

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ  
ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ  
ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1:  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

**ΜΑΡΙΑ ΜΠΟΓΡΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ,  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ  
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ 2024**

## Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Δημοσθενόπουλο Χαράλαμπο, Κλινικό διαιτολόγο και διατροφολόγο, οποίος είχε την άμεση επίβλεψη αυτής της εργασίας, για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε, την διαρκή διαθεσιμότητα του, την άμεση επικοινωνία και τις συμβουλές παρείχε με σκοπό την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Νικόλαο Τεντολούρη Καθηγητή της Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού πανεπιστημίου Αθηνών για την άμεση επικοινωνία και την ενθάρρυνση που μου παρείχε για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας. Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ Κωνσταντίνο Μακρυλλάκη Καθηγητή Ιατρικής σχολής πανεπιστημίου του Εθνικού και Καποδιστριακού πανεπιστημίου Αθηνών και τον Δρ Ευάγγελο Λυμπερόπουλο Καθηγητή Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού πανεπιστημίου Αθηνών για τον χρόνο που διέθεσαν για την αξιολόγηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου η οποία ήταν πάντα δίπλα μου καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών μου προσφέροντας συνεχή στήριξη, συμπαράσταση και κουράγιο σε κάθε μου βήμα.

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Abstract.....	5
Γενικό Μέρος- Εισαγωγή .....	6
Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) .....	6
Επιδημιολογικά στοιχεία .....	7
Αιτιολογία.....	8
Γενετικοί Παράγοντες .....	9
Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....	10
Εντερικό μικροβίωμα, ανοσοποιητικό σύστημα και ΣΔ1 .....	12
Τα προβιοτικά/πρεβιοτικά στη διαχείριση του ΣΔ1: Πιθανοί μηχανισμοί δράσης..	15
Προβιοτικά και εντερικό μικροβίωμα.....	17
Προβιοτικά και παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA) .....	18
Προβιοτικά και παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών .....	20
Προβιοτικά και ρύθμιση της έκκρισης του GLP-1 .....	21
Πρεβιοτικά και εντερική μικροχλωρίδα.....	22
Ειδικό μέρος.....	24
Σκοπός .....	24
Μεθοδολογία .....	24
Αποτελέσματα .....	27
Η επίδραση των προβιοτικών στην πρόληψη του ΣΔ1 .....	32
Η επίδραση των προβιοτικών/πρεβιοτικών στην διαχείριση του ΣΔ1.....	33
Συζήτηση.....	36
Βιβλιογραφία .....	43

## Περίληψη

**Σκοπός:** Αυτή η μελέτη είχε σκοπό την ανασκόπηση δεδομένων από πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες και τον προσδιορισμό αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών ως επικουρικό θεραπευτικό παράγοντα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 αλλά και σε πληθυσμούς παιδιών υψηλού γενετικού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ1.

**Μέθοδοι:** Η ανασκόπηση έγινε σε δύο βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus έως τον Οκτώβριο του 2023

**Αποτελέσματα:** Η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών φαίνεται πως βοηθά στην βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών και στην μείωση της συστηματικής φλεγμονής ενώ αντίστοιχα θετική είναι και η επίδραση των πρεβιοτικών στην εντερική μικροχλωρίδα. Ωστόσο λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών, παρατηρούνται ασυνεπή αποτελέσματα μεταξύ των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση.

**Συμπεράσματα:** Η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών θα μπορούσε να είναι μια συμπληρωματική θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Τα στοιχεία όμως είναι περιορισμένα και ως εκ τούτου είναι ζωτικής σημασίας η διεξαγωγή περισσότερων κλινικών δοκιμών.

## Abstract

**Objective:** This study aimed to review the available data from recently published studies to identify evidence for probiotics and prebiotics use as an additional therapeutic agent for patients with diabetes mellitus type 1 as well as for children at high genetic risk for developing T1 DM.

**Methods:** We searched two databases PubMed and Scopus until October 2023

**Results:** The use of probiotics seems to improve the glycemic control of diabetic patients and reduce systemic inflammation, while the effect of prebiotics on the intestinal microflora is correspondingly positive. However, Due to the limited sources of studies, inconsistent outcomes between included studies.

**Conclusion:** Probiotic and prebiotic supplementation could be a complementary therapeutic strategy in T1DM. The evidence is limited therefore, it is crucial to conduct more trials.

## Γενικό Μέρος- Εισαγωγή

### Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης, είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης λόγω επιλεκτικής καταστροφής των παγκρεατικών β-κυττάρων. Είναι μια ασθένεια που συνήθως εντοπίζεται σε νεαρές ηλικιακές ομάδες με ανεπάρκεια ινσουλίνης. Ο διαβήτης τύπου 1 μπορεί να αναγνωριστεί βάση συγκεκριμένων συμπτωμάτων όπως πολυουρία, πολυδιψία, έντονη πείνα, απώλεια βάρους, διαταραχές όρασης και κόπωση. (1)

Ο ΣΔ1 μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο περιπτώσεις, στην αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων που είναι και η πιο συχνή, υπάρχουν όμως και λίγες περιπτώσεις όπου ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται λόγω ιδιοπαθούς βλάβης ή αδυναμίας των β-κυττάρων να παράγουν ινσουλίνη. Ωστόσο υπάρχει ακόμα μια κατηγορία ΣΔ1, ονομάζεται λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης την ενηλίκων (LADA: Latent autoimmune disease of adults) και χαρακτηρίζεται από μια πιο αργή καταστροφή των β-κυττάρων. Ο ΣΔ1 έχει σημαντικό αντίκτυπο στην υγεία καθώς επηρεάζει όργανα όπως η καρδιά, τα αγγεία, τα μάτια, οι νεφροί καθώς και το νευρικό σύστημα και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά ποσοστά θνητότητα και θνησιμότητας ανά τον κόσμο. Οι επιπλοκές του ΣΔ1 κατηγοριοποιούνται σε μικροαγγειακές και αφορούν την αμφιβληστροειδοπάθεια, την νεφροπάθεια και την νευροπάθεια και σε μακροαγγειακές συμπεριλαμβανομένων της καρδιαγγειακής νόσου και της περιφερικής αρτηριακής νόσου. (2)

## Επιδημιολογικά στοιχεία

Σε αρκετές χώρες έχει παρατηρηθεί πως ο επιπολασμός ασθενειών, που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα κυρίως οι αλλεργίες και οι αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο ΣΔ1, αυξάνεται συνεχώς και αποτελούν τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παιδιών και νέων. Συγκεκριμένα οι εκτιμήσεις αναφορικά με τον επιπολασμό των συνολικών μορφών διαβήτη στον πληθυσμό της Αμερικής αυξήθηκαν 3% από το 2001 έως το 2020 ενώ γενικότερα έχει υπολογισθεί ότι ο ρυθμός αύξησης της νόσου είναι 3%-5% ανά έτος. Αυτή η αυξητική τάση παρατηρείται κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες όπως για παράδειγμα στην Φιλανδία (μια από τις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά διαβήτη) όπου η ετήσια επίπτωση διαβήτη σε παιδιά κάτω των 15 ετών ήταν 12 νέα περιστατικά σε 100,000 παιδιά την δεκαετία του 1950 ενώ έφτασε στα 65 νέα περιστατικά σε 100.000 παιδιά το 2006. Μια τέτοια αύξηση υποδηλώνει ότι η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ1 πενταπλασιάστηκε σε λιγότερο από 55 χρόνια. Σύμφωνα με τα στοιχεία από το National Diabetes Statistics reports για το 2021 στην Αμερική, 352.000 παιδιά κάτω των 20 ετών (35 ανά 10.000 Αμερικάνους) έχουν διαγνωστεί με διαβήτη εκ των οποίων 304.000 έχουν Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.(3) Αναφορικά με τους ενήλικες το 5,7% μεταξύ όλων των Αμερικανών ενηλικών πάσχει από ΣΔ1 και βρίσκεται σε θεραπεία με ινσουλίνη. Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα και ο συνολικός επιπολασμός του διαβήτη αυξάνονται παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης η επίπτωση του ΣΔ1 ανέρχεται στα 15 ανά 100.000 ενώ ο επιπολασμός υπολογίζεται στο 9,5% (4) Επιπλέον δεδομένα αναφέρουν πως ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη που ζουν στην Ευρώπη θα αυξηθεί 13% έως το 2045. Σύμφωνα με τα δεδομένα από το International Diabetes Federation

αναφορικά με 59 χώρες της Ευρώπης για το 2021 εκτιμούν ότι 295.000 παιδιά και έφηβοι ζουν με ΣΔ1 ενώ παρατηρήθηκε η υψηλότερη επίπτωση ετησίως με 31.000 νέα περιστατικά. Αξίζει επίσης να αναφερθεί πως η Ευρώπη έχει το δεύτερο υψηλότερο κόστος ανά άτομο με διαβήτη. Το 2021 δαπανήθηκαν 189,3 δις για τον διαβήτη αντιπροσωπεύοντας το 19,6% των συνολικών δαπανών παγκοσμίως.(5) Παρόλο που ο διαβήτης τύπου 1 αποτελεί αντιπροσωπεύει το μικρότερο ποσοστό των διαβητικών ασθενών είναι γνωστό πως είναι μια απειλητική διαταραχή για την ζωή κυρίως παιδιών και εφήβων και είναι απαραίτητο να διερευνηθούν όλοι οι πιθανοί τρόποι διαχείρισης αυτής της ασθένειας.

### Αιτιολογία

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αποτελεί μια μακροχρόνια αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από την έλλειψη ινσουλίνης εξαιτίας της απόπτωσης των β-κυττάρων στα νησίδια του Langerhans. Ανοσολογικά ο ΣΔ1 εκδηλώνεται μέσω της ενεργοποίησης των αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων, της παραγωγής αντισωμάτων και της καταστροφής των β-κυττάρων από τα T-κύτταρα σε άτομα με γενετική προδιάθεση.(6) Η παθογένεια του ΣΔ1 προκύπτει από τις πολύπλοκες επαφές των β-κυττάρων του παγκρέατος με τα έμφυτα και προσαρμοστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού. Γνωστά κύτταρα που εμπλέκονται στην καταστροφή των β-κυττάρων είναι τα λεμφοκύτταρα CD4+ και CD8+ T-κύτταρα και τα μακροφάγα τα οποία δρουν αφού διεισδύσουν στα νησίδια.(7) Τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα ξαφνικά γίνονται πολύ ενεργά και καταστρέφουν τα υγιή β-κύτταρα. Στη συνέχεια, το φαινόμενο αυτό επάγει την



διδείσδυση και άλλων ανοσοκυττάρων στα νησίδια όπως τα μακροφάγα, προκαλώντας την ινσουλίτιδα ή τη φλεγμονή των νησίδων και κατά συνέπεια την απόπτωση των β-κυττάρων και την έλλειψη ινσουλίνης. Το εκλυτικό γεγονός το οποίο ξεκινά την αυτοάνοση διεργασία παραμένει άγνωστο μέχρι σήμερα. Η αιτιολογία του ΣΔ1 είναι πολυπαραγοντική και συνήθως είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Έχουν μελετηθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ1 όπως το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα, η γεωγραφική περιοχή, τα χημικά, η διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών, τα επίπεδα βιταμίνης D, το βάρος γέννησης, ο τρόπος γέννησης, πιθανά αλλεργιογόνα (γλουτένη) και κάποιο ιοί.

### Γενετικοί Παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες συνδέονται κυρίως με την ενεργοποίηση των Τ κυτταροτοξικών κυττάρων χωρίς όμως να είναι σαφές το πρότυπο κληρονομικότητας της ασθένειας. Πάνω από 60 γενετικοί τόπου έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 ενώ οι σημαντικότερες συσχετίσεις αφορούν το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA). Η γενετική περιοχή HLA στο χρωμόσωμα 6p21 ευθύνεται περίπου για το 50% των γενετικών επιδράσεων στην παθογένεια του ΣΔ1. Πέρα από τα γονίδια που αφορούν το σύστημα HLA, έχουν επίσης βρεθεί πολυμορφισμοί σε περισσότερα από 50 άλλα γονίδια που συσχετίζονται με την παθογένεια της νόσου. Η κυριότερη μη HLA συσχέτιση αφορά το γονίδιο της Ινσουλίνης (INS) στο χρωμόσωμα 11p15. (8) Έπειτα από πολλά χρόνια μελετών έχουν αναγνωρισθεί πολλά γονίδια που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση ΣΔ1 και μπορεί να προβλεφθεί με αρκετά

μεγάλη ακρίβεια πλέον ποιο άτομο μπορεί να εμφανίσει ΣΔ στο μέλλον, συνδυάζοντας γενετικούς, ανοσολογικούς και μεταβολικούς δείκτες. Ωστόσο τέτοιες τεχνικές πρόβλεψης του ΣΔ1 δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε ευρεία κλίμακα καθώς δεν υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης στα άτομα που θα βρεθούν να κινδυνεύουν. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω επιβεβαιώνεται η άποψη πως η αλλαγή αυτών των γονιδίων με προσέγγιση γονιδιακής θεραπείας, για παράδειγμα, θα μπορούσε ενδεχομένως να προσφέρει μια πιο ολιστική διαχείριση της νόσου ή ακόμη και να θεραπεύσει τον ΣΔ1.(9) Μόλις πρόσφατα τον Νοέμβριο του 2022 εγκρίθηκε στις ΗΠΑ από τον FDA το μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD3 (teplizumad) για άτομα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΣΔ1 ηλικίας  $\geq 8$  ετών. (10) Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών έδειξαν ότι το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση του διαβήτη κατά 3 χρόνια με ελάχιστες παρενέργειες όπως η λευκοπενία και τον εξάνθημα οι οποίες είναι παροδικές. (11) Το teplizumad αποτελεί το πρώτο φάρμακο που εγκρίνεται για την καθυστέρηση του ΣΔ1 έπειτα από την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Στην χώρας μας ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν συνίσταται πέρα από ερευνητικούς σκοπούς.

### Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Κάποιοι από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση ΣΔ1 είναι οι μολύνσεις από ιούς. Συγκεκριμένα, οι εντεροϊοί (όπως ο ιός coxsackie), οι ροταιοί και ο ιός της ερυθράς είναι οι πιο γνωστοί ιοί που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ΣΔ1. Η κύρια εντεροϊική καψιδική πρωτεΐνη VP1 και ιικό RNA ταυτοποιήθηκαν σε νησίδια ασθενών που είχαν πρόσφατα

διαγνωστεί με ΣΔ1 και υψηλή έκφραση του μείζονος συμπλόκου ιστοσυμβατότητας τα γονίδια του οποίου κωδικοποιούν HLA αντιγόνα. (12)

Επιπλέον στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ΣΔ1 είναι και το εντερικό μικροβίωμα. Ο γαστρεντερικός σωλήνας καταλαμβάνει την μεγαλύτερη επιφάνεια στο ανθρώπινο σώμα και αποικίζεται από 500 έως 1000 διαφορετικά είδη μικροβίων. Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί στην σχέση ξενιστή και εντερικού μικροβιώματος αναφορικά με την επίδραση στην υγεία και την ασθένεια καθώς παρατηρείται μια συνεχής αύξηση στην εμφάνιση του ΣΔ1 που δεν μπορεί πλέον να αποδοθεί μόνο σε γενετικούς παράγοντες. Έχει αποδειχθεί από αρκετές μελέτες πως το εντερικό μικροβίωμα ασθενών με διαβήτη και υγιών ατόμων διαφέρει, καθώς εμφανίζει μεγαλύτερη αστάθεια και λιγότερη ποικιλία στους πρώτους ενώ έχουν παρατηρηθεί και αλλαγές στον λόγο Firmicutes/ Bacteroides στους ασθενείς. (13) Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας case-control μελέτης σε παιδιά όπου ο λόγος των βακτηρίων Firmicutes/ Bacteroides ήταν σημαντικά μειωμένος και η ποσότητα των Bacteroidetes αυξημένη στα παιδιά με διαβήτη συγκριτικά με τα υγιή παιδιά της ομάδας ελέγχου. Επίσης παρατηρήθηκε πως τα γένη Clostridium, Bacteroides, Veilonella ήταν αυξημένα ενώ τα γένη Lactobacillus, Bifidobacterium και Prevotella ήταν μειωμένα στα παιδιά με διαβήτη. (14)

Αντίστοιχα, η μείωση της αφθονίας των βακτηρίων του γένους Firmicutes παρατηρήθηκε και σε δείγμα κοπράνων 35 νεοδιαγνωσμένων ασθενών με ΣΔ1. (15) Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης 26 μελετών, επιβεβαιώνεται η συσχέτιση μεταξύ της δυσβίωσης και των αλλαγών στην σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος με την εμφάνιση ΣΔ1. Οι

βασικότερες βακτηριακές αλλαγές στους ασθενείς με ΣΔ1 αφορούσαν μεταξύ άλλων τα γένη *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*. (16) Πολυάριθμες περιβαλλοντικές επιδράσεις όπως η παιδική και ενήλικη διατροφή, η επάρκεια βιταμίνης D, η πρώιμη έκθεση σε ορισμένους ιούς όπως οι εντεροϊοί, η χαμηλή ποικιλομορφία στο μικροβίωμα του εντέρου σχετίζονται με την εμφάνιση ΣΔ1. (17) Ως εκ τούτου το εντερικό μικροβίωμα είναι αναμφισβήτητά ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΔ1. Ωστόσο το πως συνδέεται το εντερικό μικροβίωμα με το ανοσοποιητικό σύστημα και την ενεργοποίηση του ΣΔ1 δεν είναι απόλυτα σαφές.

#### Εντερικό μικροβίωμα, ανοσοποιητικό σύστημα και ΣΔ1

Μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 60 είδη βακτηριών συμπεριλαμβανομένων κυρίως το είδος *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria* τα οποία ζουν στο ανθρώπινο έντερο. Τα δύο κυρίαρχα είδη βακτηρίων στο έντερο είναι τα Gram αρνητικά *Bacteroides* και τα Gram θετικά *Firmicutes* (*Lactococcus* spp., *Bacillus* spp *Clostridium* spp).(18) Το εντερικό μικροβίωμα θεωρείται ένα ενδοκρινές όργανο που εμπλέκεται στην διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης και της ανοσίας του ξενιστή.(19) Είναι γνωστό πως τα βακτήρια που κατοικούν στο έντερο ρυθμίζουν την έμφυτη ανοσολογική απόκριση του ξενιστή για την παραγωγή ανοσοκυττάρων καθώς επίσης οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και των ανοσοκυττάρων συμβάλουν στην φυσιολογική ανάπτυξη και ωρίμαση του ανοσοποιητικού συστήματος. (19) Το έντερο είναι σημείο εκκίνησης

αυτοάνοσων διεγέρσεων καθώς το εξωτερικό περιβάλλον έρχεται σε άμεση επαφή με το έντερο και την μικροχλωρίδα του. Υπάρχουν πολλαπλές θέσεις για την αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου και, εύλογα, με τον λεμφοειδή ιστό που σχετίζεται με το έντερο (GALT), ο οποίος εμπεριέχει μια τεράστια ποικιλία ανοσοκυττάρων. Ο λεμφοειδής ιστός που σχετίζεται με το έντερο (GALT) είναι ένα βασικό συστατικό του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου και είναι κρίσιμο για την άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των εισβολέων στο έντερο. Το GALT αντιπροσωπεύει το 70% του βάρους του ανοσοποιητικού συστήματος υπογραμμίζοντας έτσι την σημαντική συμβολική του στην συνολική λειτουργία του ανοσοποιητικού. Κάτω από τα επιθηλιακά κύτταρα βρίσκεται ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού γνωστό ως lamina propria το οποίο περιέχει λεμφική κυκλοφορία και συνδέεται με τους μεσεντέριους λεμφαδένες. Τόσο το GALT όσο και οι μεσεντέριοι λεμφαδένες είναι θέσεις που ξεκινά η ανοσολογική απόκριση λόγω της παρουσίας ανοσοκυττάρων εντός των επιθηλιακών κυττάρων και του lamina propria. Επιπλέον έχει βρεθεί πως η μικροχλωρίδα ενισχύει το στρώμα βλέννας στο εντερικό βλεννογόνο καθ'όλη την διάρκεια του άμεσου ανταγωνισμού για θρεπτικά συστατικά και όλη αυτή η διαδικασία διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω του GALT. Σε συνθήκες μη φλεγμονώδους ομοιόστασης επικρατούν μηχανισμοί παραγωγής αντι-μικροβιακών πρωτεϊνών από τα κύτταρα του ξενιστή, ανοσοσφαιρίνης A και επαρκούς βλέννας ως προσκόλληση στο επιθήλιο. Σε απουσία της ανοσοσφαιρίνης A το ανοσοποιητικό σύστημα συνδέεται με την αύξηση της αφθονίας των αναερόβιων βακτηρίων στο έντερο. Επιπλέον τα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος επηρεάζουν την μικροχλωρίδα του εντέρου. (20)

Επομένως είναι γεγονός πως υπάρχει μια διασύνδεση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ως εκ τούτου, δεδομένα μελετών αναφορικά με την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η απουσία τους είδους *Bifidobacterium* συνδυαστικά με την μεγάλη ποσότητα βακτηρίων του γένους *Bacteroides* στα κόπρανα, σχετίζεται με την εμφάνιση αντισωμάτων τα οποία στοχεύουν τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Αξίζει να σημειωθεί ότι το είδος *Bifidobacterium* μπορεί να προάγει την ζύμωση υδατανθράκων, την παραγωγή οξικού και γαλακτικού οξέος, τα οποία σε συνδυασμό με το βουτυρικό ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση προκαλώντας την διαφοροποίηση των T ρυθμιστικών κυττάρων. (21) Επιπλέον, ευρήματα από άλλες μελέτες αποκαλύπτουν ,σχετικά με το εντερικό μικροβίωμα του εντέρου και τα T-κύτταρα, πως η ωρίμανση συγκεκριμένων υποομάδων λεμφοκυττάρων ρυθμίζεται από την τοπική μικροχλωρίδα. Για παράδειγμα στο έντερο ορισμένα είδη *Clostridium* συμβάλλουν στην παραγωγή κυττάρων Th17. (22) Επίσης οι επαφές του ανοσοποιητικού συστήματος και του εντερικού μικροβιώματος κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ωρίμανση, την ρύθμιση και την απόκριση στα αυτοαντιγόνα καθ' όλη την διάρκεια της ζωής. Ως εκ τούτου, προτείνεται πως η δυσβίωση μπορεί να έχει ένα ρόλο στην εξέλιξη διαταραχών που σχετίζονται με την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος όπως αλλεργίες, αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις ασθένειες. (23) Επιπλέον το εντερικό μικροβίωμα αλληλοεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της παραγωγής μορίων με ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις ικανότητες που επιδρούν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Πιο συγκεκριμένα στην παθογένεση του ΣΔ1 η κυταροτοξική δράση στα β-

κύτταρα προέρχεται από προ-φλεγμονώδεις κυττοκίνες όπως IL-1β, IFN-γ, TNF-α οι οποίες εκκρίνονται από το μακροφάγα οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο των β-κυττάρων. Επομένως λαμβάνοντας υπ'οψιν τα παραπάνω ευρήματα, είναι φανερό ότι το εντερικό μικροβίωμα εμπλέκεται ισχυρά στην παθογένεση του ΣΔ1. Μια ανισορροπία στην σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να είναι η πηγή ανοσολογικών αντιδράσεων που οδηγούν σε βλάβη των β-κυττάρων.

### Τα προβιοτικά/πρεβιοτικά στη διαχείριση του ΣΔ1: Πιθανοί μηχανισμοί δράσης

Οι στρατηγικές θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη ξεκίνησαν έναν αιώνα πριν όταν ανακαλύφθηκε η ινσουλίνη και χρησιμοποιούνταν ως το μόνο διαθέσιμο φάρμακο έως και 50 χρόνια αργότερα όταν ανακαλύφθηκαν οι διγουανίδες και οι σουλφονουλουργίες. (24) Σήμερα υπάρχει ανάγκη για νέες στρατηγικές θεραπείας του ΣΔ, φιλικές προς την λειτουργία των β-κυττάρων. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται πως τα προβιοτικά έχουν μεγάλες δυνατότητες στην ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου και στην διαχείριση ασθενειών όπως ο ΣΔ. Σύμφωνα με το W.H.O, τα προβιοτικά είναι «ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος για την υγεία στον ξενιστή».(25) Αναφέρεται φυσικά στους υπάρχοντες μικροοργανισμούς που κανονικά διευκολύνουν τη βελτίωση της υγείας του ξενιστή όταν καταναλώνονται σε κατάλληλες ποσότητες και μια σωστή διατροφή. Τα προβιοτικά έχουν προταθεί ως ένας επικουρικός θεραπευτικός παράγοντας για διάφορες επιπλοκές στην υγεία ειδικά για μεταβολικές και γαστρεντερικές διαταραχές λόγω της επίδρασης που έχουν

στην μικροχλωρίδα και στην ανοσία του εντέρου. Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων αποδεικνύουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 βοηθά στην διαχείριση της νόσου μειώνοντας τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) και της γλυκόζης νηστείας (FBG). (26) Επίσης τα προβιοτικά/συμβιοτικά μπορούν να συμβάλλουν στον έλεγχο της γλυκόζης και του μεταβολισμού των λιπιδίων σε γυναίκες με διαβήτη κύησης αλλά και στην βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ ασθενών με προδιαβήτη και διαβήτη τύπου 2. (27,28) Επιπλέον, τα προβιοτικά έχουν προταθεί ως ένας ενδιαφέρον επικουρικός παράγοντας και στην διαχείριση του ΣΔ1 αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι σταθερά και οι ποικίλοι μηχανισμοί δράσης δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. (29) Αντίστοιχα ένας ακόμη ευεργετικός παράγοντας τόσο για τον ρόλο των προβιοτικών όσο και για την υγεία είναι τα πρεβιοτικά. Σύμφωνα με τον επίσημο ορισμό ως πρεβιοτικό θεωρείται ένα συστατικό που έχει υποστεί επιλεκτική ζύμωση και έχει ως αποτέλεσμα συγκεκριμένες αλλαγές στη σύνθεση και/ή τη δραστηριότητα της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας, προσδίδοντας έτσι όφελος(α) στην υγεία του ξενιστή.(30) Ο κύριος στόχος των πρεβιοτικών είναι να διεγείρουν την ανάπτυξη και την δραστηριότητα των ωφέλιμων βακτηρίων του εντέρου. Ορισμένα από τα αποδεδειγμένα οφέλη των πρεβιοτικών αφορούν την βελτίωση μεταβολικών διαταραχών όπως η παχυσαρκία, την βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ μειώνοντας την LDL χοληστερόλη και την διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. (31) Αναφορικά με την επίδραση των πρεβιοτικών στον διαβήτη υπάρχουν επαρκή στοιχεία που υποδεικνύουν ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν τους μεταβολικούς και φλεγμονώδεις βιοδείκτες που σχετίζονται με τον ΣΔ2.(32) Επίσης πολλές μελέτες χρησιμοποιούν και συμβιωτικά στις



παρεμβάσεις. Σύμφωνα με τον επίσημο ορισμό ένα συμβιοτικό αποτελείται από ένα μείγμα που περιλαμβάνει ζωντανούς μικροοργανισμούς και υπόστρωμα(τα) που χρησιμοποιούνται επιλεκτικά από μικροοργανισμούς-ξενιστές που προσδίδει όφελος για την υγεία στον ξενιστή. (33) Λαμβάνοντας υπόψη έναν τεράστιο αριθμό πιθανόν συνδυασμών, η εφαρμογή συμβιοτικών για την ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται στον άνθρωπο πολλά υποσχόμενη.

### Προβιοτικά και εντερικό μικροβίωμα

Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους των προβιοτικών είναι η αλληλεπίδραση με το εντερικό μικροβίωμα το οποίο είναι εξαιρετικά ευαίσθητο σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως για παράδειγμα η διατροφή και η χρήση αντιβιοτικών. Ο όρος εντερικό μικροβίωμα αναφέρεται στο σύνολο των μικροοργανισμών αλλά και των γονιδίων τους που βρίσκονται κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα. Μεταξύ άλλων οι κυριότερες ευεργετικές δράσεις των προβιοτικών στο μικροβίωμα είναι ο έλεγχος την σύνθεσης της εντερικής μικροχλωρίδας, η διαχείριση του μεταβολικού προφίλ της εντερικής μικροχλωρίδας, η βελτίωση της λειτουργίας και η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και η διαχείριση μορίων που επηρεάζουν κυτταρικές και χυμικές ανοσοαποκρίσεις. (21) Η κατανάλωση συγκεκριμένων ειδών προβιοτικών οδηγεί σε πολλαπλά οφέλη για τον οργανισμό όπως ο σωστός έλεγχος της εντερικής ακεραιότητας και διαπερατότητας της εντερικής μεμβράνης, αποτρέποντας έτσι την διαρροή και την φλεγμονή του εντέρου που εμπλέκονται στην παθογένεση του ΣΔ. (22) Ένα από τα προβιοτικά που έχει βρεθεί να

επηρεάζει ευεργετικά την εντερική διαπερατότητα του εντέρου σε ζωικά μοντέλα είναι το *Lactobacillus rhamnosus* GG, που προάγει την ωρίμανση του εντερικού φραγμού μέσω της επαγωγής της έκφρασης κλαυδίνης-3. (34) Επιπλέον η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών κατά την διάρκεια προκλινικών μελετών οδήγησε στην σταθεροποίηση της σύνθεσης του μικροβιώματος, στην εντερική ωρίμανση, στην μείωση του παθογόνου φορτίου και των λοιμώξεων και σε καλύτερη ανοσολογική απόκριση σε ενήλικες και παιδιά. (29) Η ζύμωση και η πέψη των υδατανθράκων, η πόλωση ειδικών ανοσολογικών αποκρίσεων, η σύνθεση βιταμινών και η πρόληψη του αποικισμού από παθογόνα είναι οι κύριες συνεισφορές της μικροχλωρίδας στον ξενιστή. Επιπλέον, μελέτες σε ποντίκια απαλλαγμένα από μικρόβια (germ-free) αποκάλυψαν ότι το εντερικό μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την ομαλοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος όπως η ανάπτυξη του GALT γνωστό για την σημαντική αποστολή του στο βλεννογόνο του εντέρου. (35)

#### Προβιοτικά και παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA)

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (Short Chain Fatty Acids), γνωστά και ως πτητικά λιπαρά οξέα, είναι οργανικά οξέα που παράγονται κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα σε πολύ μικρές ποσότητες και κυρίως σε υψηλή συγκέντρωση σε περιοχές όπου κυριαρχούν αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Τα πιο κοινά SCFA είναι το οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ. Τα SCFA συμβολίζουν την κύρια ροή άνθρακα από την διατροφή στο μικροβίωμα του ξενιστή και μια πηγή ενέργειας για τον ξενιστή και τα βακτήρια του εντέρου. (18) Τα SCFA έχουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της υγείας του ξενιστή

μέσω της διατήρησης της εντερικής και της ανοσοποιητικής ομοιόστασης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης TEDDY αναφορικά με τα παιδιά έχει αποδειχθεί ότι τα SCFA έχουν προστατευτική δράση στην πρώιμη έναρξη του ΣΔ1. (36) Παράλληλα, τα SCFA που προέρχονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα φαίνεται πως μπορούν να χειριστούν διαφορετικούς τύπους κυττάρων μεταξύ των οποίων κύτταρα του ανοσοποιητικού και β-παγκρεατικά κύτταρα, τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση του διαβήτη. (37) Ωστόσο για την παραγωγή τους χρειάζονται επαρκή υποστρώματα όπως διαιτητικές ίνες, πρεβιοτικά και προβιοτικά. Τόσο τα προβιοτικά όσο και τα πρεβιοτικά μπορούν να ενισχύσουν την παραγωγή των SCFA. (18) Τα προβιοτικά αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της ανθρώπινης μικροχλωρίδας του εντέρου και βοηθούν στη διατήρηση μιας υγιούς ομοιόστασης της μικροχλωρίδας του εντέρου και στη φυσιολογική ρύθμιση των μικροβιακών μεταβολικών δραστηριοτήτων, όπως η παραγωγή ωφέλιμων SCFAs. Σε υγιείς ασκούμενους ενήλικες η πρόσληψη προβιοτικών επιτάχυνε την αύξηση της υγρασίας των κοπράνων, την συχνότητα αφόδευσης και την ποσότητα των κοπράνων. Με αυτό τον τρόπο τα προβιοτικά επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. (29) Επιπλέον οι ερευνητές αποκάλυψαν πως στο ώριμο έντερο η διαπερατότητα του γαστρεντερικού σωλήνα δημιουργείται από την διάσπαση και ζύμωση των υδατανθράκων σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Άλλωστε είναι γνωστή η ικανότητα του βουτυρικού οξέως να βελτιώνει τον εντερικό φραγμό μέσω της ομαλοποίησης των στενών συνδέσεων. (13) Πέραν των άλλων λειτουργιών, η ικανότητα των SCFA να αποκαθιστούν και να διευκολύνουν τις λειτουργίες του φραγμού στον εντερικό βλεννογόνο είναι εξέχουσα. Επιπρόσθετες λειτουργίες που έχουν παρατηρηθεί από την δράση των SCFA είναι η παραγωγή εντερικών

επιθηλιακών κυττάρων μέσω της έκκρισης βλέννας, η αναστολή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και η αύξηση της παραγωγής της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10 και στην συνέχεια η ενεργοποίηση των κυττάρων Treg. (38) Όπως περιγράφηκε τα προβιοτικά & πρεβιοτικά είναι απαραίτητα για την παραγωγή των SCFA που φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στην καθυστέρηση του ΣΔ1 μειώνοντας τις αιτίες παθογένεσης της νόσου.

### Προβιοτικά και παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών

Ο ευεργετικός ρόλος των προβιοτικών στο εντερικό βλεννογόνο περιλαμβάνει τον έλεγχο της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών (όπως INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  και IL-12) και γενικότερα της επαγωγής της ωρίμανσης και δραστηριότητας των ρυθμιστικών T κυττάρων. (21) Πιο συγκεκριμένα η πρόσληψη προβιοτικών έχει συσχετιστεί ισχυρά με την μείωση της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  οι οποίες εμπλέκονται ισχυρά στην παθογένεση του ΣΔ1, ενώ αυξάνει την συγκέντρωση αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο αυξητικός παράγοντας TGF- $\beta$  και IL-10. Ένα από τα προβιοτικά που έχει αποδεδειγμένα οφέλη σύμφωνα με κλινικές μελέτες στην μείωση προφλεγμονωδών κυτοκινών είναι ο *Lactobacillus casei* 01. (39) Επιπλέον η χορήγηση προβιοτικών με διαφορετικά είδη βακτηρίων βελτίωσε τους δείκτες φλεγμονής και το οξειδωτικό στρες σε γυναίκες με διαβήτη κύησης. (40) Υπάρχει πληθώρα μελετών σε ζωικά μοντέλα με αρκετά είδη προβιοτικών να συνδέονται με την βελτίωση του προφίλ των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Για παράδειγμα η πρόσληψη

του προβιοτικού VSL#3 φάνηκε πως προλαμβάνει την εμφάνιση διαβήτη σε μη διαβητικά ποντίκια αυξάνοντας την παραγωγή IL-10 από τα κύτταρα Peyer και την σπλήνα και την εμφάνιση της IL-10 στο πάγκρεας. Η ιντερλευκίνη IL-10 είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη με πολυάριθμες πλειοτροπικές ιδιότητες στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού και τη φλεγμονή. Επίσης, η IL-10 είναι γνωστή για την ικανότητά της να εμποδίζει την ενεργοποίηση και την λειτουργία πολλών ανοσοκυττάρων όπως τα T-κύτταρα και τα μακροφάγα τα οποία εμπλέκονται σε μεγάλο βαθμό στην παθογένεση του ΣΔ1. (41) Επιπλέον στελέχη προβιοτικών, όπως το *Lactobacillus plantarum* 06CC2, *Lactobacillus paracasei* KW3110, έχει φανεί πως έχουν την ικανότητα να βελτιώνουν τη δραστηριότητα των κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-12 (IL-12), η ιντερφερόνη-γ (INF-γ), προστατεύοντας έτσι από ιογενείς λοιμώξεις, έναν από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη του ΣΔ1. (42) Η ρύθμιση των προφλεγμονωδών οδών σηματοδότησης με την καταστολή της σηματοδότησης μέσω των υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) είναι ένας άλλος μηχανισμός δράσης για ορισμένα προβιοτικά. Οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) είναι ένα σύνολο πρωτεϊνών που δεν είναι μόνο σημαντικές στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά εμπλέκονται επίσης σε φλεγμονώδεις διεργασίες. (43) Επομένως, η καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας μέσω κυτοκινών και της σηματοδότησης TLR είναι ένας ακόμη τρόπος δράσης των προβιοτικών σε επίπεδο πρόληψης της φλεγμονής η οποία βασική αιτία εμφάνισης του ΣΔ1.

#### Προβιοτικά και ρύθμιση της έκκρισης του GLP-1

Το GLP-1 είναι μια ορμόνη που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (γνωστό ως «φαινόμενο ινκρετίνης») και παράγεται κυρίως από τα ενδοκρινικά

L-κύτταρα του παχέος εντέρου και του περιφερικού λεπτού εντέρου. Είναι γνωστό πως έχει αντίκτυπο στα β-κύτταρα σε φυσιολογικές συνθήκες, ομαλοποιώντας την ανάπτυξη τους. Είναι ενδιαφέρον ότι το προβιοτικό στέλεχος *Lactobacillus kefiranofaciens* M και *Lactobacillus kefir* K μπορούν να εμποδίσουν την εμφάνιση του ΣΔ1 διεγείροντας άμεσα τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα για την έκκριση GLP-1. Επιπλέον, τα προβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν και έμμεσα την σύνθεση του GLP-1 μέσω των SCFA τα οποία συνδέονται με αύξηση της σύνθεσης GLP-1 και PYY. (44,45) Τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν τη δυνατότητα των προβιοτικών στην πρόληψη και στην διαχείριση του T1D μέσω της ομοιόστασης του άξονα εντέρου και ανοσοποιητικού.

#### Πρεβιοτικά και εντερική μικροχλωρίδα

Η κατανάλωση πρεβιοτικών επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και τη μεταβολική της δραστηριότητα. Αυτό οφείλεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, στην ενισχυμένη απορροφησιμότητα του ασβεστίου, στην επίδραση στο ανοσολογικό σύστημα και στην τροποποίηση της λειτουργίας του εντέρου. Είναι πολύ πιθανό ότι η παροχή μιας πηγής ενέργειας που μόνο συγκεκριμένα είδη της μικροχλωρίδας μπορούν να χρησιμοποιήσουν έχει μεγαλύτερη επίδραση στη σύνθεση και το μεταβολισμό της μικροχλωρίδας από αυτούς τους άλλους παράγοντες. Η μοριακή δομή των πρεβιοτικών καθορίζει τα φυσιολογικά τους αποτελέσματα και τους τύπους μικροοργανισμών που μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν ως πηγή άνθρακα και ενέργειας στο έντερο. (46) Έχει αποδειχθεί ότι, παρά την ποικιλία των υδατανθράκων που παρουσιάζουν την πρεβιοτική δράση, το

αποτέλεσμα της χορήγησής τους είναι ο αυξημένος αριθμός ωφέλιμων βακτηρίων, κυρίως του γένους *Bifidobacterium*.(47) Τα πρεβιοτικά είναι επίσης σε θέση να τροποποιήσουν το περιβάλλον του εντέρου. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα προϊόντα ζύμωσης των πρεβιοτικών είναι κυρίως οξέα, τα οποία μειώνουν το pH του εντέρου. Έχει αποδειχθεί ότι μια μονάδα μεταβολής του pH του εντέρου από 6,5 σε 5,5 μπορεί να συμβάλει σε αλλαγή στη σύνθεση και τον πληθυσμό της μικροχλωρίδας του εντέρου. Η αλλαγή του pH μπορεί να αλλάξει τον πληθυσμό των ευαίσθητων στα οξέα ειδών, όπως τα Βακτηροειδή, και να προωθήσει το σχηματισμό βουτυρικού από τα Firmicutes. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται βουτυρογενές αποτέλεσμα. (30) Επιπλέον τα πρεβιοτικά συμβάλλουν και στην βελτίωση των ανοσολογικών λειτουργιών ωστόσο ο μηχανισμός της ευεργετικής τους δράσης παραμένει ασαφής.

Ο κύριος στόχος των πρεβιοτικών είναι να διεγείρουν την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα των ωφέλιμων βακτηρίων στο γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που προσφέρει όφελος για την υγεία στον ξενιστή. Μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν τον ανταγωνισμό (παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών) και τον ανταγωνισμό για επιθηλιακή πρόσφυση και για θρεπτικά συστατικά, η εντερική μικροχλωρίδα λειτουργεί ως φραγμός για τα παθογόνα. Τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού των υδατανθράκων είναι ως επί το πλείστον SCFA, συγκεκριμένα: οξικό οξύ, βουτυρικό οξύ και προπιονικό οξύ, τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιούνται από τον ξενιστή ως πηγή ενέργειας. (48) Ως αποτέλεσμα της ζύμωσης των υδατανθράκων, το *Bifidobacterium* ή το *Lactobacillus* μπορεί να παράγουν ορισμένες ενώσεις που αναστέλλουν την ανάπτυξη γαστρεντερικών παθογόνων, καθώς και να προκαλέσουν μείωση του εντερικού pH. Επιπλέον, τα βακτήρια του γένους *Bifidobacterium* επιδεικνύουν

ανοχή στα παραγόμενα SCFA και μειωμένο pH. Ως εκ τούτου, λόγω της ευνοϊκής τους επίδρασης στην ανάπτυξη ωφέλιμων εντερικών βακτηρίων, η χορήγηση πρεβιοτικών μπορεί να συμμετέχει στην αναστολή της ανάπτυξης παθογόνων. Ωστόσο υπάρχουν πολύ λίγα τεκμηριωμένα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την αναστολή της ανάπτυξης παθογόνων από τα πρεβιοτικά. (31)

## Ειδικό μέρος

### Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των προβιοτικών και πρεβιοτικών στην διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ως επικουρικός θεραπευτικός παράγοντας και της επίδρασης των προβιοτικών στην πρόληψη εμφάνισης ΣΔ1 σε παιδιά υψηλού κινδύνου.

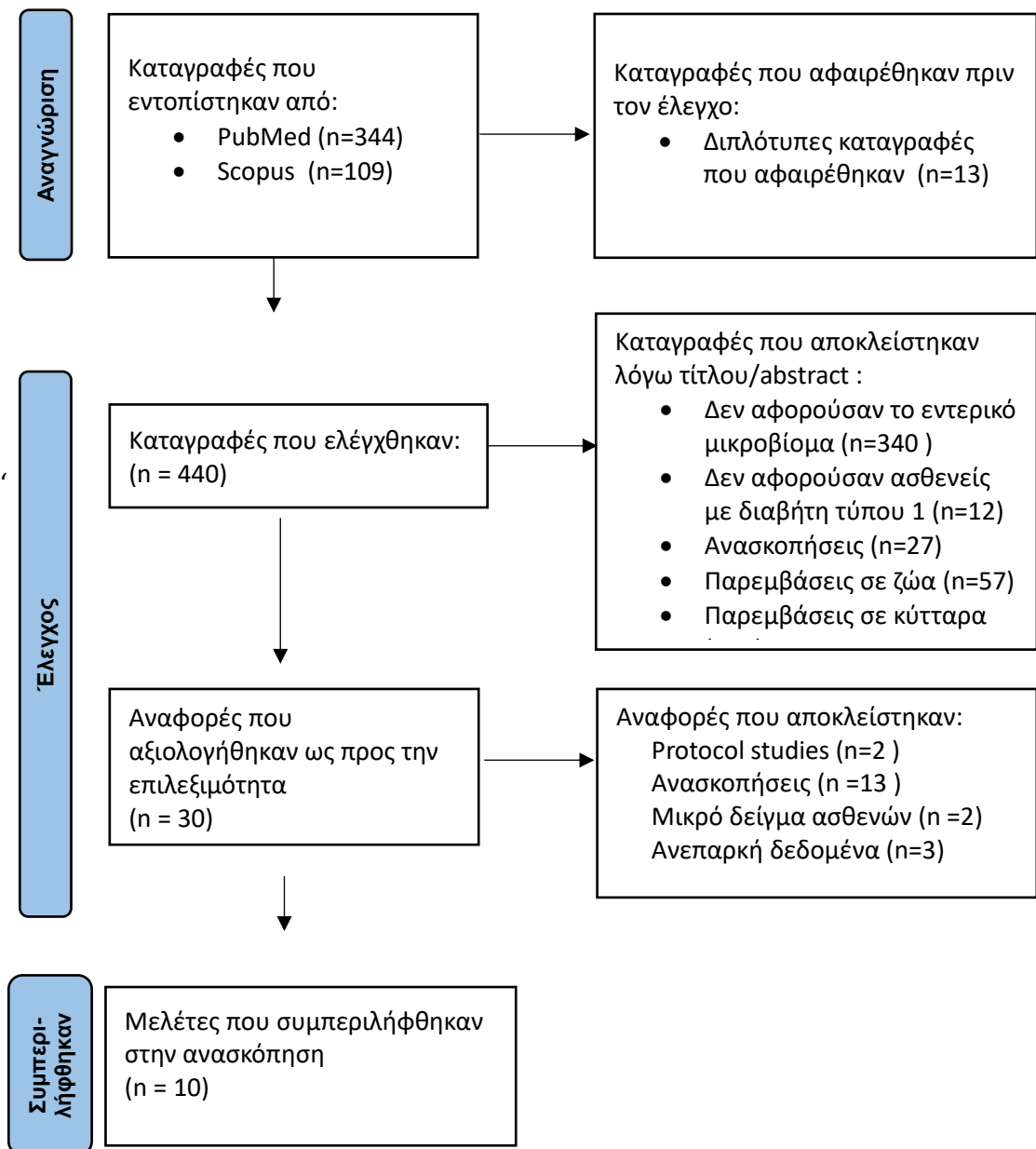
### Μεθοδολογία

Χρησιμοποιήθηκε το PRISMA ως εργαλείο αναφοράς για την δομή της ανασκόπησης. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες με ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ενήλικες και παιδιά χωρίς ηλικιακό ή φυλετικό περιορισμό με στόχο την διερεύνηση του γλυκαιμικού ελέγχου τους έπειτα από την συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών ή πρεβιοτικών καθώς επίσης και παιδιά υψηλού γενετικού κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (μέσω γονότυπων H1a) για την διερεύνηση της πρόληψης. Στους πληθυσμούς των μελετών χορηγήθηκαν προβιοτικά ή πρεβιοτικά ή συνδυασμός και των δύο επηρεάζοντας την εντερική μικροχλωρίδα. Αποκλείστηκαν μελέτες στις οποίες



ο πληθυσμός παρέμβασης ήταν ασθενείς με διαβήτη κύησης, διαβήτη τύπου II ή άλλους τύπους διαβήτη. Λόγω του ποικίλου εύρους των πιθανών παρεμβάσεων, για να αποφευχθεί ο αποκλεισμός των σχετικών δεδομένων, δεν περιορίσαμε τον τύπο της μελέτης στην αναζήτηση ωστόσο επιλέχθηκαν μόνο κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης ενώ αποκλείστηκαν οι συγχρονικές μελέτες. Επίσης συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά και δεν συμπεριλήφθηκαν περιλήψεις συνεδρίων. Κατά την διαδικασία αναζήτησης άρθρων, χρησιμοποιήσαμε τους όρους “prebiotics”, “probiotics”, “synbiotics” “diabetes mellitus type 1”, “T1DM” στις επιλεγμένες βάσεις δεδομένων. Για να επεκτείνουμε τη αναζήτησή μας, δεν χρησιμοποιήθηκαν όροι που να αναφέρονται στο σχέδιο ελέγχου ή μελέτης. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε δύο βάσεις δεδομένων το Pubmed και το Scopus. Η διαδικασία αναζήτησης ξεκίνησε τον Μάρτιο του 2023 και ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο του ίδιου έτους. Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων αναζήτησης διαφορετικών βάσεων δεδομένων έγινε μέσω του προγράμματος Rayyan, τα διπλότυπα καταργήθηκαν και προστέθηκαν περαιτέρω έρευνες έπειτα από αναζήτηση στις βιβλιογραφικές πηγές

Η εξαγωγή των αποτελεσμάτων από τις επιλεγμένες μελέτες πραγματοποιήθηκε από ένα συγγραφέα και συμπεριελάμβανε τις ακόλουθες πληροφορίες: όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, τίτλος, τύπος παρέμβασης, σχεδιασμός μελέτης, ημερήσια δόση, μέγεθος δείγματος, χρόνος παρακολούθησης και αξιολογημένα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα συντέθηκαν και παρουσιάζονται σε μορφή πίνακα.



**Πίνακας 1:** Διάγραμμα ροής που απεικονίζει την διαδικασία αναγνώρισης και επιλογής των άρθρων για την εισαγωγή τους στην συστηματική ανασκόπηση

## Αποτελέσματα

Η ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων (Pubmed, Scopus) απέφερε αρχικά 453 σχετικά άρθρα από το οποία 13 αφαιρέθηκαν μετά από διερεύνηση για διπλότυπα. 440 αναφορές ελέγχθηκαν βάσει τίτλου και περίληψης ενώ κατά την διαδικασία αυτή αποκλείστηκε ένας μεγάλος αριθμός άρθρων που αφορούσε κυρίως φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή παρεμβάσεις που αφορούσαν άλλους τύπους διαβήτη. Στην συνέχεια 30 άρθρα αξιολογήθηκαν περαιτέρω βάσει ολόκληρου του κειμένου. Μελέτες με πολύ μικρό αριθμό συμμετεχόντων και μελέτες πρωτοκόλλου αποκλείστηκαν . Συνολικά 10 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Στον **πίνακα 1** παρουσιάζεται ένα λεπτομερές flowchart που απεικονίζει την διαδικασία αναζήτησης και επιλογής των μελετών.

Επτά από τις δέκα μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ομάδα ελέγχου (49–55), μία μελέτη ήταν προοπτική μελέτη κοορτής (56) και δύο ήταν πιλοτικές μελέτες (57,58). Παρόλο το μικρό μέγεθος και την έλλειψη τυφλοποίησης οι πιλοτικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση καθώς θεωρήσαμε ότι τα αποτελέσματά τους μπορούν να θεωρηθούν αντικειμενικά και δεν εμπίπτουν σε μεροληπτικά λάθη από την μεριά των ασθενών (όπως η εμφάνιση αυτοανοσίας). Συνολικά 484 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (εκ των οποίων 75 ενήλικες και 409 παιδιά) και 7498 παιδιά υψηλού κινδύνου συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Η πλειοψηφία των μελετών αφορούσε παρεμβάσεις με προβιοτικά, σε 2 μελέτες υπήρχε συμπληρωματική χορήγηση πρεβιοτικών (55,58) ενώ σε 1 μελέτη χορηγήθηκαν τα συμβιοτικά (προβιοτικά συν μαλτοδεξτρίνη και φρουκτοολιγοσακχαριτη ως πρεβιοτικά) (53) . Μία από τις μελέτες αξιολόγησε

την συνεργιστική δράση των προβιοτικών και του εμβολίου της γρίπης στην ανοσολογική λειτουργία και στα επίπεδα HbA1C ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Ως εκ τούτου αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα μόνο κατά το πρώτο τρίμηνο της μελέτης πριν γίνει η ένεση του εμβολίου. (54) Η διάρκεια των παρεμβάσεων κυμάνθηκε από 8 εβδομάδες έως 6 μήνες και περίοδο follow up έως και 12 μήνες μετά. Η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών έγινε με κάψουλες που περιείχαν πολλά είδη μικροοργανισμών ενώ σε μια μόνο μελέτη χορηγήθηκε ένα είδος μικροοργανισμών του γένους των Λακτοβάκκιλων. (54) Στα αποτελέσματα των μελετών διερευνήθηκε η εμφάνιση αυτοανοσίας κατά των νησιδίων σε παιδιά υψηλού κινδύνου (n=2) και φλεγμονωδών κυτοκινών (n=2). Επίσης ο γλυκαιμικός έλεγχος των ασθενών αξιολογήθηκε με βάση τους παρακάτω δείκτες: γλυκόζη νηστείας n=5 (FBG), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη n=8 (HbA<sub>1C</sub>) , πεπτιδίο C n=4 , C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), μονάδες ινσουλίνης n=4, ενώ λίγες μελέτες στην τελική τους αξιολόγησαν συμπεριέλαβαν και αποτελέσματα αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ, τους δείκτες αντιοξειδωτικής ικανότητας και δείκτες φλεγμονής.

Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 2

Μελέτη	Σχεδιασμός Μελέτης	Είδος Παρέμβασης	Follow-up	Μέγεθος δείγματος	Παράμετροι που αξιολογήθηκαν
Bianchini et.al,2020 (54)	Τυχαιοποιημένη μονά- τυφλή, με ομάδα ελέγχου κλινική δοκιμή	ένα είδος προβιοτικών:Lactobacillus rhamnosus GG	3 μήνες	79 ασθενείς με ΣΔ1 παιδιά και έφηβοι	HbA1c, IL-17 A, IL-17 F, IL-6, INF-γ, TNF-
Cardera et.al (2022) (57)	Ανοιχτή πιλοτική μελέτη	Πολλαπλά είδη προβιοτικών: Bifidobacteria, Lactobacillus & Streptococcus genera	6 εβδομάδες	25 μη διαβητικά αδέρφια σθενών με ΣΔ1	IL-12p40, IL-13, IL-15, IL-18, CCL2, and CCL24, IL-12, λόγος CD4+CD45RO+ (memory):CD4+CD45RA+ (naïve) των T - κυττάρων, SCFA, σύνθεση εντερικού μικροβιώματος
Groele et.al (2021) (52)	Τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, με ομάδα ελέγχου κλινική δοκιμή	Πολλαπλά είδη προβιοτικών: L. rhamnosus GG & B. lactis Bb12	12 μήνες	96 παιδιά με νεοδιαγνωσμένα ΣΔ1	Η περιοχή κάτω από το πεπτίδιο C(area under C-peptide), ανάγκες ινσουλίνης, C- πεπτίδιο, HbA1c, IL-1β, IL-2, IL- 10, INF-γ, TNF-α, Zonulin, BMI-SDS, GADA, IA2A, ICA θετικά
Javid et.al (2020) (53)	Τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, με ομάδα ελέγχου κλινική δοκιμή	Σκόνη με συμβιοτικά: (Lactobacillus sporogenes GBI-30 (προβιοτικό), μαλτοδεξτρίνη and φρουκτοολιγοσακχαρίτη (πρεβιοτικό)	8 εβδομάδες	50 παιδιά με ΣΔ1	HbA1c, FBG, ινσουλίνη, hs-CRP, TAC, TC, TG, LDL-C, HDL-C, VLDL-C

Kumar et.al (2021) (49)	Τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, με ομάδα ελέγχου κλινική δοκιμή	Πολλαπλά είδη προβιοτικών: <i>L paracasei</i> , <i>L plantarum</i> , <i>L acidophilus</i> , <i>L delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>B longum</i> , <i>B infantis</i> , <i>B breve</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (Visbiome)	3 μήνες	90 παιδιά με νεοδιαγνωσμένα ΣΔ1	HbA1c, C-peptide, ανάγκες ινσουλίνης, FBG
Uusitalo et.al (2016) (56)	Πολυεθνική προοπτική μελέτη κοορτής (2004-2014) TEDDY study	Συμπληρώματα προβιοτικών ή παιδικές φόρμουλες εμπλουτισμένες με προβιοτικά	κάθε 3 μήνες για παιδιά 3-48 μηνών και κάθε 6 μήνες για τα μεγαλύτερα	7473 παιδιά υψηλού κινδύνου κάτω των 4 μηνών	αυτοανοσία κατά των νησιδίων, οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1, HLA γενετικοί τόποι, φύλο, τρόπος γέννησης, αποκλειστικός θηλασμός, έτος γέννησης, αντιβιοτική χρήση των παιδιών, ιστορικό διάρροιας, ηλικία μητέρας, κατανάλωση προβιοτικών από την μητέρα, κάπνισμα
Wang et.al (2022) (50)	Τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, με ομάδα ελέγχου κλινική δοκιμή	Πολλαπλά είδη προβιοτικών: <i>Lactobacillus salivarius</i> subsp. <i>salicinius</i> AP-32, <i>L. johnsonii</i> MH-68, & <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CP-9	6 μήνες	56 παιδιά με ΣΔ1	Glucose AC, HbA1c, IL-8, TGFβ-1, TNF-α, IL-17, MIP-1β, RANTES, σύνθεση εντερικού μικροβιώματος
Zhang et.al (2022) (51)	Τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, με ομάδα ελέγχου κλινική δοκιμή	Πολλαπλά είδη προβιοτικών: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacterium bulagricumi</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	12 εβδομάδες	50 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1	FBG, HbA1C, LDL χοληστερόλη, μεταγλυκαιμική γλυκόζη 30'. Παράμετροι του CGM (MSG, TAR, TIR)

Bell et.al (2022) (58)	Πιλοτική μελέτη μονού βραχίονα	Πρεβιτικά & SCFA: Ανθεκτικό άμυλο με οξικό και βουτυρικό οξύ	12 εβδομάδες	25 ενήλικες ασθενείς ΣΔ1	HbA1C, παράμετροι του CGM, δόσεις ινσουλίνης, C- πεπτίδιο, συγκετρώσεις SCFA, σύνθεση εντερικού μικροβιώματος, προφλογμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες
Ho et al (2019) (55)	Τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, με ομάδα ελέγχου πιλοτική μελέτη	Πρεβιτικά: Ολιγοφρουκτόζη εμπλουτισμένη με ινουλίνη	6 μήνες	38 παιδιά με ΣΔ1	HbA1C, C-πεπτίδιο, εντερική διαπερατότητα, σύνθεση βακτηρίων στον εντερικό αυλό, σοβαρή υπογλυκαιμία, συχνότητα διαβητικής κετοξέωσης

**Πίνακας 2:** Γενικά χαρακτηριστικά μελετών με προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά και οι μεταβολικοί παράμετροι σε παιδιά υψηλού κινδύνου και ασθενείς με ΣΔ1.

## Η επίδραση των προβιοτικών στην πρόληψη του ΣΔ1

Ελάχιστα είναι τα δεδομένα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφορικά με την πρόληψη της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου1 γενικότερα αλλά και συγκεκριμένα με το πως τα προβιοτικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην πρόληψη της εμφάνισης αυτοανοσίας σε παιδιά με υψηλό γενετικό κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ1. Σημείο σταθμό αποτέλεσε η μελέτη TEDDY, μια μεγάλη προοπτική μελέτη από τον Usitalo και συνεργάτες, διερευνώντας την σχέση μεταξύ της πρώιμης έκθεσης στα προβιοτικά και την εμφάνιση αυτοανοσίας (TEDDY study) μέσω συμπληρωμάτων ή με παιδικές φόρμουλες που περιείχαν προβιοτικά σε ένα δείγμα 7473 παιδιών μικρότερων των τεσσάρων μηνών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρώιμη έναρξη προβιοτικών (0-27 μέρες μετά την γέννηση) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτοανοσίας στο μέλλον.(56) Θετικά ήταν επίσης τα αποτελέσματα από την μελέτη του Carbera και συνεργατών, στην οποία συμμετείχαν 25 υγιή παιδιά χωρίς διάγνωση ΣΔ1 εκ των οποίων όλα είχαν έναν αδερφό/ή με ΣΔ1 και 12% αυτών είχαν και ένα γονέα ασθενή με ΣΔ1. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μετά από συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών για έξι εβδομάδες παρατηρήθηκε μείωση του δείκτη φλεγμονής όπως αξιολογήθηκε από τους ερευνητές, αναστολή φλεγμονωδών μεσολαβητών και αύξηση της IL-10. Επιπλέον μετά την συμπληρωματική χορήγηση βελτιώθηκε το προφίλ των κυτταροκινών καθώς μειώθηκαν οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-12p40, IL-13, IL-15, IL-18, CCL2, and CCL24 και αυξήθηκε η συγκέντρωση του βουτυρικού οξέος ενώ βελτιώθηκε και ο φαινότυπος των B και T κυκλοφορούντων κυττάρων σε λιγότερο κυτταροτοξικά μετά την παρέμβαση. Επίσης στην μελέτη αξιολογήθηκε και η σύνθεση της μικροχλωρίδας των



κοπράνων των 25 συμμετεχόντων μέσω προσδιορισμού της αλληλουχίας βακτηριακών γονιδίων (sequencing). Σύμφωνα με τα ευρήματα περισσότερα βακτήρια των οικογενειών Bifidobacteriaceae και Lactobacillaceae και της οικογένειας Lachnospiraceae ,που είναι παράγωγα του αντιφλεγμονώδους βουτυρικού λιπαρού οξέος, βρέθηκαν στα δείγματα κοπράνων μετά την συμπληρωματική χορήγηση. Οι ερευνητές υποστηρίζουν πως τα προβιοτικά μπορούν να αποτελέσουν ένα πιθανό εργαλείο για την μείωση της ευαισθησίας και της εξέλιξης της νόσου σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. (57)

#### Η επίδραση των προβιοτικών/πρεβιοτικών στην διαχείριση του ΣΔ1

Η μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) αξιολογήθηκε σε όλες τις μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 είτε ως πρωτογενές είτε ως δευτερογενές αποτέλεσμα. Η χορήγηση προβιοτικών με πολλά είδη μικροοργανισμών (Lactobacillus, bifodobacteria, streptococcus κ.ά) και συμβιωτικών σε τρεις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1.(49,50,53) Συγκεκριμένα στην μελέτη του Kumar και των συνεργατών σε 96 νεοδιαγνωσθέντα παιδιά με ΣΔ1, χορηγήθηκε μια κάψουλα με πολλαπλά είδη προβιοτικών ή αντίστοιχα μια κάψουλα με εικονική παρέμβαση. Στην ομάδα παρέμβασης στο follow up των τριών μηνών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην τιμή της HbA1C συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και χαμηλότερες δόσεις στην συνολική και γευματική ινσουλίνη ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μονάδες της βασικής ινσουλίνης και στα επίπεδα του C πεπτιδίου.(49) Επιπρόσθετα, στην μελέτη του Wang και συνεργατών σε 56 παιδιά με ΣΔ1 χορηγήθηκε ένα συμπλήρωμα προβιοτικών

με κυριότερα βακτηριακά στελέχη από τις οικογένειες των Λακτοβάκκιλων και των Μπιδοβακτηριών και αξιολογήθηκε ο γλυκαιμικός έλεγχος, η έκκριση προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης είχαν καλύτερες τιμές στην γλυκόζη νηστείας και στην HbA1C σε σχέση με τις τιμές πριν την παρέμβαση καθώς επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένες τιμές στα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-8, TGFβ-1, TNF-α, IL-17, MIP-1β, RANTES. Τα αποτελέσματα από την αλληλούχιση των βακτηριακών γονιδίων μέσω NGS (next-generation sequencing) έδειξαν υψηλότερους πληθυσμούς *Bifidobacterium animalis*, *Akkermansia muciniphila* and *Lactobacillus salivarius* στους ασθενείς με ΣΔ1 που πήραν προβιοτικά. (50) Αναφορικά με τα συμβιοτικά σε μελέτη παρέμβασης του Javid και συνεργατών σε 50 παιδιά με ΣΔ1, φάνηκε πως η συμπληρωματική χορήγηση συμβιοτικών για οκτώ εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της HbA1C και της CRP και οριακά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας στην ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον η συμπληρωματική χορήγηση συμβιοτικών οδήγησε σε αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των ασθενών σύμφωνα με μετρήσεις βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες.(53) Στην μελέτη του Zhang και συνεργατών σε 50 ενήλικες ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση της γλυκόζης νηστείας, της μεταγευματικής γλυκόζης και της LDL χοληστερόλης μετά την τρίμηνη χορήγηση προβιοτικών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου όμως το αποτέλεσμα της HbA1C δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.(51) Επιπλέον στην μελέτη του Groele και συνεργατών, αξιολογήθηκε η μεταβολή της HbA1C μετά την συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών για έξι μήνες παρουσιάζοντας μια

μικρή μείωση ξεπερνώντας οριακά το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητάς ( $p$ -value= 0,058) ενώ δεν υπήρξε διαφορά στα επίπεδα του C πεπτιδίου που αξιολογήθηκε ως πρωτογενές αποτέλεσμα. Το πεπτίδιο C αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα που συμβάλλει στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών με ΣΔ1, συνδέεται άμεσα με την λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και η διατήρηση ή η αύξηση των επιπέδων του βρίσκεται στο επίκεντρο της θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθενών. Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με τον Bianchini και συνεργάτες, η χορήγηση προβιοτικών ενός μόνο είδους ,συγκεκριμένα *Lactobacillus rhamnosus*, για το διάστημα των τριών μηνών δεν συνδέεται με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ1 καθώς δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα της HbA1C. Ωστόσο παρατηρήθηκε πως η χορήγηση LGG οδήγησε σε μείωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IFN- $\gamma$ , IL17A, IL-17F, IL-6, and TNF- $\alpha$ . (54).

Αναφορικά με την χορήγηση πρεβιοτικών και συγκεκριμένα ινουλίνης εμπλουτισμένη με ολιγοφρουκτόζη για το διάστημα των τριών μηνών δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της HbA1C σύμφωνα με τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής του Ho και συνεργατών σε 38 παιδιά με ΣΔ1. Ωστόσο παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των επιπέδων του C πεπτιδίου μετά από την συμπληρωματική χορήγηση πρεβιοτικών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Παρόλο που οι τιμές της γλυκόζης και οι ανάγκες για ινσουλίνη δεν άλλαξαν σημαντικά, στα άτομα στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, βελτιωμένη εντερική μικροχλωρίδα και μια μικρή βελτίωση της εντερικής διαπερατότητας. (55) Επιπλέον στην πιλοτική μελέτη παρέμβασης του Bell και συνεργατών σε 25 ενήλικες ασθενείς με μέση διάρκεια

ΣΔ1 δώδεκα χρόνια αξιολογήθηκε η συγχορήγηση ανθεκτικού αμύλου με οξικό και βουτυρικό οξύ για 6 εβδομάδες και περίοδο επανεξέτασης στους 12 μήνες. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση των επιπέδων της HbA1c πριν και μετά την χορήγηση του συμπληρώματος καθώς οι τιμές παρέμειναν σταθερές ενώ επίσης δεν άλλαξαν οι τιμές του C-πεπτιδίου, οι δόσεις ινσουλίνης και η διακύμανση της γλυκόζης.(58) Ωστόσο η συμπληρωματική χορήγηση του σκευάσματος συνδέθηκε με αυξημένα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου στα κόπρανα και στο πλάσμα ενώ παρατηρήθηκε πως τα άτομα με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις SCFA εμφάνισαν τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Η παραγωγή *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis* και βιταμίνης B7 συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα HbA1c και χαμηλότερες απαιτήσεις βασικής ινσουλίνης. Τα κυκλοφορούντα B και T κύτταρα ανέπτυξαν έναν πιο ρυθμιστικό φαινότυπο μετά την παρέμβαση.

## Συζήτηση

Στην παρούσα ανασκόπηση η πλειοψηφία των μελετών καταλήγει σε σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που έλαβαν προβιοτικά ως συμπληρωματική θεραπεία, μείωση της εμφάνισης ή εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ενώ θετική συνεισφορά είχαν και τα πρεβιοτικά στο ανοσολογικό προφίλ και την σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας των ασθενών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα παρατηρείται ένα πιθανό θετικό όφελος των προβιοτικών στην διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου ως επικουρικός παράγοντας στην φαρμακευτική αγωγή, ενισχύοντας

περαιτέρω την υπόθεση ότι η δυσβίωση του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη.

Η πρωτογενής πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου αποτελεί μια παγκόσμια πρόκληση. Πρόσφατα δεδομένα προοπτικών μελετών υποστηρίζουν ολοένα και περισσότερο ότι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα μπορούν να αλλάξουν τον κίνδυνο για ΣΔ1 καθώς φαίνεται πως οι αλλαγές στο μικροβίωμα προηγούνται της εμφάνισης αυτοανοσίας κατά των β-κυττάρων και αφορούν κυρίως τον πρώτο χρόνο της ζωής των παιδιών. (60) Επιπλέον η μελέτη TEDDY απέδειξε ότι το μικροβίωμα των παιδιών που δεν ανέπτυξαν αυτοάνοσια κατά των βήτα κυττάρων περιείχε περισσότερα γονίδια που σχετίζονταν με τη ζύμωση και τη βιοσύνθεση των SCFA ενισχύοντας ακόμα περισσότερο τις προστατευτικές επιδράσεις των SCFA στον ΣΔ1 πρώιμης έναρξης. (36) Η προοπτική μελέτη TEDDY ήταν η πρώτη μελέτη το 2016 στην οποία υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου αυτοανοσίας μετά την πρώιμη έναρξη προβιοτικών παρέχοντας τις πρώτες ενδείξεις ότι η διόρθωση της δυσβίωσης στα βρέφη μπορεί να είναι επωφελής για τα παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο ΣΔ1. Μια πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη η GPPAD-SINT1A study ξεκίνησε το 2021 με σκοπό να διερευνήσει αν η καθημερινή χορήγηση Bifidobacterium Infantis, σε παιδιά υψηλού γενετικού κινδύνου ηλικίας από 7 ημερών έως 6 εβδομάδων έως και τους 12 μήνες ζωής, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων κατά των β-κυττάρων στην παιδική ηλικία. Η μελέτη αναμένεται να χρειαστεί 6,5 χρόνια για την ολοκλήρωση της λαμβάνοντας υπόψιν τους χρόνους για τα follow-up. (61) Ο διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από ανώμαλη λειτουργία του ανοσορρυθμιστικού, τρυπτοφανο-καταβολικού ενζύμου ινδολεαμίνη

2,3διοξυγενάση 1 (IDO1). Στους διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα της κυνουρενίνης του πρώτου υποπροϊόντος της αποικοδόμησης της τρυπτοφάνης μέσω του ενζύμου IDO1 είναι σημαντικά χαμηλότερα από ό,τι στους μη διαβητικούς, ως αποτέλεσμα η ελαττωματική ανοσολογική ρύθμιση από την IDO1 έχει αναγνωριστεί ως δυνητικά παθογενετικός μηχανισμός που συμβάλλει στην αυτοανοσία στην T1D. Το βακτηριακό στέλεχος *Lactobacillus johnsonii* N6.2 έχει συσχετιστεί με μείωση της εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 σε αρουραίους, κυρίως μέσω αλλαγών στην αναλογία κυνουρενίνης - τρυπτοφάνης (K:T). Σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε 42 υγιή άτομα με άγνωστο παράγοντα κινδύνου για ΣΔ1 για να αξιολογηθεί η ανταπόκρισή τους στη λήψη *L. johnsonii* N6.2, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα τρυπτοφάνης ορού και μειωμένη αναλογία K:T στην ομάδα παρέμβασης καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως το στέλεχος *L. johnsonii* N6.2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δοκιμές πρόληψης σε άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ1. (62) Επίσης, και η χρήση του προβιοτικού *Lactobacillus rhamnosus* GG έχει φανεί αποτελεσματική στο μεταβολισμό της συστηματικής τρυπτοφάνης (της οποίας ο καταβολισμός συμβαίνει μέσω του εντερικού μικροβιωματος) και τον περιορισμό των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον παιδικό διαβήτη τύπου 1. (63) Παρόλο που οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η βελτίωση της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω συγκεκριμένων προβιοτικών σχετίζεται με μείωση του κινδύνου αυτοανοσίας, των φλεγμονωδών κυτταρονικών και της εντερικής διαπεροτότητας, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που να αποδεικνύουν τα οφέλη εξάλειψης της εντερικής δυσβίωσης.

Από την άλλη μεριά, η επίδραση των προβιοτικών στον γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ατόμων έχει συγκεντρώσει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με αποτελέσματα πρόσφατης μετα-αναλύσης η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιωτικών οδηγεί σε σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας και συνδέεται με μια πτωτική τάση στα επίπεδα της HbA1C αλλά μη στατιστικά σημαντική. Αξίζει όμως να αναφερθεί πως τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών αφορούν ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και η πλειοψηφία των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση αξιολόγησε τα επίπεδα της HbA1C για λιγότερο από 12 εβδομάδες. Η ευεργετική δράση των προβιοτικών στην μείωση της γλυκόζης του αίματος είναι περισσότερο μελετημένη και επιβεβαιώνεται στις περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.(64,65) Ακόμα και σε διαβητικούς ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έχει φανεί σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου έπειτα από την συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών για 12 εβδομάδες. (66) Αναφορικά με χορήγηση των προβιοτικών τον διαβήτη τύπου 1 τα δεδομένα είναι ακόμα περιορισμένα. Μόλις πρόσφατα δημοσιεύτηκε η πρώτη μετανάλυση 5 κλινικών δοκιμών διερευνώντας την επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με ΣΔ1 κάτω των 18 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η γλυκόζη νηστείας μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς μετά την συμπληρωματική χορήγηση των προβιοτικών χωρίς όμως στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1C και του C πεπτιδίου.(67) Επιπλέον, σύμφωνα με την μελέτη της Ahola και συνεργατών, η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών φαίνεται πως συνδέεται με σημαντικά καλύτερο έλεγχο του σακχάρου στο αίμα και τη μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και των παραμέτρων του

σε μια συγχρονική αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης προϊόντων που περιέχουν προβιοτικά και διαφορετικών δεικτών υγείας σε έναν τεράστιο αριθμό ασθενών με ΣΔ1.(68) Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποιες μελέτες στις οποίες δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης προβιοτικών και των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, το οποίο πιθανόν να οφείλεται είτε στο στέλεχος του βακτηρίου που χρησιμοποιήθηκε είτε στην δοσολογία. Ειδικότερα τα βακτηριακά στελέχη *L.plantarum*, *Lactobacillus Fermentum*, *L.casei* και *L. Rhamnosus* έχουν δείξει ισχυρές και ευρέως φάσματος ανασταλτικές ιδιότητες στην εντερική α-γλυκοζιδάση σε μελέτες *in vitro* , ενδυναμώνοντας την πιθανότητα μείωσης της γλυκόζης του αίματος και σε μελέτες *in vivo*.(69) Αρκετές επίσης μελέτες στην βιβλιογραφία καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η κατανάλωση προβιοτικών μπορεί να μην οδηγήσει σε διατηρήσιμη αλλαγή στην μικροχλωρίδα του εντέρου είτε γιατί κάθε άτομο χρειάζεται εξατομικευμένη προσέγγιση αναφορικά με τα προβιοτικά που πρέπει να χρησιμοποιήσει πέρα από τα συμβατικά που κυκλοφορούν είτε γιατί επιτυγχάνεται επαρκής και σταθερός αποικισμός των επιθυμητών βακτηρίων. (70,71) Είναι σαφές ότι χρειάζονται τουλάχιστον δώδεκα εβδομάδες για την σωστή αξιολόγηση των επιπέδων της HbA1C και ίσως ένα σκεύασμα με συμβιωτικά βοηθήσει περισσότερο στον αποικισμό των βακτηρίων όπως στην μελέτη Javid et al, όπου φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης σε μόλις οκτώ εβδομάδες. (53)

Η αντιφλεγμονώδης δράση των προβιοτικών έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Λίγες όμως μελέτες έχουν συσχετίσει την βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ ασθενών με ΣΔ1 με την ταυτόχρονη βελτίωση της ανοσορυθμιστικής λειτουργίας από την



χορήγηση προβιοτικών. Προηγούμενες κλινικές μελέτες διαπιστώνουν ότι το *L. rhamnosus* GG και το *B. lactis* Bb12 είχαν πολλά πλεονεκτήματα στον ΣΔ1, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης του φραγμού του βλεννογόνου του εντέρου, της ρύθμισης των τοπικών και συστηματικών ανοσολογικών αποκρίσεων, της μείωσης του κινδύνου αυτοανοσίας, του περιορισμού της ανάπτυξης παθογόνων και της διατήρησης των β-κυττάρων.(72) Επιπρόσθετα δεδομένα υποστηρίζουν πως η αύξηση των συγκεντρώσεων των φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο IL-6 και TNF-α σχετίζεται με υπεργλυκαιμία και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ ασθενών με ΣΔ1. (73) Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που αποδεικνύουν τον ευεργετικό ρόλο των προβιοτικών στην βελτίωση του προφίλ των κυτοκινών στην μείωση της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-6, IL-1β, TNF-α οι οποίες εμπλέκονται ισχυρά στην παθογένεση του ΣΔ1 και στην αύξηση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο αυξητικός παράγοντας TGF-β και IL-10 ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο οι αυξημένες φλεγμονώδεις κυτοκίνες διεγείρουν τη γλυκόζη του αίματος (μέσω των οποίων μεταφορείς γλυκόζης ή υποδοχείς ινσουλίνης) μεταξύ ασθενών με ΣΔ1 απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Τα χαμηλά επίπεδα βακτηριακών ειδών που παράγουν γαλακτικό και βουτυρικό οξύ έχουν συνδεθεί με δυσμενείς επιπτώσεις στον εντερικό επιθηλιακό φραγμό και στην εντερική διαπερατότητα μαζί με την φλεγμονή ενώ έχουν συσχετιστεί και με αυτοανοσία κατά των β-κυττάρων. (74) Ωστόσο παραμένει ασαφές αν η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα ή αν έχει τα αντίθετα αποτελέσματα, καθώς οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις του εντέρου περιλαμβάνουν έναν έμφυτο μηχανισμό ανοσοαπόκρισης όπου εμπλέκονται υποδοχείς τύπου Toll, παράγοντας

προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και αυξάνοντας την ενδοτοξαιμία. (75) Τα πρεβιοτικά μπορούν να παράγουν SCFAs, γαλακτικό, διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>), υδρογόνο, μεθάνιο και άλλους μεταβολίτες που ρυθμίζουν την μεταβολική διαδικασία. Ως αποτέλεσμα, τα πρεβιοτικά δεν προάγουν τη διατροφή του ανθρώπου, αλλά μπορούν να παράγουν ευεργετικό μεταβολισμό και οφέλη για την υγεία για τον ξενιστή και αποτελούν μια δυνητικά νέα οικονομικά και χαμηλού κινδύνου θεραπεία για την διαχείριση του ΣΔ1. (76) Παράλληλα αρκετές μελέτες αποκαλύπτουν ότι τα συμβιοτικά έχουν θετική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο του αίματος. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι έχουν πιο σημαντική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο του αίματος και τη φλεγμονή από τη χρήση προβιοτικών μόνο. Ωστόσο, το μειονέκτημα της χρήσης συμβιοτικών είναι ότι είναι δύσκολο να προβλεφθεί η επιλεκτικότητα και η ειδικότητα κάθε συστατικού και ποιος θα είναι ο μηχανισμός δράσης που θα προκύψει.(76)

Η πλειοψηφία των μελετών της ανασκόπησης καταδεικνύει θετικά αποτελέσματα τόσο στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου αλλά κυρίως στην διαχείριση του ΣΔ1 σε παιδιά και ενήλικες έπειτα από την συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών, πρεβιοτικών ή συμβιοτικών. Πολλές επιστημονικές αναφορές έχουν επιβεβαιώσει ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να τροποποιηθεί ευεργετικά από προβιοτικά ή/και πρεβιοτικά έχοντας ισχυρό αντίκτυπο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του διαβήτη. Ωστόσο ο περιορισμένος αριθμός των μελετών, η ετερογένεια των μελετών ως προς τον σχεδιασμό και οι διαφορές στην περίοδο του follow-up επιδρούν αρνητικά στην σύνδεση των αποτελεσμάτων. Ως εκ τούτου, μελλοντικές έρευνες, θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για την παροχή ευνοϊκών

στοιχείων για τα προ/πρε/συμβιοτικά για τη βελτίωση της αυτοανοσίας, παρέχοντας έτσι ένα νέο επικουρικό θεραπευτικό παράγοντα για τον ΣΔ1.

## Βιβλιογραφία

1. Diabetes. 2024 Feb 20; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):625–40.
3. National Diabetes Statistics Report, 2023. 2024 Feb 20; Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>
4. Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020;10(2):98–115.
5. International Diabetes Federation 2021. 2024 Feb 20; Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/region/3/eur.html>
6. Zununi Vahed S, Moghaddas Sani H, Rahbar Saadat Y, Barzegari A, Omidi Y. Type 1 diabetes: Through the lens of human genome and metagenome interplay. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2018 Aug;104:332–42.

7. Kleffel S, Vergani A, Tezza S, Ben Nasr M, Niewczas MA, Wong S, et al. Interleukin-10+ regulatory B cells arise within antigen-experienced CD40+ B cells to maintain tolerance to islet autoantigens. *Diabetes*. 2015 Jan;64(1):158–71.
8. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2006 Jul 18;175(2):165–70.
9. Chellappan DK, Sivam NS, Teoh KX, Leong WP, Fui TZ, Chooi K, et al. Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2018 Dec;108:1188–200.
10. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves  $\beta$ -Cell Function. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):1848–56.
11. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):603–13.
12. Wang K, Ye F, Chen Y, Xu J, Zhao Y, Wang Y, et al. Association Between Enterovirus Infection and Type 1 Diabetes Risk: A Meta-Analysis of 38 Case-Control Studies. *Front Endocrinol*. 2021;12:706964.
13. Gülden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*. 2015;159(2):143–53.
14. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*. 2013 Feb 21;11:46.
15. Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, et al. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015 Oct;64(10):3510–20.
16. Jamshidi P, Hasanzadeh S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Mota JF, et al. Is there any association between gut microbiota and type 1 diabetes? A systematic review. *Gut Pathog*. 2019;11:49.
17. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 16;391(10138):2449–62.
18. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Apr 16;12(4):1107.
19. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018 Jul 4;9(4):308–25.
20. Bajinka O, Darboe A, Tan Y, Abdelhalim KA, Cham LB. Gut microbiota and the human gut physiological changes. *Ann Microbiol*. 2020 Nov 23;70(1):65.
21. Sales-Campos H, Soares SC, Oliveira CJF. An introduction of the role of probiotics in human infections and autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019 Aug;45(4):413–32.

22. de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017 Sep;152(1):1–12.
23. Bajinka O, Tan Y, Abdelhalim KA, Özdemir G, Qiu X. Extrinsic factors influencing gut microbes, the immediate consequences and restoring eubiosis. *AMB Express*. 2020 Jul 25;10(1):130.
24. Aschner P. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Am J Ther*. 2020;27(1):e79–90.
25. Mack DR. Probiotics-mixed messages. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2005 Nov;51(11):1455–7, 1462–4.
26. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020 Jan 17;18(1):30.
27. Mu J, Guo X, Zhou Y, Cao G. The Effects of Probiotics/Synbiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2023 Mar 12;15(6):1375.
28. Naseri K, Saadati S, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Ghaemi F, Pashayee-Khamene F, et al. Probiotics and synbiotics supplementation improve glycemic control parameters in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Pharmacol Res*. 2022 Oct;184:106399.
29. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2019 Jan 1;10(suppl\_1):S49–66.
30. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods Basel Switz*. 2019 Mar 9;8(3):92.
31. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017 Sep 15;9(9):1021.
32. Colantonio AG, Werner SL, Brown M. The Effects of Prebiotics and Substances with Prebiotic Properties on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2020 Apr;120(4):587–607.e2.
33. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):687–701.
34. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol*. 2012 Feb;180(2):626–35.
35. Dolpady J, Sorini C, Di Pietro C, Cosorich I, Ferrarese R, Saita D, et al. Oral probiotic VSL#3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2,3-dioxygenase-enriched tolerogenic intestinal environment. *J Diabetes Res [Internet]*. 2016;2016. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84953255599&doi=10.1155%2f2016%2f7569431&partnerID=40&md5=55ea28d4e776f4795c80304b2c74c90d>

36. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):589–94.
37. Traisaeng S, Batsukh A, Chuang TH, Herr DR, Huang YF, Chimeddorj B, et al. *Leuconostoc mesenteroides* fermentation produces butyric acid and mediates Ffar2 to regulate blood glucose and insulin in type 1 diabetic mice. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084627266&doi=10.1038%2fs41598-020-64916-2&partnerID=40&md5=79365d6aa29c498f9cea84e934b9380e>
38. Wang Y, Dilidaxi D, Wu Y, Sailike J, Sun X, Nabi XH. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2020 Dec;125:109914.
39. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jun;17(5):519–27.
40. Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Abbasi MM, Dolatkah N. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(3):581–91.
41. Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, Candeloro P, Bonato V, Marzotti S, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia*. 2005;48(8):1565–75.
42. Takeda S, Kawahara S, Hidaka M, Yoshida H, Watanabe W, Takeshita M, et al. Effects of oral administration of probiotics from Mongolian dairy products on the Th1 immune response in mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(7):1372–8.
43. Kordjazy N, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Rohani MM, Gelfand EW, Rezaei N, et al. Role of toll-like receptors in inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2018 Mar;129:204–15.
44. Selecting probiotics with the abilities of enhancing GLP-1 to mitigate the progression of type 1 diabetes in vitro and in vivo. *J Funct Foods*. 2015;(18):473–86.
45. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes* 2005. 2015 Mar;39(3):424–9.
46. Van Loo J, Clune Y, Bennett M, Collins JK. The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *Br J Nutr*. 2005 Apr;93 Suppl 1:S91-98.
47. Schiffrin EJ, Thomas DR, Kumar VB, Brown C, Hager C, Van't Hof MA, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(6):475–9.
48. Grajek W, Olejnik A, Sip A. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. *Acta Biochim Pol*. 2005;52(3):665–71.

49. Kumar S, Kumar R, Rohilla L, Jacob N, Yadav J, Sachdeva N. A high potency multi-strain probiotic improves glycemic control in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, and placebo-controlled pilot study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(7):1014–22.
50. Wang CH, Yen HR, Lu WL, Ho HH, Lin WY, Kuo YW, et al. Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol [Internet]*. 2022;13. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85127197606&doi=10.3389%2ffendo.2022.754401&partnerID=40&md5=a1d9414a385b181af0d575bacf446c3c>
51. Zhang X, Zhang Y, Luo L, Le Y, Li Y, Yuan F, et al. The Beneficial Effects of a Multispecies Probiotic Supplement on Glycaemic Control and Metabolic Profile in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot-Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:829–40.
52. Groele L, Szajewska H, Szalecki M, Świdorska J, Wysocka-Mincewicz M, Ochocińska A, et al. Lack of effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: A randomised controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]*. 2021;9(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85103466357&doi=10.1136%2fbmjdr-2020-001523&partnerID=40&md5=9cef72ec57a2e00300914f2f298983a0>
53. Javid AZ, Aminzadeh M, Haghighi-Zadeh MH, Jamalvandi M. The effects of synbiotic supplementation on glycemic status, lipid profile, and biomarkers of oxidative stress in type 1 diabetic patients. A placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:607–17.
54. Bianchini S, Orabona C, Camilloni B, Berioli MG, Argentiero A, Matino D, et al. Effects of probiotic administration on immune responses of children and adolescents with type 1 diabetes to a quadrivalent inactivated influenza vaccine. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(1):86–94.
55. Ho J, Nicolucci AC, Virtanen H, Schick A, Meddings J, Reimer RA, et al. Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4427–40.
56. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):20–8.
57. Cabrera SM, Coren AT, Pant T, Ciecko AE, Jia S, Roethle MF, et al. Probiotic normalization of systemic inflammation in siblings of type 1 diabetes patients: an open-label pilot study. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85125563972&doi=10.1038%2fs41598-022-07203-6&partnerID=40&md5=94a5133acc643f35cf332392023ac813>

58. Bell KJ, Saad S, Tillett BJ, McGuire HM, Bordbar S, Yap YA, et al. Metabolite-based dietary supplementation in human type 1 diabetes is associated with microbiota and immune modulation. *Microbiome* [Internet]. 2022;10(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85122981456&doi=10.1186%2fs40168-021-01193-9&partnerID=40&md5=003bb8bb289ee6fbf4e95363a5a7f79c>
59. Wang CH, Yen HR, Lu WL, Ho HH, Lin WY, Kuo YW, et al. Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol.* 2022;13:754401.
60. Endesfelder D, zu Castell W, Ardisson A, Davis-Richardson AG, Achenbach P, Hagen M, et al. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. *Diabetes.* 2014 Jun;63(6):2006–14.
61. Ziegler AG, Arnolds S, Kölln A, Achenbach P, Berner R, Bonifacio E, et al. Supplementation with *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVC001 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: The GPPAD-SINT1A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2021;11(11). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85112435223&doi=10.1136%2fbmjopen-2021-052449&partnerID=40&md5=64e73634966616b70f9b6df7c0ef0499>
62. Marcial GE, Ford AL, Haller MJ, Gezan SA, Harrison NA, Cai D, et al. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 Modulates the Host Immune Responses: A Double-Blind, Randomized Trial in Healthy Adults. *Front Immunol.* 2017;8:655.
63. Mondanelli G, Orecchini E, Volpi C, Panfili E, Belladonna ML, Pallotta MT, et al. Effect of Probiotic Administration on Serum Tryptophan Metabolites in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Int J Tryptophan Res IJTR.* 2020;13:1178646920956646.
64. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, Mueller NT, Li T. Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2021 Jun 1;12(3):722–34.
65. Bock PM, Telo GH, Ramalho R, Sbaraini M, Leivas G, Martins AF, et al. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2021 Jan;64(1):26–41.
66. Mafi A, Namazi G, Soleimani A, Bahmani F, Aghadavod E, Asemi Z. Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Funct.* 2018;9(9):4763–70.
67. Moravejolahkami AR, Shakibaei M, Fairley AM, Sharma M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Feb;40(2):e3655.
68. Ahola AJ, Harjutsalo V, Forsblom C, Freese R, Mäkimmattila S, Groop P-H. The self-reported use of probiotics is associated with better glycaemic control and lower odds of metabolic syndrome and its components in Type 1 Diabetes. *J Probiotics Health.* 2017;5(4).



69. Panwar H, Calderwood D, Grant IR, Grover S, Green BD. Lactobacillus strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential. *Eur J Nutr*. 2014 Oct;53(7):1465–74.
70. Gargari G, Taverniti V, Koirala R, Gardana C, Guglielmetti S. Impact of a Multistrain Probiotic Formulation with High Bifidobacterial Content on the Fecal Bacterial Community and Short-Chain Fatty Acid Levels of Healthy Adults. *Microorganisms*. 2020 Mar 30;8(4).
71. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018 Sep 6;174(6):1388-1405.e21.
72. Groele L, Szajewska H, Szypowska A. Effects of Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium lactis Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: Protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2017;7(10). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85031321626&doi=10.1136%2fbmjopen-2017-017178&partnerID=40&md5=d1bd4ef98ff72570cc51053502dbc28f>
73. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2067–72.
74. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruohtula T, Härkönen T, et al. Fecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013 Apr;62(4):1238–44.
75. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*. 2019 Jan;63:101–8.
76. Wang X, Yang J, Qiu X, Wen Q, Liu M, Zhou D, et al. Probiotics, Pre-biotics and Synbiotics in the Treatment of Pre-diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Public Health*. 2021;9:645035.