

Noah Emil Glisik¹

Probiotična terapija s sevom *Lactobacillus* in izločanje glukagonu podobnega peptida 1 pri sladkorni bolezni tipa 2: pregled novejšje literature

Probiotic Lactobacillus Therapy and Glucagon-Like Peptide 1 Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Recent Literature

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Lactobacillus*, probiotiki, sladkorna bolezen tipa 2, glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1), presnova glukoze

IZHODIŠČA. Probiotične intervencije, zlasti z uporabo sevov *Lactobacillus*, pridobivajo na pomenu kot možna terapevtska možnost za izboljšanje izločanja glukagonu podobnega peptida 1, kar je ključen mehanizem pri obvladovanju sladkorne bolezni tipa 2. METODE. Pregled literature vključuje klinične in predklinične raziskave, objavljene med letoma 2015 in 2024, ki proučujejo učinke različnih sevov *Lactobacillus* na izločanje glukagonu podobnega peptida 1 ter povezane presnovne učinke. Iskanje je bilo izvedeno v bazah PubMed, JSTOR in Web of Science, dostopnih prek Univerze v Mariboru, z uporabo specifičnih ključnih besed in logičnih operatorjev. Podatki so bili analizirani in zbrani v programu Microsoft Excel. REZULTATI. Rezultati predkliničnih raziskav na živalskih modelih kažejo obetavne učinke *Lactobacillus* na izločanje glukagonu podobnega peptida 1. Vendar pa klinične raziskave na ljudeh prinašajo bolj raznolike rezultate, kar je posledica razlik v mikrobioti, fizioloških razlikah in neskladnostih v probiotičnih formulacijah. RAZPRAVA. Medtem ko predklinične raziskave podpirajo pozitiven vpliv *Lactobacillus* na glukagonu podoben peptid 1, je potrebna večja skladnost v kliničnih raziskavah, da bi potrdili terapevtsko zmožnost pri ljudeh. Nadaljnje raziskave, vključno z večcentričnimi in dolgoročnimi raziskavami, bi lahko prispevale k razvoju posamezniku prilagojenih probiotičnih strategij za izboljšanje glikemičnega nadzora pri sladkorni bolezni tipa 2.

¹ Noah Emil Glisik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; noah.glisik@student.um.si

ABSTRACT

KEY WORDS: *Lactobacillus*, probiotics, type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucose metabolism

BACKGROUND. Probiotic interventions, particularly those involving *Lactobacillus* strains, are gaining attention as a potential therapeutic option for enhancing glucagon-like peptide 1 secretion, a key mechanism in the management of type 2 diabetes mellitus. **METHODS.** This literature review includes clinical and preclinical studies published between 2015 and 2024 that examine the effects of various *Lactobacillus* strains on glucagon-like peptide 1 secretion and related metabolic outcomes. Searches were conducted in the PubMed, JSTOR and Web of Science databases, which were accessed through the University of Maribor, using specific keywords and Boolean operators. Data were analyzed and organized in Microsoft Excel. **RESULTS.** Preclinical studies on animal models demonstrate promising effects of *Lactobacillus* on glucagon-like peptide 1 secretion. However, clinical studies in humans yield more variable results, largely due to differences in microbiota, physiological factors, and inconsistencies in probiotic formulations. **DISCUSSION.** While preclinical studies support a positive impact of *Lactobacillus* on glucagon-like peptide 1, greater consistency in clinical research is needed to validate its therapeutic potential in humans. Further research, including multicenter and long-term studies, may help develop personalized probiotic strategies to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus.

UVOD

Sladkorna bolezen tipa 2 (angl. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM) je presnovna motnja, katere incidenca se je v zadnjih desetletjih povečala. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organisation, WHO) ima T2DM več kot 422 milijonov odraslih po vsem svetu, pri čemer se pričakuje nadaljnja rast zaradi staranja prebivalstva, nizke ravni telesne aktivnosti in povečane incidence debelosti (1). T2DM zaznamujeta inzulinska rezistenca in posledična disfunkcija β -celic Langerhansovih otočkov trebušne slinavke, kar vodi v kronično hiperglikemijo. Ta bolezen prispeva k znatnemu povečanju obolevnosti in umrljivosti zaradi zapletov, saj imajo bolniki s T2DM dvakrat večje tveganje za srčno-žilne bolezni, kot sta ishemična srčna bolezen in srčni infarkt, poleg pogosto prisotnih dolgotrajnih zapletov, kot sta diabetična nevropatija in nefropatija (2). Obvladovanje T2DM običajno vključuje farmakološke

intervencije, kot so metformin, agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (angl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) in zaviralci dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), katerih cilj je izboljšati izločanje inzulina, zavreti učinke glukagona in upočasniti praznjenje želodca. Kljub učinkovitosti imajo ta zdravljenja omejitve, kot so gastrointestinalni stranski učinki, visoki stroški in variabilen odziv pri bolnikih (3, 4).

V novejših raziskavah se pozornost usmerja na vlogo črevesne mikrobiote pri presnovnem zdravju, saj ta vpliva na vnetje, presnovo glukoze in občutljivost prebavnega trakta na inzulin. Med proučevanji probiotiki se sevi bakterije *Lactobacillus* izkazujejo kot morebitna terapevtska metoda pri uravnavanju črevesne mikrobiote in povečanju izločanja GLP-1, enega izmed ključnih hormonov za uravnavanje ravni glukoze v krvi (5). Ta pregled združuje ugotovitve različnih raziskav, ki proučujejo mehanizme vpliva bakterije *Lactobacillus*

na izločanje GLP-1, in ocenjuje dokaze o njeni terapevtski zmožnosti pri obvladovanju T2DM.

Glukagonu podoben peptid 1

GLP-1 je hormon, ki ga primarno proizvajajo enteroendokrine L-celice v tankem črevesju, zlasti v distalnem vitem črevesu (ileumu) in debelem črevesju (kolonu). Ima ključno vlogo pri uravnavanju apetita in presnove glukoze, zato je pomemben pri obvladovanju stanj, kot je T2DM (3, 6).

Zaužitje hranil, zlasti ogljikovih hidratov in lipidov, sproži sproščanje GLP-1. Ta sprostitelj spodbuja glukozno odvisno povečanje izločanja inzulina iz β -celic v trebušni slinavki. Glukozno odvisna narava delovanja GLP-1 zagotavlja, da se inzulin sprošča le, ko je raven glukoze v krvi povišana, kar zmanjšuje tveganje za hipoglikemijo (6, 7). Poleg tega GLP-1 zavira izločanje glukagona, hormona, ki spodbuja glukoneogenezo v jetrih. Ta dvojni učinek – spodbujanje sproščanja inzulina in zaviranje delovanja glukagona – učinkovito zniža raven glukoze v krvi (7).

GLP-1 vpliva tudi na zdravje β -celic trebušne slinavke. Spodbuja njihovo proliferacijo in zmanjšuje apoptozo, kar prispeva k izboljšanju izločanja inzulina. Z izboljšanjem občutljivosti in funkcije β -celic so analogi GLP-1 postali pomembno orodje v farmakološkem zdravljenju T2DM, saj posnemajo delovanje hormona in podpirajo homeostazo glukoze (6–8).

GLP-1 vpliva na apetit in vnos hrane, saj deluje kot anoreksigenski dejavnik (zaviralec apetita). Po sprostitvi iz črevesja GLP-1 aktivira receptorje v osrednjem živčnem sistemu, zlasti v hipotalamusu in možganskem deblu, ki sta ključna centra za uravnavanje apetita (9). To signaliziranje prispeva k občutku sitosti in zmanjšuje željo po hrani. Vagusni živec, ki zagotavlja neposredno komunikacijsko pot med črevesjem in osrednjim živčevjem, ima ključno vlogo pri prenosu teh signalov ter povezuje

periferne in centralne regulacijske mehanizme (10).

Poleg tega GLP-1 upočasnjuje praznjenje želodca, kar podaljšuje proces prebave in spodbuja sitost. Z upočasnjevanjem gibanja hrane skozi prebavni trakt GLP-1 podaljša trajanje občutka polnosti po obroku, kar prispeva k zmanjšanemu skupnemu vnosu hrane in pomaga pri uravnavanju telesne mase (8).

Črevesna mikrobiota ima bistveno vlogo pri uravnavanju izločanja GLP-1. Določene bakterijske vrste, kot so *Akkermansia muciniphila* in bakterije, ki proizvajajo butirat (*Alistipes*), so povezane s povečanim sproščanjem GLP-1 (11). Kratkoverižne maščobne kisline (angl. *short-chain fatty acids*, SCFA), kot sta butirat in propionat, ki jih te bakterije proizvajajo s fermentacijo prehranskih vlaknin, aktivirajo z G-proteini sklopljene receptorje 43/41 (angl. *G-protein-coupled receptor*, GPR43/41) na L-celicah. Ta aktivacija vodi do povečanja izločanja GLP-1, kar neposredno povezuje sestavo in aktivnost črevesnih bakterij z uravnavanjem glukoze in apetita (12).

Vpliv sevov *Lactobacillus* na izločanje glukagonu podobnega peptida 1

Stimulacija izločanja GLP-1 s strani sevov *Lactobacillus* v prebavnem traktu vključuje več mehanizmov, ki se nanašajo predvsem na njihovo interakcijo s črevesno mikrobioto, produkcijo metabolitov, kot so SCFA, in uravnavanje celovitosti črevesne pregrade (12).

Znano je, da sevi *Lactobacillus* s fermentacijo prehranskih vlaknin proizvajajo SCFA, kot sta butirat in propionat. Te SCFA igrajo ključno vlogo pri povečanju izločanja GLP-1 z aktivacijo GPR43/41-signalne poti (12).

Raziskave, ki so uporabljale gensko spremenjene seve, kot je *Lactobacillus plantarum*-pMG36e-GLP-1, so pokazale, da te modifikacije lahko še dodatno povečajo

produkcijo SCFA in okrepijo receptorsko posredovano izločanje GLP-1 (13). To nakazuje, da bi lahko optimizacija sevov *Lactobacillus* za povečanje produkcije SCFA predstavljala ciljno usmerjeno strategijo za izboljšanje terapevtskih izidov pri obvladovanju T2DM (5).

Sevi *Lactobacillus* prav tako prispevajo k bolj zdravni črevesni mikrobioti s spodbujanjem rasti koristnih bakterijskih populacij in hkratnim zaviranjem patogenih. Npr. izkazalo se je, da sevi *Lactobacillus plantarum*, kot sta FRT4 in NA136, povečujejo količino bakterij, ki proizvajajo butirrat, kot sta *Alistipes* in *Intestinimonas* (14). Poleg tega *Lactobacillus plantarum* spodbuja rast drugih probiotičnih rodov, kot sta *Bifidobacterium* in *Allobaculum*, medtem ko zavira morebitno patogene vrste, kot so *Dorea*, *Clostridium* in *Shigella* (15). Vendar pa nekatere raziskave opažajo, da lahko sevi *Lactobacillus* povzročijo variabilne učinke na sestavo mikrobiote, občasno tudi z zmanjšanjem določenih koristnih bakterijskih populacij. Kljub temu ima celoten učinek običajno pozitiven vpliv na razširitev vrst, ki spodbujajo zdravje (16).

Sevi *Lactobacillus*, zlasti *Lactobacillus plantarum* (vključno s sevi NA136 in CBT) ter *Lactobacillus johnsonii*, izboljšujejo funkcijo črevesne pregrade z večanjem proizvodnje ključnih beljakovin tesnih stikov, kot so kladin 1, okladin in beljakovina ZO-1 (lat. *zonula occludens-1*), ter mucinov, ki so bistveni za ohranjanje celovitosti črevesnega epitela (16–18). *Lactobacillus johnsonii* dodatno podpira celovitost pregrade preko zunajceličnih veziklov, ki zmanjšujejo črevesno vnetje in spodbujajo polarizacijo makrofagov, aktiviranih po alternativni poti (makrofagi M2), kar prispeva k protivnetnim učinkom v črevesju (18). Z utrjevanjem črevesne pregrade te vrste *Lactobacillus* omejujejo translokacijo provnetnih dejavnikov in patogenov, kar zmanjšuje vnetje, ki bi sicer lahko motilo signalne poti GLP-1. Neokrnjena pregrada tako zagotavlja učin-

kovito zaznavanje hranil s strani receptorjev, ki jih stimulirajo SCFA, in omogoča pravilno signalizacijo L-celicam za izločanje GLP-1. Ta interakcija spodbuja uravnoteženo imunsko okolje, kar omogoča optimalno endokrino signalizacijo iz črevesja do trebušne slinavke in drugih organov, vključenih v presnovo glukoze (16, 17).

Raziskovalci so prav tako proučevali uporabo sinbiotikov, ki združujejo seve *Lactobacillus* s prebiotiki (npr. prehranske vlaknine), za povečanje učinkovitosti probiotikov. Te sinbiotične kombinacije izboljšajo preživetje in aktivnost sevov *Lactobacillus* v črevesju, kar vodi do povečane proizvodnje SCFA in izrazitejše stimulacije sproščanja GLP-1 (19). Take kombinacije so še posebej učinkovite, saj prebiotiki zagotavljajo potrebne substrate, da probiotiki proizvedejo koristne metabolite, s čimer dodatno okrepijo njihov učinek (20).

METODE

Ta pregled literature vključuje raziskave, objavljene med letoma 2015 in 2024, ki raziskujejo učinke sevov *Lactobacillus* na izločanje GLP-1 pri T2DM. Viri vključujejo klinična preskušanja, predklinične raziskave na živalih in opazovalne raziskave, dostopne prek podatkovnih baz PubMed, JSTOR in Web of Science. Dostop do teh podatkovnih baz je bil omogočen prek institucionalnega prijavnega sistema Univerze v Mariboru. Iskanje je bilo izvedeno 23. julija 2024.

Iskalna strategija in merila vključitve/izključitve

Iskalna strategija je uporabila kombinacijo ključnih besed in Boolovih logičnih operatorjev (AND, OR) za zajem širokega nabora relevantnih raziskav. Celotni iskalni izrazi in strategije po podatkovnih bazah so prikazani v tabeli 1.

Merila vključitve in izključitve

Merila za vključitev so zahtevala raziskave, ki:

Tabela 1. Povzeta strategija iskanja po podatkovnih bazah.

Podatkovna baza	Boolovi operatorji in iskalni izrazi	Število rezultatov	Število ustreznih člankov	Vključene raziskave
PubMed	glucagon-like peptide 1 AND <i>Lactobacillus</i>	57	8	Archer in sodelavci, 2021; Cheng in sodelavci, 2024; Lopez-Escalera in sodelavci, 2023; Luo in sodelavci, 2021; Simon in sodelavci, 2015; Zhang in sodelavci, 2021; Zhao in sodelavci, 2022
JSTOR	glucagon-like peptide 1 AND <i>Lactobacillus</i>	41	0	/
Web of Science	glucagon-like peptide 1 AND <i>Lactobacillus</i>	130	3	Lai in sodelavci, 2024; Song in sodelavci, 2023; Yi in sodelavci, 2022

- raziskujejo učinke sevov *Lactobacillus* na izločanje GLP-1,
- so klinične, predklinične (živalske) ali opazovalne,
- so bile objavljene v strokovno recenziranih revijah med letoma 2019 in 2024,
- so napisane v angleščini in dostopne v celotnem besedilu in
- vključujejo merjenje izločanja GLP-1 ali povezanih presnovnih označevalcev, kot so SCFA, presnova glukoze ali toleranca na glukozo.

Izključitvena merila so zajemala:

- raziskave, ki ne merijo neposredno izločanja GLP-1 ali nimajo ustreznih podatkov o vplivu na GLP-1,
- članke, ki niso dostopni v celotnem besedilu ali niso napisani v angleščini, in
- dvojne zapise in nerelevantne prispevke.

Postopek pregleda in sinteze

Izvillečki so bili pregledani glede na intervencijo (sevi *Lactobacillus*) in merjen izid (izločanje GLP-1). Vsi relevantni podatki so bili zbrani v programu Microsoft Excel, kar je omogočilo enostavno organizacijo in analizo ključnih spremenljivk, vključno s populacijo (npr. živalski modeli ali človeške populacije), specifičnimi sevi *Lactobacillus* (kot

sta *Lactobacillus casei* in *Lactobacillus paracasei*) ter merjenimi izidi (GLP-1, SCFA, sestava črevesne mikrobiote).

Ocena tveganja pristranskosti

Metodološka kakovost vključenih raziskav je bila ocenjena s pomočjo lestvice Cochrane za oceno tveganja pristranskosti. Lestvica je ocenjevala tveganje v sedmih domenah: naključna generacija zaporedja, skrivanje dodelitve, slepljenje udeležencev, slepljenje ocenjevalcev izidov, nepopolni izidni podatki, selektivno poročanje in druge možne pristranskosti. Vsaka domena je bila ocenjena kot »nizko tveganje«, »nekateri pomisleki« ali »visoko tveganje«.

REZULTATI
Ugotovitve raziskav

V tem pregledu je bilo analiziranih 10 raziskav, vključno z modeli na živalih, *in vitro* raziskavami in kliničnimi preskušnji na ljudeh (povzeto v tabeli 2). Ugotovitve nakazujejo, da sevi *Lactobacillus* lahko povečajo izločanje GLP-1 in izboljšajo toleranco na glukozo, zlasti pri živalskih modelih, kjer so opazili izide, kot so povečane ravni GLP-1, izboljšana celovitost črevesne pregrade in zmanjšano vnetje. Vendar pa so bili rezultati pri raziskavah na ljudeh bolj

raznoliki, saj so pokazali omejene ali sevom specifične učinke na izločanje GLP-1 in presnovne označevalce. Te razlike poudarjajo potrebo po večjih, standardiziranih preskušanjih za pojasnitev terapevtske zmožnosti sevov *Lactobacillus* pri ljudeh.

Ocena tveganja pristranskosti

Kot je razvidno iz tabele 3, je bila ocenjena metodološka kakovost desetih pregledanih raziskav z ocenami v sedmih domenah: naključna generacija zaporedja, skrivanje dodelitve, slepljenje udeležencev, slepljenje ocenjevalcev izidov, nepopolni izidni podatki, selektivno poročanje in druga pristranskost. Vsaka domena je bila ocenjena na treh ravneh tveganja: »nizko tveganje«, »nekateri pomisleki« in »visoko tveganje«, v skladu s smernicami iz priročnika Cochrane za sistematične preglede intervencij (32–34).

Naključna generacija zaporedja je v večini raziskav ocenjena kot »nekateri pomisleki«, saj jih le malo eksplicitno opisuje metode naključnega izbora, pogosto brez potrditve zanesljivih postopkov naključnega razporejanja. Kljub temu da tukaj ni bila dodeljena ocena »visoko tveganje«, ta pomanjkljivost pušča negotovost glede metod dodeljevanja udeležencev v več raziskavah.

Skrivanje dodelitve je bilo ocenjeno kot »visoko tveganje« v večini raziskav, kar kaže na pomanjkanje informacij o metodah za preprečevanje, da bi osebe predvidelo ali vplivalo na dodelitev skupin. Le nekaj raziskav je podrobno opisalo uporabo neprozornih ovojnic ali drugih mehanizmov za zagotovitev prikritja, kar odraža področje, kjer je metodološka strogost pomanjkljiva.

Slepljenje udeležencev je pokazalo mešane rezultate, pri čemer so bile mnoge raziskave označene kot »nesmiselne« zaradi zasnove raziskave (npr. *in vitro* ali nekateri živalski modeli, kjer je bilo slepljenje udeležencev nesmiselno). Kjer je bilo slepljenje udeležencev smiselno, kot npr. v kli-

ničnih preskušanjih na ljudeh, so bile nekatere raziskave ocenjene kot »visoko tveganje« zaradi pomanjkanja učinkovitih postopkov slepljenja.

Slepljenje ocenjevalcev izidov je dosledno doseglo oceno »nekateri pomisleki«, kar kaže, da čeprav je bilo predvideno slepljenje ocenjevalcev, so le redke raziskave jasno navedle te metode. Pomanjkanje teh informacij povečuje možnost pristranskosti pri ocenjevanju izidov, zlasti v preskušanjih, ki vključujejo subjektivne ali interpretativne izide.

Nepopolni izidni podatki so bili na splošno dobro obravnavani, saj je bila večina raziskav ocenjena kot »nizko tveganje«, kar kaže na minimalno manjkajoče podatke ali ustrezno obravnavo pri analizi. Vendar pa je bilo nekaj primerov ocenjenih kot »nekateri pomisleki« zaradi omejene transparentnosti o načinu obravnave manjkajočih podatkov.

Selektivno poročanje je v več raziskavah doseglo oceno »nekateri pomisleki«, kar odraža nejasne prakse poročanja in povečano tveganje selektivnega razkrivanja izidov. Nekatere raziskave so pomanjkljivo poročale o izidih, kar otežuje potrditev, ali so bili vsi vnaprej določeni izidi transparentno predstavljeni.

Druga pristranskost je bila označena v mnogih raziskavah kot »nekateri pomisleki«, pogosto zaradi možne pristranskosti financiranja, zgodnje prekinitve ali neuravnoteženosti osnovnih značilnosti.

RAZPRAVA

Zapletenost uravnavanja glukagonu podobnega peptida 1 s strani mikrobiote

Pregledane raziskave kažejo zmožnost sevov *Lactobacillus* za povečanje izločanja GLP-1 in izboljšanje presnovnega zdravja, predvsem z uravnavanjem črevesne mikrobiote in povečanjem proizvodnje SCFA. Nekatere raziskave na živalih kažejo, da imajo sevi *Lactobacillus* pozitiven vpliv na

Tabela 2. Povzeti rezultati desetih raziskav o vplivu *Lactobacillus* na izločanje GLP-1 pri T2DM (21–31). STZ – streptozotocin (alkilirajoči agens, ki je selektivno toksičen za β-celice trebušne slinavke), STC-1 – intestinalna sekretinska tumorska celična linija 1 (angl. *intestinal secretin tumor cell line 1*), T2DM – sladkorna bolezen tipa 2 (angl. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM), GK (podgane) – Goto Kakizaki, GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1), FPG – plazemska glukoza na tešče (angl. *fasting plasma glucose*), GLP-2 – glukagonu podoben peptid 2 (angl. *glucagon-like peptide 2*), SCFA – kratkoveržne maščobne kisline (angl. *short-chain fatty acids*), n – število posameznikov.

Raziskava (avtor, leto)	Populacija	Neodvisna spremenljivka	Odvisna spremenljivka	Rezultati	Omejitve
Archer in sodelavci, 2021	podgane s sladkorno boleznijo, povzročeno z visokomaščobno dieto in STZ	<i>Lactobacillus fermentum</i> MCC2759 in MCC2760, dodatek probiotikov	izražanje GLP-1, plazemski inzulin, provnetni označevalci GLP-1, zmanjšano vnetje	izboljšana toleranca na glukozo, povečano GLP-1, zmanjšano vnetje	model na živalih, specifičen za MCC2759/MCC2760
Cheng in sodelavci, 2024	<i>in vitro</i> na celicah STC-1, izolirani sevi iz ljudi s T2DM	različni sevi <i>Lactobacillus</i> in <i>Bifidobacterium</i>	izločanje GLP-1, antioksidativne aktivnosti, encimske aktivnosti	povečano izločanje GLP-1	celični nivo; potrebuje potrditev v raziskavah na ljudeh
Lai in sodelavci, 2024	miši, zdravljene z antibiotiki in brez klic	širokospektralni antibiotiki, <i>Lactobacillus reuteri</i> , miši	ravni GLP-1, aktivnost, vagusni živec, ravni SCFA	zdravljenje z antibiotiki povečalo izločanje GLP-1	model na živalih, morebitne razlike pri ljudeh
Lopez-Escalera in sodelavci, 2023	človeške kolonske celice Caco-2 in STC-1	42 sevov <i>Lactobacillus</i> in <i>Bifidobacterium</i>	celovitost črevesne pregrade, metaboliti	povečano izločanje GLP-1, izboljšana celovitost črevesnega epitelija	model na celicah; brez raziskav na ljudeh
Luo in sodelavci, 2021	T2DM pri opicah <i>rhesus</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> -pMC36e-GLP-1 (gensko spremenjen sev)	FPG, sestava črevesne mikrobiote	znatno zmanjšanje glukoze na tešče	majhen vzorec, model na nečloveških primatih
Simon in sodelavci, 2015	prekomerno teški/debeli posamezniki	<i>Lactobacillus reuteri</i>	GLP-1, GLP-2, inzulin, glukagon	ni statistično značilnih razlik	zelo majhen vzorec (n = 10)
Song in sodelavci, 2023	model miši s T2DM	štiri sevi <i>Lactobacillus</i>	izločanje GLP-1, toleranca na glukozo	povečano izločanje GLP-1, i zboljšana toleranca na glukozo	model na živalih; potrebne so raziskave na ljudeh
Vi in sodelavci, 2022	GK podgane (model T2DM)	Liu-Wei-Di-Huang tablete z <i>Lactobacillus</i> sevi	izločanje GLP-1, ravni SCFA	povečano izločanje GLP-1, izboljšana proizvodnja SCFA	raziskava na živalih; neznana pomembnost za ljudi
Zhang in sodelavci, 2021	model miši s T2DM	<i>Lactobacillus casei</i> z rastlinskimi izvlečki	izločanje GLP-1, vnetni označevalci	višji GLP-1, zmanjšano vnetje	omejeno na raziskave na živalih
Zhao in sodelavci, 2022	model miši s T2DM	<i>Lactobacillus paracasei</i> JY062	izločanje GLP-1, sestava črevesne mikrobiote	povečano GLP-1, boljše ravnoesje črevesne mikrobiote	brez kliničnih preizkusov

Tabela 3. Ocena tveganja pristranskost za deset raziskav, vključenih v pregled literature.

Raziskava (avtor, leto)	Naključna generacija zaporedja	Skrivanje dodelitve	Slepijenje udeležencev	Slepijenje ocenjevalcev izidov	Nepopolni izidni podatki	Selektivno poročanje	Druge pristranskost
Archer in sodelavci, 2021	nekateri pomisleki	visoko tveganje	visoko tveganje	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Cheng in sodelavci, 2024	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Lai in sodelavci, 2024	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Lopez-Escalera in sodelavci, 2023	nesmiselno	nesmiselno	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki
Luo in sodelavci, 2021	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki
Simon in sodelavci, 2015	nizko tveganje	nizko tveganje	nizko tveganje	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Song in sodelavci, 2023	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki
Yi in sodelavci, 2022	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Zhang in sodelavci, 2021	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Zhao in sodelavci, 2022	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki

izločanje GLP-1, kar je verjetno posledica sprememb v sestavi črevesne mikrobiote, natančneje povečanja števila bakterij, ki proizvajajo SCFA, in izboljšanja tolerance na glukozo (21, 23, 26, 28). Npr. gensko spremenjeni sevi, kot je *Lactobacillus plantarum*-pMG36e-GLP-1, so v modelih opic s sladkorno boleznijo znatno znižali raven glukoze na tešče in povečali rodove, ki proizvajajo butirat, kar nakazuje možno terapevtsko zmožnost probiotikov pri uravnavanju glukoze (26).

Raziskava Lai in sodelavcev prinaša zanimiv pogled, ki nasprotuje prevladujočim ugotovitvam, saj kaže, da izčrpanje mikrobiote z antibiotiki povečuje izločanje GLP-1, medtem ko kolonizacija s sevom *Lactobacillus reuteri* to zmanjšuje. Ta razlika poudarja zapleteno in kontekstno odvisno naravo interakcij med mikrobioto in sproščanjem hormonov. Nasprotujoči si rezultati kažejo, da odnos med sestavo mikrobiote in GLP-1 ni linearen, temveč vključuje zapletene signalne poti, ki zahtevajo nadaljnje preučevanje (24).

Omejitve prenosa ugotovitev v klinični prakso

Kljub rezultatom na nekaterih živalskih modelih ostajajo dokazi o učinkovitosti pri ljudeh omejeni. Medtem ko so nekatera klinična preskušanja pokazala izboljšanje glikemičnega nadzora, če izvajamo raziskavo Simona in sodelavcev, ki je vključevala majhen vzorec, ta pregled ne zajema raziskav, ki bi neposredno ocenjevale izločanje GLP-1 pri ljudeh ali uporabljale človeške celice za preučevanje izločanja. Ta vrzel v raziskavah omejuje prenos ugotovitev na klinično prakso, kar poudarja potrebo po dobro zasnovanih raziskavah na ljudeh (22).

Priporočila za prihodnje raziskave

Prihodnje raziskave o sevih *Lactobacillus* za povečanje izločanja GLP-1 in izboljšanje

presnovnih rezultatov bi se morale osredotočiti na več ključnih področij za nadgradnjo obstoječih ugotovitev in odpravo trenutnih omejitev, in sicer:

posamezniku prilagojena probiotična terapija: prilagoditev probiotikov na podlagi mikrobiomskega profila posameznika z uporabo metagenomskega profiliranja za optimizacijo rezultatov. Takšen pristop lahko zmanjša variabilnost učinkov probiotikov med posamezniki in izboljša klinične izide (35).

Obsežne klinične raziskave: dolgoročne, večcentrične raziskave z večjimi vzorci za potrditev učinkov *Lactobacillus* na GLP-1 in glikemični nadzor. Te raziskave morajo upoštevati raznolikost populacij, da bi povečale njihovo možnost prenosa v klinično prakso (36, 37).

Raziskovanje sinbiotskih strategij: raziskave kombinacij probiotikov in prebiotikov za povečanje učinkovitosti pri spodbujanju GLP-1 in presnovnih koristi. Sinbiotični pristopi omogočajo boljše preživetje probiotikov v črevesju in povečano proizvodnjo SCFA (38, 39).

Raziskovanje novih in gensko spremenjenih sevov: razvoj novih inovativnih sevov z večjo specifičnostjo in učinkovitostjo pri spodbujanju GLP-1. Gensko spremenjeni sevi lahko ciljajo specifične presnovne poti, kar poveča terapevtsko vrednost (25, 26, 40).

Standardizacija: uvedba enotnih protokolov za izboljšanje primerljivosti in ponovljivosti rezultatov. To vključuje določitev optimalnih odmerkov, trajanja zdravljenja in načinov dostave probiotikov (41).

Mehanistične raziskave: uporaba *in vitro* modelov, kot so organoidi, za podrobnejšo analizo poti vpliva sevov *Lactobacillus* na GLP-1. Takšni modeli omogočajo raziskovanje molekularnih mehanizmov v nadzorovanih pogojih (42, 43).

Prehranski kontekst: proučevanje vpliva različnih diet na učinkovitost sevov *Lactobacillus*. Prehrana pomembno vpliva

na črevesno mikrobioto, kar lahko bistveno spremeni učinke probiotičnih posegov (44, 45).

Integracija z obstoječimi zdravili: preučevanje kombinacij probiotikov s protidiabetičnimi zdravili, kot so agonisti receptorjev GLP-1. Sinergistični učinki takšnih kombinacij lahko izboljšajo glikemični nadzor in zmanjšajo potrebo po višjih odmerkih zdravil (45, 46).

Z raziskovanjem naštetih prihodnjih usmeritev lahko raziskave nadgrajujejo razumevanje in terapevtsko zmožnost sevov *Lactobacillus* ter ponudijo natančnejši, prilagojen in učinkovit pristop k izboljšanju izločanja GLP-1 in obvladovanju presnovnih motenj, kot je T2DM.

ZAKLJUČEK

Ugotovitve pregleda literature poudarjajo obetavno zmožnost sevov *Lactobacillus* pri povečanju izločanja GLP-1 in izboljšanju glikemičnega nadzora, zlasti z mehanizmi, kot so produkcija SCFA, uravnavanje črevesne mikrobiote in krepitev črevesne pregrade (16, 26, 28, 30). Ti predklinični vpogledi, vključno z živalskimi modeli in *in vitro* raziskavami, zagotavljajo osnovo za nadaljnji razvoj raziskav v smeri posamezniku prilagojene probiotične terapije.

Kljub temu pa ostajajo izzivi pri prenosu teh ugotovitev v klinično prakso. Razlike

v mikrobiomskih profilih posameznika, izbiri sevov, doziranju in trajanju intervencij prispevajo k variabilnosti opaženih učinkov. Majhni vzorci in kratkotrajnost raziskav dodatno omejujejo pospošljivost ugotovitev, kar poudarja potrebo po prilagojenih probiotičnih strategijah, ki temeljijo na mikrobiomskem profiliranju posameznikov (22, 27, 35).

Prednosti sinbiotičnih pristopov, kjer se probiotiki kombinirajo s prebiotiki za povečanje učinkovitosti, so še posebej pomembne. Sinbiotiki ne podpirajo le rasti in aktivnosti sevov *Lactobacillus* v črevesju, temveč tudi maksimirajo proizvodnjo SCFA, ki so ključne za stimulacijo GLP-1. Prihodnje raziskave bi morale zato dati prednost razvoju optimiziranih sinbiotičnih izdelkov za doslednejše in trajnejše učinke (19, 20).

Da bi v celoti izkoristili terapevtsko zmožnost sevov bakterij *Lactobacillus* za povečanje izločanja GLP-1 in obvladovanje T2DM, je treba narediti več pomembnih korakov. Potrebne so nadaljnje raziskave, da se premagajo obstoječe omejitve in zagotovi njihova učinkovitost in varnost v klinični praksi. S preboji v prilagojenih probiotičnih pristopih bi zdravljenje na osnovi *Lactobacillus* lahko postala učinkovita in dostopna možnost za izboljšanje presnovnega zdravja in obvladovanja T2DM.

LITERATURA

1. Wang G, Li X, Zhao J, et al. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. *Food Funct.* 2017; 8 (9): 3155–64. doi: 10.1039/c7fo90032e
2. Ghusn W, Hurtado MD, Acosta A. Weight-centric treatment of type 2 diabetes mellitus. *Obes Pillars.* 2022; 4: 100045. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100045
3. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: A review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708
4. Su J, Luo Y, Hu S, et al. Advances in research on type 2 diabetes mellitus targets and therapeutic agents. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (17). doi: 10.3390/ijms241713381
5. Wu J, Yang K, Fan H, et al. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1114424. doi: 10.3389/fendo.2023.1114424
6. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019; 30: 72–130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
7. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022; 57: 101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351
8. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1307: 171–92. doi: 10.1007/5584_2020_496
9. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor agonists: Beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135
10. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: Relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol.* 2023; 60 (8): 1007–17. doi: 10.1007/s00592-023-02088-x
11. Barakat GM, Ramadan W, Assi G, et al. Satiety: A gut-brain-relationship. *J Physiol Sci.* 2024; 74 (1): 11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12576-024-00904-9>
12. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023; 21 (1): 212. doi: 10.1186/s12964-023-01219-9
13. Hu H, Luo J, Liu Y, et al. Improvement effect of a next-generation probiotic *L. plantarum*-pMG36e-GLP-1 type 2 diabetes mellitus via the gut-pancreas-liver axis. *Food Funct.* 2023; 14 (7): 3179–95. doi: 10.1039/d3fo00044c
14. Cai H, Wen Z, Zhao L, et al. *Lactobacillus plantarum* FRT4 alleviated obesity by modulating gut microbiota and liver metabolome in high-fat diet-induced obese mice. *Food Nutr Res.* 2022; 66. doi: 10.29219/fnr.v66.7974
15. Wang B, Zhou Y, Mao Y, et al. Dietary supplementation with *Lactobacillus plantarum* ameliorates compromise of growth performance by modulating short-chain fatty acids and intestinal dysbiosis in broilers under clostridium perfringens challenge. *Front Nutr.* 2021; 8: 706148. doi: 10.3389/fnut.2021.706148
16. Zhao Z, Chen L, Zhao Y, et al. *Lactobacillus plantarum* NA136 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota, improving intestinal barrier integrity, and attenuating inflammation. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020; 104 (12): 5273–82. doi: 10.1007/s00253-020-10633-9
17. Chen YY, Fei F, Ding LL, et al. Integrated gut microbiome and metabolome analysis reveals the inhibition effect of *Lactobacillus plantarum* CBT against colorectal cancer. *Food Funct.* 2024; 15 (2): 853–65. doi: 10.1039/d3fo04806c
18. Tao S, Fan J, Li J, et al. Extracellular vesicles derived from *Lactobacillus johnsonii* promote gut barrier homeostasis by enhancing M2 macrophage polarization. *J Adv Res.* 2025; 69: 545–63. doi: 10.1016/j.jare.2024.03.011
19. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and obesity: Current evidence, controversies, and perspectives. *Curr Obes Rep.* 2020; 9 (3): 179–92. doi: 10.1007/s13679-020-00379-w
20. Álvarez-Arraño V, Martín-Peláez S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: A systematic review. *Nutrients.* 2021; 13 (10). doi: 10.3390/nu13103627
21. Archer AC, Muthukumar SP, Halami PM. *Lactobacillus fermentum* MCC2759 and MCC2760 alleviate inflammation and intestinal function in high-fat diet-fed and streptozotocin-induced diabetic rats. *Antimicrob Proteins.* 2021; 13 (4): 1068–80. doi: 10.1007/s12602-021-09744-0
22. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: A proof of concept. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1827–34. doi: 10.2337/dc14-2690
23. Cheng Z, Chen J, Zhang Y, et al. *In vitro* hypoglycemic activities of lactobacilli and bifidobacterium strains from healthy children's sources and their effect on stimulating GLP-1 secretion in STC-1 cells. *Foods.* 2024; 13 (4): 519. doi: 10.3390/foods13040519

24. Lai TT, Tsai YH, Liou CW, et al. The gut microbiota modulate locomotion via vagus-dependent glucagon-like peptide-1 signaling. *NPJ Biofilms and Microbiomes*. 2024; 10 (1): 2. doi: 10.1038/s41522-024-00477-w
25. Lopez-Escalera S, Lund ML, Hermes GDA, et al. *In vitro* screening for probiotic properties of *Lactobacillus* and *bifidobacterium* strains in assays relevant for non-alcoholic fatty liver disease prevention. *Nutrients*. 2023; 15 (10): 2361. doi: 10.3390/nu15102361
26. Luo J, Zhang H, Lu J, et al. Antidiabetic effect of an engineered bacterium *Lactobacillus plantarum*-Pmg36e on GLP-1 in monkey model. *Synth Syst Biotechnol*. 2021; 6 (4): 272–82. doi: 10.1016/j.synbio.2021.09.009
27. Song H, Xue H, Zhang Z, et al. Amelioration of type 2 diabetes using four strains of *Lactobacillus* probiotics: Effects on gut microbiota reconstitution-mediated regulation of glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in mice. *J Agric Food Chem*. 2023; 71 (51): 20801–14. doi: 10.1021/acs.jafc.3c04665
28. Yi Z-y, Chen L, Wang Y, et al. The potential mechanism of Liu-Wei-Di-Huang pills in treatment of type 2 diabetic mellitus: From gut microbiota to short-chain fatty acids metabolism. *Acta Diabetol*. 2022; 59 (10): 1295–308. doi: 10.1007/s00592-022-01922-y
29. Zhang Z, Bai L, Guan M, et al. Potential Probiotics *Lactobacillus casei* K11 combined with plant extracts reduce markers of type 2 diabetes mellitus in mice. *J Appl Microbiol*. 2021; 131 (4): 1970–82. doi: 10.1111/jam.15061
30. Zhao J, Wang L, Cheng S, et al. A potential synbiotic strategy for the prevention of type 2 diabetes: *Lactobacillus paracasei* JY062 and exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* JY039. *Nutrients*. 2022; 14 (2): 377. doi: 10.3390/nu14020377
31. Sterne JA, Hernán MA, McAleenan A, et al. Assessing risk of bias in a non-randomized study. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Web: Cochrane; 2019. p. 621–41.
32. Higgins JP, Savović J, Page MJ, et al. Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Web: Cochrane; 2019. p. 205–28.
33. Boutron I, Page MJ, Higgins JP, et al. Considering bias and conflicts of interest among the included studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Web: Cochrane; 2019. p. 177–204.
34. Ratiner K, Ciocan D, Abdeen SK, et al. Utilization of the microbiome in personalized medicine. *Nat Rev Microbiol*. 2024; 22 (5): 291–308. doi: 10.1038/s41579-023-00998-9
35. Warner WS, Mahan MA. What is a high-quality randomized controlled trial?. *Pain Med*. 2022; 23 (4): 607–9. doi: 10.1093/pm/pnac040
36. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized controlled trials. *Chest*. 2020; 158 (1S): 579–87. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.013
37. Rabei S, Hedayati M, Rashidkhani B, et al. The effects of synbiotic supplementation on body mass index, metabolic and inflammatory biomarkers, and appetite in patients with metabolic syndrome: A triple-blind randomized controlled trial. *J Diet Suppl*. 2019; 16 (3): 294–306. doi: 10.1080/19390211.2018.1455788
38. Yadav MK, Kumari I, Singh B, et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022; 106 (2): 505–21. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8
39. Ma J, Lyu Y, Liu X, et al. Engineered probiotics. *Microb Cell Fact*. 2022; 21 (1): 72. doi: 10.1186/s12934-022-01799-0
40. Granato D, Barba FJ, Bursać Kovačević D, et al. Functional foods: Product development, technological trends, efficacy testing, and safety. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020; 11: 93–118. doi: 10.1146/annurev-food-032519-051708
41. Müller M, Van Liefferinge E, Navarro M, et al. CCK rhd GLP-1 release in response to proteinogenic amino acids using a small intestine *ex vivo* model in pigs. *J Anim Sci*. 2022; 100 (4): skac093. doi: 10.1093/jas/skac093
42. Goldspink DA, Lu VB, Miedzybrodzka EL, et al. Labeling and characterization of human GLP-1-secreting L-cells in primary ileal organoid culture. *Cell Rep*. 2020; 31 (13): 107833. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107833
43. Galica AN, Galica R, Dumitraşcu DL. Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome. *J Med Life*. 2022; 15 (2): 174–9. doi: 10.25122/jml-2022-0028
44. Divella R, DE Palma G, Tufaro A, et al. Diet, probiotics and physical activity: The right allies for a healthy microbiota. *Anticancer Res*. 2021; 41 (6): 2759–72. doi: 10.21873/anticancer
45. Kattar SA, Jurjus R, Pinon A et al. Metformin and probiotics in the crosstalk between colitis-associated colorectal cancer and diabetes in mice. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (7): 1857. doi: 10.3390/cancers12071857