



MAKÜ

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON  
HEALTH SCIENCES

Review Article

## Diabetes Mellitus ve Probiyotik, Prebiyotik, Simbiyotikler Diabetes Mellitus and Probiotic, Prebiotic, Symbiotics

Meryem Altın<sup>1</sup>, Merve Yılmaz<sup>2</sup><sup>1</sup> İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Lisansüstü Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir/Türkiye<sup>2</sup> İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir/Türkiye

Received 30.03.2023

Accepted 10.06.2023

Published Online 30.09.2023

Article Code CPHS2023-4(2)-3

**Anahtar kelimeler**diyabet  
mikrobiyota  
probiyotik  
prebiyotik  
simbiyotik**Keywords**diabetes  
microbiota  
probiotic  
prebiotic  
symbiotic**Corresponding Author**Meryem ALTIN  
altin\_meryem\_1@hotmail.com**ORCID**MALTIN  
0000-0003-0625-9753**M YILMAZ**

0000-0003-0730-8908

**Öz:**

Diyabet, pankreatik insülin üretiminin azalması veya azalmış insülin duyarlılığının bir sonucu olarak ortaya çıkan yüksek kan şekeri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bağırsak mikrobiyotası, azalmış glukoz toleransı ve insülin direnci yoluyla diyabet, obezite, metabolik sendromun ortaya çıkmasıyla bağlantılıdır. Bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri ve bakteriyel bileşenleri, inflamasyonu, bağışıklığı ve metabolizmayı düzenleyerek diyabetin başlamasını ve ilerlemesini etkilemektedir. Disbiyoz, öncelikle bakteri ve mantarların çeşitliliği ve miktarının azalmasıyla karakterizedir ve bu durum, inflamatuvar süreç, insülin direnci ve inkretin sekresyonunun etkisiyle kardiyovasküler, nöronal, immün ve metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Mikrobiyotanın modülasyonu için en önemli faktör beslenmedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla prebiyotik ve probiyotikler ile mikrobiyotayı düzenlemenin mümkün olduğu gösterilmektedir. Probiyotik, prebiyotik ve simbiyotikler, diyabetik hastalarda inflamatuvar süreçleri azaltmada, insülin duyarlılığını ve pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonlarını iyileştirerek kan şekeri homeostazını sağlamada görev almaktadır. Bağırsak mikrobiyomu ve diyabet arasındaki etkileşimi anlamak, diyabet için terapötiklerin geliştirilmesine yeni bir bakış açısı sağlayacaktır.

**Abstract**

Diabetes is a chronic disease characterized by high blood sugar that occurs as a result of decreased pancreatic insulin production or decreased insulin sensitivity. The gut microbiota is linked to the emergence of diabetes, obesity, metabolic syndrome through reduced glucose tolerance and insulin resistance. Metabolites and bacterial components of the gut microbiota affect the onset and progression of diabetes by regulating inflammation, immunity, and metabolism. Dysbiosis is primarily characterized by a decrease in the diversity and amount of bacteria and fungi, which causes cardiovascular, neuronal, immune and metabolic disorders with the effect of inflammatory process, insulin resistance and incretin secretion. Nutrition is the most important factor for modulation of microbiota. Recent studies have shown that it is possible to regulate the microbiota with prebiotics and probiotics. Probiotics, prebiotics and symbiotics are involved in reducing inflammatory processes in diabetic patients, improving insulin sensitivity and pancreatic  $\beta$ -cell functions, and maintaining blood sugar homeostasis. Understanding the interaction between the gut microbiome and diabetes will provide new insight into the development of therapeutics for diabetes.

To cite this article:

Altın M, Yılmaz M. Diabetes mellitus ve probiyotik, prebiyotik, simbiyotikler. Curr Perspect Health Sci. 2023;4(2): 54-63.

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi (kan şekeri düzeylerinin yükselmesi) ile karakterize kronik metabolik hastalıktır. Tip 1 DM ve Tip 2 DM olmak üzere yaygın iki formu vardır. Bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direncinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkan Tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. DM körlük, ampütasyon, kalp hastalığı, böbrek yetmezliği ve erken ölüm gibi çeşitli akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilir. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2019 yılında yayınlanan diyabet haritasının güncel raporuna göre dünya genelinde yaklaşık 463 milyon yetişkin diyabet hastası olup, 2045 yılına kadar bu sayının 700 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1,2,3).

Diyabetin patogenezi karmaşık ve belirsizdir. Birikmiş kanıtlar, genetik, enfeksiyon, bağışıklık bozuklukları, obezite ve diyetin diyabetle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (4). Diyet kontrolü, egzersiz, oral antidiyabetik ilaçlar ve/veya insülin enjeksiyonu, diyabetin önlenmesi ve tedavisi için rutin uygulanan seçeneklerdir (2). Bununla birlikte, hiçbir diyabetin ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini temelden engelleyememektedir (1,2). Bağırsak mikrobiyotası, glukoz ve insülin duyarlılığının düzenlenmesine katılarak, diyabetik hastaların semptomlarını, prediyabette bozulmuş glukoz toleransını ve açlık glukozunu tersine çevirmeye yardımcı olabilmektedir. Bağırsak mikrobiyomu ve diyabet arasındaki ilişki, diyabet için terapötiklerin geliştirilmesine yeni bir bakış açısı sağlayacaktır (2).

## Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan bağırsak mikrobiyotası, içerisinde farklı bakteri çeşitleri ve bunların şuşları, daha az oranda virüs, mantar ve ökaryotik hücrelerin yer aldığı yaklaşık 10<sup>14</sup> mikroorganizmadan oluşmaktadır (5). İnsan mikrobiyal kolonizasyonu doğumda başlar ve daha sonra mikrobiyota yetişkin formuna dönüşene kadar 3 yıl boyunca türlerin çoğalmasını iletir ve değiştirir. İnsan mikrobiyotası, beş farklı mikrobiyota ailesinden oluşur (Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobiai). İnsan mide-bağırsak sisteminde bulunan bakterilerin büyük bir kısmını gram pozitif Firmicutes (%60-80; Ruminococcus, Clostridium ve Lactobacillus) oluşturmaktadır. Daha küçük bir kısmını ise gram negatif Bacteroidetes (%20-30; Bacteroides, Prevotella ve Xylanibacter) meydana getirmektedir.

Azınlık kısmını ise gram pozitif Actinobacteria ile gram negatif Escherichia ve Enterobacteriaceae gibi Proteobacteria oluşturmaktadır (6). İnsan gastrointestinal sistem mikrobiyotası, çoğunluğu ileum ve kolonda yer aldığı, kolondaki bakteri kolonizasyonunun büyük bir kısmını da probiyotik bakterilerin oluşturduğu bilinmektedir (7).

Bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliği ve bileşimi, doğum şekli, antibiyotik ve ilaç kullanımı, yaşlanma ve beslenme alışkanlıkları, prebiyotik ve probiyotik gibi birçok faktörden etkilenmektedir (8). Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve dengesini korumak, insan sağlığını geliştirmek için kilit noktadır (9). Disbiyoz olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği veya yapısındaki değişiklik metabolik aktiviteleri etkileyerek obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklara neden olabilmektedir. Çin ve Avrupa'daki büyük metagenom çapındaki çalışmalar, obezite ve Tip 2 DM hastalarındaki bağırsak mikrobiyal disbiyozu belgelemektedir (10,11). Bu çalışmalarda ortak bulgu olarak, fırsatçı patojenlerdeki artışla birlikte bütirat üreten bakterilerde azalma saptanmaktadır (10,11,12).

Diyet ile bakteri florası ilişkisi incelendiğinde; doymuş ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi besin öğelerinin çok tüketilmesi veya oligosakkaritler ve fitokimyasalların az tüketilmesi gibi yanlış beslenme uygulamaları, bakteriyel metabolik aktivitenin değişmesine sebep olmaktadır. Bu bağlamda konakçı mikrobiyotası için yararlı olan Bifidobacterium sayısı azalmakta, Firmicutes sayısı ise yükselmektedir. Diyabetik bireylerin mikrobiyotasına bakıldığında bütirat üretimini sağlayan bakterilerde (*Roseburia intestinalis* ile *F. Prausnitzii*) azalma; *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia (E. rectale)* ve bazı *Clostridium* türlerinin artış olduğu saptanmıştır. *Roseburia*, *Eubacterium hallii* ve *Faecalibacterium prausnitzii* insülin direncini azaltırken; *L. gasseri*, *S. mutans* ve *E. coli* insülin direncini artırarak diyabet riskini de arttırmaktadır (6).

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), örneğin bütirat, propiyonat ve asetat, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen ve konak metabolizması ile etkileşime girdiği belgelenen en yaygın olarak bilinen metabolitler arasındadır. Bu moleküller, çeşitli metabolik yollar vasıtasıyla, oligo veya polisakkaritlerin mikrobiyal fermantasyonu ile üretilir (12). KZYA, bağırsak bariyer fonksiyonu ve enerji homeostazında yer alan çeşitli bağırsak peptidlerinin konsantrasyonlarını değiştirir-

rek glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkileyerek, diyabet gelişimde rol oynamaktadır (2). Tip 2 DM hastalarının mikrobiyom çeşitliliği, diyabet olmayanlardan farklı değil, ancak bütirat üreten bakteriler ve fırsatçı patojenler dahil olmak üzere bileşim ve işlevi farklıdır. Bu bakteri bileşimlerinin değişimi, zararlı bağırsak ürünlerine özellikle lipopolisakkaritlere (LPS) maruz kalmayı da içeren metabolik endotokseminin aracılık ettiği enfeksiyonlara, bağışıklık bozukluklarına, iltihaplanmaya, oksidatif strese ve insülin direncine sebep olmaktadır (13).

### Disbiyoz, Tip 1 ve Tip 2 DM

Çalışmalar, hem Tip 1 hem Tip 2 DM, patogenezinde bağırsak mikrobiyotasının rolünden bahsetmektedir (10,14). Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, muhtemelen inflamasyonu tetikleyen yollar ile pankreasta insülin üreten beta hücrelerinin hasarı ile karakterize edilen otoimmün bir süreç olan Tip 1 DM'nin ilerlemesinde rol oynamaktadır (15). Tip 1 DM genellikle yaşamın çok erken döneminde başladığı için, bağırsak mikrobiyotası doğumdan hemen sonra sağlıklı bir flora kurarak diyabet sürecinin başlamasını ve ilerlemesini önlemede rol alabilmektedir. Özellikle, bağırsak mikrobiyotası disbiyozunun, Tip 1 DM'nin başlangıcından önce bağırsak iltihabını şiddetlendirdiği ileri sürülmektedir (12). Adacık otoimmünitesi olan bireyler arasında artan bağırsak geçirgenliğini savunan artan sayıda kanıt bulunmakta ve Tip 1 DM'li hastalardan alınan duodenal biyopsi çalışmaları hafif inflamasyonun varlığını belgelemektedir (16).

Tip 1 Dm'nin aksine, insülin direnci ile karakterize Tip 2 DM metabolik sendromun özellikleriyle daha yakından ilişkilidir (12). Bağırsak florasının değişimi, enfeksiyonlara, bağışıklık bozukluklarına, iltihaplanmaya, oksidatif strese ve insülin direncine, özellikle LPS olmak üzere zararlı bağırsak ürünlerine maruz kalmayı içeren metabolik endotokseminin aracılık ettiği olaylara duyarlılığı arttırmaktadır (17). Gram negatif bakteri hücre duvarının bir bileşeni olan LPS, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki CD14 geçiş benzeri reseptör-4 (TLR-4) kompleksine bağlanarak inflamatuvar süreci tetikleme potansiyeline sahiptir (18). Bu sebeple, insülin reseptör substratının anormal fosforilasyonu ve insülin direnci meydana gelmektedir (19). Bu bağlamda insülin duyarlılığında meydana gelen değişikliklerle obezite ve Tip 2 DM gibi metabolik bozuklukları tetikleyebil-

mektedir (19, 12). Hollanda'da 952 gönüllünün katılımı ile yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotası ve Tip 2 DM arasındaki nedensel ilişki araştırılmıştır. Konak genetiği tarafından yönlendirilen bütirat artışının, oral glukoz tolerans testinden sonra insülin tepkisinin iyileşmesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Eubacterium ve Roseburia intestinalis artışı ve propiyonatin anormal üretim veya absorpsiyon seviyesi, artan Tip 2 DM riski ile ilişkili olduğu saptanmaktadır. Buna göre, bütirat, yemek sonrası insülin salgılanmasını ve propiyonat oluşumunu teşvik edebilmektedir (20).

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler birçok faktöre bağlı olarak oluşsa da mikrobiyotanın düzenlenmesi için temel faktör sağlıklı ve doğru beslenmedir. Bu nedenle mikrobiyotayı düzenlemek adına probiyotik kullanımı ile bağırsaklarda probiyotik bakteri sayısını, etkinliğini ve aktivitesini artıran prebiyotiklere olan ilgi son zamanlarda artmaya başlamış ve bunlarla ilgili yapılan çalışma sayıları da artış göstermektedir (2).

### Probiyotik ve Diyabet

Probiyotikler 'yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayabilen canlı mikroorganizmalardır' olarak tanımlanmaktadır (21). Yaşamımızda kullanılan probiyotik bakteriler normal insan bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakterilerle aynıdır. Yoğurt, fermente sütler ve diğer fermente gıdaların içerisinde, probiyotik bakteriler doğal olarak bulunmaktadır. Ayrıca günümüzde başta yoğurt olmak üzere, ekşi krema, yayık altı, süttezu, tatlılar, meyve suyu, dondurma, bebek sütü veya maması, tereyağı, mayonez, et ve yulaf kaynaklı birçok ürünlere katılmaktadırlar (22). Probiyotik mikroorganizmalar patojenik olmamalı, toksin üretmemeli, üretiminde kullanılan gıdanın üretim ve depolama süresince canlılığını ve aktivitesini koruyabilmelidir. Ek olarak, safra tuzları ve düşük pH gibi olumsuz çevre koşullarından etkilenmeden bağırsakta metabolize olabilmeli, bağırsak hücrelerine tutunabilmeli ve kolonize olabilmelidir (23).

Probiyotikler, mikrobiyotadaki yararlı bakterileri (Laktobasiller, Bifidobakteriler vb.) arttırarak, patojen bakterileri (Clostridiumlar, Bakteroidesler) azaltmakta ve intestinal ortamdaki doğal dengenin korunması ve yenilenmesinde rol almaktadır (24).

Probiyotik bakteriler, bağırsak epiteli ve mukusuna yapışma yetenekleriyle patojenlerin büyümesinin önüne geçebilmek için antimikrobiyal ürünler (örneğin; bakteriyosin, hidrojen peroksit ve organik asitler) üretirler ve bu ürünleri intestinal ortama salarak antimikrobiyal etki oluşturmaktadırlar (25). Bu bağlamda, intestinal mikrobiyota popülasyonlarının modülasyonu ve çeşitliliğini sağlayarak; bağırsak geçirgenliğini, metabolik endotoksemiye ve proinflatuvar sitokinleri azaltırken, glukoz toleransı ile insülin duyarlılığını artırmaktadır (26).

Bugüne kadar, insanlarda glukoz metabolizması üzerinde faydalı etkiler gösteren başlıca probiyotik suşlar *Lactobacillus* cinsine aittir (12). Tip 2 DM'li hastalarda bazı *Lactobacillus* türlerinin arttığı gösterildiğinden, bu gözlemler bir şekilde çelişkili görülebilmektedir. Ancak Tip 2 DM'li hastalarda *Lactobacillus* türlerindeki artışın hastalık üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu hiçbir zaman gösterilmemektedir. Bununla birlikte, probiyotiklerin faydalı etkileri suşa özgü görünmekte ve aynı türün farklı suşları farklı sonuçlar verebilmektedir (27).

Probiyotiklerin bakteriyel translokasyonu azaltıp azaltamayacağını ve bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olup olmayacağını araştırmak için yapılan girişimsel bir randomize kontrol çalışmasında Tip 2 DM'li yetmiş Japon hasta iki gruba randomize edilmiş; probiyotik grup *Lactobacillus casei* suşu Shirota ile fermente edilmiş süt içerirken, kontrol grubu hiçbir probiyotik almamıştır. Çalışmanın sonucunda dışkıdaki bağırsak mikrobiyotasının analizleri ile ilgili olarak, kontrole kıyasla probiyotik uygulamadan sonra *C. coccoides* grubu ve *C. leptum* alt grubunun ve toplam *Lactobacillus*'un (*L. casei*, *L. reuteri* ve *L. gasseri*) sayılarında önemli ölçüde artış olduğu belirtilmektedir. Özellikle, probiyotik uygulamadan sonra dışkıdaki *L. casei* sayısındaki artış bakteriyel translokasyonun azalmasına ana katkısını ortaya koymaktadır. Ayrıca, *L. reuteri*, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonu üzerindeki faydalı etkilerine ek olarak mukus kalınlığını artırmaktadır. *L. gasseri*, epitelyal bariyer bütünlüğünün korunmasıyla ilgili olabilecek apoptozu azaltmaktadır (28).

Probiyotiklerin glukoz kontrolü üzerindeki etkisinin mekanizması, mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Probiyotik bakterilerin bağırsaktan geçişinin bile glisemik

kontrol üzerinde bazı faydaları olabildiği gibi; literatürdeki birçok çalışma, probiyotik tüketmenin bağırsaktaki bakteri çeşitliliğinde ve sayısında sürdürülebilir bir değişikliğe yol açmayabileceğini de öne sürmektedir (29). Tip 2 DM'li 68 hasta ile yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus reuteri* ADR-1 hem de ADR-3 suşunun, intestinal sistemde *Bacteroidetes* ve *Bifidobacterium* miktarlarını düzenleyerek serum glikolize edilmiş hemoglobin A1C (HbA1C) ve kolesterol seviyelerini düşürdüğü sonucuna varılmaktadır (30). *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium lactis* suşları içeren fermente süt tüketen probiyotik grubu ve geleneksel fermente süt tüketen kontrol grubu olmak üzere iki grup üzerinde yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; fermente süt tüketiminin, her iki tedavide de (kontrol ve probiyotik), Tümör nekroz faktörü-a (TNF- $\alpha$ ) ve resistin gibi inflamatuvar sitokinleri önemli ölçüde azalttığı ve ayrıca asetik asitte önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak sadece probiyotik grupta, fruktozamin ve HbA1C'de gözlenen azalma ile glisemik kontrolde iyileşme saptanmıştır (31).

Probiyotikler, LPS detoksifikasyon yeteneğini arttırarak bağırsaklarda sekretuar immünoglobulin A üretimiyle IL-8 ve Nükleer faktör kapp B (NF- $\kappa$ B)'nin inhibe etmekte ve inflamatuvar belirteçleri azaltmaktadır. Bu antiinflamatuvar etkileri sayesinde pankreatik  $\beta$ -hücre yıkımını engellemektedir (13). Tonuccia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, probiyotik glisemik kontrol üzerindeki etkilerinin, kısmen oksidatif stres üzerindeki kısmen bağışıklık düzenleyici etkileriyle açıklanabileceği öne sürülmüştür (31). Probiyotikler, intestinal sistemde rol aldığı bu mekanizmalar ile insülin duyarlılığının artmasına, insülin direncinin azalmasına ve kan regülasyonunun sağlanmasına yardımcı olmaktadır (7).

Ayrıca literatürde probiyotiklerin diyabetin komplikasyonları üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Hemodiyaliz uygulanan 60 nefropatili Tip 2 DM hastasının katılımı ile yapılan çalışmada; *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium bifidum* probiyotiklerini içeren bir kapsül kullanılmaktadır. Çalışma sonucunda, 12 hafta sonra, probiyotik takviyesi alan hastaların, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glukozu, serum insülini, HbA1C düzeylerinde önemli ölçüde azalma görülmüştür.



Ek olarak, plasebo ile karşılaştırıldığında, probiyotik takviyesi, serum yüksek hassasiyetli C-reaktif proteininde, plazma malonaldehitte önemli azalmaya sebep olmaktadır (32). Diyabetik nefropatili 60 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, L.acidophilustrain, B.Bifidumstrain, L.reuteristrain, L.Fermentum suşları kullanılmaktadır. Yapılan çalışma sonucunda, plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotik takviyesinin, açlık plazma glukozunda, serum insülin konsantrasyonlarında homeostatik model değerlendirme-insülin direnci (HOMA-IR)'nde önemli bir azalmaya ve kantitatif insülin duyarlılığında önemli bir artışa sebep olduğu belirtilmektedir. Ek olarak, plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotik alımı sonrasında, trigliserit düzeylerinde bir azalma ve HDL-kolesterol düzeylerinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (33).

Tip 2 DM hastalarında probiyotiklerin müdahalesi birçok klinik deneyde gerçekleştirilmektedir, ancak sonuçlar çelişkilidir. Çoklu klinik denemelerin meta-analizi, probiyotiklerin açlık kan şekeri, açlık insülini ve HbA1C'yi etkili bir şekilde azaltabileceğini ve HOMA-IR'nin etkinliğini iyileştirebileceğini göstermektedir (34). Başka bir meta-analiz, probiyotiklerin oksidatif stres belirteçlerini etkili bir şekilde azalttığını ve HbA1C'yi azaltmadaki faydaların net olmadığını göstermektedir. Bu durum, probiyotiklerin esas olarak glukoz metabolizmasından ziyade oksidatif stresi iyileştirerek diyabeti hafiflettiğini düşündürmektedir (35). Sun ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analiz, probiyotik kapsüllerle kombine edilen çoklu suşların, Tip 2 DM'li hastalarda açlık kan şekeri ve HbA1C'yi etkili bir şekilde azaltabildiğini, ancak etkinin diğer risk faktörlerine sahip hastalarda anlamlı olmadığını göstermektedir (36). Tutarsız sonuçlar suşların, dozların, müdahale süresinin ve tek veya çoklu suşların kullanımına bağlanmaktadır. Bu nedenle, geleneksel probiyotiklerin Tip 2 DM'yi önleme ve iyileştirmedeki rolünü değerlendirmek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (2).

### Prebiyotik ve Diyabet

Prebiyotik; intestinal mikrobiyotadaki mikroorganizmaların büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konakçı sağlığını iyileştiren, sindirilemeyen gıda bileşenleridir (37). Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyota bileşiminde önemli değişikliklere neden olan Bifidobacteria

ve Lactobacillus gibi yararlı bakterilerin büyümesini seçici olarak uyarılmaktadır (12). İnülin, fruktooligosakkaridler (FOS), galakto-oligosakkaridler (GOS), soya oligosakkaritleri, dirençli nişasta ve laktuloz başlıca prebiyotik bileşenleridir. Bunların, kolondaki anaerob bakteriler tarafından fermentasyonu ile oluşan bütirat, propiyonat ve asetat gibi KZYA üzerinden etkinlikleri oluşmaktadır (8,37).

Mevcut araştırma sonuçlarından, inülinin hipoglisemik etkisinin birkaç mekanizması olabileceği saptanmaktadır. Bağırsakta fermente edilen inülin, mide boşalma hızını geciktirmektedir. Böylece kan dolaşımına glukoz akışını yavaşlatıp tokluk kan şekeri yükselme derecesini azaltmaktadır (38). Aynı zamanda, tüketildikten sonra fermentasyon ürünlerinin KZYA, özellikle propiyonik asit, hepatik glukoneogenezi azaltabilmekte veya inhibe edebilmektedir. Öte yandan, propiyonik asit, karaciğer sitrik asidi azaltarak glukoz kullanımını arttırmaktadır. Propiyonik asit ayrıca glukoneogenez ile yakından ilişkili olduğu bilinen bir faktör olan plazma yağ asitlerinin konsantrasyonunu azaltarak hepatik glukoz metabolizmasını dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Ek olarak çalışmalar, oligofruktozun, insülin sekresyonunun artışı uyarıcı ve insülin duyarlılığını arttıran glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve bağırsak glukoz taşınmasını uyarıcı ve bağırsak geçirgenliğini azaltan glukagon benzeri peptit 2 (GLP-2) düzeylerini artırarak kan şekeri metabolizmasını iyileştirebileceğini göstermektedir (39). Jafernejad ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, bir tür prebiyotik olan inülinin probiyotik düzenleyici bağışıklık tepkilerini teşvik edip, inflamasyonu sistemik olarak azaltarak kan şekeri önemli ölçüde azaltabileceği bildirilmektedir (40). Liu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analizde, 2016'da kan lipid profilleri ve iki glisemik gösterge olan açlık kan şekeri ve açlık insülini üzerindeki inülinin etkilerini incelenmekte, ancak açlık kan şekeri konsantrasyonu için anlamlı bir sonuç bulunamamaktadır. Son yıllarda gerçekleştirilen daha fazla deneme ile inülin, glisemik kontrol ve insülin direncini iyileştirme konusunda daha güçlü bağlantılı bir yetenek göstermektedir (41). Açlık kan şekeri, HbA1C, açlık insülini ve HOMA-IR konsantrasyonları ile inülin arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta-analizde, inülin takviyesinin dört ana glisemik göstergesi önemli ölçüde azalttığı, böylece özellikle prediyabet ve Tip 2 DM'li bireyler için glisemik kontrolü iyileştirdiği sonucuna varılmaktadır (38).

Dirençli nişasta kullanımının, açlık insülini, HOMA-IR, IL-6, TNF- $\alpha$  ve endotoksin düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmektedir (42). Dirençli nişasta, obezitesi olan Tip 2 DM hastalarında insülin direncini iyileştirmektedir. Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz temelinde, yemeklerden önce dozlanan pisilyum ise, yüksek açlık kan şekeri konsantrasyonlarını ve HbA1C'yi önemli ölçüde düşürmektedir (43).

### Simbiyotik ve Diyabet

Simbiyotikler, probiyotik ve prebiyotiklerin bir karışımıdır. Probiyotiklerin temel olarak ince ve kalın bağırsaklarda aktif olduğu gerçeği göz önüne alındığında probiyotiklerin etkileri esas olarak kalın bağırsakta gözlenirken, ikisinin kombinasyonu bağırsak sağlığını iyileştirmek için sinerjik bir etkiye sahip olmaktadır. Probiyotiklerin, prebiyotiklerle uyarılması bağırsak biyo-yapısını koruyarak yararlı bakteriler oluşturmaktadır. Böylece gastrointestinal sistemdeki potansiyel patojenleri baskılayarak bağırsak metabolik aktivitesinin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (44). Bu nedenle prebiyotik formülü birleştirirken probiyotikler üzerinde faydalı etkisi olan prebiyotiklerin özelliklerinin belirlenmesi gerekmektedir (45).

Simbiyotiklerin kan glisemik kontrolü üzerinde olumlu bir etkisi bulunmaktadır (46). Kassian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, simbiyotik tedavisinin plaseboya kıyasla açlık kan şekeri düzeylerini, HbA1C'yi, insülin direncini ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği, probiyotiklerin ise yalnızca HbA1C'yi etkilediği saptanmıştır. Bulgular, simbiyotik takviyesinde probiyotikler ve prebiyotiklerin bir kombinasyonunun, glisemik kontrolde tek başına probiyotiklerden daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, mikrobiyal bollukta bir fark olmamasına rağmen, simbiyotikler HOMA-IR'de daha yüksek bir azalma ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, simbiyotik kullanmanın dezavantajı, her bir bileşenin seçiciliğini ve özgüllüğünü ve sonuçta ortaya çıkan etki mekanizmasının ne olacağını tahmin etmenin zor olmasıdır (46).

Diyabetli bireylerde probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik tüketiminin glukoz kontrolü ve lipid değişiklikleri üzerindeki etkilerini saptamaya yönelik yapılan 38 çalışma kullanılan bir meta-analizde; probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik kullanımı ile açlık plazma glukozu

ve serum insülininde anlamlı ölçüde bir azalma saptanırken, HbA1C düzeylerinde anlamlı bir düşüklük saptanmamaktadır. Ayrıca, bir sonuç olarak insülinemi değerlendirilen çalışmaların çoğunda, müdahalelerin daha düşük insülinemi ile sonuçlandığını, yani insülin direncinin şiddetini azalttığını göstermektedir. Bu sonuçlar, bildirilen pozitif insülin yanıtı olan çalışmaların çoğunda probiyotik, prebiyotik veya simbiyotik takviyesini takiben gözlemlenen plazma glukoz düşüşü ile desteklenmektedir (47). Diyabetli bireyler tarafından probiyotik veya simbiyotik tüketimine ilişkin yapılan çalışmaların, bazılarında metabolik kontrolü iyileştirdiğine yönelik olumlu sonuçlar saptanırken (48,49), bazılarında tespit edilmemiştir (50). Yakın tarihli bir sistematik derleme, probiyotikler ve simbiyotiklerle takviyenin, başlangıçta yüksek açlık kan şekeri olan erişkinlerde açlık kan şekeri düşürmede faydalı olabileceğini öne sürmektedir (51). Ancak dahil edilen çalışmalar diyabetlilere ek olarak başka rahatsızlıkları olan bireyleri de değerlendirmekte ve glukoz kontrolü hakkında bilgi vermemektedir (47).

### Postbiyotik, Paraprobiyotik ve Diyabet

Postbiyotikler, canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen, konakçı sağlığına olumlu etkileri olan cansız bakteriler veya yan ürünler olarak nitelendirilmektedir (52). Kefir, kimchi, lahanalar turşusu, tempeh, yoğurt ve bazı turşular gibi herhangi bir fermente gıdada ve ayrıca insan vücudunda bulunurlar. En önemli postbiyotikler organik asitler, KZYA, triptofan (Trp) ve bakteriyosinlerdir (53). Postbiyotikler, bağırsak hormonları Peptide YY (PYY) ve GLP-1'i üretiler tokluk ve glukoz homeostazını etkileyerek antidiyabetik özellik göstermektedir (54).

Paraprobiyotikler; hücre duvarının hasarı, hücre zarı bozulması, DNA filamentlerinin kırılması gibi hücre yapılarını değiştiren faktörlere maruz kalıp canlılıklarını tamamen yitiren mikroorganizmalardır (55). Muramil dipeptid bazlı postbiyotiklerin obez fareler üzerinde denendiği bir çalışmada adipoz inflamasyonun ve glukoz intoleransının azaldığı gözlenmiştir (56).

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Bağırsak mikrobiyotası hem kompozisyon hem de fonksiyon olarak etkiler göstererek diyabet gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

KZYA, LPS, dahil olmak üzere diyabette bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili çeşitli faktörler açıklanmaktadır. KZYA, kolonositler için enerji temini, bağırsak hormonu salgılanmasını ve glukoneogenezi arttırmaktadır. Bağırsak geçirgenliğini azaltarak, anaerobik ortamın korunmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca KZYA, konak bağışıklığını düzenleyerek glukoz homeostazına aracılık etmektedirler. LPS, düşük dereceli inflamasyonu ve insülin direncini indüklemektedir. Probiyotikler, mikrobiyotadaki yararlı bakteri sayısını arttırarak, patojen bakteri sayısını azaltarak intestinal ortamdaki doğal dengenin korunması ve yenilenmesine yardımcı olmaktadır. Ek olarak probiyotikler, açlık kan şekeri, açlık insülini ve HbA1C'yi azaltmakta ve HOMA-IR'nin etkinliğini iyileştirebilmektedir. Diyabetin ilerlemesindeki dinamik değişiklikleri belirlemek için bağırsak mikrobiyotasının metabolik yan ürünlerinin kompozisyon profilindeki ve üretimindeki dinamik değişiklikleri ve komplikasyonlarını incelemek önemlidir. Benzer şekilde, hastalık risklerinin erken tespitine olanak sağlayacak bakteri ve metabolitlerinin ve ilgili mekanizmaların belirlenmesine yönelik daha fazla çalışma yapılmalı ve terapötik müdahalenin bireyin ihtiyaçlarına, hastalığın evresine ve özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir. Bu nedenle, prebiyotikler yoluyla bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, probiyotikler, simbiyotikler, diyabet ve ilişkili komplikasyonların yönetiminde faydalı etkilere sahiptir; bununla birlikte, insan denemelerini içeren daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Çıkar çatışması / Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur. There is no conflict of interest declared regarding the authors or the article.

**Yazarlık katkısı / Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: MA, MY; İlgili literatürün taranması: MA; Makale taslağının oluşturulması: MA; İçerik için eleştirel gözden geçirme: MY; Yayınlanacak versiyonun son onayı: MA, MY / Study design: MA MY; Literature review: MA; Draft preparation: MA; Critical review for content: MY; Final approval of the version to be published: MY, MA.

## KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malandaa B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections

for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.

2. Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, Zang C, Yang J, Chen X, Wang H. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus: association, mechanism, and translational, applications. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:12.

3. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(1): 69- 80.

4. Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(2):103-12

5. Lv Y, Qin X, Jia H, Chen S, Sun W, Wang X. The association between gut microbiota composition and BMI in Chinese male college students, as analysed by next-generation sequencing. *Br J Nutr.* 2019;122(9):986-995.

6. Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinología y nutrición.* 2016;63(10):560-568.

7. Kamarlı H. Pre- Probiyotikler ve Diyabet. *Beslenme ve Diyet Dergisi,*2019;47:92-101.

8. Aoun A, Darwish F, Hamod. The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss. *Prev Nutr Food Sci.* 2020;25(2):113-123.

9. Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, Relman DA, Lebrilla CB, Mills DA, ve ark. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature.* 2016;535:48-55.

10. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1137.

11. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63:1513–21.

12. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Microbiome and diabetes: Where are we now?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;146:111-118.

13. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: Present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients*. 2016;8(3):173.
14. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:154-167.
15. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2016;42(5):303-315.
16. Pellegrini S, Sordi V, Bolla AM, Saita D, Ferrarese R, Canducci F, et al. Duodenal mucosa of patients with type 1 diabetes shows distinctive inflammatory profile and microbiota. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2017;102(5):1468-1477.
17. Yadav M, Verma KM, Chauhan NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol*. 2018;200:203-217.
18. Shi H, Kokoeva MV, Inouye L, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116:3015-3025.
19. Gomes J, Costa JA, Alfnas R. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*. 2017;68:133-144.
20. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51:600-605.
21. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. Web site. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. Published 2017. Accessed November 15, 2022.
22. Yıldırım E. Yoğurt, Probiyotik Yoğurt Ve Kefir Tüketiminin Hipertansiyon Üzerine Etkisi (Doktora Tezi). Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, 2016.
23. Göçer EMÇ, Ergin F, Küçükçetin A. Sindirim Sistemi Modellerinde Probiyotik Mikroorganizmaların Canlılığı. *Akademik Gıda*. 2016;14:158-165.
24. Kalip K, Atak N. Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. *Turkish Journal of Public Health*. 2018;16:58.
25. Patel R, DuPont HL. New Approaches for Bacteriotherapy: Prebiotics, New-Generation Probiotics, and Synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60:108-121.
26. Le Barz M, Anhe FF, Varin TV, Desjardins Y, Levy E, Roy D, et al. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):291-303.
27. Zaborska KE, Cummings BP. Rethinking bile acid metabolism and signaling for type 2 diabetes treatment. *Curr Diab Rep*. 2018;18:109.
28. Sato J, Kanazawa A, Azuma K, Ikeda F, Goto F, Komiya K, et al. Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Sci Rep*. 2017;7:12115.
29. 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;8(4):492.
30. Hsieh MC, Tsai WH, Jheng YP, Su SL, Wang SY, Lin CC, et al. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Sci Rep*. 2018;8:16791.
31. Tonuccia LB, dos Santos KMO, de Oliveira LL, Ribeiro SMR, Hercia Stampini Duarte Martinod HSD. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):85-92.
32. Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, Taghizadeh M, Ramezani M, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int*, 2017;91(2):435-442.
33. 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;9:4763-4770.



34. 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;18:30.
35. Ardehshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Qorbani M, Larijani B, Baradar Jalili R. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru.* 2019;27:827–837.
36. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115(7):1167–1177.
37. Ricke SC. Prebiotics and alternative poultry production. *Poult Sci.* 2021;100(7):101174.
38. Ahmed W, Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(1):1–13.
39. Wang L, Huang H, Zhang C, Zuo HX, Xu P, Niu YM, et al. Inulin-type fructans supplementation improves glycemic control for the prediabetes and type 2 diabetes populations: results from a GRADE-assessed systematic review and dose–response meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *J Transl Med.* 2019;17:410.
40. Jafarnejad S, Saremi S, Jafarnejad F, Arab A. Effects of a multispecies probiotic mixture on glycemic control and inflammatory status in women with gestational diabetes: a randomized controlled clinical trial. *J Nutr Metab.* 2016;2016:5190846.
41. Liu F, Prabhakar M, Ju J, Long H, Zhou HW. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71:9–20.
42. Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr.* 2015;113(2):321–330.
43. Gibb RD, McRorie JW, Jr. Russell DA, Hasselblad V, D'Alessio A. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1604–1614.
44. 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.
45. Manigandan T, Mangaiyarkarasi SP, Hemalatha R, Hemalatha VT, Murali NP. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-a review. *Biomedical & Pharmacology Journal.* 2012;5:295–304.
46. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Amini M. Probiotic and synbiotic supplementation may improve metabolic syndrome in prediabetic adults: a randomized controlled trial. *Diyabet Metab Syndr.* 2018;13(5):2991–2996.
47. Patricia M, Bock 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.* 2020;64:26–41.
48. Asemi Z, Alizadeh SA, Ahmad K, Goli M, Esmaillzadeh A. Effects of beta-carotene fortified synbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2016;35(4):819–825.
49. Bayat A, Azizi-Soleiman F, Heidari-Beni M, Feizi A, Iraj B, Ghiasvand R, et al. Effect of Cucurbita ficifolia and probiotic yogurt consumption on blood glucose, lipid profile, and inflammatory marker in type 2 diabetes. *Int J Prev Med.* 2016;7:30.
50. Hove KD, Brøns C, Færch K, Lund SS, Rossing P, Vaag A. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(1):11–20.
51. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr.* 2018;57:95–106.
52. Wegh CA, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20(19):4673.

53. Oleskin AV, Shenderov BA. *Microbial Communication and Microbiota-Host Interactivity: Neurophysiological, Biotechnological, and Biopolitical Implications*; Nova Science Publishers: Hauppauge, NY, USA, 2020.
54. Park M, Joung M, Park JH, Keun Ha S, Park HY. Role of Postbiotics in Diet-Induced Metabolic Disorders, *Nutrients*. 2022;14(18):3701.
55. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE. *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PLoS One*, 2016;11(2):e0147960.
56. Cavallari JF, Fullerton MD, Duggan B, et al. Muramyl dipeptide-based postbiotics mitigate obesity-induced insulin resistance via IRF4. *Cell Metab*. 2017;25: 1–12.