

**Małgorzata Moszak,
Paweł Bogdański**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń
Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Probiotykoterapia w zespole metabolicznym

Probiotics in metabolic syndrome

STRESZCZENIE

Mikrobiota jelitowa (GM) pełni w organizmie liczne funkcje warunkujące homeostazę metaboliczną — między innymi uczestniczy w syntezie witamin K, B1, B6, B12 oraz kwasu foliowego, trawieniu i wchłanianiu składników odżywczych, przemianach cholesterolu i kwasów żółciowych oraz stymulacji układu odpornościowego. Ostatnie dwudziestolecie jest okresem intensywnych badań nad florą bakteryjną oraz zależnościami między jej ilościowymi i jakościowymi zaburzeniami a chorobami metabolicznymi, takimi jak otyłość, cukrzyca typu 2, osteoporoza, hipercholesterolemia oraz stłuszczenie wątroby. Wśród mechanizmów łączących zaburzenia składu i aktywności GM z rozwojem chorób metabolicznych wymienia deregulację przemian energetycznych, utratę integralności błony śluzowej jelit prowadzącą do endotoksemii i stanu zapalnego, zmianę metabolizmu kwasów żółciowych i sygnalizacji receptora farnesoidowego X oraz wpływ metabolitów bakteryjnych (SCFA, TMAO, LPS) na regulację kluczowych szlaków metabolicznych. Pozytywny wpływ probiotyków na przebieg leczenia otyłości i zaburzeń metabolicznych związanych z nadmierną masą ciała wynika z ich zdolności kształtowania ekosystemu bakterii jelitowych. Zaprezentowane w opracowaniu dane pochodzące z licznych metaanaliz oraz badań klinicznych dostarczają dowodów na istotny potencjał probiotyków w poprawie wykładników gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego, a także prawdopodobny wpływ na redukcję masy ciała i zmianę jego składu. Naukowcy podkreślają jednak, że racjonalizacja użycia drobnoustrojów probiotycznych w leczeniu zespołu metabolicznego wymaga zastosowania probiotykoterapii o przemyślanej specyfice szczepów bakterii lub/i ich połączeń, dawce, czasie trwania i formie. Określenie tych elementów wydaje się kluczowym zadaniem przyszłych badań.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 1, 14–33

Słowa kluczowe: probiotyki, mikrobiota jelitowa, zespół metaboliczny, nadwaga, otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Gut microbiota plays many functions in the body, including vitamin K, B12, and folic acid synthesis, digestion and absorption of nutrients, metabolism of cholesterol and bile acids,

Adres do korespondencji:

Małgorzata Moszak
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń
Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
e-mail: mmoszak@ump.edu.pl

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 1897–3590

and stimulation of the immune system. In the last twenty years, there has been a growing interest in the role of gut microbiota (GM) and their implications for human health, especially in metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes, osteoporosis, hypercholesterolemia, and fatty liver. Among the mechanisms linking disturbances in the composition and activity of GM with the development of metabolic diseases, the bacterial influence on energy harvest from food, damage in intestinal epithelium tightness leading to metabolic endotoxemia, and the influence of bacterial metabolites (SCFA, TMAO, LSP) on the regulation of principals metabolic are mentioned. The positive effect of probiotics on the obesity and metabolic disorders treatment results from their ability to modulate the intestinal bacterial ecosystem. The data presented in the study, based on numerous meta-analyses and clinical trials, provide evidence of the potential of probiotics in improving carbohydrate and lipid metabolism and blood pressure and the impact on weight loss and body mass composition. However, scientists emphasize that the rationalization of probiotics in the metabolic syndrome treatment requires the use of probiotic therapy with a well-thought-out specificity of bacterial strains and/or their combinations, dose, duration, and form. Identifying these elements appears to be a key task for future research.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 1, 14–33

Key words: probiotics, metabolic syndrome, gut microbiota, overweight, obesity, diabetes, hyperlipidemia, hypertension

ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny (ZM, zespół X) jest definiowany jako zbiór współwystępujących jednostek chorobach, do których należą: nadmierna masa ciała/otyłość, upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność i/lub hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze [1]. Na przestrzeni XX i XXI wieku terminologia oraz kryteria rozpoznania ZM ewoluowały, co było związane z brakiem porozumienia naukowców w sprawie podstawowego czynnika patogenetycznego choroby. Najnowsze rekomendacje, stanowiące konsensus wypracowany przez *International Diabetes Federation* (IDF) oraz *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) zakładają, że rozpoznanie ZM opiera się na stwierdzeniu obecności 3 z następujących 5 czynników: 1) otyłości brzusznej definiowanej jako obwód pasa ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn (zgodnie z pochodzeniem etnicznym), 2) nieprawidłowych wartości triglicerydów (TG, *triglycerides*)

(≥ 150 mg/dl; $> 1,7$ mmol/l lub leczenia hipertriglicerydemii, 3) obniżonego stężenia we krwi cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*): < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/l) dla kobiet lub leczenia tego zaburzenia lipidowego, 4) podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego ($\geq 130/85$) lub leczenia rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego oraz 5) nieprawidłowej glikemii na czczo: ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) lub leczenia farmakologicznego zaburzeń gospodarki węglowodanowej [2].

Z uwagi na znaczący wzrost liczby osób borykających się z ZM i jego następstwami klinicznymi, intensywnie poszukiwane są obecnie metody, które obok dotychczasowych zaleceń farmakoterapii oraz zmiany stylu życia mogłyby przyczynić się do poprawy wykładników metabolicznych u pacjentów. Opisana w ostatnich latach interesująca i istotna zależność pomiędzy składem mikrobioty jelitowej i szeroko pojętym zdrowiem człowieka, skłania naukowców do zwrócenia szczególnej uwagi na możliwość zastosowania

„
Opisana w ostatnich latach interesująca i istotna zależność pomiędzy składem mikrobioty jelitowej i szeroko pojętym zdrowiem człowieka, skłania naukowców do zwrócenia szczególnej uwagi na możliwość zastosowania terapii ukierunkowanej na remodulację mikrobiomu jelitowego, głównie poprzez zastosowanie probiotyków

terapii ukierunkowanej na remodulację mikrobiomu jelitowego, głównie poprzez zastosowanie probiotyków.

MIKROBIOTA JELITOWA A ZDROWIE CZŁOWIEKA

Mikrobiota jelitowa (GM, *gut microbiota*) człowieka stanowi ogół drobnoustrojów (bakterie, grzyby, wirusy i eukariota) bytujących w ludzkim przewodzie pokarmowym wraz z ich genomem [3]. Zarówno liczba jak i typ mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy determinowane są odczynem pH, dostępnością tlenu i składników odżywczych oraz aktywnością wydzielniczą poszczególnych piętér układu pokarmowego [4]. Na ludzką GM składa się 5 dominujących gatunków: *Firmicutes* (79,4%), *Bacteroidetes* (16,9%), *Proteobacteria* (1%), *Actinobacteria* (2,5%) i *Verrumicrobia* (0,1%) [5]. Ten złożony ekosystem, liczący około 10^{14} drobnoustrojów, swoim potencjałem metabolicznym może równać się z wątrobą [6]. Mikrobiota jelitowa pełni wiele funkcji, między innymi reguluje homeostazę energetyczną, wpływa na metabolizm glukozy, lipidów i kwasów żółciowych, uczestniczy w syntezie witamin B i K, rozkładzie toksyn i kancerogenów oraz metabolizmie leków [7, 8]. Ponadto, warunkując utrzymanie integralności bariery jelitowej chroni przed patogenami i buduje odporność immunologiczną organizmu [9]. W ostatnich latach zwraca się uwagę również na istnienie osi mózg–jelito–mikrobiota i tym samym znaczenie produkowanych przez GM neurotransmiterów [serotonina, dopamina, kwas γ -aminomasłowy (GABA)] dla utrzymania prawidłowych funkcji centralnego układu nerwowego [10]. Mikrobiota jelitowa najbardziej dynamicznie kształtuje się w pierwszych 2–3 latach życia człowieka. Na jej skład i aktywność ma wpływ wiele czynników oddziałujących zarówno w okresie przed-konceptyjnym i koncepcyjnym (dieta kobiety ciężarnej, antybiotykoterapia w ciąży, rodzaj porodu) [11], jak i związanych z długością czasu karmienia piersią, modelem rozszerzania diety dziecka oraz stosowaną antybiotyko-

terapią (szczególnie w pierwszych 5 latach życia) [12, 13]. Wykazano, że nieprawidłowa kolonizacja bakteryjna jelit na etapie wczesnego dzieciństwa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości i zaburzeń metabolicznym w dorosłości. Ponadto, na kształtowanie GM wpływ mają czynniki związane z codzienną, zwyczajową dietą. Zaobserwowano, że w odróżnieniu od zachodniego modelu odżywiania, osoby przestrzegające zasad diety śródziemnomorskiej oraz osoby ograniczające ilość produktów mięsnych w diecie (na korzyść produktów roślinnych) cechują się lepszym składem bioty jelitowej [14]. Nie bez znaczenia dla profilowania GM jest również stosowana farmakoterapia (np. przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej, niesteroidowych leków przeciwzapalnych), aktywność fizyczna, przebyte choroby infekcyjne, poziom higieny oraz narażenie na chroniczny stres [15].

Wykazano, że dysbioza jelitowa, czyli nieprawidłowy skład, proporcje i/lub aktywność w obrębie GM, odpowiada za rozwój wielu chorób cywilizacyjnych, między innymi nadwagi i otyłości, T2DM, hiperlipidemii, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*), chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*), chorób przewodu pokarmowego (zespół jelita drażliwego, nieswoiste choroby zapalne jelit, choroba trzewna), czy chorób, takich jak: stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, choroba Alzheimerera, psychoza czy depresja [16–18].

MIKROBIOTA JELITOWA W OTYŁOŚCI I ZABURZENIACH METABOLICZNYCH

Skład mikrobioty jelitowej w ZM

Otyłość, definiowana jako nadmierna kumulacja tkanki tłuszczowej w organizmie, wynikająca z dodatniego bilansu energetycznego, jest chorobą przewlekłą dotykającą nieustannie rosnącą liczbę osób na całym świecie [19]. Zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health*



Dysbioza jelitowa odpowiada za rozwój wielu chorób cywilizacyjnych, między innymi nadwagi i otyłości, T2DM, hiperlipidemii, NAFLD, chorób sercowo-naczyniowych, chorób przewodu pokarmowego, czy chorób, takich jak: stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, choroba Alzheimerera, psychoza czy depresja

Organization) w 2016 roku nadmierną masę ciała miało ponad 1,9 miliarda dorosłych osób, z czego 650 milionów osób, czyli 13% dorosłej populacji rozwinęło otyłość. Również w Polsce odnotowuje się niepokojący trend do wzrastającego odsetka osób z nadmierną masą ciała, także wśród dzieci [20]. Nadwaga i otyłość wiążą się bezpośrednio ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób, takich jak między innymi: choroby układu sercowo-naczyniowego (m.in. zwiększone ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca czy wystąpienia udaru mózgu, nadciśnienie tętnicze), zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca, insulinooporność), zaburzenia gospodarki lipidowej, choroby układu mięśniowo-kostnego (szczególnie choroba zwyrodnieniowa stawów), zaburzenia płodności (niepłodność żeńska, zespół policystycznych jajników, hipoadrogenizm męski) oraz niektóre nowotwory (m.in. endometrium, gruczołu piersiowego, jajnika, prostaty, wątroby, pęcherzyka żółciowego, nerki i jelita grubego). Obok czynników środowiskowych i genetycznych, do nadmiernej kumulacji tkanki tłuszczowej w organizmie mogą prowadzić zaburzenia w składzie i aktywności GM [9]. Zaobserwowano, że skład bakteryjnej flory jelitowej osobników z prawidłową masą ciała i otyłością znacząco się różni. W badaniu Turnbaugha i wsp. [21], zauważono, że pomimo podaży tej samej diety, w grupie myszy ze sterylnym przewodem pokarmowym (GF, *germ free*), którym transplantomano mikrobiotę pochodzącą od otyłych myszy, przyrost masy ciała był znacząco większy niż wśród zwierząt, którym przeszczepiono „szczupłą” mikrobiotę. Ponadto, eksperyment Bäckheda i wsp. [22] pokazał, że pomimo zmniejszonej podaży jedzenia, myszy z mikrobiotą przeszczepioną od osobników otyłych, już po 14 dniach wykazują 60-procentowy wzrost zawartości tkanki tłuszczowej i zaburzenia insulinooporności tkanek. Również w badaniach klinicznych potwierdzono, że mikrobiota osób z nadmierną masą ciała charakteryzuje

się niższą różnorodnością, przesunięciami w zakresie jej składu (nieprawidłowym stosunkiem bakterii *Bacteroides* do *Firmicutes*, wzrostem bakterii z rodzaju *Actinobacteria*, nadmierną kolonizacją szczepami patogennymi, spadkiem liczebności szczepów komensalnych, spadkiem liczby genów bakteryjnych) oraz odmienną aktywnością metaboliczną [5, 23]. Zmiany dostrzegalne w GM niezależnie korelują ze zwiększonym ryzykiem otyłości, stłuszczenia, insulinooporności, dyslipidemii i nasilonym stanem zapalnym [9].

Dysbioza jelitowa występuje również pacjentów z T2DM. Nie wiadomo jednak, czy zmiany w składzie GM powodują T2DM czy pojawiają się dopiero w jej przebiegu. Karlsson i wsp. [24] zaobserwowali, że GM osoby z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej cechuje się mniejszą liczebnością bakterii rozkładających włókno pokarmowe, z kolei Larsen i wsp. [25] zwrócili uwagę na zmniejszenie liczby *Firmicutes* i *Clostridia*, wzrost stosunku *Bacteroidetes* do *Firmicutes* oraz *Bacteroides* do *Prevotella* w tej grupie. Ponadto, dalsze badania nad GM i T2DM dostarczyły dowodów na spadek liczby bakterii *Haemophilus*, *Lactobacillus* oraz innych produkujących kwas masłowy (*Akkermansia muciniphila*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*), przy jednoczesnej nadmiernej kolonizacji *Desulfovibrionaceae* spp., *Clostridium* spp., i *Bacteroides caccae*) [26–28]. Deregulacja w składzie GM prowadzi do zaburzeń integralności bariery jelitowej, wzrostu stężenia krążących liposacharydów bakteryjnych (LPS, *liposaccharides*) i rozwoju endotoksemii, która jak wykazano, jest jednym z czynników leżących u podstaw rozwoju insulinooporności i zaburzeń metabolizmu glukozy [29, 30].

Dyslipidemię definiuje się jako stan nieprawidłowego stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu krwi prowadzący do rozwoju CVD na podłożu miażdżycy. W praktyce klinicznej wyróżnia się kilka podziałów dyslipidemii, między innymi na hipercholesterolemię,



Mikrobiota osób z nadmierną masą ciała charakteryzuje się niższą różnorodnością, przesunięciami w zakresie jej składu oraz odmienną aktywnością metaboliczną



Deregulacja w składzie GM prowadzi do zaburzeń integralności bariery jelitowej, wzrostu stężenia krążących LPS i rozwoju endotoksemii, która jak wykazano, jest jednym z czynników leżących u podstaw rozwoju insulinooporności i zaburzeń metabolizmu glukozy



Udowodniono, że 20-procentowy wzrost liczebności Firmicutes kosztem Bacterioides powoduje zwiększenie poboru energii z pożywiania o około 150 kcal/dobę, co stanowi aż 4–10% całkowitego zapotrzebowania energetycznego przeciętnego człowieka

dyslipidemię aterogenną i zespół chylomikronemii [31]. Wśród determinant etiologicznych nieprawidłowego stężenia cholesterolu we krwi, obok czynników genetycznych i środowiskowych, zwraca się również uwagę na rolę GM w przemianach lipidów [32]. Znaczący wpływ na metabolizm cholesterolu wywierają bakterie z rodziny *Erysipelotrichaceae*, *Alistipes*, *Barnesiella* i *Turicimonas* [33]. Wcześniejsze badania prowadzone w grupie osób z dyslipidemią dostarczyły dowodów, że także w tym zaburzeniu metabolicznym skład i aktywność GM różnią się od GM osób zdrowych. Cotillard i wsp. [34] oraz Le Chantelier i wsp. [35] zaobserwowali, że zmniejszona różnorodność flory bakteryjnej notowana u osób z nadmiernym poziomem tkanki tłuszczowej jest skorelowana ze stężeniami triglicerydów i cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*). Nie opracowano dotąd charakterystycznego dla dyslipidemii wzoru GM, jednak wcześniejsze obserwacje poczynione na modelu zwierzęcym i w warunkach klinicznych pokazują, że zaburzenia lipidowe powiązane są z większą liczebnością *Collinsella*, a mniejszą *Eubacterium* i *Roseburia* [24].

Nadciśnienie tętnicze, które dotyka około jednej czwartej światowej populacji, jest odpowiedzialne za około 41% zgonów z powodu chorób układu krążenia [36]. Podobnie jak w innych składowych ZM, także w przypadku nieprawidłowego poziomu ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*), zauważa się jego korelację ze składem GM. Wysokie wartości BP wiążą się z mniejszą różnorodnością taksonów bakteryjnych. Ponadto cechuje go wzrost liczebności bakterii gram-ujemnych: *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* i *Prevotella*, a spadek *Roseburia* i *Faecalibacterium* w rodzinach *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae* [37, 38].

■ Wpływ zaburzeń składu i aktywności GM na rozwój ZM

Wpływ zaburzeń GM na powstawanie i rozwój otyłości, a także dalsze następstwa w postaci zaburzeń gospodarki węglowodanowej,

lipidowej, stłuszczenia wątroby czy nadciśnienia tętniczego jest implikowany przez wiele mechanizmów.

Jednym z nich jest zwiększony pobór energii na drodze fermentacji potencjalnie nietrawionych polisacharydów oraz promocja wchłaniania monosacharydów, skutkujące dostarczeniem do organizmu nadprogramowych kalorii (tzw. hipoteza magazynowania energii). Udowodniono, że 20-procentowy wzrost liczebności *Firmicutes* kosztem *Bacterioides* powoduje zwiększenie poboru energii z pożywiania o około 150 kcal/dobę, co stanowi aż 4–10% całkowitego zapotrzebowania energetycznego przeciętnego człowieka. Produktem rozpadu wspomnianych polisacharydów są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acid*): kwas propionowy — substrat w procesie glukoneogenezy wątrobowej i lipogenezy, kwas octowy — substrat w syntezie cholesterolu oraz kwas masłowy — indukujący wytwarzanie leptyny, wydzielanie GLP-1, nasilający proces termogenezy i utleniania kwasów tłuszczowych [39, 40]. Warto zaznaczyć, że zależność pomiędzy zaburzeniami GM, rolą SCFA a zespołem metabolicznym nie jest w pełni poznana. Z jednej strony znany jest pozytywny wpływ suplementacji SCFA na redukcję masy ciała i poprawę insulinowrażliwości. Z drugiej jednak — w przeglądzie systematycznym obejmującym 7 badań klinicznych zaobserwowano, że w stolcu osób otyłych koncentracja SCFA jest wyższa niż u osób z prawidłową masą ciała [39]. Podobnie, wyższe stężenie SCFA we krwi u dzieci i młodzieży z nadmierną masą ciała opisał Goffredo i wsp. [41], wykazując jednocześnie korelację między poziomem surowiczego SCFA a zawartością tkanki tłuszczowej, tłuszczu wisceralnego i nasileniem lipogenezy *de novo* w organizmie. Zauważalne jest zatem, że pomimo wysokiego stężenia SCFA u osób z nadmierną masą ciała, wpływ na regulację głodu i sytości oraz przemiany energetyczne jest zaburzony. W świetle tych badań pojawia się pytanie, czy rola SCFA w szeroko pojętym

metabolizmie człowieka jest zależna od ich stężenia i pochodzenia (z diety, z preparatu farmakologicznego) oraz czy podwyższone stężenie SCFA u osób z ZM jest konsekwencją (mechanizmem obronnym przed nadmiernym gromadzeniem energii), czy przyczyną nadmiernego wykorzystania kalorii z diety. Obok funkcji energetycznej, SCFA oddziałują na organizm gospodarza jako cząstki sygnałowe regulujące lipogenezę, utlenianie kwasów tłuszczowych i ich odkładanie w wątrobie oraz glukoneogenezę [42]. Ponadto, jako ligandy receptorów Gpr41 i Gpr43 (*G protein-coupled receptors*), SCFA stymulują wydzielanie anoreksygenicznego neuropeptydu jelitowego (PYY, *peptide YY*), czego konsekwencją jest spowolnienie tempa opróżniania żołądka i motoryki jelit i tym samym wydłużenie czasu wchłaniania wykorzystania składników odżywczych z diety. Wyniki wcześniejszych badań pokazały, że pozbawienie zwierząt receptorów Gpr41 i Gpr43 wiąże się z niższą masą ciała i obniżeniem zawartości tkanki tłuszczowej [43]. Ponadto Gpr41 i Gpr43 regulują również produkcję glukagonopodobnego peptydu 1 i glukagonopodobnego peptydu 2 (GLP-1, GLP-2, *glucagon-like peptide*), które odgrywają ważną rolę w popoślukowym wydzielaniu insuliny i aktywności komórek β -trzustki oraz wpływają na zachowanie integralności połączeń ścisłych nabłonka jelitowego [44]. Co więcej, stymulacja Gpr43 przez SCFA zwiększa aktywność receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor*) i wpływa na promocję kumulacji tkanki tłuszczowej w organizmie [45].

Innym ważnym czynnikiem patogennym łączącym zaburzenia metaboliczne z deregulacją składu GM jest zwiększona przepuszczalność jelit, indukująca endotoksemię metaboliczną i inicjująca kaskadę procesów zapalnych w organizmie. Wykazano, że dysbioza jelitowa wpływa na nieprawidłową syntezę białek stabilizujących integralność błony jelitowej (m.in. zonuliny-1, okludyny),

co sprzyja przemieszczaniu się alergenów i innych substancji toksycznych, w tym bakteryjnych lipopolisacharydów (LPS) ze światła jelita do krwiobiegu. Wyniki wcześniejszych badań wykazały, że żywienie dietą o wysokiej zawartości tłuszczu (HFD, *high-fat diet*) powoduje wzrost poziomu krążących w osoczu LPS [46], co aktywuje ekspresję receptorów toll-podobnych 4 (TLR-4, *toll-like receptor*), receptorów NOD-podobnych (NLR, *NOD-like receptors*) oraz IL-1 β i IL-18 i inicjuje proces zapalny ostatecznie prowadzący do rozwoju otyłości i insulinooporności oraz T2DM [32, 47]. Endotoksemia metaboliczna wiąże się również nadprodukcją cytokin zapalnych w adipocytach, zmniejszoną syntezą adiponektyny, zwiększonym wydzielaniem leptyny i rezystyny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1 i IGF-2, *insulin growth factor* 1, 2). Za rozwój zaburzeń metabolicznych odpowiedzialny jest również hamujący wpływ GM na ekspresję tkankowego czynnika indukowanego głodem (FIAF, *fasting-induced adipocyte factor*), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*) i zwiększonej kumulacji triglicerydów w wątrobie [48].

Wśród mechanizmów implikujących zaburzenia metabolizmu w następstwie nieprawidłowości w składzie i aktywności GM wymienia się również wpływ GM na przemianę cholesterolu, kwasów żółciowych oraz wzrost poziomu tlenku trimetyloaminy (TMAO, *trimethylamine N-oxide*). Mikrobiota jelitowa metabolizuje cholinę, fosfatydylocholinę i L-karnitynę do trimetyloaminy (TMA). Ta dalej przekształcana jest w TMAO, związek silnie miażdżycogenny [24], którego podwyższone stężenie koreluje nie tylko z chorobami sercowo-naczyniowymi, ale również z T2DM i otyłością [49]. Zależność między kwasami żółciowymi a mikrobiotą jelitową jest dwukierunkowa — z jednej strony kwasy żółciowe modulują aktywność GM, z drugiej — skład GM wpływa na proporcje i ilość syntetyzowanych kwasów żółciowych [50]. Ważną rolę

**”
Innym ważnym
czynnikiem
patogenetycznym
łączącym zaburzenia
metaboliczne
z deregulacją składu
GM jest zwiększona
przepuszczalność
jelit, indukująca
endotoksemię
metaboliczną i inicjująca
kaskadę procesów
zapalnych w organizmie**



Jak dotychczas, w odniesieniu do zaburzeń metabolicznych udowodniono, że suplementacja probiotykami, przeciwdziałając dysbiozie jelitowej, normalizuje metabolizm lipidów, węglowodanów, czynność wątroby oraz zmniejsza stan zapalny. Spekuluje się również ich pozytywny wpływ na przebieg redukcji masy ciała i zmianę zawartości składu

odgrywa tu sygnalizacja receptora FXR, która jest zaangażowana w regulację metabolizmu lipidów, w szczególności syntezę i wykorzystanie lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very-low density lipoprotein*) i TG oraz kontrolę lipogenezy de novo w wątrobie [51]. Ponadto badania opisywały rolę aktywacji FXR w zmniejszaniu stężenia glukozy w surowicy, poprawie wrażliwości na insulinę i poposiłkowym wydzielaniu insuliny, nasileniu procesów glikogenogenezy oraz zmniejszeniu aktywności szlaków glukoneogenezy [51, 52]. Dodatkowo wykazano, że FXR pełni również rolę przeciwwzapalną i utrzymuje integralność bariery jelitowej, zapobiegając translokacji bakterii w przewodzie pokarmowym. Prawidłowa koordynacja przemian lipidów i glukozy zależy również od czynników transkrypcyjnych ChREBP (*carbohydrate response element-binding protein*) oraz SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding transcription factor 1*), których aktywacja przez GM promuje lipogenezę de novo [53].

PROBIOTYKOTERAPIA — OBIECUJĄCE NARZĘDZIE WSPOMAGAJĄCE LECZENIE ZM

Probiotyki to znane i stosunkowo dobrze przebadane preparaty stosowane w praktyce klinicznej. Zgodnie z definicją WHO/FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*), probiotykami określa się „żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi” [54]. Istnieje kilka warunków, które muszą być spełnione przez probiotyki, aby właściwie spełniały one swe funkcje: 1) pochodzenie z naturalnej, zdrowej mikroflory jelitowej człowieka, 2) odporność na kwaśne pH żołądka oraz enzymów i kwasów żółciowych w dwunastnicy, 3) możliwość przeżycia i aktywności metabolicznej w środowisku jelita grubego (antagonizm działania w stosunku do szczepów patogennych, wytwarzanie substancji antybakteryjnych, stabilność genetyczna, wysoka wydajność fermentacji); 4) zdolność przywierania do komórek nabłonka jelitowego i trwałej lub

prześciowej kolonizacji przewodu pokarmowego; 5) możliwość korzystnego oddziaływania na organizm gospodarza (brak właściwości patogennych lub toksycznych); 6) trwałość i żywotność w czasie przechowywania oraz w środowisku potencjalnie niekorzystnym. Ponadto działanie probiotyku powinno być potwierdzone naukowo [55]. Jak dotychczas, w odniesieniu do zaburzeń metabolicznych udowodniono, że suplementacja probiotykami, przeciwdziałając dysbiozie jelitowej, normalizuje metabolizm lipidów, węglowodanów, czynność wątroby oraz zmniejsza stan zapalny. Spekuluje się również ich pozytywny wpływ na przebieg redukcji masy ciała i zmianę zawartości składu [56].

Wpływ probiotyków na terapię ZM

O ogromnym zainteresowaniu wykorzystaniem probiotyków w terapii zespołu metabolicznego i poszczególnych jego składowych świadczyć może fakt dużej liczby metaanaliz i przeglądów systematycznych z okresu ostatnich 5 lat dotyczących oceny wpływu probiotykoterapii na poszczególne parametry zespołu metabolicznego.

Niewielką, ale stałą poprawę kilku wykładników metabolicznych powiązanych z ZM potwierdzono w pracy Koutnikova i wsp. [57], którzy przeanalizowali aż 1005 badań klinicznych z randomizacją (RCTs, *randomized controls trial*) prowadzonych w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością, cukrzycą oraz stłuszczeniem wątroby. Zaobserwowali, że podaż probiotyków (> 14 dni) osobom z T2DM redukuje poziom glukozy na czczo (FBG, *fasting blood glucose*), hemoglobiny glikowanej (HbA1c), insuliny oraz wskaźnika insulinooporności HOMA-IR (*homeostatic model of insulin resistance*), a w przypadku występowania NAFLD — obniża wartości aminotransferaz wątrobowych. Ponadto, w przypadku osób z nadwagą probiotyki doprowadziły do korzystnej zmiany w wykładnikach antropometrycznych: masie ciała, wskaźnika BMI (*body mass index*), obwodu talii (WC, *waist circumference*) i zawartości

tkanki tłuszczowej ogółem (FM, *fat mass*) oraz wisceralnej (VFM, *visceral fat mass*). Zmiany w profilu metabolicznym badanej grupy były szczególnie zauważalne, gdy interwencja dotyczyła suplementacji szczepami *B. breve*, *B. longum*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* i *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*. Dong i wsp. [58] w analizie obejmującej 18 RCTs (n-1544 osoby z ZM) wykazali, że suplementacja probiotykami *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* lub produktami spożywczymi zawierającymi probiotyki może stanowić istotne wsparcie terapii redukującej poziom tkanki tłuszczowej oraz obniżający stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*). Obiecujących wniosków dostarczyła również metaanaliza (RCTs, n-6) dotycząca zastosowania probiotyków w normalizacji wykładników ZM przeprowadzona przez Tenorio-Jiménez'a i wsp. [59]. Wykazano w niej, że podaż probiotyków poprawia wskaźniki antropometryczne (BMI) oraz parametry ciśnienia tętniczego, gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Ponadto, probiotyki wpłynęły korzystnie na funkcje śródbłonna naczyniowego oraz stan zapalny: poziom rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych sVCAM-1 (*soluble vascular cell adhesion molecule 1* (sVCAM-1), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów TNF- α (*tumor necrosis factor α*), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*) i trombomoduliny. Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że probiotykoterapia ustępuje swą efektywnością terapii farmakologicznej i należy traktować ją w kategorii metody wspomagającej leczenie konwencjonalne, a nie jego zastępnik. Zwracają również uwagę na fakt, że badania poddawane analizie w opracowaniach o charakterze metaanaliz często istotnie różnią się zasięgiem i formą interwencji [59]. Podobnie, Skonieczna-Żydecka i wsp. [60] wskazują, że probiotyki mogą stanowić czynnik prewencyjny CVD rozwijających się na podłożu ZM, jednak jakość badań probiotycznych

jest wciąż zbyt niska, a proponowane interwencje wysoce zróżnicowane, by możliwe było wyciągnięcie jednoznacznych wniosków przemawiających za ich rutynowym stosowaniem u pacjentów z ZM. Ponadto, racjonalizacja użycia probiotyków w praktyce klinicznej wymaga zastosowania celowanych szczepów bakteryjnych, suplementacji o ściśle określonym czasie trwania, formie oraz dawce. W związku z tym warto przyrzeć się wybranym danym naukowym z zakresu probiotykoterapii w ZM (tab. 1).

W badaniu Kassaiana i wsp. [61] prowadzonym wśród dorosłych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym wykazano, że 24-tygodniowa podaż probiotyku multiszczepowego [6 g/d.; *L.s acidophilus*, *B. bifidum*, *B. lactis* i *B. longum* w dawce $1,5 \times 10^9$ CFU (*colony factor unit*) dla każdego szczepu] zmniejszyła częstość występowania hiperlikemii i nadciśnienia tętniczego oraz pozytywnie wpłynęła na stężenie HDL [61]. W innym badaniu, dotyczącym oceny wpływu 10-tygodniowej diety hipokalorycznej na przebieg redukcji masy ciała u pacjentów z ZM, wykazano, że podaż w diecie jogurtu fortyfikowanego probiotykami (10^7 CFU/g *B. lactis Bb*) koreluje z uzyskaniem większej utraty masy ciała, redukcji procenta zawartości tkanki tłuszczowej (%FM) oraz WC, przy jednoczesnym zachowaniu beztłuszczowej masy ciała. Ponadto, fortyfikacja probiotykami efektywniej wpłynęła na poprawę w zakresie HOMA-IR, TG, oraz wiązała się ze zwiększeniem stężenia witaminy D, HDL i wskaźnika QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) [62]. Probiotykoterapia może również stanowić prewencję rozwoju CVD u osób z ZM. W badaniach Szulińskiej i wsp. [63, 64] wykazano, że suplementacja wysokimi dawkami multiszczepowego preparatu Ecologic® Barrier zawierającego szczepy: *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 i *Lactococcus lactis* W58 (1×10^{10} CFU/d.) pozytywnie

”
Racjonalizacja użycia probiotyków w praktyce klinicznej wymaga zastosowania celowanych szczepów bakteryjnych, suplementacji o ściśle określonym czasie trwania, formie oraz dawce

Tabela 1. Wpływ suplementacji probiotykami na zespół metaboliczny i jego poszczególne składowe — na podstawie wybranych badań opublikowany w latach 2015–2020

Piśmien- nictwo	Rodzaj badania	Populacja	Czas	Rodzaj probiotykoterapii (dawka, forma, szczep)	Efekt metaboliczny
[61]	RCT	Dorośli ze stanem przedcukrzycowym (n=120)	24 tyg.	6 g/d. <i>L. Acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. Lactis</i> , <i>B. longum</i> (1.5×10^9 cfu/dla każdego szczepu) + innulina	↓ hiperglikemii i nadciśnienia tętniczego ↑ HDL
[66]	RCT	Dorośli z ZM (n=53)	12 tyg.	<i>L. Reuteri</i> V3401 (5×10^9 CFU/d.)	↓ IL-6, svcam-1 ↑ <i>Verrucomicrobia</i>
[68]	RCT	Dorośli z ZM (n=44)	8 tyg.	300g/d. probiotycznego jogurtu zawierający <i>L. Acidophilus</i> La5 i <i>B. Lactis</i> Bb12	↓ FBG, VCAM-1, PAI-1, insuliny na czczo, HOMA-IR, ↑ QUICKI
[63, 64]	RCT	Otyłe kobiety w wieku pomenopauzalnym (n=81)	12 tyg.	Ecologic® Barrier w niskiej dawce LD (2.5×10^9 CFU/d.) lub wysokiej dawce HD (1×10^{10} CFU/d.) Ecologic® Barrier zawiera 9 szczepów: <i>B. Bifidum</i> W23, <i>B. Lactis</i> W51, <i>B. Lactis</i> W52, <i>L. Acidophilus</i> W37, <i>L. Brevis</i> W63, <i>L. Casei</i> W56, <i>L. Salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 i <i>Lactococcus lactis</i> W58	HD: ↓ LPS, WC, FM, VFM, kwasu moczowego, TC, TG, LDL, FBG, insuliny na czczo, HOMA-IR, SBP, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, sztywności naczyń krwionośnych, IL-6 TNF-alfa, trombomoduliny LD: ↓ WC, VFM, FM, TC, LDL, insuliny na czczo, HOMA-IR, SBP, IL-6
[62]	RCT	Dorośli z ZM (n=83)	10 tyg.	2*250 ml jogurt fortyfikowany (FY) (10^7 CFU/g <i>B. Lactis</i> Bb) + dieta redukcyjna lub tradycyjny jogurt (PY)	Utrata masy ciała w obu grupach FY: większe zmiany w zakresie ↓ FM, WC, HOMA-IR, TG i ↑ HDL, QUICKI, witaminy D v. PY
[67]	RCT	Dorośli z ZM (n=51)	45 dni	Mleko zawierające <i>B. Lactis</i> HNO19 ($2,72 \times 10^{10}$ CFU/d.)	↓ BMI, TC, LDL, TNF-alfa, IL-6, cytokin prozapalnych

Objaśnienia skrótów w tekście

wpłynęła na LPS i znacząco poprawiło parametry kardiometaboliczne, takie jak: WC, FM, zawartość podskórnej tkanki tłuszczowej, stężenie kwasu moczowego, TC, LDL, TG, FBP i insuliny oraz wskaźnika HOMA-IR. Również uzyskano poprawę w zakresie poziomu skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), sztywności

naczyń krwionośnych, IL-6, TNF α i trombomoduliny. Ponadto, zaobserwowano, że podaż Ecologic® Barrier nawet w niższych dawkach ($2,5 \times 10^9$ CFU/d.) wiązała się z obniżeniem WC, FM (podskórnej i wisceralnej) oraz implikowała spadek wskaźnika HOMA-IR, SBP i IL-6 [63, 64]. Korzystny wpływ szczepu *L. plantarum* na wykładniki ZM, takie jak

FBG, TC, IL-6 czy stężenie homocysteiny w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym z ZM wykazali także Barreto i wsp. [65]. Pozytywne oddziaływanie na parametry stresu oksydacyjnego w ZM odnotowano również po zastosowaniu 12-tygodniowej suplementacji *L. reuteri*V3401 (5×10^9 CFU/d.) [66] oraz w 45-dniowej interwencji z użyciem mleka zawierającego *B. lactis*HN019 ($2,72 \times 10^{10}$ CFU/d.) [67]. Także w interwencji z zastosowaniem probiotycznego jogurtu (300 g/d. zawierającego *L. acidophilus* La5 i *B.lactis* Bb12) zaobserwowano, że wykładniki funkcji śródbłonna naczyniowego (VCAM-1, PAI-1) oraz metabolizmu glukozy (FBG, insulina, HOMA-IR, QUICKI) po 2 miesiącach konsumpcji uległy poprawie [68]. Wśród badań istnieją również te, których wyniki nie potwierdzają pozytywnego wpływu probiotykoterapii na wykładniki ZM. Jednym z nich jest pilotażowe badanie z 2012 roku, w którym 12-tygodniowa podaż *L. casei* Shirota (10^8 CFU/mL; w formie 3×65 mL fortyfikowanego mleka) [69] nie wpłynęła znacząco na poprawę insulinowrażliwości, funkcji komórek β trzustki ani markerów funkcji śródbłonna. Podobnie, dowodów na brak wpływu szczepu *L. casei* Shirota na zmianę składu GM i funkcje bariery jelitowej dostarczyło badanie Stadlbauera i wsp. [70].

■ Probiotyki we wspomaganiu redukcji masy ciała

Otyłość brzuszna jest jednym z kluczowych elementów ZM. W wielu metaanalizach badano wpływ drobnoustrojów probiotycznych na przebieg procesu redukcji masy ciała. Obszerne metaanaliza (15 RCT; z przedziału czasowego 1946-wrzesień 2016; n-957) przeprowadzona przez Borgeraasa i wsp. [71], potwierdziła umiarkowany wpływ probiotykoterapii (3–12 tygodni) na przebieg redukcji masy ciała, spadek BMI oraz procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (%FM) u osób z nadwagą i otyłością. Podobnie, przegląd interwencji z wykorzystaniem różnych szczepów *Lactobacillus* prowadzonych wśród osób z nadmierną

masą ciała wnioskuje o roli probiotykoterapii w redukcji masy ciała FM w 9 z 11 analizowanych badań RCT [72], zwracając uwagę na fakt, że efekt ten jest wysoce szczepozależny. Największe znaczenie miały *L. plantarum* i *L. rhamnosus* podawane jako dodatek do diety redukcyjnej, oraz szczepy *L. p.* z *L. curvatus*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. acidophilus* i *L. casei* podawane z polifenolami lub wieloszczepowe preparaty *Lactobacillus*. Również Wang i wsp. [73] na podstawie 20 RCTs potwierdzili wpływ probiotykoterapii na normalizację masy ciała, BMI, WC, FM i %FM u osób z nadwagą i otyłością (n-821). Zmiany uzyskane w parametrach antropometrycznych jednocześnie poprawiły profil metaboliczny badanych (obniżyły TC, LDL, FBG, stężenie insuliny na czczo, HOMA-IR). Z kolei w 2019 roku, Suzumura i wsp. [74], na podstawie przeglądu 19 RCTs (opublikowanych do sierpnia 2017) uwzględniających probiotykoterapię i/lub synbiotyko-terapię wyciągnęli wnioski, że metody te tylko w niewielkim, nieistotnym statystycznie stopniu wpływają na parametry antropometryczne osób z nadwagą/otyłością.

W odniesieniu do udziału probiotyków w normalizacji wykładników antropometrycznych i lepszego przeanalizowania wpływu poszczególnych szczepów i form interwencji warto prześledzić kilka prac z ostatnich lat (tab. 2). Można na ich podstawie zaobserwować, że obiecująca w kontekście redukcji masy ciała i poziomu tkanki tłuszczowej jest suplementacja probiotykami *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (i ich połączeniami w postaci preparatów multiszczepowych), szczególnie w wysokich dawkach ($> 1 \times 10^9$ CFU/d.) [75, 76].

Pedret i wsp. [77], zaobserwowali, że *B. animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 (1×10^{10} CFU/d.) podawana przez 3 miesiące osobom z otyłością brzuszną wpływa na efektywność redukcji WC, zmniejsza WC/HC i BMI, a także wpływa na wzrost liczebności *Akkermansia*. Efekt ten był szczególnie dostrzegalny w populacji kobiet. *Akkermansia munciphila*

„
Obiecująca w kontekście redukcji masy ciała i poziomu tkanki tłuszczowej jest suplementacja probiotykami *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (i ich połączeniami w postaci preparatów multiszczepowych), szczególnie w wysokich dawkach ($> 1 \times 10^9$ CFU/d.)

Tabela 2. Wpływ probiotyków na redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłością
wybrane badania

Table 2. Effect of probiotics on weight loss in/obese people: selected studies

Piśmienictwo	Rodzaj badania	Populacja	Czas	Rodzaj probiotykoterapii (dawka, forma, szczep)	Efekt metaboliczny
[77]	RCT	Dorośli z otyłością brzuszną (n-135)	3 miesiące	<i>B.lacis CECT 8145</i> (1,10 ¹⁰ CFU/d.)	↓ WC, WC/HC, BMI, (głównie u kobiet) ↑ <i>Akkermansia spp.</i>
[78]	RCT	Dorośli z nadwagą i otyłością (n-60)	8 tyg.	Jogurt probiotyczny zawierający: <i>L. Acidophilus La5</i> , <i>B. BB12</i> i <i>L. Casei DN001</i> w dawce 10 ⁸ CFU/g każdego szczepu + dieta niskoenergetyczna	↓ FM%
[79]	RCT	43 kobiety z nadwagą/otyłością	8 tyg.	Preparat zawierający <i>L. Acidophilus</i> i <i>L.casei</i> ; <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>B. Bifidum</i> i <i>B. Lactis</i> ; 2 × 10 ¹⁰ CFU/d.) + zalecenia diety redukcyjnej	Większa redukcja w zakresie: WC, WHR, W porównaniu z grupą stosujących wyłącznie dietę
[80]	RCT	Dorośli z nadwagą i otyłością (n-90)	12 tyg.	<i>L. Gasseri</i> BNR17 (w dwóch dawkach: niskiej 10 ⁹ CFU/d i wysokiej: 10 ¹⁰ CFU/d.)	↓ WC i VFM przy zastosowaniu obu dawek
[81]	RCT	Dorośli z nadwagą i otyłością (n-90)	12 tyg.	2 kapsułki preparatu wieloszczepowego (UB0316) zawierający <i>L.salivarius</i> UBLS-22, <i>L. Casei</i> UBLC-42, <i>L. Plantarum</i> , UBLP-40, <i>L. Acidophilus</i> UBLA-34, <i>B. Breve</i> ubbr-01, <i>Bacillus coagulans</i> Unique IS2 (5 × 10 ⁹ CFU każdy) + 100 mg fruktooligosacharydów (FOS)	↓ BMI, masy ciała, WHR nieistotne statystyczne zmiany w FM, lipidogramie, gospodarce węglowodanowej, poprawa jakości życia
[82]	RCT	Kobiety z otyłością olbrzymią poddane operacji by-pass żołądka (n-45)	4 tyg. przed zabiegiem i 12 tyg. po zabiegu	Familact® zawierający <i>L. Casei</i> (3,5 × 10 ⁹ CFU/g), <i>L.rhamnosus</i> (7,5 × 10 ⁸ CFU/g), <i>Streptococcus thermophilus</i> (1 × 10 ⁸ CFU/g), <i>B. Breve</i> (1 × 10 ¹⁰ CFU/g), <i>L. Acidophilus</i> (1 × 10 ⁹ CFU/g), <i>B.longum</i> (3,5 × 10 ⁹ CFU/g), <i>L. Bulgaricus</i> (1 × 10 ⁸ CFU/g) i 38,5 mg FOS	Większy ↓ mc., BMI, WC, % nadmiernej masy ciała v. grupa bez suplementacji

Objaśnienia skrótów w tekście

to jedna z najliczniejszych bakterii ludzkiej mikrobioty jelitowej o właściwościach hipoglikemicznych, antyzapalnych i poprawiających szczelność jelit [83]. Podobnie, na poprawę parametrów masy ciała, BMI, WHR wpłynęła 12-tygodniowa podaż wieloszczepowego preparatu zawierającego *L. salivarius* UBLS-22,

L. casei UBLC-42, *L.plantarum*, UBLP-40, *L. acidophilus* UBLA-34, *B.breve* UBBR-01, *Bacillus coagulans* Unique IS2 w dawce 5 × 10⁹ CFU każdy oraz 100 mg fruktooligosacharydów (FOS) [81]. Preparaty wieloszczepowe mogą również pozytywnie wpływać na przebieg redukcji masy ciała u pacjentów

poddanym zabiegom bariatrycznym. Podaż miks drobnoustrojów probiotycznych zawierających różne szczepy *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* i FOS na 4 tygodnie przez planowanym zabiegiem oraz w trakcie 3-miesięcznej rekonwalescencji po operacji wiązało się z większą utratą masy ciała, BMI oraz obniżeniem odsetka nadmiernej masy ciała [82]. Z kolei korzystny wpływ *L. gasseri* BNR17 (dawki 10^9 – 10^{10} CFU/d.) w obniżaniu poziomu VFM i WC u osób z nadmierną masą ciała potwierdził Kim i wsp. [80].

■ Probiotyki jako czynnik bioleczniczy w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej

Spośród składowych ZM, największa liczba interwencji z zastosowaniem probiotyków koncentrowała się na obserwacji ich wpływu na parametry gospodarki węglowodanowej.

W 2016 roku Zhang [84] zanotował, że konsumpcja probiotyków wykazuje efekt obniżający poziom FBG (o ok. 16 mg/dL), procent HbA1c (o ok. 0,5%), poziom insuliny na czczo (o 1,35 mIU/L) oraz wskaźnika HOMA-IR (o ok. 1). Efektywność terapii zależała od czasu jej trwania (> 8 tygodni) oraz od stosowanego preparatu (przewaga probiotyków multiszczepowych w formie suplementu). Analiza 28 RCTs prowadzonych w populacji osób ze stanem przedcukrzycowym lub T2DM (n=1947) potwierdziła, że podaż probiotyków prowadzi do poprawy w poziomie FBP [poprawa krótkoterminowa (< 12 tyg.) o ok. 3 mg/dL i długoterminowa (> 12 tyg.) o ok. 13 mg/dL], i HbA1c (odpowiednio o ok. 0,17% i 0,14%) [85]. Większą redukcję w zakresie FBG uzyskano u osób z poziomem glukozy na czczo powyżej 130 mg/dL, a w zakresie HbA1c u pacjentów nieprzyjmujących insuliny [85]. W przeglądzie z 2019 roku (13 RCTs) probiotyki istotnie obniżyły poziom FBP wśród pacjentów z T2DM (n=840) [86]. Wpływu na poprawę w FBG, HbA1c, poziomie insuliny na czczo i HbA1c dowiodły również wcześniejsze metaanalizy [87–93] prowadzone w populacji osób z T2DM, jednak efekty poszczególnych

prac często wskazywały istotność zmian w zakresie różnych parametrów. Wynika to przede wszystkim z faktu dużej heterogeniczności interwencji (różnica dawek, czasu stosowania i formy suplementacji), która utrudnia jednoznaczną interpretację danych. W jednej z metaanaliz z 2020 roku (14 RCTs), porównującej wpływ probiotyków na metabolizm glukozy i wskaźnik masy ciała w populacji osób z T2DM [94], zaobserwowano zależność między efektywnością wpływu na poprawę wskaźników gospodarki węglowodanowej a formą podaży probiotyków — wykazały ją głównie suplementy probiotyków w formie preparatu, znacznie przewyższając swoim działaniem podaż probiotyków w postaci fortyfikowanej żywności. Dotychczasowe doniesienia dowodzą, że pozytywny wpływ na metabolizm węglowodanów wywierają bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, których liczba w zespole metabolicznym jest zwykle obniżona.

Firouzi i wsp. [95], stosując multiszczepowy preparat (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum* i *B. infantis*) przez 12 tygodni, uzyskał łagodną poprawę w procencie HbA1c i poziomie insuliny na czczo u osób z T2DM. Również w innym badaniu, interwencja z preparatem wieloszczepowym (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum* i *Streptococcus thermophilus*) dodatkowo wzbogaconym o FOS wpłynęła na redukcję FBG. Umiarkowany, pozytywny wpływ multiprobiotycznego preparatu Symbiter (14 probiotyków z grup: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* na wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, HbA1c oraz poziom TNF- α i IL-1 β wykazał wynik badania Kobyliaika i wsp. [96]. Udział probiotyków wieloszczepowych w normalizacji wykładników gospodarki lipidowej wykazano również w badaniach z udziałem *L. reuteri strains ADR-1* i *ADR3*, *L. acidophilus La-5* i *Bifidobacterium animalis subsp lactis BB-12*, oraz *L. salivarius UBLS22*, *L. casei UBLC42*, *L. plantarum UBLP40*, *L.*

Tabela 3. Wpływ probiotyków na normalizację zaburzeń gospodarki węglowodanowej – wybrane badania

Table 3. Effect of probiotics on glucose metabolism: selected studies

Piśmienictwo	Rodzaj badania	Populacja	Czas	Rodzaj probiotykoterapii (dawka, forma, szczep)	Efekt metaboliczny
[96]	RCT	T2DM (n-53)	8 tyg.	Symbiter (14 probiotyków z grup: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Propionibacterium</i>)	↓ HOMA-IR, HbA1c, TNF-α i IL-1β
[100]	RCT	T2DM (n-60)	6 tyg.	<i>L. acidophilus</i> (2 × 10 ⁹ CFU/d.), <i>L. casei</i> (7 × 10 ⁹ CFU), <i>L. rhamnosus</i> (1,5 × 10 ⁹ CFU), <i>L. bulgaricus</i> (2 × 10 ⁹ CFU), <i>B. breve</i> (3 × 10 ¹⁰ CFU), <i>B. longum</i> (7 × 10 ⁹ CFU), <i>Streptococcus thermophilus</i> (1,5 × 10 ⁹ CFU), + 100 mg FOS	↓ FPG, HDL-C brak wpływu na insulinę na czczo, TG, HOMA-IR
[95]	RCT	T2DM (n-136)	12 tyg.	<i>Lactobacillus</i> , <i>Firmicutes</i> (<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. lactis</i>) <i>Bifidobacterium</i> i <i>Actinobacteria</i> (<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i>) w dawce dla każdego szczepu 1 × 10 ¹⁰ CFU/d.	↓ HbA1c, insuliny na czczo
[98]	RCT	T2DM (n-68)	6 mies.	<i>L. reuteri</i> strains ADR-1 (4 × 10 ⁹ CFU) i ADR-3 (2 × 10 ¹⁰ CFU)	↓ HbA1c, TC, ↑ <i>L. reuteri</i> i <i>Bifidobacterium spp.</i>
[97]	RCT	T2DM (n-50)	6 tyg.	120 g/d. mleka fermentowanego zawierającego <i>L. acidophilus</i> La-5 i <i>B. animalis subsp lactis</i> BB-12 (każdy po 10 ⁹ CFU/d.)	↓ HbA1c, TNF-α
[99]	RCT	T2DM (n-79)	12 tyg.	<i>L. salivarius</i> UBLS22, <i>L. casei</i> UBLC42, <i>L. plantarum</i> UBLP40, <i>L. acidophilus</i> UBLA34, <i>B. breve</i> UBBR01, <i>B. coagulans</i> Unique IS2 (dla każdego szczepu 5 × 10 ¹² CFU) + 100 mg FOS	↓ HbA1c, masy ciała
[101]	RCT	T2DM (n-30)	6 mies.	Ecologic® Barrier (2,5 × 10 ⁹ CFU/g/2 razy dziennie)	↓ FBG, insuliny na czczo, HOMA-IR, TG, IL-6, TNF-α, CRP, endotoksemi
[102]	RCT	T2DM z otyłością i chorobą wieńcową (n-60)	12 tyg.	<i>L. acidophilus</i> 2 × 10 ⁹ , <i>L. casei</i> 2 × 10 ⁹ , <i>B. bifidum</i> 2 × 10 ⁹ CFU/g + 800 mg inuliny	↓ FBG, insuliny na czczo, HOMA-IR, HOMA-β, ↑ QUICKI, HDL

Objaśnienia skrótów w tekście

acidophilus UBLA34, *B. breve* UBBR01, *B. coagulans* Unique IS2 [97–99] (tab. 3).

■ Probiotyki w normalizacji wykładników gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego oraz stresu oksydacyjnego

Zaburzenia gospodarki lipidowej, nadciśnienie tętnicze oraz przewlekły stan zapalny stanowią składowe ZM, wysoce implikujące

ryzyko CVD. W metaanalizie Dixona i wsp. [103] obejmującej badania opublikowane w zakresie lat 1990–2000 (34RCT, n-2177) wykazano, że ponad 1,5-miesięczna podaż probiotyków, których dawka to minimum 1 × 10⁹ CFU/dobę, może być obiecującą strategią obniżającą to ryzyko, ponieważ korzystnie wpływa na parametry, takie jak:

SBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*), TC, LDL, a ponadto reguluje inne parametry ZM (FBP, HbA_{1c}, BMI). Za stosowaniem probiotyków w normalizacji nadciśnienia tętniczego przemawiają wnioski z kilku ostatnich prac. Jedną z nich, metaanaliza obejmująca zasięgiem dużą populację (n=2703 osoby, w tym blisko połowę z jednoczesną T2DM), wskazała na umiarkowany pozytywny wpływ 3–24-tygodniowej podaży probiotyków na parametry skurczowego (–3.10 do –5.04 mm Hg) i rozkurczowego (–0.4 do –3.9 mm Hg) ciśnienia tętniczego [104], głównie w przypadku, gdy w interwencji zastosowano preparaty probiotyków wieloszczepowych w dawkach $\geq 10^{11}$ CFU. Na zależność efektu hipotensyjnego od dawki, czasu podaży oraz przede wszystkim szczepu drobnoustrojów wskazują również Chi i wsp. [105]. W swojej metaanalizie (11 RCTs) przeprowadzonej w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym (n=846) potwierdzili obiecujący wpływ probiotyków na redukcję SBP i DBP. Podobnie, w przeglądzie badań opublikowanych do maja 2016 roku (11 RCTs) Hendijani i Akbari [93] zanotowali, że probiotykoterapia zastosowana w grupie pacjentów z T2DM obniża SBP, DBP, TC, LDL, TG i podwyższa stężenie HDL [93]. Także wcześniejsze przeglądy prac z lat 2015–2018 koncentrujące się na opisanu wpływu probiotyków na wykładniki gospodarki lipidowej u osób z T2DM wskazały na ich zdolność do obniżania poziomu TC, TG i podwyższania stężenia HDL [90]. Część prac wskazuje również na efekt redukujący stężenie LDL i hipotensyjny [106]. Efekt ten był szczególnie istotny w interwencjach bazujących na podaży probiotyków wieloszczepowych, trwających minimum 2 miesiące. Interwencja oceniająca hipotensyjną efektywność szczepu *L. plantarum* (10^9 CFU/d. 1.5×10^{12} CFU/d.) w 7 RCTs (n=653) pokazała, że szczepki te obniżają poziom SBP (–1,58 mm Hg) i DBP (–0,92 mm Hg). Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskano również w 12-tygodniowej interwencji z zastosowaniem *Streptococcus*

thermophilus (1×10^9 CFU/mL) [107]. Dodatkowo w badaniu tym zauważono, że *Streptococcus thermophilus* podany osobom z łagodną hipercholesterolemią prowadzi do zmniejszenia stężenia LDL modyfikowanych dialdehydem malonowym (MDA-LDL, *malondialdehyde-modified low-density lipoprotein*).

Wprawdzie wpływ probiotyków na nadciśnienie tętnicze nie jest tak duży jak leków, jednak biorąc pod uwagę brak działań niepożądanych, ich podaż stanowiąca uzupełnienie farmakoterapii wydaje się uzasadniona.

W metaanalizie badań (9 RCT) prowadzonej w grupie osób dorosłych z hipercholesterolemią (n=967) Mo i wsp. [108] dowiedli, że probiotyki obniżają TC i LDL, szczególnie w interwencjach długoterminowych prowadzonych z użyciem kilku szczepów i stosowanych u osób młodszych z umiarkowanymi zaburzeniami gospodarki lipidowej. Wpływ drobnoustrojów probiotycznych na redukcję TC i LDL u osób z łagodną i umiarkowaną hipercholesterolemią wykazały również badania (7 RCTs) objęte metaanalizą Pourrajaba i wsp. [109] z 2020 roku oraz przeglądem (12 RCTs) Yana i wsp. [110].

Na zasadność suplementacji probiotykami, jako terapii wspomagającej leczenie dyslipidemii, wskazuje również przegląd badań Gadelha i Bezerra [111]. Spośród dotychczas badanych szczepów największe zastosowanie wydają się mieć *Lactobacillus*, głównie *L. reuteri* i *L. plantarum* [112]. Już w badaniach na modelu zwierzęcym zaobserwowano, że bakterie *Lactobacillus* zmniejszają wchłanianie jelitowe cholesterolu poprzez zmniejszenie ekspresji genu kodującego NPC1L1 znajdującego się w błonie szczytowej enterocytów [33]. W innym badaniu wykazano, że u myszy poddanych diecie wysokotłuszczowej *L. curvatus* sam lub w połączeniu z *L. plantarum* obniża stężenie cholesterolu w osoczu i wątrobie [113]. Podobne działanie wykazuje *Bifidobacterium* spp., powodując obniżenie stężenia triglicerydów w osoczu i frakcji LDL i podwyższenie stężenia frakcji HDL u otyłych myszy [114].



Wprawdzie wpływ probiotyków na nadciśnienie tętnicze nie jest tak duży jak leków, jednak biorąc pod uwagę brak działań niepożądanych, ich podaż stanowiąca uzupełnienie farmakoterapii wydaje się uzasadniona

Podaż probiotyków i/lub synbiotyków może również korzystnie wpływać na wykładnik stresu oksydacyjnego. Wykazali to Zhen-g'a i wsp. [115] w metaanalizie obejmującej 16 RCTs (n-1060), w której zaobserwowano zależność pomiędzy probiotyko- i synbiotyko-terapią a niższym stężeniem wysokoczułego CRP (*C-reactive protein*), malonodialdehydu (MDA, *malondialdehyde*) a wyższym glutatio-nu (GSH, *glutathione*), tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) i całkowitą zdolnością antyoksydacyjną organizmu (TAC, *total antioxidant capacity*). Podobnych wniosków o antyoksydacyjnym potencjalne probiotyków i synbiotyków dostarczyła metaanaliza Tabrizi i wsp. [116]. Podaż preparatu zawierającego miks probiotyków: *L. acidophilus* i *L. casei*; *Lactococcus lactis*; *B. bifidum* i *B. lactis* (2×10^{10} CFU/d.) okazał się skuteczny w pozytywnej modulacji stężenia peroksydazy glutationowej i kwasów tłuszczowych u pacjentów z nadmierną masą ciała przestrzegających zalecenia diety redukcyjnej [79].

PODSUMOWANIE

Opisanie zależności pomiędzy składem i aktywnością GM a rozwojem zaburzeń charakterystycznych dla ZM stwarza ogromne możliwości opracowaniu nowych, innowacyjnych metod leczenia opartych na modulacji dysbiozy jelitowej. Wśród tych metod probiotyki jako czynnik bioleczniczy przywracający równowagę ekosystemu jelitowego wydają się szczególnie obiecujące. Zaprezentowane w opracowaniu dane, pochodzące z licznych metaanaliz oraz badań klinicznych, dostarczają dowodów na istotny potencjał probiotyków w poprawie wykładników gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego, a także prawdopodobny wpływ na redukcję masy ciała i zmianę jego składu. Naukowcy podkreślają jednak, że racjonalizacja użycia drobnoustrojów probiotycznych w leczeniu ZM wymaga zastosowania celowanej probiotykoterapii o przemyślanej specyfice szczepów bakterii lub/i ich połączeń, dawce, czasie

trwania i formie. Określenie tych elementów wydaje się kluczowym zadaniem przyszłych badań, dzięki którym możliwe będzie stworzenie rekomendacji uwzględniających zastosowanie probiotyków w codziennej praktyce klinicznej ZM.

PIŚMIENNICTWO:

- Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4(1): 32–38, doi: [10.3132/dvdr.2007.003](https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.003), indexed in Pubmed: [17469041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17469041/).
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640–1645, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644), indexed in Pubmed: [19805654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805654/).
- Manrique P, Bolduc B, Walk ST, et al. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(37): 10400–10405, doi: [10.1073/pnas.1601060113](https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113), indexed in Pubmed: [27573828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573828/).
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019; 7(1), doi: [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014), indexed in Pubmed: [30634578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/).
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449(7164): 804–810, doi: [10.1038/nature06244](https://doi.org/10.1038/nature06244), indexed in Pubmed: [17943116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943116/).
- Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology.* 2014; 146(6): 1449–1458, doi: [10.1053/j.gastro.2014.01.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052), indexed in Pubmed: [24486050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486050/).
- Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome.* 2019; 7(1): 91, doi: [10.1186/s40168-019-0704-8](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8), indexed in Pubmed: [31196177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196177/).
- Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the gastrointestinal tract. *Med Sci (Basel).* 2018; 6(4), doi: [10.3390/medsci6040116](https://doi.org/10.3390/medsci6040116), indexed in Pubmed: [30558253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558253/).
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(4): 227–238, doi: [10.1038/nrmicro2974](https://doi.org/10.1038/nrmicro2974), indexed in Pubmed: [23435359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435359/).

10. Baumann-Dudenhoefter AM, D'Souza AW, Tarr PI, et al. Infant diet and maternal gestational weight gain predict early metabolic maturation of gut microbiomes. *Nat Med.* 2018; 24(12): 1822–1829, doi: [10.1038/s41591-018-0216-2](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0216-2), indexed in Pubmed: [30374198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374198/).
11. Isolauri E, Rautava S, Salminen S, et al. Early-life nutrition and microbiome development. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2019; 90: 151–162, doi: [10.1159/000490302](https://doi.org/10.1159/000490302), indexed in Pubmed: [30865983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865983/).
12. Cong X, Judge M, Xu W, et al. Influence of feeding type on gut microbiome development in hospitalized preterm infants. *Nurs Res.* 2017; 66(2): 123–133, doi: [10.1097/NNR.000000000000208](https://doi.org/10.1097/NNR.000000000000208), indexed in Pubmed: [28252573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252573/).
13. Castaner O, Goday A, Park YM, et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018: 4095789, doi: [10.1155/2018/4095789](https://doi.org/10.1155/2018/4095789), indexed in Pubmed: [29849617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849617/).
14. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat—the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—a review. *Nutrients.* 2020; 12(4), doi: [10.3390/nu12041096](https://doi.org/10.3390/nu12041096), indexed in Pubmed: [32326604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32326604/).
15. Yan J, Liu L, Zhu Y, et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014; 14: 1267, doi: [10.1186/1471-2458-14-1267](https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1267), indexed in Pubmed: [25495402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495402/).
16. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* 2019; 4(4): 623–632, doi: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x), indexed in Pubmed: [30718848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718848/).
17. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90(3): 859–904, doi: [10.1152/physrev.00045.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009), indexed in Pubmed: [20664075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664075/).
18. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, et al. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.* 2011; 140(6): 1713–1719, doi: [10.1053/j.gastro.2011.02.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.011), indexed in Pubmed: [21530737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530737/).
19. Nawrocka M, Szulińska M, Bogdański P. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie i leczeniu otyłości oraz zespołu metabolicznego. *Forum Zaborzeń Metab.* 2015; 6(3): 95–102.
20. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (8.11.2020).
21. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027–1031, doi: [10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414), indexed in Pubmed: [17183312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17183312/).
22. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(3): 979–984, doi: [10.1073/pnas.0605374104](https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104), indexed in Pubmed: [17210919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210919/).
23. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006; 124(4): 837–848, doi: [10.1016/j.cell.2006.02.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017), indexed in Pubmed: [16497592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497592/).
24. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013; 498(7452): 99–103, doi: [10.1038/nature12198](https://doi.org/10.1038/nature12198), indexed in Pubmed: [23719380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23719380/).
25. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010; 5(2): e9085, doi: [10.1371/journal.pone.0009085](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085), indexed in Pubmed: [20140211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140211/).
26. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023125?dopt=Abstract> (28.01.2020).
27. Wang X, Xu X, Xia Y. Further analysis reveals new gut microbiome markers of type 2 diabetes mellitus. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2017; 110(3): 445–453, doi: [10.1007/s10482-016-0805-3](https://doi.org/10.1007/s10482-016-0805-3), indexed in Pubmed: [27943013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943013/).
28. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014; 63(9): 1513–1521, doi: [10.1136/gutjnl-2014-306928](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928), indexed in Pubmed: [24833634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833634/).
29. Saito T, Hayashida H, Furugen R, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(7): 1761–1772, doi: [10.2337/db06-1491](https://doi.org/10.2337/db06-1491), indexed in Pubmed: [17456850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456850/).
30. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292(3): E740–E747, doi: [10.1152/ajpendo.00302.2006](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006), indexed in Pubmed: [17090751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090751/).
31. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease — executive summary. *Endocr Pract.* 2017; 23(4): 479–497, doi: [10.4158/EP171764.GL](https://doi.org/10.4158/EP171764.GL), indexed in Pubmed: [28156151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28156151/).
32. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab.* 2015; 22(4): 658–668, doi: [10.1016/j.cmet.2015.07.026](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026), indexed in Pubmed: [26321659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321659/).
33. Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. *BMC Biol.* 2019; 17(1): 94, doi: [10.1186/s12915-019-0715-8](https://doi.org/10.1186/s12915-019-0715-8), indexed in Pubmed: [31775890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775890/).
34. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. ANR MicroObes consortium. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500(7464): 585–588, doi: [10.1038/nature12480](https://doi.org/10.1038/nature12480), indexed in Pubmed: [23985875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985875/).
35. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. MetaHIT consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500(7464): 541–546, doi: [10.1038/nature12506](https://doi.org/10.1038/nature12506), indexed in Pubmed: [23985870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985870/).

36. Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(5): 403–409, doi: [10.1097/MNH.000000000000149](https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000149), indexed in Pubmed: [26125644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26125644/).
37. Silveira-Nunes G, Durso DF, Jr. LRA de O, et al. Hypertension is associated with intestinal microbiota dysbiosis and inflammation in a Brazilian population. *Front Pharmacol*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00258/full> (8.11.2020).
38. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients*. 2020; 12(10), doi: [10.3390/nu12102982](https://doi.org/10.3390/nu12102982), indexed in Pubmed: [33003455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003455/).
39. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009; 58(7): 1509–1517, doi: [10.2337/db08-1637](https://doi.org/10.2337/db08-1637), indexed in Pubmed: [19366864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366864/).
40. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012; 336(6086): 1262–1267, doi: [10.1126/science.1223813](https://doi.org/10.1126/science.1223813), indexed in Pubmed: [22674330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22674330/).
41. Goffredo M, Mass K, Parks EJ, et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(11): 4367–4376, doi: [10.1210/jc.2016-1797](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1797), indexed in Pubmed: [27648960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27648960/).
42. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther*. 2011; 130(2): 202–212, doi: [10.1016/j.pharmthera.2011.01.012](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.012), indexed in Pubmed: [21295072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295072/).
43. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018; 362(6416): 776–780, doi: [10.1126/science.aau5812](https://doi.org/10.1126/science.aau5812), indexed in Pubmed: [30442802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442802/).
44. Sonnenburg E, Smits S, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016; 529(7585): 212–215, doi: [10.1038/nature16504](https://doi.org/10.1038/nature16504).
45. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(43): 16767–16772, doi: [10.1073/pnas.0808567105](https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105), indexed in Pubmed: [18931303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931303/).
46. Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012; 3(4): 279–288, doi: [10.4161/gmic.19625](https://doi.org/10.4161/gmic.19625), indexed in Pubmed: [22572877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572877/).
47. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, et al. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*. 2017; 74: 1–9, doi: [10.1016/j.metabol.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.002), indexed in Pubmed: [28764843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28764843/).
48. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(44): 15718–15723, doi: [10.1073/pnas.0407076101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101), indexed in Pubmed: [15505215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505215/).
49. Schugar RC, Shih DM, Warriar M, et al. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue. *Cell Rep*. 2017; 20(1): 2451–2461, doi: [10.1016/j.celrep.2017.06.053](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.053), indexed in Pubmed: [28683320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683320/).
50. Wahlström A, Sayin SI, Marshall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*. 2016; 24(1): 41–50, doi: [10.1016/j.cmet.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005), indexed in Pubmed: [27320064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27320064/).
51. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(4): 1006–1011, doi: [10.1073/pnas.0506982103](https://doi.org/10.1073/pnas.0506982103), indexed in Pubmed: [16410358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16410358/).
52. Duran-Sandoval D, Mautino G, Martin G, et al. Glucose regulates the expression of the farnesoid X receptor in liver. *Diabetes*. 2004; 53(4): 890–898, doi: [10.2337/diabetes.53.4.890](https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.890), indexed in Pubmed: [15047603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15047603/).
53. Iizuka K, Miller B, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate-activated transcription factor ChREBP prevents obesity and improves plasma glucose control in leptin-deficient (ob/ob) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(2): E358–E364, doi: [10.1152/ajpendo.00027.2006](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00027.2006), indexed in Pubmed: [16705063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705063/).
54. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. NLM Catalog. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101617803> (5.11.2020).
55. Mojka K. Probiotics, prebiotics and synbiotics — characteristics and functions. *Probl Hig Epidemiol*. 2014; 95(3): 541–549.
56. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6), doi: [10.3390/ijms17060928](https://doi.org/10.3390/ijms17060928), indexed in Pubmed: [27304953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27304953/).
57. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019; 9(3): e017995, doi: [10.1136/bmjopen-2017-017995](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995), indexed in Pubmed: [30928918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928918/).
58. Dong Y, Xu M, Chen L, et al. Probiotic foods and supplements interventions for metabolic syndromes: a systematic review and meta-analysis of recent clinical trials. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74(3): 224–241, doi: [10.1159/000499028](https://doi.org/10.1159/000499028), indexed in Pubmed: [30889572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889572/).
59. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil Á, et al. Effects of probiotics on metabolic syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2020; 12(1), doi: [10.3390/nu12010124](https://doi.org/10.3390/nu12010124), indexed in Pubmed: [31906372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906372/).
60. Skonieczna-Żydecka K, Kaźmierczak-Siedlecka K, Kaczmarczyk M, et al. The effect of probiotics and synbiotics on risk factors associated with cardiometabolic diseases in healthy people—a systematic review and meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2020; 9(6), doi: [10.3390/jcm9061788](https://doi.org/10.3390/jcm9061788), indexed in Pubmed: [32521799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521799/).
61. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, et al. Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized controlled trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(5): 2991–2996, doi: [10.1016/j.dsx.2018.07.016](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.016), indexed in Pubmed: [30076087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076087/).

62. Mohammadi-Sartang M, Bellissimo N, Totosy de Zepetnek JO, et al. The effect of daily fortified yogurt consumption on weight loss in adults with metabolic syndrome: A 10-week randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28(6): 565–574, doi: [10.1016/j.numecd.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.001), indexed in Pubmed: [29724529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724529/).
63. Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, et al. Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical trial. *Nutrients.* 2018; 10(6), doi: [10.3390/nu10060773](https://doi.org/10.3390/nu10060773), indexed in Pubmed: [29914095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914095/).
64. Szulińska M, Łoniewski I, Skrypnik K, et al. Multi-species Probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women—a 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. *Nutrients.* 2018; 10(11), doi: [10.3390/nu10111672](https://doi.org/10.3390/nu10111672), indexed in Pubmed: [30400570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400570/).
65. Barreto FM, Colado Simão AN, Morimoto HK, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition.* 2014; 30(7-8): 939–942, doi: [10.1016/j.nut.2013.12.004](https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.004), indexed in Pubmed: [24613434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613434/).
66. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Del Castillo-Codes I, et al. V3401 Reduces inflammatory biomarkers and modifies the gastrointestinal microbiome in adults with metabolic syndrome: The PROSIR Study. *Nutrients.* 2019; 11(8), doi: [10.3390/nu11081761](https://doi.org/10.3390/nu11081761), indexed in Pubmed: [31370223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370223/).
67. Bernini LJ, Simão AN, 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): 716–719, doi: [10.1016/j.nut.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.001), indexed in Pubmed: [27126957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126957/).
68. Rezazadeh L, Gargari BP, Jafarabadi MA, et al. Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition.* 2019; 62: 162–168, doi: [10.1016/j.nut.2018.12.011](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.12.011), indexed in Pubmed: [30921552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921552/).
69. Tripolt NJ, Leber B, Blattl D, et al. Short communication: Effect of supplementation with *Lactobacillus casei* Shirota on insulin sensitivity, β -cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome—a pilot study. *J Dairy Sci.* 2013; 96(1): 89–95, doi: [10.3168/jds.2012-5863](https://doi.org/10.3168/jds.2012-5863), indexed in Pubmed: [23164226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164226/).
70. Stadlbauer V, Leber B, Lemesch S, et al. *Lactobacillus casei* shirota supplementation does not restore gut microbiota composition and gut barrier in metabolic syndrome: a randomized pilot study. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0141399, doi: [10.1371/journal.pone.0141399](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141399), indexed in Pubmed: [26509793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509793/).
71. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018; 19(2): 219–232, doi: [10.1111/obr.12626](https://doi.org/10.1111/obr.12626), indexed in Pubmed: [29047207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29047207/).
72. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DM, et al. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2017; 41(11): 1607–1614, doi: [10.1038/ijo.2017.161](https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161), indexed in Pubmed: [28792488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792488/).
73. Wang ZB, Xin SS, Ding LN, et al. The potential role of probiotics in controlling overweight/obesity and associated metabolic parameters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019; 2019: 3862971, doi: [10.1155/2019/3862971](https://doi.org/10.1155/2019/3862971), indexed in Pubmed: [31118956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118956/).
74. Suzumura EA, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Rev.* 2019; 77(6): 430–450, doi: [10.1093/nutrit/nuz001](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz001), indexed in Pubmed: [30924853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924853/).
75. López-Moreno A, Suárez A, Avanzi C, et al. Probiotic strains and intervention total doses for modulating obesity-related microbiota dysbiosis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020; 12(7), doi: [10.3390/nu12071921](https://doi.org/10.3390/nu12071921), indexed in Pubmed: [32610476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610476/).
76. John GK, Wang L, Nanavati J, et al. Dietary alteration of the gut microbiome and its impact on weight and fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Genes (Basel).* 2018; 9(3), doi: [10.3390/genes9030167](https://doi.org/10.3390/genes9030167), indexed in Pubmed: [29547587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547587/).
77. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2019; 43(9): 1863–1868, doi: [10.1038/s41366-018-0220-0](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0), indexed in Pubmed: [30262813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262813/).
78. Zarrati M, Raji Lahiji M, Salehi E, et al. Effects of probiotic yogurt on serum omentin-1, adiponectin, and nesfatin-1 concentrations in overweight and obese participants under low-calorie diet. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019; 11(4): 1202–1209, doi: [10.1007/s12602-018-9470-3](https://doi.org/10.1007/s12602-018-9470-3), indexed in Pubmed: [30232744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232744/).
79. Gomes AC, de Sousa RG, Botelho PB, et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25(1): 30–38, doi: [10.1002/oby.21671](https://doi.org/10.1002/oby.21671), indexed in Pubmed: [28008750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28008750/).
80. Kim J, Yun JM, Kim MiK, et al. *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Food.* 2018; 21(5): 454–461, doi: [10.1089/jmf.2017.3937](https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3937), indexed in Pubmed: [29688793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688793/).
81. Sudha MR, Ahire JJ, Jayanthi N, et al. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: a 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10(8): 855–866, doi: [10.3920/BM2019.0052](https://doi.org/10.3920/BM2019.0052), indexed in Pubmed: [31965834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965834/).

82. Karbaschian Z, Mokhtari Z, Pazouki A, et al. Probiotic supplementation in morbid obese patients undergoing one anastomosis gastric bypass-mini gastric bypass (OAGB-MGB) surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Obes Surg.* 2018; 28(9): 2874–2885, doi: [10.1007/s11695-018-3280-2](https://doi.org/10.1007/s11695-018-3280-2), indexed in Pubmed: [29725975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725975/).
83. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020; 51: 102590, doi: [10.1016/j.ebiom.2019.11.051](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051), indexed in Pubmed: [31901868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901868/).
84. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas).* 2016; 52(1): 28–34, doi: [10.1016/j.medici.2015.11.008](https://doi.org/10.1016/j.medici.2015.11.008), indexed in Pubmed: [26987497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987497/).
85. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, et al. Probiotics contribute to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/advances/nmaa133](https://doi.org/10.1093/advances/nmaa133), indexed in Pubmed: [33126241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126241/).
86. Ardeshtirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, et al. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru.* 2019; 27(2): 827–837, doi: [10.1007/s40199-019-00302-2](https://doi.org/10.1007/s40199-019-00302-2), indexed in Pubmed: [31691101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691101/).
87. Yao K, Zeng L, He Q, et al. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 3044–3053, doi: [10.12659/msm.902600](https://doi.org/10.12659/msm.902600), indexed in Pubmed: [28638006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28638006/).
88. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, et al. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 118: 172–182, doi: [10.1016/j.diabres.2016.06.014](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.014), indexed in Pubmed: [27388674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27388674/).
89. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016; 115(7): 1167–1177, doi: [10.1017/S0007114516000076](https://doi.org/10.1017/S0007114516000076), indexed in Pubmed: [26899960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899960/).
90. Hu YM, Zhou F, Yuan Y, et al. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Med Clin (Barc).* 2017; 148(8): 362–370, doi: [10.1016/j.medcli.2016.11.036](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.036), indexed in Pubmed: [28237613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237613/).
91. Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(11): 803–813, doi: [10.20452/pamw.3156](https://doi.org/10.20452/pamw.3156), indexed in Pubmed: [26431318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431318/).
92. Wang X, Juan QF, He YW, et al. Multiple effects of probiotics on different types of diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30(6): 611–622, doi: [10.1515/jpem-2016-0230](https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0230), indexed in Pubmed: [28599375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599375/).
93. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2018; 37(2): 532–541, doi: [10.1016/j.clnu.2017.02.015](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.015), indexed in Pubmed: [28318686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318686/).
94. Jafar-Abadi MA, Dehghani A, Khalili L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of probiotic food or supplement on glycemic response and body mass index in patients with type 2 diabetes, updating the evidence. *Curr Diabetes Rev.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.2174/1573399816666200812151029](https://doi.org/10.2174/1573399816666200812151029), indexed in Pubmed: [32787763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787763/).
95. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017; 56(4): 1535–1550, doi: [10.1007/s00394-016-1199-8](https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8), indexed in Pubmed: [26988693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26988693/).
96. Kobylak N, Falalayeva T, Mykhalchyshyn G, et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(5): 617–624, doi: [10.1016/j.dsx.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015), indexed in Pubmed: [29661605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661605/).
97. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 85–92, doi: [10.1016/j.clnu.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011), indexed in Pubmed: [26732026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732026/).
98. Hsieh MC, Tsai WH, Jheng YP, et al. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 16791, doi: [10.1038/s41598-018-35014-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35014-1), indexed in Pubmed: [30429496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429496/).
99. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, et al. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PLoS One.* 2019; 14(11): e0225168, doi: [10.1371/journal.pone.0225168](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225168), indexed in Pubmed: [31721790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721790/).
100. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(1): 175–182, doi: [10.1016/j.dsx.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008), indexed in Pubmed: [30641692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641692/).
101. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019; 38(4): 1561–1569, doi: [10.1016/j.clnu.2018.08.009](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009), indexed in Pubmed: [30170781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170781/).
102. Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhan A, et al. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of synbiotic administration on markers of insulin metabolism and lipid profiles in overweight type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125(1): 21–27, doi: [10.1055/s-0042-105441](https://doi.org/10.1055/s-0042-105441), indexed in Pubmed: [27219886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27219886/).
103. Dixon A, Robertson K, Yung A, et al. Efficacy of probiotics in patients of cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22(9): 74, doi: [10.1007/s11906-020-01080-y](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01080-y), indexed in Pubmed: [32860083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860083/).

104. Ejtahed HS, Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, et al. Effect of probiotic foods and supplements on blood pressure: a systematic review of meta-analyses studies of controlled trials. *J Diabetes Metab Disord.* 2020; 19(1): 617–623, doi: [10.1007/s40200-020-00525-0](https://doi.org/10.1007/s40200-020-00525-0), indexed in Pubmed: [32550214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550214/).
105. Chi C, Li C, Wu D, et al. Effects of probiotics on patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22(5): 34, doi: [10.1007/s11906-020-01042-4](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01042-4), indexed in Pubmed: [32200440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200440/).
106. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(51): e9166, doi: [10.1097/MD.00000000000009166](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009166), indexed in Pubmed: [29390450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390450/).
107. Ito M, Kusuhara S, Yokoi W, et al. Streptococcus thermophilus fermented milk reduces serum MDA-LDL and blood pressure in healthy and mildly hypercholesterolaemic adults. *Benef Microbes.* 2017; 8(2): 171–178, doi: [10.3920/BM2016.0102](https://doi.org/10.3920/BM2016.0102), indexed in Pubmed: [28299944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299944/).
108. Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2019; 152(12): 473–481, doi: [10.1016/j.medcli.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.09.007), indexed in Pubmed: [30467077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467077/).
109. Pourrajab B, Fatahi S, Dehnad A, et al. The impact of probiotic yogurt consumption on lipid profiles in subjects with mild to moderate hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30(1): 11–22, doi: [10.1016/j.numecd.2019.10.001](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.10.001), indexed in Pubmed: [31748179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748179/).
110. Yan S, Tian Z, Li M, et al. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis. *Food Funct.* 2019; 10(3): 1747–1759, doi: [10.1039/c8fo02163e](https://doi.org/10.1039/c8fo02163e), indexed in Pubmed: [30860222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860222/).
111. Gadelha CJ, Bezerra AN. Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review. *J Vasc Bras.* 2019; 18: e20180124, doi: [10.1590/1677-5449.180124](https://doi.org/10.1590/1677-5449.180124), indexed in Pubmed: [31447899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447899/).
112. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, et al. Effect of probiotic Lactobacillus on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0178868, doi: [10.1371/journal.pone.0178868](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868), indexed in Pubmed: [28594860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594860/).
113. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20(4): 461–472, doi: [10.1007/s11154-019-09512-0](https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0), indexed in Pubmed: [31707624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707624/).
114. An HMI, Park SY, Lee DoK, et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of Bifidobacterium spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 116, doi: [10.1186/1476-511X-10-116](https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-116), indexed in Pubmed: [21745411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745411/).
115. Zheng HJ, Guo J, Jia Qi, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019; 142: 303–313, doi: [10.1016/j.phrs.2019.02.016](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.016), indexed in Pubmed: [30794924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794924/).
116. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers among patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2019; 852: 254–264, doi: [10.1016/j.ejphar.2019.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.003), indexed in Pubmed: [30959049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959049/).