



# Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review

## *Efeitos dos probióticos no perfil lipídico: revisão sistemática*

Carlos Jorge Maciel Uchoa Gadelha<sup>1</sup> , Alane Nogueira Bezerra<sup>1,2</sup>

### Abstract

Alterations in the intestinal microbiota can modulate mechanisms involving risk factors for cardiovascular diseases, including dyslipidemias. The objective was to review the effects of probiotic supplementation on the prevention and treatment of changes to the lipid profile. The searches were run on the PubMed database, using the descriptors "probiotics and lipid profile" and "probiotics and dyslipidemia," with publication dates restricted to 2013 to 2018. Supplementation with probiotics significantly reduced total cholesterol, LDL-c, and triglycerides and increased HDL-c. Some benefits were observed on anthropometric variables, glycemic control, oxidative stress, inflammation, and immune system. The present study suggests that probiotic supplementation should be indicated as adjunctive treatment for dyslipidemias. Further studies should be developed to clarify long-term effects, as well as the influence of probiotics in combination with drug therapy.

**Keywords:** dyslipidemias; hypercholesterolemia; probiotics.

### Resumo

As alterações na microbiota intestinal podem modular mecanismos envolvendo fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo as dislipidemias. O objetivo foi revisar os efeitos da suplementação de probióticos na prevenção e no tratamento de alterações do perfil lipídico. As pesquisas foram feitas na base de dados PubMed, com os descritores "probiotics and lipid profile" e "probiotics and dyslipidemia", em artigos publicados entre 2013 e 2018. A suplementação com probióticos reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e os triglicérides, assim como aumentou o colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade). Alguns benefícios foram observados sobre variáveis antropométricas, de controle glicêmico, de estresse oxidativo, de inflamação e do sistema imune. O presente estudo sugere que a suplementação de probióticos seja indicada como tratamento coadjuvante às dislipidemias. Novos estudos devem ser desenvolvidos com a finalidade de esclarecer os efeitos de longo prazo, assim como a influência dos probióticos em associação com o tratamento medicamentoso.

**Palavras-chave:** dislipidemias; hipercolesterolemia; probióticos.

**How to cite:** Gadelha CJMU, Bezerra AN. Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180124. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180124>

<sup>1</sup> Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Ceará – UF, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, CE, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: March 08, 2019. Accepted: June 13, 2019.

The study was carried out at Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (FAMETRO), Fortaleza, CE, Brazil.

## ■ INTRODUCTION

The process of urbanization and the lifestyle changes that result have contributed to a substantial increase in the rates of chronic diseases, in particular of cardiovascular diseases (CVDs). These are the number one cause of death worldwide and are responsible for considerable economic losses and significant healthcare expenditure.<sup>1</sup> Build-up of fat, primarily visceral fat, occurs through complex interactions between genetics and environmental factors and is associated with subclinical systemic inflammation and with many different risk factors for development of CVDs.<sup>2</sup> Among these risk factors, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increases in the concentrations of low density lipoproteins (LDL), and reductions in the levels of high density lipoproteins (HDL) are all important targets for attempts to prevent CVDs.<sup>3,4</sup>

The intestinal microbiota (IM) is responsible for many different biochemical reactions and is considered an important regulator of metabolic status.<sup>5</sup> According to Huttenhower et al.,<sup>6</sup> the IM is directly linked with maintenance of good health, whether intestinal or systemic. Microbiota instability, known as dysbiosis, can directly affect the emergence and resulting complications of many different diseases, especially non-transmissible chronic diseases. Changes in the composition and function of IM occur in metabolic syndrome and in CVDs, both of which are conditions in which dyslipidemia may be present.

People with hypercholesterolemia have lower bacterial diversity in their IM when compared with controls. Additionally, the profile of the microorganisms that are present is different, which suggests that IM possibly play a role in development of hypercholesterolemia.<sup>7</sup> Manipulation of the IM with probiotics results in several benefits for the host.<sup>8,9</sup> Probiotics are already

in use in human medicine, both for disease prevention and for treatment, by controlling the IM.<sup>10</sup>

The hypocholesterolemic effects of probiotics have been investigated both in vitro and in vivo, although conflicting results have been observed.<sup>11</sup> Therefore, in view of the need for, and importance of, new therapeutic methods to control and improve patients' lipid profiles to help with treatment of dyslipidemia and other non-transmissible chronic diseases, the objective of this study was to review the effects of supplementation with probiotics for prevention and treatment of lipid profile abnormalities.

## ■ METHODS

This is a systematic review based on searches of the PubMed databases using a combination of the descriptors “probiotics and lipid profile” and “probiotics and dyslipidemia,” with publication dates restricted to January 2013 to March 2018. Clinical trials involving subjects over the age of 18 and published in English were included in the review. The exclusion criteria were studies involving pregnant women and breastfeeding mothers.

## ■ RESULTS

A total of 28 full text articles describing clinical trials were identified. After applying the exclusion criteria and eliminating studies undertaken with pregnant women and breastfeeding mothers, removing duplicates, and reading titles, abstracts, and full texts, 14 clinical trials were selected for inclusion. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) method flow diagram was used to document the details of the article selection process (Figure 1).

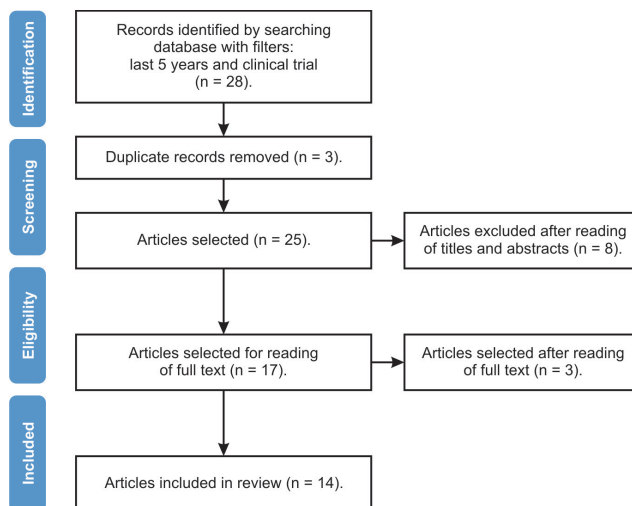


Figure 1. Flow diagram illustrating selection of articles for the review.

The articles selected analyzed the influence of probiotics on the lipid profile, as summarized in Table 1.<sup>12-25</sup> However, not all of the studies evaluated these markers using primary methods.<sup>15,16,17,22</sup>

The genera most often administered to groups treated with probiotics were *Lactobacillus*, in 11 studies, and *Bifidobacterium*, in six studies. Other genera used were *Saccharomyces*, *Streptococcus*,

Table 1. Summary of the articles reviewed.

Authors/Type of study	Description of samples	Objectives	Results	Limitations	Conclusions
Ahn et al. (2015) <sup>12</sup> / Clinical trial.	121 non-diabetic people with hypertriglyceridemia. Intervention period: 12 weeks. IG: 2 grams of powder containing <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 and <i>L. plantarum</i> KY1052, 0.5 x 10 <sup>10</sup> CFU of each. PG: 2 grams of powder, with no microorganisms	To investigate the effects of supplementation with two strains, <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 and <i>L. plantarum</i> KY1052, on capacity for reduction of TG in non-diabetics with borderline and moderate hypertriglyceridemia.	Between the groups, there was a 18.3% reduction in TG and a 15.6% reduction in LDL particle size and a 21.1% increase in apo A-V (p<0.05). TG and apo A-V values were inversely correlated.	Short duration, small sample, no control of diet, and no analysis of the IM.	The authors concluded that supplementation with these strains reduced serum TG levels, and the greatest effect was observed in subjects with higher levels.
Bernini et al. (2016) <sup>13</sup> / Clinical trial.	51 people with metabolic syndrome aged from 18 to 60 years. Intervention period: 45 days. IG: 26 subjects, consumed milk fermented with 2.72 x 10 <sup>10</sup> CFU of <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019. PG: no intervention.	To assess the influence of milk fermented with <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 on the lipid profile, glycemic control, and inflammatory profile of patients with metabolic syndrome.	Significant reductions were observed in TC (p=0.009) and LDL-c (p=0.008).	Short duration, small sample, and no analysis of the IM.	The data showed potential effects of <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 on reduction of lipids in the blood.
Cavallini et al. (2016) <sup>14</sup> / Clinical trial.	49 hypercholesterolemic males aged 45 to 48 years. Intervention period: 42 days. G1: 200 mL of soy product fermented with the probiotic <i>Enterococcus faecium</i> CRL 183 and <i>Lactobacillus helveticus</i> 416, supplemented with isoflavone. G2: 200 mL unfermented soy product.	To investigate the influence of a soy product fermented with <i>Enterococcus faecium</i> CRL 183 and <i>Lactobacillus helveticus</i> 416 plus isoflavones.	Only subjects in G1 exhibited a significant reduction in TC. When compared with G2, the result at the end of the study was reduction in LDL-c (p<0.05) in both treatment groups, from days 30 to 42, and also in the TC/HDL ratio.	Short duration, small sample, and no analysis of the IM.	Regular consumption of the probiotics <i>Enterococcus faecium</i> CRL 183 and <i>Lactobacillus helveticus</i> 416 contributed to a reduction in markers of cardiovascular risk in hypercholesterolemic men, with improved lipid profile and reduced oxidation of LDL particles.
Childs et al. (2014) <sup>15</sup> / Clinical trial.	43 healthy subjects, aged from 25 to 65 years. Four different treatments were tested (G1: maltodextrin; G2: <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07, 10 <sup>9</sup> CFU; G3: xylo-oligosaccharide, 8 g/d; G4: <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07, 10 <sup>9</sup> CFU + xylo-oligosaccharide, 8 g/d). Intervention period: 21 days, followed by 28 days' washout.	To investigate the effects of xylo-oligosaccharide and <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07 on the IM and on immune function.	Higher HDL levels were observed in subjects given xylo-oligosaccharide, with no difference in the other plasma lipid levels tested.	Short duration and small sample.	The data indicate potential benefits of the xylo-oligosaccharide and <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07 on the capacity to increase HDL.

Apo A-V: apolipoprotein A-V; TC: total cholesterol; DM: diabetes mellitus; IG: intervention group; PG: placebo group; HDL-c: high density lipoprotein - cholesterol; BMI: body mass index; LDL-c: low density lipoprotein - cholesterol; IM: intestinal microbiota; OX-LDL: oxidative low density lipoprotein; RLP: remnant lipoproteins; TG: triglyceride; CFU: colony forming units.

Table 1. Continued...

Authors/Type of study	Description of samples	Objectives	Results	Limitations	Conclusions
Dong et al. (2013) <sup>16</sup> / Clinical trial.	30 healthy volunteers aged 55 to 74 years. Intervention period: 4 weeks. IG: <i>Lactobacillus casei shirota</i> with $1.3 \times 10^{10}$ CFU/day. PG: skimmed milk without the probiotic.	To test probiotics on the immune systems of people with immunosenescence.	The data indicated that there was no significant reduction in TC or TG..	Short duration, small sample, lack of data on the lipid profile, and no analysis of the IM.	Consumption of the probiotic <i>Lactobacillus casei Shirota</i> did not have a significant effect on the lipid profile.
Dönmez et al. (2014) <sup>17</sup> / Clinical trial.	18 sedentary males with a mean age of 33.66 years. Intervention period: 15 days. G1: koumiss; G2: koumiss plus physical exercise. G3: physical exercise. Main probiotics used to ferment koumiss: <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. buchneri</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. helveticus</i> , and <i>L. fermentum</i> .	To investigate the effects of koumiss as a probiotic, in combination with physical exercise, on hematological and biochemical variables in sedentary people	TC and TG tended to reduce in all groups, but only in G2 at day 15. HDL increased in all groups, and the greatest effect was observed in G2	Short duration, small sample, and no analysis of the IM.	The findings suggest that koumiss plus physical exercise provoked an increase in HDL.
Fuentes et al. (2013) <sup>18</sup> / Clinical trial.	60 hypercholesterolemic subjects, aged 18 to 65 years. BMI: 19-30 kg/m <sup>2</sup> . Intervention period: 12 weeks. IG: 1 capsule of <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT (7527, 7528 and 7529) containing a $1.2 \times 10^9$ CFU dose. PG: 1 capsule containing no bacteria.	To evaluate the effects of the AB-LIFE® formula on concentrations of lipids and on other parameters related to cardiovascular risk in hypercholesterolemic subjects.	The intervention significantly reduced TC and caused a trend to reduction of LDL-c and OX-LDL, compared with the PG. In the IG, there were significant ( $p < 0.05$ ) reductions in TC, LDL-C, LDL-C:HDL-C ratio, and OX-LDL (13.6%, 14.7%, 19.7%, and 13.6%, respectively), in relation to baseline. The increase in HDL-C ( $p < 0.05$ ) was only observed in the IG.	Short duration, small sample, and no analysis of the IM.	Supplementation with <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT (7527, 7528, and 7529) made a significant contribution to reducing serum cholesterol in hypercholesterolemic patients, exhibiting better effects in those with higher cholesterol levels.
Gomes et al. (2017) <sup>19</sup> / Clinical trial.	43 women, aged 20 to 59 years, with BMI in the range 24-40 kg/m <sup>2</sup> . Intervention period: 8 weeks. IG: dietary intervention plus mixture of <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> ; <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>Bifidobacterium bifidum</i> and <i>lactis</i> , at a dosage of $2 \times 10^{10}$ . PG: Dietary intervention only.	To investigate whether a mix of probiotics has additional effects, when compared with a dietary intervention alone, on body composition, lipid profile, endotoxemia, inflammation, and antioxidant and anti-inflammatory profiles.	There was no difference between groups in LDL-c, just a reduction in results for polyunsaturated fatty acids (PG= -5.65% vs. IG = -18.63%, at $p < 0.04$ ).	Short duration, small sample, and no analysis of the IM.	Supplementation with the mixture of probiotics had an additional effect when compared with the group with only a dietary intervention.

Apo A-V: apolipoprotein A-V; TC: total cholesterol; DM: diabetes mellitus; IG: intervention group; PG: placebo group; HDL-c: high density lipoprotein – cholesterol; BMI: body mass index; LDL-c: low density lipoprotein – cholesterol; IM: intestinal microbiota; OX-LDL: oxidative low density lipoprotein; RLP: remnant lipoproteins; TG: triglyceride; CFU: colony forming units.

Table 1. Continued...

Authors/Type of study	Description of samples	Objectives	Results	Limitations	Conclusions
Ivey et al. (2015) <sup>20</sup> / Clinical trial.	156 people with metabolic syndrome and mean age of 67 years. Intervention period: 6 weeks. G1: yoghurt, plus placebo capsule; G2: probiotic capsule plus milk; G3 and G4: placebos. Subjects who consumed the probiotic ingested at least $3 \times 10^9$ CFU/day. <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 and <i>Bifidobacterium animalis</i> , subspecies <i>lactis</i> Bb12 were used.	To determine the effect of <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 and <i>Bifidobacterium animalis</i> , subspecies <i>lactis</i> Bb12, in the form of yoghurt or capsules, on blood pressure and the lipid profile in men and women with metabolic syndrome.	There were no differences in lipid profile markers between groups ( $p < 0.05$ ).	Short duration, small sample, and no analysis of the IM.	The probiotic strains <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 and <i>Bifidobacterium animalis</i> , subspecies <i>lactis</i> Bb12 did not influence changes in lipid profile parameters, probably because baseline cholesterol values were relatively good.
Kullisaar et al. (2016) <sup>21</sup> / Clinical trial.	45 healthy volunteers aged 50 to 75 years, with BMI from 24-30 kg/m <sup>2</sup> and borderline risk factors for cardiovascular disease. Intervention period: 4 weeks. IG: 2 capsules per day containing the probiotic <i>L. fermentum</i> ME-3 ( $6 \times 10^9$ CFU/day), plus other compounds.	To determine whether the special formulation Reg <sup>active</sup> Cholesterol <sup>®</sup> has a positive effect on the cardiovascular system, lipid and inflammatory profiles, and glycated hemoglobin.	All participants exhibited significant reductions in LDL-c, TC, TG, and OX-LDL ( $p < 0.05$ ) and a tendency to improvements in HDL.	Short duration, no control group, small sample, no dietary control before or after the intervention, no analysis of the IM, and use of a compound formula containing several nutrients.	Consumption of the formula by people with borderline cardiovascular risk values over a 4-week period had a positive effect on reduction of LDL-c, TC, TG and OX-LDL.
Ogawa et al. (2014) <sup>22</sup> / Clinical trial.	20 people with a mean age of 51.1 years and hypertriglyceridemia. Intervention period: 4 weeks. IG: $5 \times 10^{10}$ CFU/day of <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG 2055), with a frequency of 2 times a day.	To examine the effects of the probiotic <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG 2055) on postprandial response of blood lipids in Japanese subjects with hypertriglyceridemia.	With relation to fasting parameters, only non-esterified fatty acid levels exhibited a significant reduction ( $p < 0.01$ ). There was no significant difference in TG, TC, HDL, or LDL.	Short duration, small sample, and no analysis of the IM.	Consumption of the probiotic reduced non-esterified fatty acid levels after an oral fat overload and during the post-ingestion period of the probiotic, after 4 weeks consuming the microorganism.
Rajkumar et al. (2014) <sup>23</sup> / Clinical trial.	60 overweight people aged 40 to 60 years. Intervention period: 6 weeks. G1: $112.5 \times 10^9$ CFU with: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , subspecies <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , and <i>Streptococcus salivarius</i> subspecies <i>thermophilus</i> . G2: omega 3: 1 capsule with 180 mg of EPA and 120 mg of DHA. G3: probiotics and omega 3.	To investigate whether probiotics, alone or in combination with omega 3, provoke any improvement in the lipid profile, insulin sensitivity, or inflammatory response in healthy overweight people.	G1: HDL increased by 18.5% ( $p < 0.01$ ), and LDL ( $p < 0.05$ ), TG, and VLDL ( $p < 0.01$ ) values reduced by 7.04%, 5.8%, and 12.98, respectively. G2: HDL increased by 23.2% and LDL reduced by 10.7%, TG reduced by 7.78%, and VLDL reduced by 7.78% ( $p < 0.01$ ). G3: TC, TG, LDL, and VLDL reduced and HDL increased by 6.7% ( $p < 0.01$ ).	Short duration, small sample, difficult to identify the effect of any specific strain	An increase in HDL and reductions in TG, LDL, and VLDL were observed and the best results were observed in G3.

Apo A-V: apolipoprotein A-V; TC: total cholesterol; DM: diabetes mellitus; IG: intervention group; PG: placebo group; HDL-c: high density lipoprotein – cholesterol; BMI: body mass index; LDL-c: low density lipoprotein – cholesterol; IM: intestinal microbiota; OX-LDL: oxidative low density lipoprotein; RLP: remnant lipoproteins; TG: triglyceride; CFU: colony forming units.



Table 1. Continued...

Authors/Type of study	Description of samples	Objectives	Results	Limitations	Conclusions
Ryan et al. (2015) <sup>24</sup> / Clinical trial.	11 hypercholesterolemic men, aged 21 to 69 years. Intervention period: 8 weeks.	To collect evidence on the effects of the probiotic <i>Saccharomyces boulardii</i> on the lipid profile and other markers in hypercholesterolemic adults.	Compared with baseline, only RLP exhibited a significant reduction ( $p < 0.03$ ). No changes were observed in the other variables studied.	Short duration, small sample, no analysis of the IM, no PG, and no dietary control.	The most promising result was a reduction in RLP-p, after 8 weeks, with therapeutic potential for treating cardiovascular diseases.
	IG: $5.6 \times 10^{10}$ CFU/day of <i>Saccharomyces boulardii</i> .				
Tonucci et al. (2017) <sup>25</sup> / Clinical trial.	45 people aged 35 to 60 years with type 2 DM. Intervention period: 6 weeks. IG: 120 g/day of milk fermented with probiotics ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12; $10^9$ CFU of each).	To investigate the effects of consumption of fermented goat's milk containing <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12, glycemic control, lipid profile, inflammation, oxidative stress, and short-chain fatty acids.	LDL and TG increased in the PG, which indicates a protective effect of the probiotics in the IG. There were significant difference between groups in mean change in TC ( $p = 0.04$ ) and LDL ( $p = 0.03$ ).	Short duration, small sample, and no group that did not consume fermented milk.	Consumption of <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 and <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB reduced LDL-c and TC.
	PG: 120 g/day of conventional fermented milk with <i>Streptococcus thermophilus</i> TA-40.				

Apo A-V: apolipoprotein A-V; TC: total cholesterol; DM: diabetes mellitus; IG: intervention group; PG: placebo group; HDL-c: high density lipoprotein - cholesterol; BMI: body mass index; LDL-c: low density lipoprotein - cholesterol; IM: intestinal microbiota; OX-LDL: oxidative low density lipoprotein; RLP: remnant lipoproteins; TG: triglyceride; CFU: colony forming units.

and *Enterococcus*, in one study each. The studies were designed to evaluate the effects of probiotics on the lipid profile and other variables. Some studies allocated subjects to groups treated with probiotics in isolation and in combination with other compounds, to enable observation of their effects with and without these additives.<sup>14,15,23</sup> Kullisaar et al.<sup>21</sup> did not form distinct groups to enable such comparisons. All of the clinical trials analyzed studied small samples, with a predominance of people with dyslipidemia, and were of short duration, varying from 15 days to 12 weeks.

## DISCUSSION

Supplementation with probiotics significantly reduced total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-c),<sup>13,18,21,23,25</sup> and triglycerides (TG)<sup>12,15,18,21,23</sup> and increased HDL cholesterol (HDL-c).<sup>15,18,23</sup> Other studies only observed significant effects when probiotics were combined with other treatments. Soy isoflavones and probiotics exhibited significant synergic effects that were not observed in groups given supplementation only.<sup>14</sup> Additionally, physical exercise combined with administration of a fermented probiotics product stimulated an increase in HDL-c.<sup>17</sup>

Tonucci et al.<sup>25</sup> found that only the control group exhibited increases in TC, LDL-c, and TG, suggesting that probiotics had a protective effect.

A meta-analysis of 11 articles detected reductions in TC and LDL in people with normal, borderline, and high cholesterol levels.<sup>26</sup> Another meta-analysis found that probiotics had a positive effect on TC.<sup>27</sup> Because the studies were highly heterogeneous, the authors also conducted an analysis of subsets and concluded that a group with TC higher than 200 mg/dL had the best response to treatment with probiotics.<sup>27</sup> Subjects with hypertriglyceridemia also exhibited greater reductions in lipids.<sup>12</sup> Ivey et al.<sup>20</sup> explained that their results for lipid profile did not exhibit significant differences because the initial TC levels were lower than in other studies.

Other variables that are less frequently related to the lipid profile were also studied. Exposure of LDL-c to oxidative agents has been demonstrated in the atherosclerosis process, producing particles of oxidized LDL (oxLDL) and electronegative LDL.<sup>28</sup> After consumption of a fermented soy product containing isoflavones, hypercholesterolemic individuals exhibited significant reductions in electronegative LDL.<sup>14</sup> Findings reported by Fuentes et al.<sup>18</sup> and

Kullisaar et al.<sup>21</sup> showed improvements in oxLDL. It has been observed that remnant lipoproteins (RLP) have a high atherogenic potential<sup>29</sup> and it was suggested that *Saccharomyces boulardii* reduced the quantity of RLP.<sup>24</sup>

Several different factors affect the time needed to benefit the host's lipid profile. At 15 days, significant improvement in the lipid profile were only observed when koumiss (a fermented product made with mare's milk) was combined with physical exercise.<sup>17</sup> The effectiveness of physical training for prevention and control of dyslipidemia has been well established.<sup>30</sup> Childs et al.<sup>15</sup> observed a significant increase in HDL-c after 15 days of a synbiotic, when compared with placebo. In a study by Kullisaar et al.,<sup>21</sup> beneficial effects were observed after a 4-week intervention, but it cannot be confirmed whether *L. fermentum* ME-3 is effective in isolation, because it was used with other compounds.

The estimated time needed to observe more definite results using probiotics in isolation appears to be 6 weeks.<sup>23,25</sup> However, Fuentes et al.<sup>18</sup> only observed significant differences between groups at 12 weeks and they were not observed at the halfway point of the study. Additionally, it was also observed that a 4-week interval without treatment, after 12 weeks of administration, reduced the beneficial effects on the lipid profile, although they were nevertheless still greater than in the placebo group.<sup>18</sup> Therefore, continuous supplementation appears to be preferable, although if it is discontinued for up to 1 month, the desired effect may still be achieved.

Significant changes in anthropometric measurements were observed. Gomes et al.<sup>19</sup> observed additional benefits from probiotics for waist circumference, conicity index, and waist-height ratio compared with a group that was only treated with a diet. A reduction in body mass index (BMI) was observed by Bernini et al.,<sup>13</sup> in relation to baseline values.

Associations between obesity, metabolic disorders, and inflammation have been demonstrated in the literature.<sup>31</sup> Improvement in inflammatory markers was demonstrated in some of the studies reviewed. Patients with type 2 Diabetes mellitus (DM2) who consumed fermented milk without probiotics exhibited reductions in interleukin-10 (IL-10) ( $p=0.001$ ) and a tendency to reductions in adiponectin ( $p=0.07$ ), both of which have anti-inflammatory functions. This reduction was not observed in a group that did consume probiotics, providing evidence that supplementation had a protective effect.<sup>25</sup> Serum ultrasensitive C-reactive protein (PCR-us) and interleukin-6 (IL-6) levels were reduced in healthy

volunteers ( $p<0.05$ ).<sup>21</sup> Over 45 days of treatment with probiotics, Bernini et al.<sup>13</sup> observed significant reductions in tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and IL-6. A study that employed a larger dose reported a significant reduction in PCR-us with probiotic use, whereas a group that consumed omega-3 did not exhibit the same impact.<sup>23</sup> Healthy IM attenuates translocation of lipopolysaccharides (LPS), inducing lower numbers of inflammatory cytokines. However, the benefits observed were not associated with improvements in the inflammatory profile. The authors suggested that patients with higher levels of inflammation would exhibit the best results.<sup>19</sup>

A systematic review of 11 articles concluded that treatment with probiotics aids in treatment of DM2, improving many parameters related to glycemic control.<sup>32</sup> In the present study, it was observed that Tonucci et al.<sup>25</sup> reported a tendency for reductions in glycated hemoglobin (HbA1c) ( $p=0.06$ ), compared with a control group, Kullisaar et al.<sup>21</sup> observed significant improvement in HbA1c, and Rajkumar et al. found that fasting glycemia and insulin levels were reduced in groups given supplementation with probiotics, omega-3, and both probiotics and omega-3 ( $p<0.05$ ).<sup>23</sup>

Additional effects, beyond the study objectives, were also observed. Oxidative mechanisms are involved in the processes leading to CVDs.<sup>33</sup> Therefore, improvements in antioxidant defenses prevent damage to macromolecules and also endothelial injury. A significant increase in glutathione peroxidase (GPx) activity was observed in a group given probiotics, in comparison with a groups that only followed a diet. This effect was not observed in relation to superoxide dismutase (SOD).<sup>19</sup>

Individuals in a probable state of immunosenescence exhibited a positive effect on natural killer (NK) cell activity.<sup>16</sup> It has also been suggested that probiotics and prebiotics have a modulating effect on Th1 and Th2 lymphocytes, helping those with low Th1 activation and reducing Th2 hyperactivation in atopic diseases.<sup>15</sup>

Studies reported dosages varying from  $10^9$  to  $112 \times 10^9$  CFU/day. After 6 weeks, the largest dose demonstrated several beneficial effects and no adverse clinical effects were observed, suggesting that larger doses are safe.<sup>23</sup>

In order to benefit the host, probiotics must have the capacity to adhere to the intestinal mucosa, overcoming the barriers imposed by the gastrointestinal tract, primarily the gastric pH, bile salts, and pancreatic enzymes.<sup>34</sup> In view of this, some studies tested for microorganisms in the intestine.<sup>14,15,23,25</sup>

Evidence of the effects of probiotics show that they are strain-dependent,<sup>35</sup> indicating that generalization of the benefits of supplementation with probiotics should be treated with caution. As such, combining different strains appears to offer better results.<sup>23</sup>

The mechanisms possibly involved may act in a synergic manner to improve the lipid profile. Production of bile salt hydrolases by several genera causes deconjugation of the bile salts, with lower capacity for absorption and enterohepatic recirculation and increased excretion, in addition to increased demand for cholesterol to synthesize new molecules to replace losses. Deconjugation also alters the capacity to solubilize cholesterol, reducing absorption. Furthermore, cholesterol is incorporated into cell membranes during growth of the microorganisms. Another factor described in the literature is inhibition of hepatic synthesis of cholesterol and fatty acids through production of short-chain fatty acids.<sup>11,36</sup>

The overall panorama indicates that the capacity for reduction of serum lipids is limited compared to treatment with statins.<sup>37</sup> However, probiotics offer a range of benefits, in addition to those already mentioned in this study, interacting both directly and indirectly, and possibly producing results of greater magnitude in relation to metabolic conditions and quality of life over the long term.<sup>34,35,36</sup> The divergent results of different studies may be the result of the specificity and combination of the strains employed, the doses administered, the duration of the studies, and other extraneous variables.

## CONCLUSIONS

The scientific evidence indicates that there are relationships between IM and several health-related markers. Modulation of the IM with probiotics has yielded promising results. The majority of the clinical trials analyzed demonstrated that treatment with probiotics had a beneficial influence on the lipid profile. Additionally, improvements were also observed in inflammatory profile, glycemic control, body mass, and immunological markers, which are considered risk factors for development of CVDS.

This study indicates that supplementation with probiotics, as investigated in well-controlled studies, can be used as an adjuvant to traditional treatments for dyslipidemia. It is recommended that further studies be conducted, designed to identify the long-term effects and the influence of probiotics when used in combination with drug-based treatment.

## REFERENCES

1. Fuster V. Global burden of cardiovascular disease: time to implement feasible strategies and to monitor results. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):520-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1151>. PMID:25082587.
2. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol.* 2016;231(3):R77-99. <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-16-0211>. PMID:27935822.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>. PMID:16157765.
4. Sherbet DP, Garg P, Brilakis ES, Banerjee S. Low-density lipoprotein cholesterol: how low can we go. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(4):225-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-013-0013-8>. PMID:23609530.
5. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):585-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.005>. PMID:25194177.
6. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-14. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11234>. PMID:22699609.
7. Rebolledo C, Cuevas A, Zambrano T, et al. Bacterial community profile of the gut microbiota differs between hypercholesterolemic subjects and controls. *BioMed Res Int.* 2017;2017:8127814. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8127814>. PMID:28698878.
8. Firouzi S, Barakatun-Nisak MY, Ismail A, Majid HA, Nor Azmi K. Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):780-6. <http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2013.775227>. PMID:23484591.
9. Lai H-C, Young JD, Lin C-S, et al. Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. *Biomed J.* 2014;37(5):259-68. <http://dx.doi.org/10.4103/2319-4170.138314>. PMID:25179725.
10. Coppola MM, Gil-Turnes C. Probióticos e resposta imune. *Cienc Rural.* 2004;34(4):1297-303. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782004000400056>.
11. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci.* 2010;11(6):2499-522. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms11062499>. PMID:20640165.
12. Ahn HY, Kim M, Chae JS, et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduces fasting triglycerides and enhances apolipoprotein AV levels in non-diabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):649-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.030>. PMID:26117402.
13. Bernini LJ, Simão ANC, Alfieri DF, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: a randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition.* 2016;32(6):716-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.001>. PMID:27126957.
14. Cavallini DC, Manzoni MS, Bedani R, et al. Probiotic soy product supplemented with isoflavones improves the lipid profile of moderately hypercholesterolemic Men: a randomized controlled



- trial. *Nutrients*. 2016;8(1):52. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8010052>. PMID:26797632.
15. Childs CE, R y ti  H, Alhoniemi E, et al. Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study. *Br J Nutr*. 2014;111(11):1945-56. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513004261>. PMID:24661576.
  16. Dong H, Rowland I, Thomas LV, Yaqoob P. Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1853-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0487-1>. PMID:23307112.
  17. Dönmez N, Kisadere I, Balaban C, Kadiralieva N. Effects of traditional homemade koumiss on some hematological and biochemical characteristics in sedentary men exposed to exercise. *Biotech Histochem*. 2014;89(8):558-63. <http://dx.doi.org/10.3109/10520295.2014.915428>. PMID:24893332.
  18. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cu n  J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr*. 2013;109(10):1866-72. <http://dx.doi.org/10.1017/S000711451200373X>. PMID:23017585.
  19. Gomes AC, Sousa RGM, Botelho PB, Gomes TLN, Prada PO, Mota JF. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: a double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):30-8. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21671>. PMID:28008750.
  20. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojceski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile: a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):46-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.07.012>. PMID:25171898.
  21. Kullisaar T, Zilmer K, Salum T, Rehema A, Zilmer M. The use of probiotic *L. fermentum* ME-3 containing RegActiv Cholesterol supplement for 4 weeks has a positive influence on blood lipoprotein profiles and inflammatory cytokines: an open-label preliminary study. *Nutr J*. 2016;15(1):93. <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-016-0213-6>. PMID:27793203.
  22. Ogawa A, Kadooka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriglyceridemic subjects. *Lipids Health Dis*. 2014;13(1):36. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-13-36>. PMID:24548293.
  23. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:348959. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/348959>. PMID:24795503.
  24. Ryan JJ, Hanes DA, Schafer MB, Mikolaj J, Zwickey H. Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: a single-arm, open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2015;21(5):288-93. <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2014.0063>. PMID:25893960.
  25. Tonucci LB, Santos KMO, de Oliveira LL, Ribeiro SMR, Martino HSD. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):85-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>. PMID:26732026.
  26. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(11):844-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2011.04.008>. PMID:21930366.
  27. Wang L, Guo MJ, Gao Q, et al. The effects of probiotics on total cholesterol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9679. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009679>. PMID:29384846.
  28. Mello AP, da Silva IT, Abdalla DSP, Damasceno NRT. Electronegative low-density lipoprotein: origin and impact on health and disease. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):257-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.028>. PMID:21292266.
  29. Kim JY, Park JH, Jeong SW, et al. High levels of remnant lipoprotein cholesterol is a risk factor for large artery atherosclerotic stroke. *J Clin Neurol*. 2011;7(4):203-9. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2011.7.4.203>. PMID:22259616.
  30. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13(4):253-9. <http://dx.doi.org/10.1249/JSR.0000000000000073>. PMID:25014391.
  31. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud*. 2007;4(2):98-104. <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2007.4.98>. PMID:17823694.
  32. Bezerra AN, Carvalho NS, Viana ACC, Morais SR. Efeito da suplementa o de probióticos no diabetes mellitus: uma revisão sistemática. *Revista HUPE*. 2017;15(2):129-39.
  33. Chen G, Wang H, Zhang X, Yang ST. Nutraceuticals and functional foods in the management of hyperlipidemia. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(9):1180-201. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2011.629354>. PMID:24499150.
  34. Soccol CR, de Souza Vandenberghe LP, Spier MR, et al. The potential of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol*. 2010;48(4):413-34.
  35. Miglioranza B, Miglioranza LHDS, Henrique FC, et al. The role of probiotics on each component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(8):1127-38. <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2015.1028361>. PMID:25872805.
  36. Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(3):1729-38. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006>. PMID:16517616.
  37. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract*. 2003;4(1):18. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-4-18>. PMID:14969594.

---

**Correspondence**

Carlos Jorge Maciel Uchoa Gadelha  
Av. Jovita Feitosa, 3300/202A, TN - PICI  
CEP 60440-594 - Fortaleza (CE) - Brasil  
Tel: +55 (85) 98844-0360  
E-mail: carlosjmug90@gmail.com

**Author information**

CJMUG - Physical Education degree, Universidade Federal do Ceará (UFC); Nutrition student, Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (FAMETRO).  
ANB - Nutritionist; PhD student, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará (UFC); Professor, Curso de Nutrição, Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (FAMETRO).

**Author contributions**

Conception and design: CJMUG, ANB  
Analysis and interpretation: CJMUG, ANB  
Data collection: CJMUG, ANB  
Writing the article: CJMUG, ANB  
Critical revision of the article: CJMUG, ANB  
Final approval of the article\*: CJMUG, ANB  
Statistical analysis: N/A  
Overall responsibility: CJMUG, ANB

\*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to J Vasc Bras.



# Efeitos dos probióticos no perfil lipídico: revisão sistemática

## *Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review*

Carlos Jorge Maciel Uchoa Gadelha<sup>1</sup> , Alane Nogueira Bezerra<sup>1,2</sup>

### Resumo

As alterações na microbiota intestinal podem modular mecanismos envolvendo fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo as dislipidemias. O objetivo foi revisar os efeitos da suplementação de probióticos na prevenção e no tratamento de alterações do perfil lipídico. As pesquisas foram feitas na base de dados PubMed, com os descritores “probiotics and lipid profile” e “probiotics and dyslipidemia”, em artigos publicados entre 2013 e 2018. A suplementação com probióticos reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e os triglicerídeos, assim como aumentou o colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade). Alguns benefícios foram observados sobre variáveis antropométricas, de controle glicêmico, de estresse oxidativo, de inflamação e do sistema imune. O presente estudo sugere que a suplementação de probióticos seja indicada como tratamento coadjuvante às dislipidemias. Novos estudos devem ser desenvolvidos com a finalidade de esclarecer os efeitos de longo prazo, assim como a influência dos probióticos em associação com o tratamento medicamentoso.

**Palavras-chave:** dislipidemias; hipercolesterolemia; probióticos.

### Abstract

Alterations in the intestinal microbiota can modulate mechanisms involving risk factors for cardiovascular diseases, including dyslipidemias. The objective was to review the effects of probiotic supplementation on the prevention and treatment of changes to the lipid profile. The searches were run on the PubMed database, using the descriptors “probiotics and lipid profile” and “probiotics and dyslipidemia,” with publication dates restricted to 2013 to 2018. Supplementation with probiotics significantly reduced total cholesterol, LDL-c, and triglycerides and increased HDL-c. Some benefits were observed on anthropometric variables, glycemic control, oxidative stress, inflammation, and immune system. The present study suggests that probiotic supplementation should be indicated as adjunctive treatment for dyslipidemias. Further studies should be developed to clarify long-term effects, as well as the influence of probiotics in combination with drug therapy.

**Keywords:** dyslipidemias; hypercholesterolemia; probiotics.

**Como citar:** Gadelha CJMU, Bezerra AN. Efeitos dos probióticos no perfil lipídico: revisão sistemática. J Vasc Bras. 2019;18:e20180124. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180124>

<sup>1</sup> Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Ceará – UF, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, CE, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Março 08, 2019. Aceito em: Junho 13, 2019.

O estudo foi realizado na Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (FAMETRO), Fortaleza, CE, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O processo de urbanização e a consequente mudança no estilo de vida contribuíram para o aumento substancial de doenças crônicas, principalmente as doenças cardiovasculares (DCVs). Essas são a maior causa de mortes no mundo, gerando grandes prejuízos econômicos e no setor da saúde<sup>1</sup>. O acúmulo de gordura, principalmente visceral, através de complexas interações genéticas e ambientais está associado à inflamação sistêmica subclínica e aos diversos fatores de risco para o desenvolvimento de tais doenças<sup>2</sup>. Entre os fatores de risco, a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, o aumento da concentração de lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*, LDL) e a redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*, HDL) constituem alvos importantes para a prevenção de DCV<sup>3,4</sup>.

Considerada importante reguladora do estado metabólico, a microbiota intestinal (MI) exerce diversas reações bioquímicas<sup>5</sup>. Segundo Huttenhower et al.<sup>6</sup>, a MI está ligada diretamente à manutenção da saúde, seja intestinal ou sistêmica. Sua instabilidade, chamada disbiose, pode alterar diretamente o desenvolvimento e as complicações de várias doenças, especialmente as doenças crônicas não transmissíveis. Na síndrome metabólica e nas DCVs, situações em que as dislipidemias podem estar presentes, existem mudanças na composição e na função da MI.

Indivíduos hipercolesterolêmicos, quando comparados aos indivíduos controles, possuem uma menor diversidade bacteriana da MI. Além disso, observa-se também uma diferença no perfil desses microrganismos, o que sugere um possível papel da MI no desenvolvimento da hipercolesterolemia<sup>7</sup>. A manipulação da MI com probióticos resulta em

vários benefícios ao hospedeiro<sup>8,9</sup>. Eles já são utilizados na medicina humana, tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças, através do controle da MI<sup>10</sup>.

O efeito hipocolesterolêmico dos probióticos tem sido investigado *in vitro* e *in vivo*, e controvérsias foram observadas<sup>11</sup>. Assim, sob a necessidade e a importância de novos métodos terapêuticos para controle e melhora do perfil lipídico a fim de auxiliar no tratamento de dislipidemias e de outras doenças crônicas não transmissíveis, o objetivo deste estudo foi revisar os efeitos da suplementação de probióticos na prevenção e no tratamento de alterações do perfil lipídico.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática cuja pesquisa foi realizada na base de dados PubMed utilizando a combinação dos descritores “probiotics and lipid profile” e “probiotics and dyslipidemia”, no período de publicação entre janeiro de 2013 e março de 2018. Foram incluídos estudos do tipo ensaio clínico publicados na língua inglesa, com indivíduos de faixa etária acima de 18 anos. Os critérios de exclusão utilizados foram para estudos com gestantes e lactantes.

## RESULTADOS

Foram encontrados 28 ensaios clínicos publicados na íntegra. Após a utilização dos critérios de exclusão para estudos realizados com gestantes e lactantes, a remoção de estudos duplicados e a leitura de títulos, resumos e artigos na íntegra, foram incluídos 14 ensaios clínicos. O fluxograma do método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foi utilizado para detalhar o processo de seleção dos artigos, conforme a Figura 1.

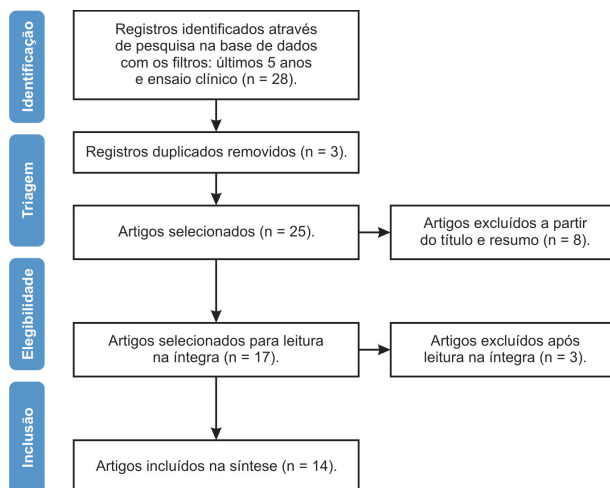


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para a revisão.

Os artigos incluídos analisaram a influência dos probióticos no perfil lipídico, conforme descrito no Tabela 1<sup>12-25</sup>. Entretanto, nem todos os estudos avaliaram esses marcadores de maneira primária<sup>15,16,17,22</sup>.

Os gêneros mais utilizados nos grupos tratados com probióticos foram *Lactobacillus* com 11 estudos e *Bifidobacterium* com seis estudos. Utilizaram também os gêneros *Saccharomyces*, *Streptococcus* e *Enterococcus*, com apenas um estudo cada. Os estudos propuseram avaliar os efeitos dos probióticos

sobre o perfil lipídico e outras variáveis. Alguns alocaram indivíduos em grupos de tratamento com os probióticos isolados e com adição de outros compostos, possibilitando a visualização dos efeitos com e sem sua adição<sup>14,15,23</sup>. Já Kullisaar et al.<sup>21</sup> não apresentaram grupos distintos para essa comparação. Dos ensaios clínicos analisados, todos apresentaram amostra reduzida, com predominância de indivíduos dislipidêmicos, e curta duração, variando de 15 dias até 12 semanas.

Tabela 1. Descrição dos artigos.

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
Ahn et al. (2015) <sup>12</sup> /Ensaio clínico.	121 indivíduos com hipertrigliceridemia, não diabéticos. Tempo de intervenção: 12 semanas. G1: 2 gramas de pó contendo <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 e <i>L. plantarum</i> KY1052, 0,5 × 10 <sup>10</sup> UFC de cada. GP: 2 gramas de um pó, sem microrganismos.	Investigar o efeito da suplementação de duas cepas, <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 e <i>L. plantarum</i> KY1052, na capacidade de redução dos TG em indivíduos não diabéticos com valores limitrofes e moderados para hipertrigliceridemia.	Entre os grupos, houve redução de 18,3% de TG e de 15,6% no tamanho da partícula de LDL e aumento de apo A-V de 21,1% (p<0,05). Os valores de TG e apo A-V se correlacionaram inversamente.	Curta duração, amostra reduzida, ausência do controle da dieta e da caracterização da MI.	Os autores concluíram que a suplementação das cepas reduziu os níveis séricos do TG, sendo o maior efeito observado nos sujeitos com maiores níveis.
Bernini et al. (2016) <sup>13</sup> /Ensaio clínico.	51 indivíduos entre 18 e 60 anos com síndrome metabólica. Tempo de intervenção: 45 dias. G1: 26 indivíduos, consumindo leite fermentado com 2,72 × 10 <sup>10</sup> UFC de <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019. GP: sem intervenção.	Avaliar a influência de leite fermentado com <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 no perfil lipídico, controle glicêmico e perfil inflamatório em pacientes com síndrome metabólica.	Foi observada uma diminuição significativa do CT (p=0,009) e LDL-c (p=0,008).	Curta duração, amostra reduzida, ausência da caracterização da MI.	Os dados mostraram potenciais efeitos do <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 na redução de lipídios no sangue.
Cavallini et al. (2016) <sup>14</sup> /Ensaio clínico.	49 indivíduos do sexo masculino, de 45 a 48 anos, hipercolesterolêmicos. Tempo de intervenção: 42 dias. G1: 200 mL de produto fermentado de soja com probiótico <i>Enterococcus faecium</i> CRL 183 e <i>Lactobacillus helveticus</i> 416, suplementado com isoflavona. G2: 200 mL de produto de soja sem fermentação. G3: 200 mL de produto fermentado de soja sem suplementação.	Investigar a influência do produto de soja fermentado com <i>Enterococcus faecium</i> CRL 183 e <i>Lactobacillus helveticus</i> 416 mais isoflavonas.	Apenas os sujeitos do G1 tiveram redução significativa no CT. Quando comparado com o G2, resultou, no período final do estudo, na redução do LDL-c (p<0,05), no grupo de ambos os tratamentos, entre os dias 30 e 42, e a relação CT/HDL.	Curta duração, amostra reduzida, ausência da caracterização da MI.	Consumo regular dos probióticos <i>Enterococcus faecium</i> CRL 183 e <i>Lactobacillus helveticus</i> 416 contribuiu para a redução de marcadores de risco cardiovascular em homens hipercolesterolêmicos, através da melhora no perfil lipídico e diminuição da oxidação das partículas de LDL.

Apo A-V: apolipoproteína A-V; CT: colesterol total; DM: diabetes melito; G1: grupo intervenção; GP: grupo placebo; HDL-c: lipoproteína de alta densidade – colesterol; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade – colesterol; MI: microbiota intestinal; OX-LDL: lipoproteína de baixa densidade oxidativa; RLP: lipoproteínas remanescentes; TG: triglicérides; UFC: unidade formadora de colônia.



Tabela 1. Continuação...

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
Childs et al. (2014) <sup>15</sup> /Ensaio clínico.	43 sujeitos, idade entre 25 e 65 anos, saudáveis. Submetidos a quatro tratamentos distintos (G1: maltodextrina; G2: <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07, 10 <sup>9</sup> UFC; G3: xylo-oligosaccharide, 8 g/d; G4: <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07, 10 <sup>9</sup> UFC + xylo-oligosaccharide, 8 g/d). Tempo de intervenção: 21 dias, seguidos de 28 dias de washout.	Verificar os efeitos do xylo-oligosaccharide e do <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07 na MI e na função imune.	Foram verificados níveis de HDL maiores entre os indivíduos que receberam xylo-oligosaccharide, sem nenhuma diferença nos outros lipídios plasmáticos observados.	Curta duração, amostra reduzida.	Os dados indicam potenciais benefícios do xylo-oligosaccharide e do <i>Bifidobacterium animalis</i> BI-07 na capacidade de aumentar o HDL.
Dong et al. (2013) <sup>16</sup> /Ensaio clínico.	30 indivíduos saudáveis entre 55 e 74 anos. Tempo de intervenção: 4 semanas. G1: <i>Lactobacillus casei shirota</i> com 1,3 x 10 <sup>10</sup> UFC/dia. GP: leite desnatado sem o probiótico.	Testar os probióticos no sistema imune em indivíduos com imunossenescência.	Os dados indicam que não teve diminuição significativa no CT e TG.	Curta duração, amostra reduzida, ausência de dados referentes ao perfil lipídico, ausência da caracterização da MI.	O consumo de probióticos <i>Lactobacillus casei Shirota</i> não apresentou efeito significativo no perfil lipídico.
Dönmez et al. (2014) <sup>17</sup> /Ensaio clínico.	18 indivíduos do sexo masculino, sedentários, com média de 33,66 anos de idade. Tempo de intervenção: 15 dias. G1: <i>koumiss</i> ; G2: <i>koumiss</i> mais exercício físico. G3: exercício físico. Principais probióticos para fermentação do <i>koumiss</i> : <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. buchneri</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. fermentum</i> .	Investigar os efeitos do <i>koumiss</i> como um probiótico associado com exercício físico em variáveis hematológicas e bioquímicas em indivíduos sedentários.	Os níveis de CT e TG tenderam a diminuir em todos os grupos, mas apenas o G2 no dia 15. O HDL aumentou em todos os grupos, sendo o maior efeito observado no G2.	Curta duração, amostra reduzida, ausência da caracterização da MI.	Os achados sugerem que o <i>koumiss</i> com o exercício físico promove aumento do HDL.
Fuentes et al. (2013) <sup>18</sup> /Ensaio clínico.	60 sujeitos hipercolesterolêmicos, de 18 a 65 anos. IMC: 19-30 kg/m <sup>2</sup> . Tempo de intervenção: 12 semanas. G1: 1 cápsula de <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT (7527, 7528 e 7529) com dose de 1,2 x 10 <sup>9</sup> UFC. GP: 1 cápsula sem bactéria.	Avaliar os efeitos da fórmula AB-LIFE <sup>®</sup> na concentração de lipídios e outros parâmetros relacionados ao risco cardiovascular em sujeitos hipercolesterolêmicos.	O GI diminuiu significativamente o CT e levou a uma tendência de redução de LDL-c e OX-LDL em comparação ao GP. O GI reduziu significativamente (p<0,05) CT, LDL-C, relação LDL-C: HDL-C e OX-LDL (13,6%, 14,7%, 19,7% e 13,6%, respectivamente) em relação à base. O aumento no HDL-C (p<0,05) foi observado apenas no GI.	Curta duração, amostra reduzida e ausência de caracterização da MI.	A suplementação de <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT (7527, 7528 e 7529) contribuiu significativamente para a redução do colesterol sérico em pacientes hipercolesterolêmicos, apresentando melhor efeito naqueles com altos níveis de colesterol.

Apo A-V: apolipoproteína A-V; CT: colesterol total; DM: diabetes melito; GI: grupo intervenção; GP: grupo placebo; HDL-c: lipoproteína de alta densidade – colesterol; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade – colesterol; MI: microbiota intestinal; OX-LDL: lipoproteína de baixa densidade oxidativa; RLP: lipoproteínas remanescentes; TG: triglicérideo; UFC: unidade formadora de colônia.

Tabela 1. Continuação...

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
Gomes et al. (2017) <sup>19</sup> /Ensaio clínico.	43 mulheres, entre 20 e 59 anos, com IMC entre 24-40 kg/m <sup>2</sup> . Tempo de intervenção: 8 semanas. GI: intervenção dietética mais mix de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> ; <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>lactis</i> com dose de $2 \times 10^{10}$ . GP: Apenas intervenção dietética.	Investigar se um mix de probióticos tem efeitos adicionais quando comparada a uma intervenção dietética isolada sobre a composição corporal, perfil lipídico, endotoxemia, inflamação e perfis antioxidante e anti-inflamatório.	Não houve diferença entre os grupos do LDL-c, apenas redução no resultado dos ácidos graxos poli-insaturados (GP= -5,65% vs. GI = - 18,63%, com $p < 0,04$ ).	Curta duração, amostra reduzida e ausência de caracterização da MI.	A suplementação com o mix de probióticos teve efeito adicional quando comparada ao grupo com intervenção dietética apenas.
Ivey et al. (2015) <sup>20</sup> /Ensaio clínico.	156 indivíduos com síndrome metabólica e idade média de 67 anos. Tempo de intervenção: 6 semanas. G1: iogurte mais cápsula placebo; G2: cápsula probiótica mais leite; G3 e G4: placebos. Os indivíduos que consumiram probiótico ingeriram pelo menos $3 \times 10^9$ UFC/dia. Utilizaram o <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 e <i>Bifidobacterium animalis</i> subespécie <i>lactis</i> Bb12.	Determinar o efeito do <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 e <i>Bifidobacterium animalis</i> subespécie <i>lactis</i> Bb12 em forma de iogurte ou cápsula na pressão sanguínea e no perfil lipídico em homens e mulheres com síndrome metabólica.	Não houve alteração nos marcadores de perfil lipídico entre os grupos ( $p < 0,05$ ).	Curta duração, amostra reduzida, ausência da caracterização da MI.	As cepas de probióticos <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 e <i>Bifidobacterium animalis</i> subespécie <i>lactis</i> Bb12 não influenciaram as alterações de parâmetros do perfil lipídico, provavelmente devido aos valores de colesterol na base serem relativamente adequados.
Kullisaar et al. (2016) <sup>21</sup> /Ensaio clínico.	45 indivíduos saudáveis entre 50 e 75 anos, com IMC entre 24-30 kg/m <sup>2</sup> , com fatores de risco limítrofe para doença cardiovascular. Tempo de intervenção: 4 semanas. GI: 2 cápsulas por dia contendo o probiótico <i>L. fermentum</i> ME-3 ( $6 \times 10^9$ UFC/dia) junto a outros compostos.	Estabelecer se a formulação especial <i>Reg'active Cholesterol</i> <sup>®</sup> apresenta efeito positivo no sistema cardiovascular, perfis lipídico e hemoglobina glicada.	Houve redução significativa em todos os participantes de LDL-c, CT, TG e OX-LDL ( $p < 0,05$ ) e uma tendência de melhora no HDL.	Curta duração, ausência de grupo controle, amostra reduzida, ausência do controle dietético antes e após a intervenção, ausência da caracterização da MI, utilização de fórmula composta com vários nutrientes.	O consumo da fórmula em indivíduos com valores limítrofes para risco cardiovascular por um período de 4 semanas apresentou efeito positivo na redução de LDL-c, CT, TG e OX-LDL.
Ogawa et al. (2014) <sup>22</sup> /Ensaio clínico.	20 indivíduos com idade média de 51,1 anos e hipertrigliceridemia. Tempo de intervenção: 4 semanas. GI: $5 \times 10^{10}$ UFC/dia de <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG 2055), com frequência de 2 vezes ao dia.	Examinar os efeitos do probiótico <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG 2055) na resposta pós-prandial nos lipídios sanguíneos em japoneses com hipertrigliceridemia.	Com relação aos parâmetros de jejum, apenas os ácidos graxos não esterificados apresentaram diminuição significativa ( $p < 0,01$ ). Não houve diferença significativa no TG, CT, HDL e LDL.	Curta duração, amostra reduzida, ausência da caracterização da MI.	O consumo de probiótico reduziu os níveis de ácidos graxos não esterificados após sobrecarga oral de gordura e no período pós-ingestão de probiótico após 4 semanas do consumo do microrganismo.

Apo A-V: apolipoproteína A-V; CT: colesterol total; DM: diabetes melito; GI: grupo intervenção; GP: grupo placebo; HDL-c: lipoproteína de alta densidade – colesterol; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade – colesterol; MI: microbiota intestinal; OX-LDL: lipoproteína de baixa densidade oxidativa; RLP: lipoproteínas remanescentes; TG: triglicérido; UFC: unidade formadora de colônia.

Tabela 1. Continuação...

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
Rajkumar et al. (2014) <sup>23</sup> /Ensaio clínico.	60 indivíduos com sobrepeso, entre 40 e 60 anos.		G1: o HDL aumentou em 18,5% (p<0,01), e os valores de LDL (p<0,05), TG e VLDL (p<0,01) diminuíram em 7,04%, 5,8% e 12,98, respectivamente.		
	Tempo de intervenção: 6 semanas.	Investigar se somente os			
	G1: 112,5 x 10 <sup>9</sup> UFC com: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subspécie bulgaricus</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i> , e <i>Streptococcus salivarius subspécie thermophilus</i> .	probióticos ou em associação com o ômega 3 exercem alguma melhora no perfil lipídico, sensibilidade da insulina e resposta inflamatória em indivíduos com sobrepeso saudáveis.	G2: aumentou o HDL em 23,2% e diminuiu o LDL em 10,7%, TG em 7,78% e VLDL em 7,78% (p<0,01).	Curta duração, amostra reduzida, dificuldade de apontar efeito de alguma cepa específica.	Foram encontrados aumento do HDL e diminuição de TG, LDL e VLDL, sendo os melhores resultados encontrados no G3.
G2: ômega 3:1, cápsula de 180 mg de EPA e 120 mg de DHA.					
	G3: probióticos e ômega 3.		G3: reduziu CT, TG e LDL, VLDL e aumentou o HDL em 6,7% (p<0,01).		
Ryan et al. (2015) <sup>24</sup> /Ensaio clínico.	11 homens hipercolesterolêmicos, de 21 a 69 anos.	Coletar evidências sobre o efeito do probiótico	Em comparação com a base, apenas a RLP apresentou redução significativa (p<0,03). Não foram observadas alterações nas demais variáveis estudadas.	Curta duração, amostra reduzida, ausência da caracterização da MI, ausência de GP e controle dietético.	O resultado mais promissor foi a diminuição da RLP-p, após 8 semanas, com potencial terapêutico para tratar doenças cardiovasculares.
	Tempo de intervenção: 8 semanas.	<i>Saccharomyces boulardii</i> no perfil lipídico e outros marcadores em adultos hipercolesterolêmicos.			
	G1: 5,6 x 10 <sup>10</sup> UFC/dia de <i>Saccharomyces boulardii</i> .				
Tonucci et al. (2017) <sup>25</sup> /Ensaio clínico.	45 indivíduos entre 35 e 60 anos com DM tipo 2.	Investigar os efeitos da ingestão do leite de cabra fermentado contendo	O GP aumentou o LDL e TG, o que caracteriza um efeito protetor dos probióticos no GI.	Curta duração, amostra reduzida, ausência do grupo que não consumiu leite fermentado.	O consumo de <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e de <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB reduziu LDL-c e CT.
	Tempo de intervenção: 6 semanas.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12, controle glicêmico, perfil lipídico, inflamação, estresse oxidativo e ácidos graxos de cadeia curta.	Houve diferença significativa entre os grupos quanto às alterações médias de CT (p=0,04) e de LDL (p=0,03).		
	G1: 120 g/dia de leite fermentado com probiótico ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12; 10 <sup>9</sup> UFC/de cada).				
	GP: 120 g/dia de leite fermentado convencional com <i>Streptococcus thermophilus</i> TA-40.				

Apo A-V: apolipoproteína A-V; CT: colesterol total; DM: diabetes melito; GI: grupo intervenção; GP: grupo placebo; HDL-c: lipoproteína de alta densidade – colesterol; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade – colesterol; MI: microbiota intestinal; OX-LDL: lipoproteína de baixa densidade oxidativa; RLP: lipoproteínas remanescentes; TG: triglicerídeo; UFC: unidade formadora de colônia.

## ■ DISCUSSÃO

A suplementação com probióticos reduziu significativamente o colesterol total (CT), o colesterol LDL (LDL-c)<sup>13,18,21,23,25</sup> e os triglicerídeos (TG)<sup>12,15,18,21,23</sup> e aumentou o colesterol HDL (HDL-c)<sup>15,18,23</sup>. Outros estudos observaram efeitos significativos apenas na associação dos probióticos com outro tratamento. As isoflavonas de soja e os probióticos apresentaram efeitos sinérgicos significativos, não observados nos grupos com a suplementação isolada<sup>14</sup>. Além disso, a prática de exercício físico associada ao uso de produto fermentado com probióticos promoveu o aumento do HDL-c<sup>17</sup>. Tonucci et al.<sup>25</sup> verificaram que apenas o grupo controle aumentou CT, LDL-c e TG, sugerindo um efeito protetor dos probióticos.

Uma metanálise de 11 artigos verificou uma redução de CT e LDL em indivíduos com níveis normais, limítrofes e altos de colesterol<sup>26</sup>. Outra metanálise verificou efeito positivo dos probióticos no CT<sup>27</sup>. Devido à grande heterogeneidade, os autores conduziram uma análise de subgrupos e concluíram que o grupo com CT maior que 200 mg/dL teve melhor resposta ao tratamento com probióticos<sup>27</sup>. Indivíduos com hipertrigliceridemia também apresentaram maior redução dos lipídios<sup>12</sup>. Ivey et al.<sup>20</sup> justificaram que seus resultados não mostraram diferenças significativas quanto ao perfil lipídico devido aos níveis iniciais de CT serem considerados menores do que em outros estudos.

Outras variáveis menos comumente relacionadas ao perfil lipídico também foram estudadas. A exposição de LDL-c a agentes oxidativos é verificada no processo de aterosclerose, produzindo partículas de LDL oxidada (oxLDL) e LDL eletronegativa<sup>28</sup>. Indivíduos hipercolesterolêmicos, após consumo de produto fermentado de soja com isoflavonas, reduziram de modo significativo a LDL eletronegativa<sup>14</sup>. Os achados de Fuentes et al.<sup>18</sup> e Kullisaar et al.<sup>21</sup> mostraram uma melhora na oxLDL. Observou-se que as lipoproteínas remanescentes (RLP) apresentaram alto potencial aterogênico<sup>29</sup>, sugerindo que o consumo de *Saccharomyces boulardii* reduziu o seu número<sup>24</sup>.

Diversos fatores influenciam o tempo necessário para beneficiar o hospedeiro em relação ao perfil lipídico. Com 15 dias, foi averiguada melhora significativa no perfil lipídico apenas com associação do *koumiss*, produto fermentado com leite de égua, à prática de exercício físico<sup>17</sup>. O treinamento físico já é bem reportado para prevenção e controle da dislipidemia<sup>30</sup>. Childs et al.<sup>15</sup> visualizaram em 21 dias um aumento significativo no HDL-c com o simbiótico quando comparado ao placebo. No estudo de Kullisaar et al.<sup>21</sup>, foram observados efeitos benéficos com 4 semanas de intervenção, mas não é possível afirmar que o papel

isolado do *L. fermentum ME-3* tenha efetividade devido à adição de outros compostos.

A estimativa de tempo necessário para visualização de resultados mais expressivos com o uso exclusivo de probióticos parece ser de 6 semanas<sup>23,25</sup>. Entretanto, Fuentes et al.<sup>18</sup> visualizaram diferenças significativas entre os grupos apenas no período de 12 semanas, fato não observado na metade do estudo. Além disso, foi observado que um intervalo de 4 semanas de interrupção de tratamento, após 12 semanas de uso, diminuiu os efeitos benéficos no perfil lipídico, que ainda assim foram maiores que no grupo placebo<sup>18</sup>. Assim, a suplementação contínua parece favorável e, caso interrompida em até 1 mês, consegue surtir o efeito desejável.

Alterações significativas foram observadas em relação a medidas antropométricas. Gomes et al.<sup>19</sup> encontraram benefício adicional dos probióticos sobre a circunferência da cintura, índice de conicidade e relação cintura-altura em comparação com o grupo que foi tratado apenas com a dieta. A redução do índice de massa corporal (IMC) foi observada por Bernini et al.<sup>13</sup> em relação aos valores iniciais.

A associação entre obesidade, distúrbios metabólicos e inflamação é demonstrada na literatura<sup>31</sup>. A melhora de marcadores inflamatórios foi demonstrada em alguns estudos. Portadores de diabetes melito tipo 2 (DM2) que consumiram leite fermentado sem probióticos apresentaram redução de interleucina-10 (IL-10) ( $p=0,001$ ) e tendência de redução de adiponectina ( $p=0,07$ ), ambas com papel anti-inflamatório. Essa redução não foi observada no grupo que consumiu os probióticos, evidenciando efeito protetor com a suplementação<sup>25</sup>. Os níveis séricos de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) e interleucina-6 (IL-6) foram reduzidos em indivíduos saudáveis ( $p<0,05$ )<sup>21</sup>. Em 45 dias de tratamento com probióticos, Bernini et al.<sup>13</sup> revelaram redução significativa no fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-6. O estudo que utilizou maior dose reportou diminuição significativa na PCR-us com os probióticos, enquanto o grupo que consumiu ômega-3 não alcançou o mesmo impacto<sup>23</sup>. A MI saudável atenua a translocação de lipopolissacarídeos (LPS), induzindo menor número de citocinas inflamatórias. Entretanto, os benefícios encontrados não foram associados com a melhora do perfil inflamatório. Os autores sugerem que sujeitos expostos a maior grau de inflamação podem obter melhores resultados<sup>19</sup>.

Uma revisão sistemática com 11 artigos concluiu que o tratamento com probióticos auxilia no tratamento do DM2, melhorando diversos parâmetros relacionados ao controle glicêmico<sup>32</sup>. No presente estudo, observou-se que Tonucci et al.<sup>25</sup> mostraram

tendência de redução na hemoglobina glicada (HbA1c) ( $p=0,06$ ) em comparação com o grupo controle. Kullisaar et al.<sup>21</sup> observaram melhora significativa na HbA1c. A glicemia de jejum e os níveis de insulina foram reduzidos nos grupos com suplementação de probióticos, ômega-3 e ambos ( $p<0,05$ )<sup>23</sup>.

Efeitos adicionais, além dos objetivos do estudo, foram observados. Existem mecanismos oxidativos nos processos envolvidos na DCV<sup>33</sup>. Assim, a melhora nas defesas antioxidantes previne os danos gerados em macromoléculas, assim como a lesão endotelial. O incremento significativo da atividade da glutathione peroxidase (GPx) foi verificado no grupo que consumiu os probióticos em detrimento do que consumiu apenas a dieta. Isso não foi verificado com a superóxido dismutase (SOD)<sup>19</sup>.

Indivíduos em provável imunossenescência sofreram interferência positiva na atividade de células *natural killer* (NK)<sup>16</sup>. É sugerido um papel modulador do probiótico e do prebiótico estudados nos linfócitos Th1 e Th2, auxiliando aqueles com baixa ativação de Th1 e diminuindo a hiperativação de Th2 em doenças atópicas<sup>15</sup>.

Os estudos reportaram doses entre  $10^9$  e  $112 \times 10^9$  UFC/dia. A maior dose demonstrou, em 6 semanas, vários efeitos benéficos sem a observância de alterações clínicas adversas, sugerindo o uso seguro para maiores doses<sup>23</sup>.

Para propiciar benefícios ao hospedeiro, os probióticos devem ter capacidade de aderir à mucosa intestinal, sobrepondo as barreiras impostas pelo trato gastrointestinal, principalmente o pH gástrico, os sais biliares e as enzimas pancreáticas<sup>34</sup>. Nessa perspectiva, alguns estudos avaliaram a presença dos microrganismos no intestino<sup>14,15,23,25</sup>.

Os efeitos evidenciados pelos probióticos são caracterizados como cepa-dependente<sup>35</sup>, indicando que a generalização dos benefícios dessa suplementação com probióticos deve ser feita com cautela. Assim, a combinação de diferentes cepas parece propiciar melhores resultados<sup>23</sup>.

Possíveis mecanismos podem atuar de forma sinérgica em favor da melhora do perfil lipídico. A produção de hidrolases de sais biliares por vários gêneros resulta em desconjugação dos sais biliares, em menor capacidade de absorção para recirculação entero-hepática e maior excreção, em requerimento aumentado do colesterol para síntese de novas moléculas a fim de repor a perda. A desconjugação também altera a capacidade de solubilização do colesterol, reduzindo a absorção. Além disso, ocorre incorporação do colesterol nas membranas celulares durante o crescimento dos microrganismos. A inibição da síntese hepática do colesterol e ácidos graxos através da produção de ácidos graxos de cadeia curta é outro fator descrito na literatura<sup>11,36</sup>.

O panorama indica capacidade limitada de redução dos lipídios séricos em comparação ao tratamento com estatinas<sup>37</sup>. Entretanto, os probióticos propiciam diversos benefícios, além dos supracitados neste estudo, interagindo de maneira direta e indireta, possivelmente promovendo resultados com maior magnitude em condições metabólicas e qualidade de vida em longo prazo<sup>34,35,36</sup>. A divergência entre os estudos pode ser oriunda da especificidade e combinação das cepas utilizadas, da dose administrada, da duração do estudo, além de outras variáveis intervenientes.

## ■ CONCLUSÃO

As evidências científicas indicam relação da MI com vários marcadores relacionados à saúde. A modulação da MI com probióticos tem apresentado resultados promissores. A maioria dos ensaios clínicos analisados demonstrou influência benéfica no perfil lipídico através do tratamento com probióticos. Além disso, também foram observadas melhoras no perfil inflamatório, controle glicêmico, massa corporal e marcadores imunológicos, considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DCV.

O presente estudo indica a suplementação de probióticos, previamente investigados em estudos bem controlados, como coadjuvante no tratamento tradicional das dislipidemias. Sugere-se a realização de estudos futuros com a finalidade de esclarecer os efeitos de longo prazo, assim como a influência dos probióticos em associação com o tratamento medicamentoso.

## ■ REFERÊNCIAS

1. Fuster V. Global burden of cardiovascular disease: time to implement feasible strategies and to monitor results. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):520-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1151>. PMID:25082587.
2. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*. 2016;231(3):R77-99. <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-16-0211>. PMID:27935822.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>. PMID:16157765.
4. Sherbet DP, Garg P, Brilakis ES, Banerjee S. Low-density lipoprotein cholesterol: how low can we go. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(4):225-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-013-0013-8>. PMID:23609530.
5. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):585-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.005>. PMID:25194177.
6. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*.



- 2012;486(7402):207-14. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11234>. PMID:22699609.
7. Rebolledo C, Cuevas A, Zambrano T, et al. Bacterial community profile of the gut microbiota differs between hypercholesterolemic subjects and controls. *BioMed Res Int*. 2017;2017:8127814. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8127814>. PMID:28698878.
  8. Firouzi S, Barakatun-Nisak MY, Ismail A, Majid HA, Nor Azmi K. Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64(6):780-6. <http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2013.775227>. PMID:23484591.
  9. Lai H-C, Young JD, Lin C-S, et al. Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. *Biomed J*. 2014;37(5):259-68. <http://dx.doi.org/10.4103/2319-4170.138314>. PMID:25179725.
  10. Coppola MM, Gil-Turnes C. Probióticos e resposta imune. *Cienc Rural*. 2004;34(4):1297-303. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782004000400056>.
  11. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci*. 2010;11(6):2499-522. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms11062499>. PMID:20640165.
  12. Ahn HY, Kim M, Chae JS, et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduces fasting triglycerides and enhances apolipoprotein AV levels in non-diabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):649-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.030>. PMID:26117402.
  13. Bernini LJ, Simão ANC, Alfieri DF, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: a randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;32(6):716-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.001>. PMID:27126957.
  14. Cavallini DC, Manzoni MS, Bedani R, et al. Probiotic soy product supplemented with isoflavones improves the lipid profile of moderately hypercholesterolemic Men: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2016;8(1):52. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8010052>. PMID:26797632.
  15. Childs CE, Røytiö H, Alhoniemi E, et al. Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study. *Br J Nutr*. 2014;111(11):1945-56. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513004261>. PMID:24661576.
  16. Dong H, Rowland I, Thomas LV, Yaqoob P. Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1853-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0487-1>. PMID:23307112.
  17. Dönmez N, Kısader İ, Balaban K, Kadiralieva N. Effects of traditional homemade koumiss on some hematological and biochemical characteristics in sedentary men exposed to exercise. *Biotech Histochem*. 2014;89(8):558-63. <http://dx.doi.org/10.3109/10520295.2014.915428>. PMID:24893332.
  18. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr*. 2013;109(10):1866-72. <http://dx.doi.org/10.1017/S000711451200373X>. PMID:23017585.
  19. Gomes AC, Sousa RGM, Botelho PB, Gomes TLN, Prada PO, Mota JF. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: a double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):30-8. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21671>. PMID:28008750.
  20. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojciski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile: a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):46-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.07.012>. PMID:25171898.
  21. Kullisaar T, Zilmer K, Salum T, Rehema A, Zilmer M. The use of probiotic *L. fermentum* ME-3 containing Reg/Activ Cholesterol supplement for 4 weeks has a positive influence on blood lipoprotein profiles and inflammatory cytokines: an open-label preliminary study. *Nutr J*. 2016;15(1):93. <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-016-0213-6>. PMID:27793203.
  22. Ogawa A, Kadooka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriglyceridemic subjects. *Lipids Health Dis*. 2014;13(1):36. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-13-36>. PMID:24548293.
  23. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:348959. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/348959>. PMID:24795503.
  24. Ryan JJ, Hanes DA, Schafer MB, Mikolai J, Zwickey H. Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: a single-arm, open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2015;21(5):288-93. <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2014.0063>. PMID:25893960.
  25. Tonucci LB, Santos KMO, de Oliveira LL, Ribeiro SMR, Martino HSD. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):85-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>. PMID:26732026.
  26. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(11):844-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2011.04.008>. PMID:21930366.
  27. Wang L, Guo MJ, Gao Q, et al. The effects of probiotics on total cholesterol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9679. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009679>. PMID:29384846.
  28. Mello AP, da Silva IT, Abdalla DSP, Damasceno NRT. Electronegative low-density lipoprotein: origin and impact on health and disease. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):257-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.028>. PMID:21292266.
  29. Kim JY, Park JH, Jeong SW, et al. High levels of remnant lipoprotein cholesterol is a risk factor for large artery atherosclerotic stroke. *J Clin Neurol*. 2011;7(4):203-9. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2011.7.4.203>. PMID:22259616.
  30. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13(4):253-9. <http://dx.doi.org/10.1249/JSR.0000000000000073>. PMID:25014391.
  31. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud*. 2007;4(2):98-104. <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2007.4.98>. PMID:17823694.
  32. Bezerra AN, Carvalho NS, Viana ACC, Morais SR. Efeito da suplementação de probióticos no diabetes mellitus: uma revisão sistemática. *Revista HUPE*. 2017;15(2):129-39.
  33. Chen G, Wang H, Zhang X, Yang ST. Nutraceuticals and functional foods in the management of hyperlipidemia. *Crit Rev Food Sci*

Nutr. 2014;54(9):1180-201. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2011.629354>. PMID:24499150.

34. Socol CR, de Souza Vandenberghe LP, Spier MR, et al. The potential of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol.* 2010;48(4):413-34.
35. Miglioranza B, Miglioranza LHDS, Henrique FC, et al. The role of probiotics on each component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(8):1127-38. <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2015.1028361>. PMID:25872805.
36. Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(3):1729-38. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006>. PMID:16517616.
37. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract.* 2003;4(1):18. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-4-18>. PMID:14969594.

#### Correspondência

Carlos Jorge Maciel Uchoa Gadelha  
 Av. Jovita Feitosa, 3300/202A, TN - PICI  
 CEP 60440-594 - Fortaleza (CE), Brasil  
 Tel.: (85) 98844-0360  
 E-mail: carlosjmug90@gmail.com

#### Informações sobre os autores

CJMUG - Educador físico pela Universidade Federal do Ceará (UFC);  
 Graduando em Nutrição, Faculdade Metropolitana da Grande  
 Fortaleza (FAMETRO).  
 ANB - Nutricionista; Doutoranda, Programa de Pós-graduação em  
 Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará (UFC); Professora,  
 Curso de Nutrição, Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza  
 (FAMETRO).

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: CJMUG, ANB  
 Análise e interpretação dos dados: CJMUG, ANB  
 Coleta de dados: CJMUG, ANB  
 Redação do artigo: CJMUG, ANB  
 Revisão crítica do texto: CJMUG, ANB  
 Aprovação final do artigo\*: CJMUG, ANB  
 Análise estatística: N/A  
 Responsabilidade geral pelo estudo: CJMUG, ANB

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao  
 J Vasc Bras.