels, B.; Beunckens, C.; Molenberghs, G.; Van Royen, P.; Verhoeven, V. (2012) Efficacy of daily intake of *Lactobacillus casei* Shirota on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. *Am J Clin Nutr* 95, 1165-1171.
- Wang SY, Chen HC, Liu JR, Lin YC & Chen MJ (2008) Identification of yeasts and evaluation of their distribution in Taiwanese Kefir and Viili starters. *J Dairy Sci* 91, 3798-3805.
- Wenus CG, R.; Loken, E. B.; Biong, A. S.; Halvorsen, D. S.; Florholmen, J. (2008) Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 62, 299-301.
- Xiao JZK, S.; Takahashi, N.; Miyaji, K.; Oshida, K.; Hiramatsu, A.; Iwatsuki, K.; Kokubo, S.; Hosono, A. (2003) Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. In *Journal of dairy science*, pp. 2452-2461.
- Yamamura SM, H.; Kumano-go, T.; Sukanuma, N.; Matsumoto, H.; Adachi, H.; Sigedo, Y.; Mikami, A.; Kai, T.; Masuyama, A.; Takano, T.; Sugita, Y.; Takeda, M. (2009) The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects. *Eur J Clin Nutr* 63, 100-105.
- Zeng JL, Y. Q.; Zuo, X. L.; Zhen, Y. B.; Yang, J.; Liu, C. H. (2008) Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 28, 994-1002.