

SS-25

**Tip 2 diyabeti olan hastaların
metabolik kontrolünde *Lactobacillus*
GG'nin rolü: Glisemik kontrol, lipid
profili, inflamasyon belirteçleri ve gen
parametreleri üzerine etkileri**



Beyza Eliuz Tipici¹, Ender Coşkunpınar^{2,3}, Derya Altunkanat³, Penbe Çağatay⁴, Beyhan Ömer⁵, Şükrü Palanduz³, İlhan Satman^{1,6}, Ferihan Aral¹

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

²Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

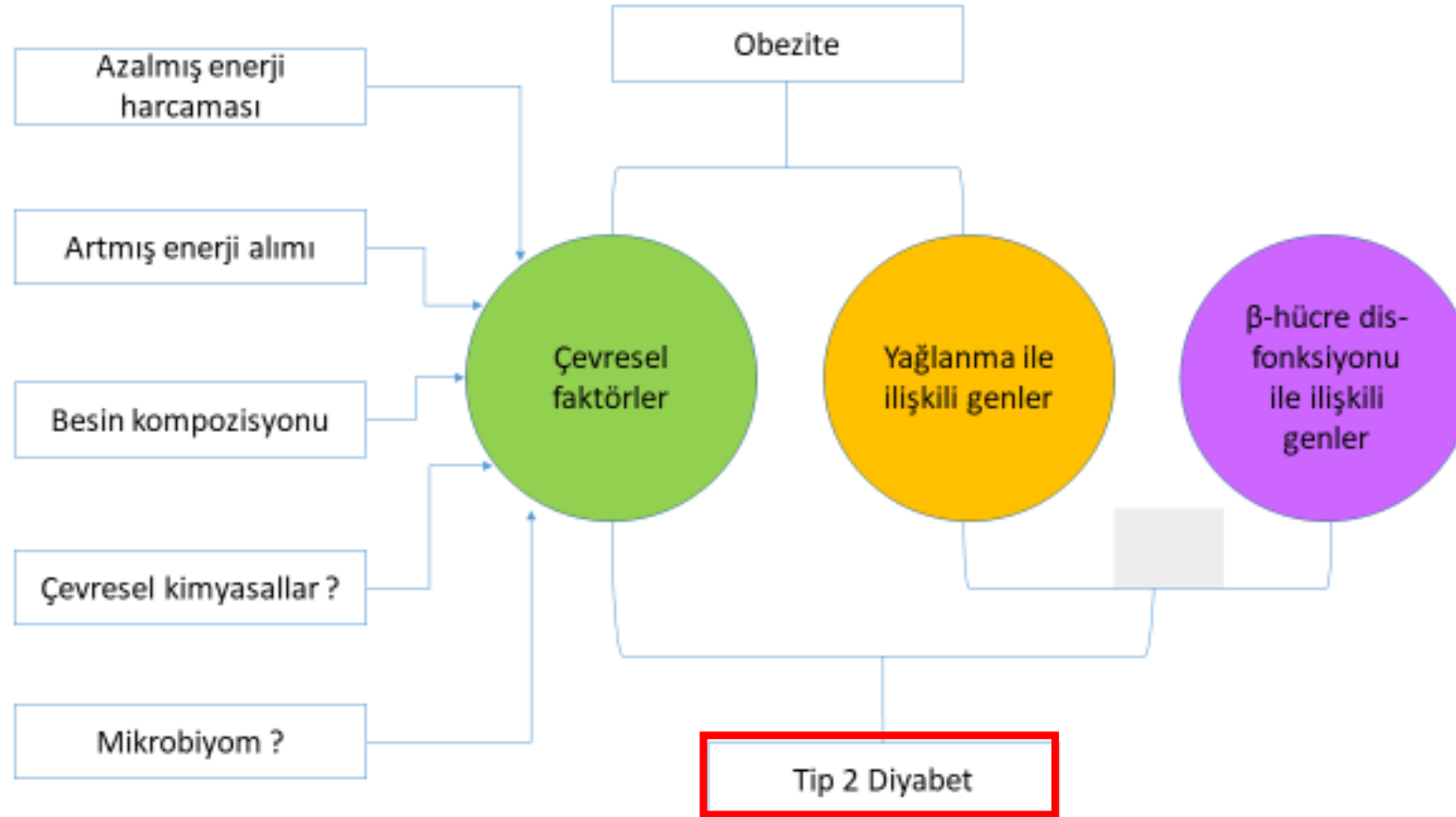
³Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İstanbul

⁵Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Biyokimya Bilim Dalı, İstanbul

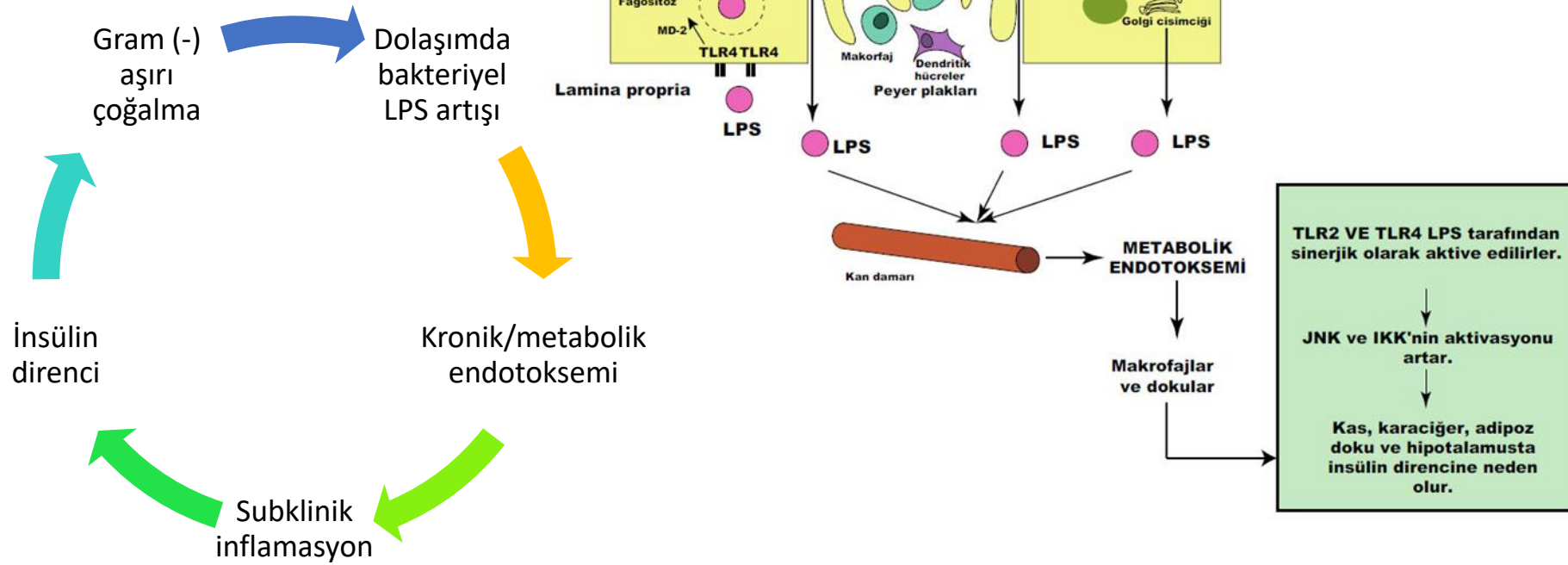
⁶Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul; Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü, İstanbul

GİRİŞ ve AMAÇ



Tip 2 diyabeti olan hastaların metabolik kontrolünde *Lactobacillus GG*'nin rolü: Glisemik kontrol, lipid profili, inflamasyon belirteçleri ve gen parametreleri üzerine etkileri

GİRİŞ ve AMAÇ

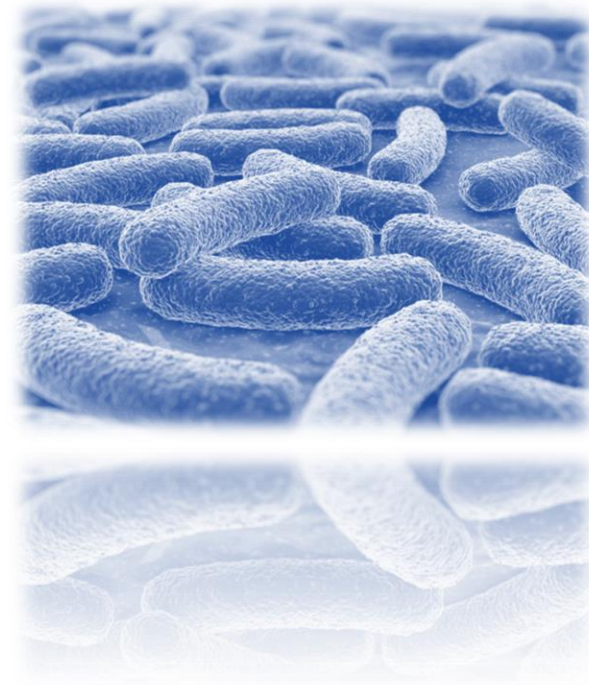


- Yakın geçmişte yapılan çalışmalar, disbiyozise uğramış bağırsak mikrobiyotası ve düşük dereceli inflamasyonun, son 20 yılda salgın boyutunda artış gösteren tip 2 diyabetin (T2DM) patogenezinde önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

GİRİŞ ve AMAÇ

Probiyotiklerin inflamasyon baskılayıcı ve bağırsak mikrobiyotası modifikasyonu üzerine etkileri nedeniyle T2DM'de kullanımları gündemdedir.

- T2DM'li bireylerde *Lactobacillus GG*'nin (LGG)
 - glisemik kontrol
 - lipid profili
 - inflamasyon belirteçleri
 - gen ekspresyon düzeyleri



GEREÇ ve YÖNTEM

- **Plasebo-kontrollü** klinik çalışma
- 1 Şubat 2016 – 30 Temmuz 2017
- T2DM, **30-60** yaş arası, **34** kadın

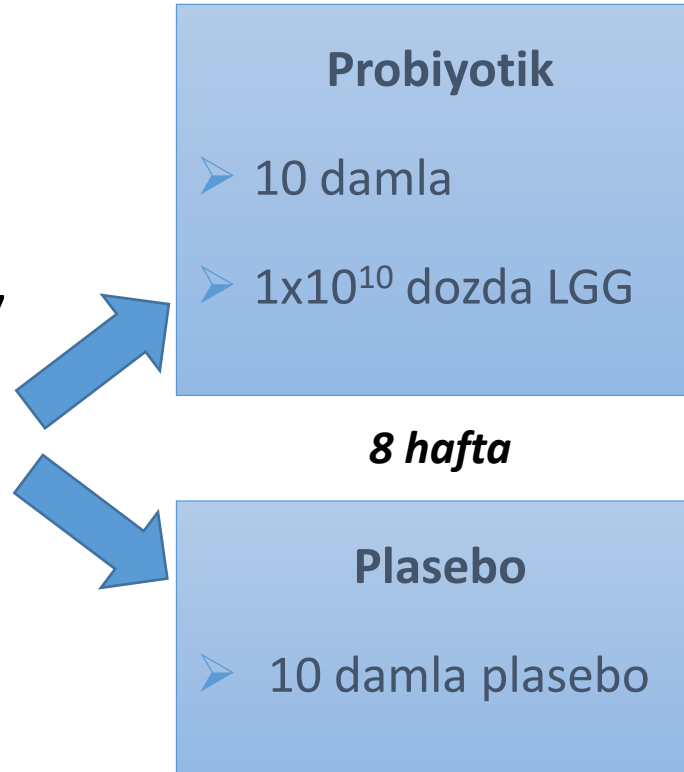
**3 GÜNLÜK
BESİN TÜKETİM
KAYDI**



Adı: _____

Yaşı: _____

4. ve 8. haftalarda

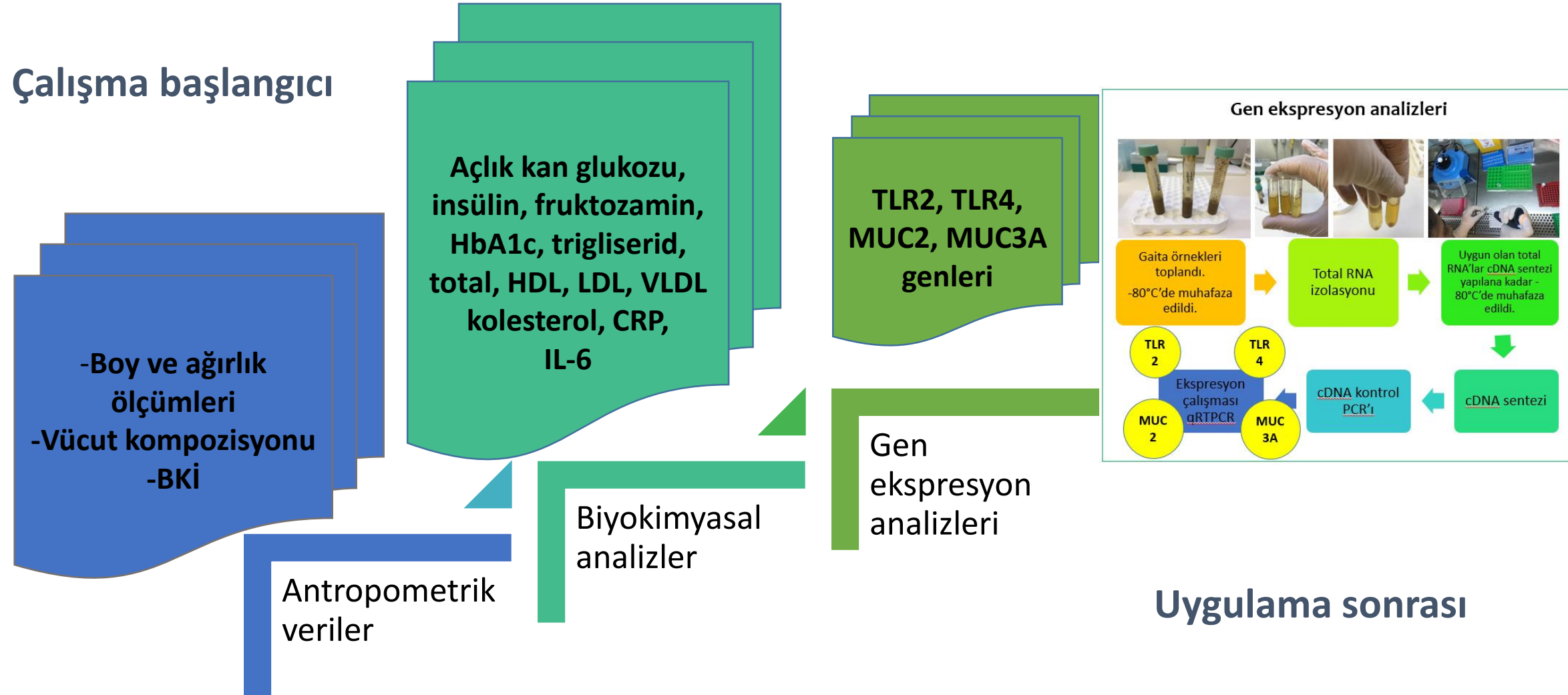


Örneklem seçiminde dışlama kriterleri:

- Sigara içenler,
- Alkol kullananlar,
- İnflamatuvar bağırsak veya otoimmün hastalığı olan,
- İmmün yetersizliği olan,
- Anti-epileptik kullanan,
- İnkretin arttırıcı ajan (DPP-4 inhibitörü) kullanan,
- Herhangi bir besin desteği alan,
- İnsulin tedavisi uygulanan,
- Son 6 haftada antibiyotik tedavisi almış olan,
- Son 3 ayda probiyotik kullanmış olan,
- Gebe ve emzikli tip 2 diyabetliler

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma başlangıcı



BULGULAR

Tablo 1. Çalışma başlangıcı ve uygulama sonrasında probiyotik ve plasebo gruplarının antropometrik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler		Probiyotik grubu (n=17) Ort ±SS; M (min-maks) Çalışma başlangıcıUygulama sonrası		Plasebo grubu (n=17) Ort ±SS; M (min-maks) Çalışma başlangıcıUygulama sonrası		Probiyotik grubu p değeri*	Plasebo grubu p değeri*
Antropometrik ölçümler	Vücut ağırlığı (kg)	87,75±14,07; 88,70 (62,60-110,50)	85,75±14,31; 85,10 (59,70-108,10)	80,99±14,70; 74,50 (60,80-113,10)	79,27±14,89; 73,50 (63,30-112,10)	0.014	0.121
	BKİ (kg/m²)	35,51±7,33; 33,48 (25,08-48,20)	34,70±7,35; 32,50 (23,91-48,51)	33,65±6,17; 31,14 (24,68-44,01)	32,76±6,15; 31,44 (24,96-44,28)	0.017	0.140
Glisemik profil	Açlık kan glukozu (mg/dL)	123,00±32,00; 113,00 (92,00-210,00)	115,82±26,07; 104,00 (87,00-188,00)	145,56±50,35; 134,50 (92,00-282,00)	128,68±44,39; 118,50 (88,00-268,00)	0.049	0.028
	Fruktozamin (µmol/L)	2,92±0,52; 2,74 (2,38-3,95)	2,88±0,41; 2,81 (2,39-3,88)	3,33±0,96; 3,06 (2,55-6,08)	3,18±0,86; 2,89 (2,31-5,59)	0.900	0.028
	İnsülin (µU/mL)	14,96±9,62; 11,88 (3,89-36,04)	13,46±8,60; 12,16 (2,91-37,39)	18,58±10,87; 18,10 (3,44-44,80)	15,19±10,26; 14,00 (3,20-47,73)	0.435	0.026
	HbA1c (%)	6,75±1,21; 6,40 (5,40-10,10)	6,60±1,00; 6,40 (5,30-9,30)	7,31±1,98; 6,55 (5,40-13,30)	7,10±1,69; 6,50 (5,50-12,10)	0.209	0.101
Lipid profili	HDL (mg/dL)	46,81±8,81; 45,00 (33,00-65,00)	44,87±6,07; 42,50 (35,00-56,00)	47,53±8,79; 46,00 (34,00-68,00)	45,62±9,46; 43,00 (35,00-71,00)	0.776	0.344
	LDL (mg/dL)	131,25±26,99; 130,50 (77,00-182,00)	122,81±28,62; 117,50 (59,00-169,00)	151,25±48,68; 150,00 (94,00-252,00)	126,06±31,05; 119,00 (80,00-193,00)	0.070	0.011
	Total kolesterol (mg/dL)	203,31±36,23; 203,50 (130,00-277,00)	188,25±39,85; 181,50 (109,00-251,00)	221,50±51,99; 221,00 (160,00-329,00)	194,62±35,04; 190,00 (150,00-268,00)	0.052	0.004
İnflamasyon belirteçleri	CRP (mg/L)	6,44±7,11; 3,43 (0,25-24,33)	6,44±7,15; 3,43 (0,25-24,33)	6,28±3,94; 6,02 (1,33-12,85)	6,30±3,70; 5,54 (1,04-12,84)	0.326	0.889
	IL-6 (pg/mL)	7,85±4,67; 7,66 (0,58-18,56)	9,46±6,42; 7,66 (1,76-27,30)	13,53±9,85; 10,60 (4,71-42,11)	11,25±6,38; 10,60 (4,13-20,24)	0.334	0.422

BULGULAR

Tablo 2. Çalışma başlangıcı ve uygulama sonrasında probiyotik grubunun değişen gen ekspresyon düzeyleri

Gen	Kat Değişimi (%95CI)	P Değeri
MUC2	9,19 (1,28-17,1)	0.045514
MUC3A	9,34 (0,52-18,16)	0.00765
TLR2	5,80 (0,001-14,24)	0.253922
TLR4	1,70 (0,66-2,74)	0.155865

Kat değişimlerinin pozitif olması durumunda kat değişimleri, kat regülasyonu ile aynı değerlere sahip olduğundan ayrıca belirtilmemiştir.

Tablo 3. Çalışma başlangıcı ve uygulama sonrasında plasebo grubunun değişen gen ekspresyon düzeyleri

Gen	Kat Değişimi (%95CI)	P değeri	Kat Regülasyonu
MUC2	0,99 (0,29, 1,69)	0,868129	-1,01
MUC3A	0,84 (0,32-1,36)	0,707570	-1,19
TLR2	1,33 (0,45-2,21)	0,354589	1,33
TLR4	1 (0,38-1,62)	0,893718	1

TARTIŞMA

LGG&Vücut ağırlığı

- Takip süresince hastalara fiziksel aktivitelerini teşvik edecek herhangi bir öneride bulunulmamış yalnızca sağlıklı beslenme danışmanlığı verilmiştir. Vücut ağırlığındaki azalma «enerji hasatı» (energy harvesting) hipotezini destekler biçimdedir.
- Diyet kaynaklı mikrobiyota değişikliklerinin KZYA'da farklılıklara yol açtığı yakın tarihli çalışmalarda gösterilmiştir. Kısa zincirli yağ asitlerinin obezite ile ilişkili patolojilere katkıda bulunduğu kesin mekanizmalar net olmamasına rağmen obez ve tip 2 diyabetli bireylerin bağırsak mikrobiyotalarındaki kompozisyon değişikliklerinin, feçeste KZYA konsantrasyonunda değişikliğe neden olarak ek kalorilere katkıda bulunduğu ve hepatik de novo lipogenez (DNL) için substrat görevi yaparak besinlerden enerji toplama kapasitesinde artışa neden olduğu "enerji hasatı" (energy harvesting) hipotezini ortaya koymuştur.

TARTIŞMA

LGG&Glisemik profil

- Probiyotiklerin farklı derecelerde ve anlamlı düzeyde glisemik kontrole yarar sağladığı çalışmaların daha çok kombine probiyotik, sinbiyotik veya fermente süt ürünleri ile yapılmış çalışmalarda olduğu görülmekle beraber, çalışmamıza benzer şekilde etkisinin olmadığı araştırmalarda mevcuttur.

25-65 yaş < 15 yıl T2DM

n=40

1500 mg (*L. bulgaricus*, *L. bifidum*, *L. casei* ve *L. acidophilus*) 2x1

6 hafta

Açlık kan glukozu ve
insülin X

Mazloom ve ark. 2013

30-70 yaş T2DM

n=136

10¹⁰CFU (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis* ile *B. longum*, *B. infantis* ve *B. bifidum*)

12 hafta

İnsülin +
HbA1c x

Firouzi ve ark. 2017

50-65 yaş T2DM

n=20

100 ml içecek (4x10⁸ CFU *L. acidophilus*, 4x10⁸ CFU *B. bifidum*, 1 g oligofruktoz)

2x1

30 gün

Açlık kan glukozu +

Moroti ve ark. 2012

30-60 yaş

n=45

120 g fermente süt (10⁹ CFU *L. acidophilus* La-5 ve *B. animalis* subsp lactis BB-12)

6 hafta

Fruktozamin ve HbA1c +

*Çalışma başlangıcında fermente süt verilecek grubun HbA1c seviyeleri kontrol grubundan daha yüksektir.

Tonucci ve ark. 2017

Kombine probiyotik

Sinbiyotik

Fermente

TARTIŞMA

LGG&Lipid profili

- Yağ alımları <%30
- Kolesterol <220 mg  <200 mg
- Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da lipid profili üzerine probiyotiklerin net bir etkisi gözlenmemiştir.
- Fermente süt ürününe eklenmiş probiyotiklerin lipid profili üzerine olumlu etki sağladığı çalışmalara rastlanmaktadır.
- Kontrol grubunda total kolesterol ve LDL-kolesterolde artış olurken probiyotik grubunda yükselme olmamış
 - Tonucci ve ark. 2017
- HDL düzeylerinde artış, LDL/HDL oranında azalma
 - Mohamadshahi ve ark. 2014

LGG&İnflamasyon belirteçleri

- IL-6 ve CRP, tip 2 diyabetlilerde probiyotik veya sinbiyotik desteği verilerek yapılan bir çok çalışmada en sık incelenen inflamasyon belirteçleridir.
- Bu çalışmaların birkaçında CRP'de anlamlı düzeyde azalma sağlanırken, pek çoğunda herhangi bir değişiklik görülmemektedir.
- CRP de anlamlılık sinbiyotik, fermente süt ürünü + Asemi ve ark. 2013, Asemi ve ark. 2014, Mohamadshahi ve ark. 2014
- IL6 da anlamlılık deneysel çalışmalarda + Wang ve ark. 2017, Hsieh ve ark. 2013



TARTIŞMA

LGG&Gen ekspresyon düzeyleri

- Güncel literatürde tip 2 diyabeti olan hastaların, probiyotik muamelesi sonrasında TLR2, TLR4, MUC2 ve MUC3A aktivitelerinin değerlendirildiği klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır.
- Çalışmalarda tip 2 diyabetlilerde TLR2 ve TLR4 ifadesinin yüksek olduğu görülmektedir.
- Diyabet harici hastalar ve hücre düzeyinde yapılmış çalışmalarda TLR2 ve TLR4 ekspresyon seviyelerinde probiyotik müdahalesi ile azalma olduğu gösterilmiştir.
- Musin glikoproteinleri (musinler) epitelyal mukus bariyerinin majör bileşenlerini oluşturmaktadır. Çeşitli *Lactobacillus* suşlarının insan intestinal hücre hatlarında musin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.



SONUÇ

- Sekiz hafta süreyle tek bir probiyotik suşunun etkilerinin araştırıldığı çalışmamızda glisemik profil üzerine doğrudan bir etkisi bulunmamakla beraber; anlamlı ağırlık (özellikle yağ) kaybı ve intestinal bariyerin korunmasında görevli musin genlerinden MUC2 ve MUC3A ekspresyonlarını artırması üzerinden LGG takviyesinin T2DM'de yararlı olabileceği düşünüldü.
- Genel olarak probiyotiklerin (özellikle LGG'nin) T2DM'deki etkilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkürler