

## EFEK KONSUMSI KEFIR TERHADAP DISLIPIDEMIA TERKAIT SINDROM METABOLIK: SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Muhammad Luthfi Adnan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Peningkatan insidensi sindrom metabolik sering disertai dengan dislipidemia. Kefir merupakan minuman fermentasi yang telah banyak diteliti manfaat kesehatannya.

**Tujuan:** Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk membahas pengaruh minuman kefir terhadap dislipidemia

**Metode:** Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci “kefir”, “dislipidemia”, dan “sindrom metabolik” dengan mesin pencari PubMed dan Google Scholar.

**Hasil:** Dislipidemia dapat dipengaruhi dari obesitas dan resistensi insulin. Kefir memiliki efek anti-obesitas dan antiinflamasi dengan memodulasi perbaikan metabolisme lipid.

**Kesimpulan:** Konsumsi kefir memiliki efek antidislipidemia pada sindrom metabolik.

**Kata kunci:** Dislipidemia, kefir, probiotik, sindrom metabolik, terapi

### ABSTRACT

**Background:** The increased incidence of metabolic syndrome is often accompanied by dyslipidemia. Kefir is a fermented beverage that has been widely studied for its health benefits.

**Objective:** The aim of this review is to discuss the effect of kefir on dyslipidemia

**Method:** The literature search was conducted using the keywords “kefir”, “dyslipidemia”, and “metabolic syndrome” using the PubMed and Google Scholar search engines.

**Result:** Dyslipidemia can be influenced by obesity and insulin resistance. Kefir has anti-obesity and anti-inflammatory effects by modulating lipid metabolism improvement.

**Conclusion:** Kefir consumption has antidyslipidemic effect on metabolic syndrome.

**Keywords:** Dyslipidemia, kefir, probiotic, metabolic syndrome, therapy

### 1. PENDAHULUAN

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), sindrom metabolik (*Metabolic syndrome*/MetS) didefinisikan sebagai kondisi dengan adanya dua atau lebih abnormalitas metabolik yang terdiri dari hipertensi berat (>160/>90 mmHg), trigliserida (TG) > 150 mg/dL, High-Density Lipoprotein (HDL) < 35 mg/dL pada laki-laki atau < 40 mg/dL pada perempuan, rasio lingkar pinggang > 0,9 pada laki-laki

dan >0,85 pada perempuan, indeks massa tubuh > 30 kg/m<sup>2</sup> dan kondisi mikroalbuminuria.<sup>1</sup> Ketika kondisi tersebut muncul pada seseorang maka dapat meningkatkan risiko mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler.<sup>2</sup>

Insidensi MetS telah meningkat setiap tahunnya di seluruh dunia dan berhubungan dengan peningkatan insidensi obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Survei obesitas secara global pada tahun 2015 menunjukkan 604 juta orang dewasa dan 108 juta

anak-anak menderita obesitas.<sup>3</sup> Data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2017 menunjukkan 34,1 juta orang dengan usia 18 tahun ke atas atau 13% dari seluruh populasi dewasa di Amerika Serikat terdiagnosis DMT2 sedangkan 26,8% penduduk usia 65 tahun ke atas mengalami DMT2 atau 1 dari 3 penduduk dewasa AS menderita DMT2.<sup>4</sup> Data yang diambil oleh Soewondo *et al* (2010) di Jakarta menunjukan prevalensi MetS mencapai 28,4% dengan diantaranya 84,7% laki-laki mengalami hipertensi dan 84,1% perempuan mengalami obesitas sentral. (21063040)<sup>5</sup>

Penyebab dari terjadinya MetS masih belum diketahui. Namun, beberapa faktor yang dapat memicu terjadinya sindrom metabolik antara lain usia, indeks massa tubuh, tingkat pendidikan, dan aktivitas fisik dapat memicu peningkatan komplikasi kardiovaskular pada dekade keempat kehidupan.<sup>6</sup> Selain itu, studi epidemiologis menunjukkan tingkat urbanisasi yang tinggi disertai juga dengan perubahan pola hidup yang serba otomatis memicu terjadinya penurunan memicu perubahan gaya hidup secara signifikan dan meningkatkan risiko terjadinya sindrom metabolik.<sup>7</sup>

Salah satu komponen dalam MetS adalah dislipidemia. Kondisi dislipidemia umumnya ditandai dengan peningkatan TG, *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan asam lemak bebas (*free fatty acid*/FFA), penurunan kadar HDL dan diikuti peningkatan plasma apolipoprotein (apo) B.<sup>8</sup> Dislipidemia telah menjadi faktor risiko beberapa penyakit antara lain penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus tipe 2, beberapa bentuk keganasan, *polycystic ovarian syndrome* (PCOS), dan gangguan kesehatan mental.<sup>9</sup> Meskipun telah ada beberapa jenis obat untuk dislipidemia seperti statin dan niasin efektif untuk menurunkan kadar lipid, namun manajemen utama dislipidemia adalah intervensi gaya hidup melalui aktivitas fisik dan konsumsi makanan rendah lemak.<sup>9</sup>

Minuman kefir telah ada sejak 2000 SM

dan berasal dari Pegunungan Kaukasus, Tibet dan Mongolia. Kata kefir diambil dari bahasa Slavia "*keif*" yang berarti "hidup sehat" dan "sejahtera" karena efek menyehatkan dari konsumsi kefir.<sup>10</sup> Kefir berbeda dari produk fermentasi lainnya karena kandungan bakteri probiotiknya yang kompleks antara bakteri asam laktat spesifik, bakteri penghasil asam asetat dan bakteri fermentasi laktosa dan non-laktosa yang saling bersimbiosis.<sup>11</sup> Kefir telah banyak diteliti terkait efeknya yang menyehatkan sebagai imunomodulator, anti-inflamasi, antioksidan, memperbaiki intoleransi laktosa, dan penurunan kadar kolesterol.<sup>12</sup> Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk membahas manfaat kefir untuk dislipidemia pada sindrom metabolik.

## 2. METODE

Penyusunan tinjauan pustaka ini dilakukan dengan studi literatur dengan menggunakan kata kunci "kefir", "dislipidemia", dan "sindrom metabolik" dengan menggunakan mesin pencari PubMed dan Google Scholar. Referensi yang digunakan berupa studi berbahasa Inggris atau Indonesia dengan jangka waktu publikasi 2005-2021. Sumber referensi yang digunakan sebagai referensi antara lain tinjauan pustaka, tinjauan sistematis, dan studi eksperimental baik pada hewan dan manusia seperti *randomized controlled trial* dan *clinical trial*.

Setelah dilakukan pencarian, didapatkan 40 literatur untuk menyusun tinjauan ini.

## 3. HASIL

### 3.1 Patofisiologi Dislipidemia Terkait Sindrom Metabolik

Dislipidemia merupakan salah satu rangkaian dari diagnosis MetS. Kondisi dislipidemia ditandai dengan abnormalitas kualitatif yang mencerminkan gangguan dalam struktur, metabolisme, dan aktivitas biologis dari peningkatan TG, LDL, dan apoB, serta penurunan kadar HDL.<sup>13</sup> Meskipun bagaimana dislipidemia dapat terjadi pada MetS belum banyak dipahami, namun kejadian tersebut saling berkaitan

dengan gangguan metabolisme lainnya yang melatarbelakangi faktor risiko MetS. Beberapa studi yang telah dilakukan menunjukkan kejadian dislipidemia pada MetS dipengaruhi oleh obesitas yang disertai dengan resistensi insulin (Gambar 1).<sup>14-16</sup>

Obesitas terutama berupa obesitas sentral telah diketahui sebagai faktor risiko terjadinya dislipidemia.<sup>8</sup> Kejadian obesitas sentral sering diikuti dengan peningkatan lemak visceral. Hal ini dikarenakan adanya peningkatan penyimpanan lemak pada sel adiposit dari bentuk FFA ke dalam bentuk TG hingga terjadi hipertrofi pada sel adiposit.<sup>17</sup> Ketika sel adiposit tidak dapat menyimpan trigliserida, terjadi peningkatan pelepasan FFA dari jaringan adiposa ke plasma.<sup>8</sup> Peningkatan FFA dalam plasma lebih lanjut dapat menurunkan ekspresi mRNA atau aktivitas lipoprotein lipase (LPL) yang penting untuk klirens trigliserida di jaringan adiposa dan otot skeletal sehingga dapat memicu dislipidemia.<sup>18</sup>

Akibat peningkatan sirkulasi FFA pada plasma dalam kondisi obesitas, FFA kemudian disimpan dalam hepar dan menstimulasi aktivitas sintesis TG di hepar serta meningkatkan produksi VLDL yang menghambat lipolisis kilomikron dan mempromosikan hipertrigliserida.<sup>14</sup> Adanya peningkatan TG di hepar tersebut kemudian meningkatkan sintesis dari apolipoprotein B (ApoB) yang mengandung lipoprotein termasuk *very low-density LDL* (VLDL).<sup>19</sup> VLDL dan TG yang terbentuk di hepar kemudian ditukar dengan *cholesterol ester* (CE) oleh *cholesterol ester transport protein* (CETP) sehingga menghasilkan TG yang kaya akan LDL dan HDL yang kemudian dihidrolisis oleh lipase hepar sehingga menghasilkan HDL dan LDL yang berdensitas kecil.<sup>19</sup> HDL yang dihasilkan dari sintesis hepar berfungsi untuk mengekspresikan adiponektin pada sel adiposa, antiinflamasi dan antioksidan untuk membantu fungsi vaskuler, namun terganggu karena kondisi obesitas yang mengakibatkan produksi HDL menjadi berdensitas kecil sehingga tidak berfungsi optimal.<sup>19</sup> Akibatnya, HDL tidak

dapat menyimpan kolesterol lebih baik sehingga mengakibatkan risiko terjadinya aterosklerosis.<sup>20</sup>

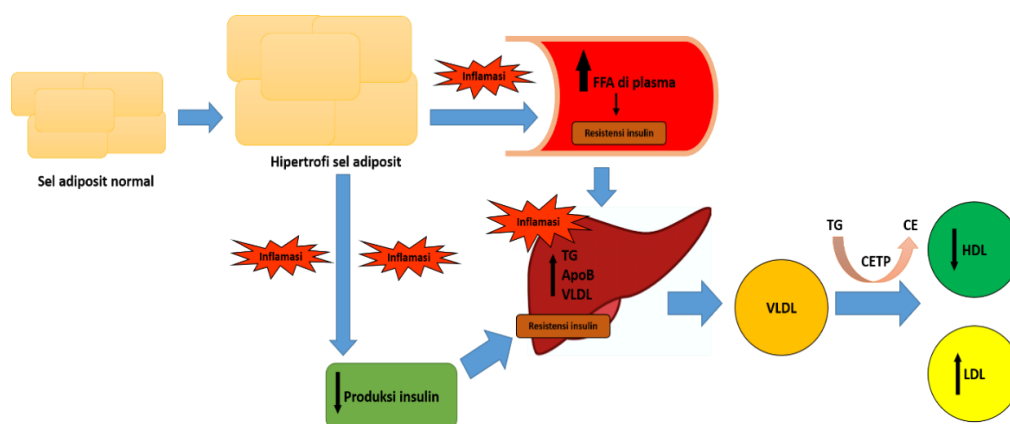
Selain itu, kondisi obesitas yang memicu hipertrofi sel adiposit juga dapat menghasilkan kondisi hipoksia karena penurunan pengiriman oksigen pada sel adiposit.<sup>21</sup> Hipoksia yang terjadi pada sel adiposit kemudian memicu inflamasi yang menghasilkan sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), IL-8, dan IL- $\beta$ .<sup>21</sup> Sitokin proinflamasi tersebut dihasilkan dari sel makrofag M1 yang meningkat pada kondisi obesitas yang juga diikuti dengan penurunan sel makrofag M2 yang menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti IL-3 dan IL-4.<sup>22</sup> Pada kondisi dislipidemia, makrofag M1 dapat menyerap VLDL dan LDL sehingga menghasilkan sel busa dan diikuti dengan aktivasi agregasi trombotik melalui peningkatan kadar fibrinogen dan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) yang mempromosikan aterosklerosis.<sup>20</sup>

Kondisi dislipidemia juga berhubungan dengan terjadinya resistensi insulin yang sering menyertai kejadian obesitas.<sup>21</sup> Pada kondisi normal, insulin bekerja dengan menekan aktivitas lipolisis sehingga menekan kadar TG dalam sel adiposit sekaligus mempromosikan sintesis glikogen yang penting untuk tubuh.<sup>23</sup> Obesitas dapat menimbulkan tingkat inflamasi yang bersifat rendah dan kronis yang menghasilkan peningkatan sitokin proinflamasi dari sel adiposit yang dalam jangka waktu lama menginduksi resistensi insulin pada sistemik dan hepar.<sup>24</sup> Selain dipengaruhi oleh aktivitas inflamasi, resistensi insulin juga disebabkan oleh akumulasi lipid melalui peningkatan kadar lemak visceral sehingga meningkatkan kadar FFA yang dapat menghambat aktivitas pensinyalan insulin.<sup>25</sup>

Kondisi insulin yang resisten juga berefek pada sintesis TG yang mana kondisi tersebut terkait dengan peningkatan kadar FFA yang masuk ke dalam liver.<sup>17</sup> Masuknya FFA ke dalam liver kemudian meningkatkan produksi VLDL dalam liver dan menurunkan aktivitas LPL sehingga produksi VLDL

terus meningkat.<sup>26</sup> Pada kondisi dislipidemia, peningkatan FFA dalam jangka panjang juga dapat mengakibatkan lipotoksikitas yang merupakan kondisi sel  $\beta$  pada pankreas kehilangan fungsi dan viabilitasnya sehingga terjadi penurunan massa pankreas sehingga menghambat

sekresi insulin dan memperburuk resistensi insulin.<sup>17,27</sup> Pada kondisi lebih lanjut, dislipidemia dapat berkembang menjadi diabetes mellitus tipe 2 dan berbagai penyakit terakit lainnya.<sup>28</sup>



**Gambar 1.** Pengaruh Obesitas dan Resistensi Insulin Pada Dislipidemia.

### 3.2 Efek Antilipidemik Kefir Terhadap Dislipidemia

Beberapa studi menunjukkan aktivitas antilipidemik dari konsumsi kefir melalui perbaikan modulasi metabolisme lipid dalam tubuh sehingga dapat mencegah untuk berkembang menjadi dislipidemia.<sup>29</sup> Beberapa studi tersebut menunjukkan pengaruh kefir untuk mencegah berkembangnya dislipidemia dengan campuran yang berbeda-beda.<sup>30</sup> Hal ini dapat terjadi karena kandungan kefir yang kaya akan bakteri fermentasi yang dapat menstimulasi dengan mekanisme yang berbeda-beda tergantung dengan komposisi dan metode pembuatan kefir.<sup>30</sup> Namun, dari hasil beberapa studi yang dilakukan menunjukkan efek antilipidemik dari kefir untuk mencegah perkembangan kondisi dislipidemia.

Studi dari Liu *et al* (2006) menunjukkan efek konsumsi kefir dari susu ataupun susu kedelai dapat menurunkan kadar total kolesterol, non- HDL dan triasilgliserol sekaligus meningkatkan kadar HDL, yang mana konsumsi susu kedelai-kefir dapat menginduksi ekskresi neural sterol dan asam

empedu lebih besar dibandingkan susu-kefir pada hamster dengan diet tinggi kolesterol.<sup>31</sup> Angelis-Pereira *et al* (2013) juga menunjukkan efek antikoelsterol dari kefir yang dapat menurunkan kadar kolesterol dan profil lipid yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi kefir dengan lain.<sup>32</sup> Sebuah studi dari Santanna *et al* (2017) juga menunjukkan efek perbaikan profil lipid pada subjek hewan dengan defisiensi reseptor LDL yang mana memengaruhi deposisi lipid pada aorta dan mengurangi risiko terbentuknya aterosklerosis.<sup>33</sup>

Selain memengaruhi kandungan lipid dalam tubuh, kefir juga memengaruhi perkembangan obesitas yang terkait dengan faktor risiko dislipidemia yang dapat diakibatkan oleh akumulasi lipid. Penurunan dari kadar sitokin proinflamasi kemudian juga dapat menurunkan kerusakan akibat stres oksidatif yang sering timbul pada kondisi obesitas sekaligus hiperlipid.<sup>29,34,35</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Fathi *et al* (2016) juga menunjukkan adanya perbaikan profil lipid pada wanita premenopause yang mengalami obesitas.<sup>36</sup> Perbaikan profil lipid pasien

juga dipengaruhi oleh penurunan berat badan, yang mana pada salah satu studi menunjukkan penurunan 1 kg berat badan berkorelasi dengan penurunan trigliserida, LDL dan peningkatan HDL.<sup>37</sup> Meski dapat menurunkan berat badan pada pasien obesitas, pengaruh dari konsumsi kefir tidak signifikan untuk membantu meregulasi nafsu makan untuk memengaruhi intake makanan, dan beberapa studi menunjukkan efek yang minimal terhadap produksi hormon terkait nafsu makan.<sup>38,39</sup> Oleh karena itu, studi terkait mekanisme pengaruh dari konsumsi kefir terhadap pengaturan nafsu makan pada kondisi obesitas perlu diteliti lebih lanjut.<sup>39</sup>

### 3.3 Mekanisme Antilipidemik dari Kefir

Beberapa mekanisme aktivitas kefir dalam menginduksi perbaikan profil lipid pada kondisi dislipidemia (Gambar 2). Dari studi Tung et al (2017) dan Choi et al (2017) menunjukkan kefir memiliki efek penghambatan aktivitas lipogenesis di liver sekaligus menurunkan kadar kolesterol, LDL, FFA dan meningkatkan kadar HDL sekaligus menghambat transkripsi faktor regulator yang terlibat dalam lipogenesis seperti sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) dan (FAS) serta menstimulasi oksidasi lipid dengan meningkatkan transkripsi peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) yang merupakan regulator dalam adipogenesis.<sup>29,43</sup> Selain berperan dalam memengaruhi kadar kolesterol sekaligus regulasi lipogenesis, studi dari Tung et al (2017) dan Bourrie et al (2018) juga menunjukkan efek kefir dalam menurunkan kadar sitokin proinflamasi yang dihasilkan dari kondisi obesitas.<sup>29,34</sup>

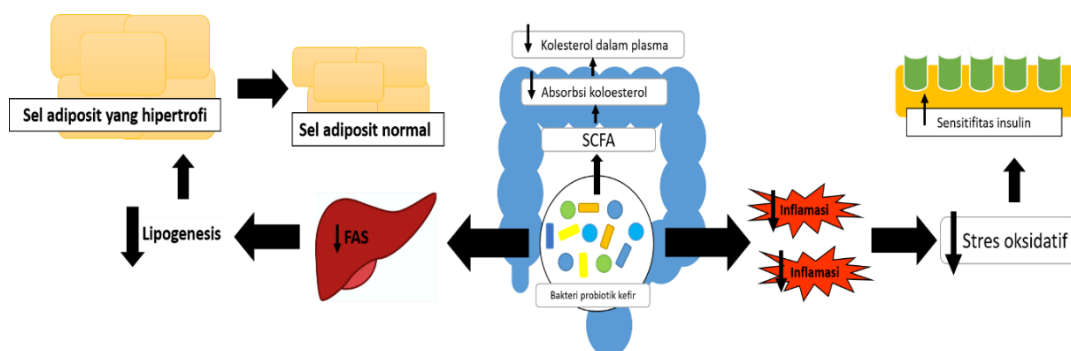
Pada usus, berbagai strain bakteri kefir dapat memproduksi *short chain fatty acids*/SCFAs (seperti asam, asetat, butirat dan propionat) yang bekerja dengan menghambat enzim 3-hidroksimetilglutaril koenzim A reduktase untuk menyintesis kolesterol pada hepar, dimana salah satu SCFAs, asetat, berperan dalam pengekspresian kolesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1)

yang bertindak dalam konversi kolesterol menjadi asam empedu yang mana penting untuk penyerapan kolesterol.<sup>40</sup> Kandungan probiotik pada kefir juga dapat menghasilkan enzim *bile salt hydrolase* (BSH) melalui perubahan pada pH lingkungan lumen intestinal untuk mendekongusasikan garam empedu menjadi asam empedu bebas sehingga kolesterol lebih mudah diekskresikan melalui feses, sehingga kolesterol berkurang absorpsinya dari lumen usus yang masuk ke dalam plasma.<sup>41</sup>

Selain melalui penghambatan absorpsi kolesterol di usus, kefir juga berperan dalam memodulasi metabolisme lipid, terutama pada kondisi obesitas, dimana pada kondisi tersebut terdapat peningkatan aktivitas *fatty acid synthase* (FAS), enzim utama dalam sintesis asam lemak untuk lipogenesis di hepar dan meningkatkan akumulasi lemak di hepatosit.<sup>42</sup> Kefir berperan dalam memperbaiki metabolisme lipid melalui menghambat kerja sintesis asam lemak dari FAS dan meningkatkan p-acetyl-CoA carboxylase/p-ACC yang bekerja untuk menghambat lipogenesis sehingga mengurangi akumulasi lemak di jaringan adiposa dan ukuran adiposa untuk penyimpanan lemak.<sup>29</sup> Lebih lanjut, aktivitas kefir yang berefek pada penurunan berat badan pada kondisi obesitas berdampak pada penurunan jumlah kadar sitokin proinflamasi dalam tubuh.<sup>44</sup> Penurunan sitokin proinflamasi memengaruhi perbaikan sensitivitas insulin sehingga glukosa dapat masuk dari plasma ke jaringan sehingga menurunkan kadar glukosa dalam plasma.<sup>45</sup> Penurunan kadar sitokin proinflamasi juga berefek pada perbaikan kerja sel  $\beta$  pankreas untuk menghasilkan insulin, sehingga kefir berpengaruh juga pada perbaikan sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan lebih lanjut dari sitokin proinflamasi.<sup>46</sup> Melalui perbaikan sensitivitas insulin dan aktivitas penghasilan insulin oleh sel  $\beta$  pankreas yang memungkinkan perbaikan kontrol glikemik dan kadar trigliserida, kefir dapat memperlambat perburukan kondisi dislipidemia yang mengarah ke diabetes dan komplikasinya.<sup>46,47</sup>

Aktivitas kefir untuk memodulasi penurunan biomarker inflamasi yang sering ditemui pada kondisi dislipidemia dan mengarah ke timbulnya komplikasi kardiovaskuler, dimediasi melalui kemampuan bakteri probiotik dalam kandungan kefir dalam mengubah keseimbangan gut mikrobiota.<sup>48</sup> Bakteri probiotik dalam kandungan kefir meningkatkan populasi bakteri Lactobacilli/Lactococcus, dan Bifidobacterium yang menstimulasi produksi SCFAs, menurunkan ratio Firmicutes/Bacteroidetes dan jumlah

bakteri Proteobacteria yang berperan pada produksi LPS untuk stimulasi pelepasan sitokin proinflamasi.<sup>49,50</sup> Aktivitas antioksidan kefir juga berperan dalam efek yang ditimbulkan dari kondisi dislipidemia.<sup>51</sup> Meski demikian, pada salah satu studi efek konsumsi kefir terhadap penurunan kadar insulin dan aktivitas sitokin proinflamasi tubuh tidak dipengaruhi perubahan pada mikrobiota usus.<sup>52</sup> Oleh karena itu, perlu studi lebih lanjut terkait pengaruh kefir dengan perubahan mikrobiota usus yang memengaruhi perbaikan kondisi tubuh.



Gambar 2. Aktivitas antilipidemik kefir.

#### 4. KESIMPULAN

Insidensi sindrom metabolik terus meningkat tiap tahunnya. Salah satu bagian dari sindrom metabolik adalah dislipidemia. Kefir telah lama dikonsumsi karena manfaat kesehatannya. Kefir memiliki manfaat sebagai antidislipidemia dengan memperbaiki kondisi obesitas dan resistensi insulin melalui produksi SCFA, memperbaiki metabolisme lipid di usus dan hepar, dan menurunkan tingkat inflamasi akibat kondisi obesitas dan resistensi insulin pada dislipidemia. Namun, studi terkait perbedaan komposisi dan pengaruhnya pada mekanisme antilipid kefir pada manusia masih perlu diteliti lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian di masa depan diperlukan untuk memahami aktivitas kefir terhadap kondisi dislipidemia.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus

- and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–53.
2. Jafar N. SINDROMA METABOLIK DAN EPIDEMIOLOGI. *Media Gizi Masy Indones.* 2012;1(2):71–8.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):1–8.
4. US Department of Health and Human Services. National Diabetes Statistics Report, 2020. *Natl Diabetes Stat Rep.* 2020;2.
5. Soewondo P, Purnamasari D, Oemardi M, Waspadji S, Soegondo S. Prevalence of Metabolic Syndrome Using NCEP / ATP III Criteria in Jakarta, Indonesia: The Jakarta Primar1. Dwipayana MP, Suastika K, Saraswati I, Gotera W, Budhiarta A, Sutanegara, et al.

- PREVALENSI SINDROMA METABOLIK PADA POPULASI PENDUDUK BALI, INDONE. *Acta Med Indones.* 2010;42(4):199–203.
6. Moreira GC, Cipullo JP, Ciorlia LAS, Cesarino CB, Vilela-Martin JF. Prevalence of metabolic syndrome: Association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. *PLoS One.* 2014;9(9).
  7. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the Asia-pacific region: A systematic review. *BMC Public Health [Internet].* 2017;17(1):1–9.
  8. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients.* 2013;5(4):1218–40.
  9. Purva A, Sharma K, Khan MS. A Review on Dyslipidemia: Types, Risk Factors and Management. *Asian J Pharm Res Dev.* 2020;8(2):96–8.
  10. Rosa DD, Dias MMS, Grześkowiak ŁM, Reis SA, Conceição LL, Peluzio MDCG. Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):82–96.
  11. Onaran B, Çufaoğlu G. Comparison of microbial population of household and commercial kefirs in Ankara, Turkey. *J Turkish Vet Med Soc.* 2017;88(1):52–8.
  12. Bengoa AA, Iraporda C, Garrote GL, Abraham AG. Kefir microorganisms: their role in grain assembly and health properties of fermented milk. *J Appl Microbiol.* 2019;126(3):686–700.
  13. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract [Internet].* 2014;2014.
  14. Anari R, Amani R, Latifi SM, Veissi M, Shahbazian H. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11(1):37–41.
  15. Yamaguchi N, Mahbub MH, Takahashi H, Hase R, Ishimaru Y, Sunagawa H, et al. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population. *Environ Health Prev Med.* 2017;22(1):1–8.
  16. Sheth J, Shah A, Sheth F, Trivedi S, Nabar N, Shah N, et al. The association of dyslipidemia and obesity with glycated hemoglobin. *Clin Diabetes Endocrinol [Internet].* 2015;1(1):1–7.
  17. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos D V. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J.* 2005;81(956):358–66.
  18. Wung SF, Kulkarni M V., Pullinger CR, Malloy MJ, Kane JP, Aouizerat BE. The lipoprotein lipase gene in combined hyperlipidemia: Evidence of a protective allele depletion. *Lipids Health Dis.* 2006;5:1–8.
  19. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):1–11.
  20. Gonna H, Ray KK. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(S1):6–16.
  21. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver

- disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184–223.
22. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):1–11.
23. Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders. *Mediators Inflamm*. 2016;2016.
24. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:3611–6.
25. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018;17(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
26. Yanai H, Hirowatari Y, Yoshida H. Diabetic dyslipidemia: evaluation and mechanism. *Glob Heal Med*. 2019;1(1):30–5.
27. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park EY, Jun HS. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(JUL):1–10.
28. Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. B Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *J Clin Invest* [Internet]. 2019 Aug 19;129(10):4001–8. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/129188>
29. Tung Y, Chen H, Wu H, Ho M, Chong K, Chen C. Kefir Peptides Prevent Hyperlipidemia and Obesity in High-Fat-Diet-Induced Obese Rats via Lipid Metabolism Modulation. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62:1–9.
30. Egea MB, Santos DC dos, Oliveira Filho JG de, Ores J da C, Takeuchi KP, Lemes AC. A review of nondairy kefir products: their characteristics and potential human health benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;0(0):1–17.
31. Liu J-R, Wang S-Y, Chen M-J, Chen H-L, Yueh P-Y, Lin C-W. Hypocholesterolaemic effects of milk-kefir and soyamilk-kefir in cholesterol-fed hamsters. *Br J Nutr*. 2006;95(5):939–46.
32. de Angelis-Pereira MC, Barcelos M de FP, Sousa MSB, Pereira J de AR. Effects of the kefir and banana pulp and skin flours on hypercholesterolemic rats. *Acta Cir Bras*. 2013;28(7):481–6.
33. Santanna AF, Filete PF, Lima EM, Porto ML, Meyrelles SS, Vasquez EC, et al. Chronic administration of the soluble, nonbacterial fraction of kefir attenuates lipid deposition in LDLr<sup>-/-</sup> mice. *Nutrition* [Internet]. 2017;35:100–5.
34. Bourrie BCT, Cotter PD, Willing BP. Traditional kefir reduces weight gain and improves plasma and liver lipid profiles more successfully than a commercial equivalent in a mouse model of obesity. *J Funct Foods* [Internet]. 2018;46(March):29–37.
35. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):378–400.
36. Fathi Y, Ghodrati N, Zibaenezhad MJ, Faghieh S. 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. *J Clin*



- Lipidol [Internet]. 2017;11(1):136–46.
37. Hasan B, Nayfeh T, Alzuabi M, Wang Z, Kuchkuntla AR, Prokop LJ, et al. Weight Loss and Serum Lipids in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Dec 1;105(12):3695–703.
38. Pražnikar ZJ, Kenig S, Vardjan T, Bizjak MČ, Petelin A. Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *J Dairy Sci*. 2020;103(5):3961–70.
39. Cabral LQT, Ximenez JA, Moreno KGT, Fernandes R. Probiotics have minimal effects on appetite-related hormones in overweight or obese individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(4):1776–87.
40. Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40.
41. Zheng Y, Lu Y, Wang J, Yang L, Pan C, Huang Y. Probiotic Properties of *Lactobacillus* Strains Isolated from Tibetan Kefir Grains. *PLoS One*. 2013;8(7):1–8.
42. Chen HL, Tung YT, Tsai CL, Lai CW, Lai ZL, Tsai HC, et al. Kefir improves fatty liver syndrome by inhibiting the lipogenesis pathway in leptin-deficient ob/ob knockout mice. *Int J Obes*. 2014;38(9):1172–9.
43. Choi JW, Kang HW, Lim WC, Kim MK, Lee IY, Cho HY. Kefir prevented excess fat accumulation in diet-induced obese mice. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2017;81(5):958–65.
44. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? *Nutrients*. 2019;11(2):1–24.
45. Alihosseini N, Moahboob SA, Farrin N, Mobasseri M, Taghizadeh A, Ostadrahimi AR. Effect of probiotic fermented milk (Kefir) on serum level of insulin and homocysteine in type 2 diabetes patients. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2017;13(4):431–6.
46. Nurliyani, Harmayani E, Sunarti. Antidiabetic Potential of Kefir Combination from Goat Milk and Soy Milk in Rats Induced with Streptozotocin-Nicotinamide. *Korean J Food Sci Anim Resour*. 2015;35(6):847–58.
47. Al-Shemmari IGM, Altaee RAK, Hassan AH. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Kefir in alloxan induced diabetes mellitus rats. *Sci J Med Res*. 2018;2(6):83–6.
48. Nova E, Pérez De Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. The Role of Probiotics on the Microbiota: Effect on Obesity. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(3):387–400.
49. Cho YJ, Lee HG, Seo KH, Yokoyama W, Kim H. Antiobesity Effect of Prebiotic Polyphenol-Rich Grape Seed Flour Supplemented with Probiotic Kefir-Derived Lactic Acid Bacteria. *J Agric Food Chem*. 2018;66(47):12498–511.
50. Kim DH, Kim H, Jeong D, Kang IB, Chon JW, Kim HS, et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2017;44:35–43.
51. Rosa DD, Grzeńkowiak LM, Ferreira CLLF, Fonseca ACM, Reis SA, Dias MM, et al. Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome. *Food Funct*. 2016;7(8):3390–401.
52. Bellikci-Koyu E, Sarer-Yurekli BP,

Akyon Y, Aydin-Kose F, Karagozlu C, Ozgen AG, et al. Effects of regular kefir consumption on gut microbiota in patients with metabolic syndrome: A parallel-group, randomized, controlled study. *Nutrients*. 2019;11(9):1–23.