УДК 616.379-008.64-082-056.76

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246792>

Шишкань-Шишова К.О. , Зінич О.В. , Кушнар'ова Н.М. , Ковальчук А.В. ,
Прибила О.В.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив пробіотиків та інкретиноміметиків на рівні глюкагоноподібного пептиду 1 у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(8):604-612. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246792

Резюме. Актуальність. Захворювання на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу характеризується порушенням ефекту інкретинів, зокрема зменшенням секреції глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) клітинами кишкового ендотелію. Останніми десятиріччями було встановлено, що кишкова мікробіота відіграє ключову роль у регуляції багатьох метаболічних шляхів, активності імунної системи, проникності кишкового бар'єра. Було продемонстровано, що композиція бактеріальних родів у кишечнику може впливати на ефективність проти-діабетичних препаратів (наприклад, метформін та агоністи рецепторів ГПП-1), яка може знижуватись за наявності дисбіозу. Тому актуальним є вивчення механізмів, які опосередковують вплив мікробіоти на секрецію інкретинів. **Мета:** встановлення взаємозв'язку між впливом пробіотикотерапії, інкретинотерапії та рівнем ендогенного ГПП-1 у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2-го типу з урахуванням показників антропометрії та композиції тіла. **Матеріали та методи.** Обстежені 23 хворі на ЦД 2-го типу (11 жінок та 12 чоловіків). Середній вік — $56,4 \pm 10,5$ року ($M \pm SD$). На початку дослідження середній рівень HbA1c становив $7,7 \pm 1,5$ %, усі пацієнти приймали метформін у середній добовій дозі 1500 мг/добу. Пацієнти рандомізовані на дві групи: перша група ($n = 11$) отримувала пробіотик, друга ($n = 12$) — агоніст рецепторів ГПП-1 пролонгованої дії. У хворих визначали концентрацію ГПП-1 у сироватці крові імуноферментним методом, оцінювали показники антропометрії та композицію тіла за допомогою аналізатора Tanita. **Результати.** У групі пацієнтів, які приймали пробіотик, спостерігалось вірогідне підвищення ГПП-1, проте менш виражено порівняно зі збільшенням рівня ГПП-1 у групі хворих, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1. У другій групі на тлі прийому агоністів рецепторів ГПП-1 виявлене вірогідне зниження маси тіла, вмісту загального та абдомінального жиру та зменшення зневоднення. **Висновки.** Підвищення концентрації ендогенного ГПП-1 на тлі пробіотикотерапії вказує на можливий позитивний вплив нормалізації кишкової мікробіоти на секрецію ендогенних інкретинів. Отримані дані дають підстави припустити, що застосування комбінації пробіотика та агоністів рецепторів ГПП-1 може чинити адитивний вплив щодо гормонально-метаболічного профілю пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; глюкагоноподібний пептид 1; кишкова мікробіота; пробіотики; інкретиноміметики; композиція тіла

Вступ

У сучасних міжнародних рекомендаціях із лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, що ґрунтуються на результатах новітніх клінічних досліджень із високим рівнем доказовості, наголошується на необхідності всебічного управління захворюванням, включаючи вплив не тільки на параметри глікемічного контролю, а й на інші чинники ризику, насамперед із боку серцево-

судинної системи і нирок. Тому актуальним є комплексний підхід до корекції порушень при ЦД та запобігання їм з використанням засобів із різними механізмами дії [1].

Клінічні спостереження свідчать, що пероральні цукрознижувачі засоби (ПЦЗ), які традиційно використовуються в повсякденній клінічній практиці, не можуть довгий час забезпечувати підтримання го-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна, молодший науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: katerina7337916@gmail.com

For correspondence: K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

меостазу глюкози і ліпідів. Більше того, деякі ПЦЗ сприяють збільшенню маси тіла, підвищують ризик гіпоглікемії і розвитку серцево-судинних порушень, прискорюють прогресування функціональної недостатності β -клітин. Застосування метформіну на відміну від інших ПЦЗ дозволяє уникнути підвищення маси тіла і гіпоглікемії, однак підтримувати тільки за його допомогою необхідний рівень глікемії протягом довгого часу не завжди можливо [2–4].

У дослідженнях останніх десятиріч виявлено, що серед причин прогресування метаболічних захворювань, а також недостатньої ефективності антигіперглікемічної терапії вагому роль відіграє якісне та кількісне порушення складу кишкової мікробіоти (дисбіоз). Зокрема, накопичені дані свідчать про зв'язок між змінами складу і функції мікробіоти кишечника та ожирінням, інсулінорезистентністю, прозапальним статусом, дисглікемією, дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, а отже, патофізіологією ЦД 2-го типу [5–11].

Доведено, що мікробіота є важливим учасником процесів засвоєння поживних речовин та продукування енергії, а також різних обмінних процесів, таких як утворення вторинних жовчних кислот, перетворення холіну, бродіння та поглинання неперетравних вуглеводів, забезпечення продукції вітамінів, жирних кислот та амінокислот, абсорбції важливих мікроелементів [12–14].

Крім того, мікробіота кишечника здатна впливати на біодоступність пероральних протидіабетичних препаратів та навіть опосередковувати їх ефекти в організмі [15], а саме деякі антидіабетичні ефекти метформіну (препарату першої лінії при ЦД 2-го типу), змінюючи профіль кишкової мікробіоти незалежно від рівня глюкози в крові та дисбіозу, спричиненого діабетом. Доведено, що лікування метформіном супроводжується збільшенням популяції слизотворюючих бактерій (*Akkermansia muciniphila*), бактерій — продуцентів коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) (*Roseburia*, *Butyrivibrio*), пробіотичних бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), що забезпечує зміцнення кишкового бар'єра, зниження проникності кишечника, зменшення міграції і системного рівня ліполісахаридів, скорочення ендотоксемії та сприяє регулюванню цитокінових механізмів субклінічного запалення, підвищенню інсуліночутливості [16–20].

Припускають, що механізми гіпоглікемічних та гіполіпідемічних ефектів метформіну можуть бути опосередковані впливом на вивільнення кишкових гормонів (ГПП-1, протеїн YY) та через зміни бактеріальної секреції КЛЖК, жовчних кислот (зокрема, глікоурсодезоксихолева кислота) та вітамінів (B_{12} і фолат). Імовірно, композиція бактеріальних родів, що утворилася в кишечнику в результаті попереднього лікування, може спрогнозувати ризик виникнення шлунково-кишкових побічних ефектів; до розвитку непереносимості метформіну потенційно можуть бути залучені процеси бактеріальної ферментації, зміни функції кишкового бар'єра та рівнів гістаміну.

На сьогодні в комбінованій терапії ЦД 2-го типу як препарати другої-третьої лінії рекомендовано застосовувати препарати групи інкретиноміметиків [21]. Ця група препаратів дозволяє частково компенсувати знижену при ЦД 2-го типу секрецію інкретинів, тим самим сприяючи відновленню балансу секреції інсуліну та глюкагону панкреатичними β - та α -клітинами. Крім цукрознижуючого ефекту, препарати інкретинової групи здатні зменшувати масу тіла та проявляти кардіовазо-, гепато- та нефропротекторну дію [22]. Проте клінічна практика виявила, що в деяких випадках спостерігається резистентність до аналогів ГПП-1, що призводить до відміни препаратів у зв'язку з відсутністю ефективності.

Установлено, що однією з причин резистентності до інкретиноміметиків може буди дисбіоз кишкової мікробіоти. Мікробіотичний дисбактеріоз кишечника призводить до зменшення експресії в нервовій системі кишечника рецептора ГПП-1 та синтази оксиду азоту (nNOS) та запобігає індукованому ГПП-1 виробляти оксид азоту (NO). Блокування сигналів рецепторів ГПП-1 перешкоджає активації осі «кишечник — мозок», що здійснює контроль секреції інсуліну та спорожнення шлунка [23].

Клінічні дослідження продемонстрували, що застосування агоністів рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) може викликати більшу втрату маси тіла, ніж це досягається за допомогою лише обмеження вживання їжі, що свідчить про можливість існування додаткових механізмів, які сприяють ефекту схуднення при прийомі інкретиноміметиків. Установлено, що ожиріння в експериментальних тварин супроводжувалось кількісними та якісними змінами мікробіоти кишечника, зокрема відзначені більша чисельність *Firmicutes* та зменшення кількості *Bacteroidetes* [24]. Так, під впливом введення ліраглутиду щурам з ожирінням (Wistar) та з ожирінням і ЦД (Goto-Kakizaki) спостерігався позитивний вплив на обмін вуглеводів та ліпідів, масу тіла, відкладення жиру, при цьому відзначені зміни мікробіотичного складу кишечника за рахунок зростання мікробіального профілю, пов'язаного з фенотипом худих [24]. Зі зниженням ваги при введенні ліраглутиду асоціювалось збільшення родів і родин бактерій *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Blautia* та *Coprococcus*, одночасно зменшилась кількість філотипів, пов'язаних з ожирінням (*Erysipelotrichaceae incertae sedis*, *Marvinbryantia*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus*, *Parabacteroides*). Існує припущення, що дія аналогів ГПП-1 на склад мікробіоти через вплив на стан внутрішнього середовища кишечника змінює час транзиту кишечника і швидкість спорожнення шлунка, тим самим сприяючи схудненню [14, 25–27].

Одним із підходів до модуляції мікробіоти кишечника є пероральне введення пробіотиків (від грецького *pro* — «для» та *bios* — «життя»). Пробіотики визначаються як живі мікроорганізми, які можуть чинити сприятливий вплив на здоров'я, покращуючи мікробну рівновагу в кишечнику. Концепція пробіотиків походить із початку XX століття від робіт І. Мечникова, який заклав основу для досліджень позитивного впливу

ву бактерій. На сьогодні біфідобактерії та/або лактобактерії, а також інші молочнокислі бактерії, такі як лактококи та стрептококи, можна знайти в більшості пробіотичних продуктів. Інші перспективні пробіотичні штами включають організми бактеріальних родів *Bacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Propionibacterium* та роду дріжджів *Saccharomyces*. Безпека та ефективність певного штаму в контексті цих властивостей повинні бути науково доведені, щоб він міг вважатися пробіотиком. Як правило, пробіотики вважаються, по суті, нешкідливими для прийому людиною.

Установлено, що пероральні добавки *L. casei* та *B. bifidum*, які часто використовуються як варіант лікування пробіотиками, підвищують інсуліночутливість, сприяють зниженню рівнів глюкози в крові натще та HbA_{1c}, а також зменшенню рівня ліпідів у сироватці крові шляхом вироблення КЛЖК, при цьому покращується загальний стан пацієнтів із ЦД 2-го типу [17].

Згідно з даними літератури, після вживання пробіотичного йогурту (*L. acidophilus* La5 та *Bifidobacterium lactis* Bb12) протягом шести тижнів у дозі 300 г/добу в пацієнтів відзначали зниження рівня глюкози в крові та HbA₁ натще. Крім того, пробіотики можуть справляти антиоксидантний ефект у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а саме викликати збільшення активності супероксиддисмутази еритроцитів, глутатіонпероксидази та загальних антиоксидантів [28].

Пробіотики (переважно біфідобактерії та лактобактерії) перебувають у товстій кишці людини, де вони здійснюють модулювання мікрофлори товстої кишки, впливають на імуногенні реакції та отримання певних сполук; ці функції покращують здоров'я організму. Пробіотики можуть допомогти запобігти інфекціям, знизити рівень холестерину, сприяти синтезу вітамінів і цитокінів та гальмувати прогресування раку.

Коли пробіотики надходять до кишечника, вони сприяють зброджуванню неперетравних вуглеводів з їжі та підвищенню в кишечнику вмісту КЛЖК, головним чином ацетату, пропіонату та бутирату. Було виявлено, що ці метаболіти стимулювали секрецію кишкових гормонів, зокрема ГПП-1, а також 5-НТ (нейромедіатор, що бере участь у регулюванні шлунково-кишкової моторики, секреторних функцій, кишкової проникності) та РУУ (викликає звуження судин, пригнічення секреції шлункової кислоти, зменшення панкреатичної та кишкової секреції, регулює апетит та гальмує шлункову моторику) [29, 30].

Крім пробіотиків, мікробіоту кишечника можна модулювати за допомогою прийому пребіотиків. У 2008 році останнє визначення пребіотика було сформульовано так: це селективно ферментований дієтичний інгредієнт, що призводить до конкретних змін у складі та активності мікробіоти шлунково-кишкового тракту, надаючи таким чином переваги здоров'ю організму. У поєднанні пребіотики та пробіотичні бактерії створюють синбіотики, які можуть дати навіть більше переваг, ніж пробіотики або пребіотики поодиночі [31].

У багатьох дослідженнях продемонстровано, що пребіотики збільшують вивільнення ГПП-1 і зменшують метаболічне запалення та інсулінорезистентність.

Спільно з ГПП-1 секретується ГПП-2, що може стимулювати проліферацію епітелію кишечника, зменшити проникність, сприяє уповільненню моторики, поліпшенню поглинання поживних речовин та посиленню імунної функції. ГПП-2 у центральних нейронах підвищує чутливість печінки до інсуліну та відіграє ключову роль у контролі гомеостазу глюкози.

Клінічними та експериментальними дослідженнями продемонстровано, що модуляція мікробіоти кишечника за допомогою прийому пребіотиків чи пробіотиків може сприяти зменшенню ваги, зниженню рівня глюкози в плазмі крові та ліпідів у сироватці крові, зменшуючи частоту серцево-судинних захворювань та ЦД 2-го типу. Відомо, що такі мікробні продукти, як коротколанцюгові жирні кислоти, гідролаза солей жовчних кислот (BSH), ліпополісахариди та система ендоканабіноїдів (eCB), мають важливе значення для регулювання адипогенезу, секреції інсуліну, накопичення жиру, гомеостазу енергії та рівня холестерину в плазмі. Тому мікробіота кишечника може бути потенційною терапевтичною мішенню для впливу на ініціювання та розвиток метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу [32].

В експерименті на гризунах показано, що введення штаму лактобактерій (*Lactobacillus*) призвело до зменшення розміру клітин адипоцитів та кількості жиру, жирової маси та обмеження надмірного збільшення маси тіла в організмі мишей, що отримували дієту з високим вмістом жиру [33]. У мишей на високожировій дієті харчові добавки неперетравних/ферментованих вуглеводів, таких як ІТФ або арабіноксилани, зменшували ступінь ожиріння [34]. Було доведено, що пребіотики сприяли зниженню ваги та покращували метаболічні параметри, такі як резистентність до інсуліну, індекс маси тіла, окружність талії, кількість жиру в осіб із надмірною вагою або ожирінням [35, 36]. Крім того, у здорових осіб прийом пребіотиків викликав прискорення відчуття насичення, зниження надходження енергії з їжею [37].

Пероральний прийом пробіотиків та/або пребіотиків здатний також знизити рівень глюкози в сироватці крові. Повідомляють про антидіабетичний ефект пробіотиків, що містять *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus casei*, у щурів, які отримували дієту з високим вмістом фруктози [38]. Виявлений прямий сприятливий вплив *Akkermansia muciniphila* на метаболізм глюкози та моделі індукованого дієтою ЦД 2-го типу в мишей: зменшення експресії мРНК глюкозо-6-фосфатази сприяло зниженню глюконеогенезу [39].

У клінічних дослідженнях продемонстровано, що пробіотики/пребіотики здатні поліпшувати стан метаболізму ліпідів і гомеостаз глюкози у хворих на ЦД 2-го типу. У метааналізі, за даними 10 рандомізованих контрольованих досліджень, проведених до 2018 року, установлено, що в групах учасників, які отримували пробіотики/пребіотики (синбіотики), виявлені вірогідні зміни рівнів тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької та високої щільності та зниження рівнів глікемії натще і HbA_{1c} порівняно з групою плацебо [32, 40].

Пробіотики та пребіотики можуть поліпшувати кишкові бар'єрні функції, тим самим сприяючи проліферації корисних коменсальних мікробів кишечника та перешкоджаючи прогресуванню грамнегативних збудників. Крім того, пробіотики та пребіотики можуть зменшити проникнення ліпополісахаридів через кишковий бар'єр та зменшити продукцію прозапальних цитокінів у жирових тканинах [32].

Збільшення рівня прозапальних цитокінів пов'язане зі старінням, а низькорівневе запалення, що зазвичай відзначається в осіб похилого віку, впливає на розвиток вікових захворювань. Пробіотики можуть впливати на імунну систему шляхом модулювання фагоцитозу, відповіді ТН1 та продукції прозапального цитокіну інтерлейкіну-10 (IL-10) [41]. Показано, що пребіотична галактоолігосахаридна суміш знижувала вміст фактора некрозу пухлин α (TNF- α), IL-1 β та IL-6 та збільшувала вироблення IL-10 та природних клітин-кілерів [42]. Підвищення рівня С-реактивного білка в сироватці крові, що корелює з рівнем IL-6 у циркуляції, може свідчити про системне запалення. Низка пробіотичних штамів, що проходять через шлунково-кишковий тракт, може сприяти секреції протизапальних цитокінів, запобігаючи метаболічним порушенням через зниження запальних процесів та покращення мікробної популяції кишечника.

Отже, нові відкриття свідчать про те, що порушення мікробіоти кишечника є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу. Діяльність кишкової бактеріальної мікрофлори може забезпечувати певні механізми метаболічних та біологічних ефектів пероральних протидіабетичних засобів, а також пояснити причини варіабельності терапевтичної відповіді та розвитку шлунково-кишкових ускладнень, які спостерігаються в деяких пацієнтів. Тому дослідження складу мікробіоценозу кишечника та розробка методів його корекції сьогодні є одним із перспективних напрямків у створенні ефективних схем лікування ЦД 2-го типу й запобігання розвитку його ускладнень.

На сьогодні недостатньо вивченим залишається питання щодо впливу корекції кишкової мікробіоти на секрецію інкретинових гормонів у пацієнтів із ЦД 2-го типу та їх впливу на композицію тіла, ліпідний та вуглеводний обмін.

Мета роботи — встановлення взаємозв'язку між впливом пробіотикотерапії, інкретинотерапії та рівнем ендogenous ГПП-1 у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2-го типу з урахуванням показників антропометрії та композиції тіла.

Матеріали та методи

Обстежені 23 хворі на ЦД 2-го типу (11 жінок та 12 чоловіків). Середній вік — $56,4 \pm 10,5$ року ($M \pm SD$). На початку дослідження середній рівень HbA_{1c} становив $7,7 \pm 1,5$ %, усі пацієнти приймали метформін у середній добовій дозі 1500 мг/добу.

Пацієнти рандомізовані на дві групи: перша група ($n = 11$) отримувала пробіотик по 2 капсули 1 раз

на добу, після їжі (1 капсула містить 7 штамів пробіотичних мікроорганізмів *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*), друга група ($n = 12$) — агоніст рецепторів ГПП-1 пролонгованої дії. Початковий рівень HbA_{1c} не відрізнявся між двома групами ($p > 0,05$). Тривалість лікування — 3 місяці.

У хворих проводили антропометричні виміри та клініко-лабораторне обстеження до та після лікування. Визначали рівень ГПП-1 у сироватці крові натще імуноферментним методом (із використанням набору ELISA) на аналізаторі StatFax 3200, виробник — Awareness Technology (США). Методом біоелектричного імпедансу з використанням аналізатора Tanita BC-545N (Японія) оцінювали показники композиції тіла: відсоток жиру в організмі, відсоток води, м'язову та кісткову масу, рівень загального та вісцерального жиру. На основі вимірювань м'язової та жирової маси за допомогою аналізатора Tanita визначався тип тілобудови (9 різновидів: приховане ожиріння, огрядний, твердо складений, недостатній, стандарт, стандартний м'язовий, тонкий, тонкий і м'язовий, дуже м'язистий). При зміні рівня фізичної активності баланс жиру в організмі та м'язова маса поступово змінюються, що впливає на тілобудову. До початку терапії та через 3 місяці лікування визначали HbA_{1c} методом високопродуктивної рідинної хроматографії та рівень глікемії натще (спектрофотометричний метод).

Для статистичної обробки даних використовували стандартний пакет аналізу Excel. Різницю показників між групами пацієнтів, а також до і після лікування визначали шляхом t-тесту для незалежних вибірок та парного t-тесту. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Нормальність розподілу показників перевіряли із застосуванням критерію Шапіро — Уїлка.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 1 від 05.02.2020).

Результати

Після проведеного лікування в групі пацієнтів, які приймали пробіотик, не зафіксовано змін показників маси тіла, індексу маси тіла, відсоткового вмісту загального та абдомінального жиру та інших показників композиції тіла (табл. 1).

Водночас у пацієнтів другої групи на тлі прийому арГПП-1 виявлене вірогідне зниження індексу маси тіла, маси тіла, частки загального та вісцерального жиру ($p < 0,05$). Зниження рівня жиру супроводжувалося збільшенням вмісту загальної води в організмі (внутрішньоклітинна та позаклітинна), тобто вже через 3 місяці лікування виявлено позитивну тенденцію до зменшення зневоднення організму ($p = 0,05$). Якщо в нормі відсоток води в жінок повинен становити 45–60 %, у чоловіків — 50–65 %, то в пацієнтів, включених до дослідження, до початку лікування вміст води був близьким до нижньої межі норми (34–42 та 44–48 % відповідно). Невелика кількість спостережень поки ще

не дозволила оцінити показники композиції тіла окремо в чоловіків і жінок.

Після трьох місяців лікування в пацієнтів обох груп не виявлено вірогідних змін кісткової та м'язової маси, а також розрахункового метаболічного віку та тілобудови (табл. 1).

Результати визначення вмісту ГПП-1 у сироватці крові натще (табл. 2) продемонстрували, що 3-місячний прийом пробіотика сприяв його вірогідному підвищенню (у середньому на 1,47 нг/мл), проте менш виражено порівняно зі збільшенням рівня ГПП-1 у групі хворих, які приймали агоніст рецептора ГПП-1 (у середньому на 1,68 нг/мл).

Таблиця 1. Зміни показників антропометрії та композиції тіла у хворих на ЦД 2-го типу до та після 3-місячного курсу прийому пробіотика (n = 11) або агоніста рецепторів ГПП-1 (n = 12)

Параметри та статистичні показники		Група 1 (пробіотик), n = 11		Група 2 (арГПП-1), n = 12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1		2	3	4	5
ІМТ, кг/м²	M	32,98	32,83	36,68	34,09*
	m	1,33	1,26	1,85	1,70
	Медіана	31,40	31,20	35,60	34,50
	SD	4,42	4,17	6,40	5,88
	min	26,70	28,00	40,94	26,30
	max	40,70	40,30	27,80	42,40
Маса тіла, кг	M	97,89	100,41	107,75	99,02*
	m	4,63	4,74	5,34	5,03
	Медіана	95,40	98,50	106,70	99,75
	SD	15,37	12,55	18,51	17,42
	min	73,40	85,80	79,10	71,60
	max	123,20	121,90	138,40	121,50
ОТ, см	M	108,09	107,36	114,67	104,70*
	m	4,77	4,05	3,69	3,91
	Медіана	106,00	109,00	114,50	102,20
	SD	14,32	13,43	12,78	13,53
	min	81,00	80,00	100,00	85,00
	max	125,00	124,00	136,00	125,00
Відсоток загального жиру	M	33,74	32,35	39,87	35,45*
	m	1,84	1,69	2,67	2,72
	Медіана	33,80	33,00	40,10	35,95
	SD	6,10	5,62	9,23	9,43
	min	24,70	25,10	25,20	17,50
	max	45,50	43,30	52,40	49,10
Відсоток вісцерального жиру	M	15,09	15,00	14,38	13,16*
	m	1,22	1,35	1,14	1,55
	Медіана	15,00	14,50	14,00	12,50
	SD	4,06	3,58	3,94	4,38
	min	8,50	9,00	7,50	20,50
	max	21,00	19,00	22,00	12,75
Відсоток води	M	48,26	49,29	44,33	46,99*
	m	1,33	1,26	1,71	1,90
	Медіана	48,10	49,30	44,90	47,80
	SD	4,42	4,18	5,94	6,59
	min	40,80	42,30	36,00	37,00
	max	56,80	57,00	52,10	59,50

Закінчення табл. 1

1		2	3	4	5
М'язова маса, кг	M	61,82	62,40	60,33	56,75
	m	3,64	4,18	3,74	3,51
	Медіана	61,70	64,50	58,25	56,60
	SD	12,08	11,06	12,94	11,11
	min	40,70	49,90	43,80	41,30
	max	78,40	80,20	87,20	76,30
Кісткова маса, кг	M	3,24	3,41	3,17	2,93
	m	0,17	0,20	0,18	0,20
	Медіана	3,20	3,40	3,10	3,00
	SD	0,58	0,52	0,64	0,55
	min	2,20	2,70	2,30	3,90
	max	4,00	4,10	4,50	2,93
Метаболічний вік, роки	M	65,09	63,57	62,67	62,00
	m	3,38	3,68	3,45	3,96
	Медіана	65,00	63,00	67,00	66,00
	SD	11,22	9,74	11,96	11,20
	min	52,00	53,00	41,00	72,00
	max	82,00	77,00	74,00	62,00
Оцінка тілобудови, бали	M	3,00	2,57	3,08	3,25
	m	0,40	0,20	0,29	0,41
	Медіана	3,00	3,00	3,00	3,00
	SD	1,34	0,53	1,00	1,16
	min	2,00	2,00	2,00	5,00
	max	6,00	3,00	6,00	3,25

Примітки: M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; m — стандартна помилка; * — вірогідність різниці між показниками до і після лікування, $p < 0,05$ (парний t-тест).

Таблиця 2. Концентрація ГПП-1 у сироватці крові та рівень HbA1c у хворих на ЦД 2-го типу до та після 3-місячного курсу прийому пробіотики (n = 11) або терапії арГПП-1 (n = 12)

Параметри	Статистичні показники	Група 1 (пробіотик), n = 11		Група 2 (арГПП-1), n = 12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Концентрація ГПП-1, нг/мл	M	2,31	3,78*	1,41	3,09*
	m	0,72	0,87	0,35	0,52
	Медіана	1,48	2,50	1,10	2,71
	SD	2,38	2,87	1,20	1,80
	min	0,21	0,92	0,16	0,78
	max	7,99	9,48	4,50	6,48
HbA1c, %	M	6,98	6,83	7,05	6,41*
	m	0,27	0,14	0,22	0,15
	Медіана	7,05	6,78	7,02	6,52
	SD	0,65	0,42	0,66	6,39
	min	6,10	5,90	6,8	5,96
	max	7,80	7,30	7,9	7,2

Примітки: M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; m — стандартна помилка; * — вірогідність різниці між показниками до і після лікування, $p < 0,05$.

Обговорення

Ці дані узгоджуються з даними експериментальних досліджень, за результатами яких пробіотики сприяли покращенню функції кишкового бар'єра у тварин з ожирінням (db/db) та ЦД через підвищення продукції ГПП-1, кількості бактерій — продуцентів КЛЖК. Зокрема, відомо, що бутират може діяти як ліганд для рецепторів, пов'язаних із G-білками (GPCR41 та GPCR43) у кишечнику, та сприяти вивільненню кишкових гормонів ГПП-1, ГПП-2 та PYY-2 з ентероендокринних L-клітин [14, 25].

Рівень ГПП-1 у сироватці крові пацієнтів, які приймали терапію аналогом ГПП-1 подовженої дії, був оцінений методом імуноферментного аналізу. Даний метод на відміну від високоефективної рідинної хроматографії характеризується відсутністю здатності розрізняти окремі метаболіти та аналоги ГПП-1, тому отриманий результат відображає сумарну кількість екзогенного аналога ГПП-1 та ендогенного ГПП-1, що й визначає ефект терапії [43, 44].

Отже, можна припустити, що позитивний вплив пробіотика на рівень ГПП-1 здійснюється через сприятливу дію на стан мікробіоти кишечника, яка стимулює секрецію ендогенних інкретинів.

За час спостереження в групі хворих, які отримували пробіотик, не виявлено вірогідних змін глікемічного контролю, тоді як у групі, що приймала арГПП-1, відзначено вірогідне зниження HbA1c (табл. 2). Цю різницю можна пояснити тим, що підвищення ефекту від фізіологічних концентрацій нативного ГПП шляхом додавання пробіотика є недостатнім, щоб вплинути на зниження рівня глікемії та перерозподіл жиру, на відміну від застосування супрафізіологічних доз арГПП-1.

Таким чином, проведене порівняльне дослідження ефектів інкретиноміметиків та пробіотиків продемонструвало їх виражений позитивний вплив на сироватковий рівень ГПП-1 в обох групах хворих на ЦД 2-го типу. Нормалізація мікробіотичного складу кишечника може бути корисною для пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема через стимулювання утворення ГПП-1 у кишковому ендотелії, що сприяє відновленню балансу секреції інсуліну та глюкагону.

Висновки

1. Збільшення рівня ГПП-1 у сироватці крові в пацієнтів, які приймали пробіотик, свідчить про підвищення секреції ендогенних інкретинів, що може бути пов'язане з покращенням стану мікробіоти кишечника та відновленням порушеної функції ентероендокринних клітин.

2. У групі хворих, які приймали агоніст рецепторів ГПП-1, зафіксоване підвищення загального рівня ГПП-1 у сироватці крові на тлі вірогідного зниження маси тіла та рівня глікемії. Методом біоімпедансу виявлені вірогідне зниження частки загального та вісцерального жиру і відповідне збільшення частки води в організмі.

3. Отримані дані дають підстави припустити, що застосування комбінації пробіотика та арГПП-1 може

чинити адитивний вплив щодо гормонально-метаболического профілю пацієнтів із ЦД 2-го типу за рахунок впливу на різні патофізіологічні механізми, що потребує подальших досліджень, зокрема, стану мікробіоти кишечника як потенційного фактора впливу на секрецію ГПП-1.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок кожного з авторів в роботу над статтею:

К.О. Шишкань-Шишова — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; О.В. Зінч — концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; Н.М. Кушнарєва, А.В. Ковальчук, О.В. Прибила — збір даних.

References

1. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020 Jan;26(1):107–139. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2427–43. doi: 10.1056/NEJMoa066224.
3. Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am J Manag Care.* 2007 Aug;13(8):457–63.
4. Zhang Q, Hu N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Dec 16;13:5003–5014. doi: 10.2147/DMSO.S286430.
5. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018 Jun 21;18(8):55. doi: 10.1007/s11892-018-1020-6.
6. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Jan;19(1):55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
7. Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Med Sci (Basel).* 2018 Apr 17;6(2):32. doi: 10.3390/medsci6020032.
8. Proal AD, Lindseth IA, Marshall TG. Microbe-microbe and host-microbe interactions drive microbiome dysbiosis and inflammatory processes. *Discov Med.* 2017 Jan;23(124):51–60.
9. Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. *Adipocyte.* 2018;7(2):71–80. doi: 10.1080/21623945.2018.1429784.
10. Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, et al. Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). *Nutrients.* 2020 Dec 2;12(12):3719. doi: 10.3390/nu12123719.
11. Shen J, Obin M, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med.* 2013 Feb;34(1):39–58.

doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.

12. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.

13. Herrema H, Niess JH. Intestinal microbial metabolites in human metabolism and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2020;63(12):2533-2547. doi: 10.1007/s00125-020-05268-4.

14. 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.* 2020 May;125:109914. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109914.

15. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig.* 2018 Mar; 9(2):262-264. doi: 10.1111/jdi.12762.

16. Greenhill C. Effects of metformin mediated by gut microbiota. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Dec;15(1):2. doi: 10.1038/s41574-018-0133-y.

17. Iulia-Suceveanu A, Micu S, Voinea C, et al. Metformin and Its Benefits in Improving Gut Microbiota Disturbances in Diabetes Patients. *IntechOpen.* 2019 Oct. doi: 10.5772/intechopen.88749.

18. Hung WC, Hung WW. 1159-P: Metformin Monotherapy Changes Gut Microbiota in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2019 Jun; 68(Supplement 1): -. doi: 10.2337/db19-1159-P.

19. Ouyang J, Isnard S, Lin J, et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res Ther* 2020 Mar 10;17(1):10. doi: 10.1186/s12981-020-00267-2.

20. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights in tool diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2019 Dec;49:1-5. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.011.

21. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. Erratum in: *Diabetes Care.* 2020 Aug;43(8):1979.

22. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20 Suppl 1:5-21. doi: 10.1111/dom.13129.

23. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, et al. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020;16(8):616-621. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882.

24. Zhao L, Chen Y, Xia F, et al. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 May 17;9:233. doi: 10.3389/fendo.2018.00233.

25. Adeshirlarijaney A, Gewirtz AT. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut Microbes.* 2020 May 3;11(3):253-264. doi: 10.1080/19490976.2020.1717719.

26. Madsen MSA, Holm JB, Pallejà A, et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep.* 2019 Oct 30;9(1):15582. doi: 10.1038/s41598-019-52103-x.

27. Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes (Basel).* 2017 Sep

30;8(10):250. doi: 10.3390/genes8100250.

28. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Nifafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012 May;28(5):539-43. doi: 10.1016/j.nut.2011.08.013.

29. Shi X, Zhou F, Li X, et al. Central GLP-2 enhances hepatic insulin sensitivity via activating PI3K signaling in POMC neurons. *Cell Metab.* 2013 Jul 2;18(1):86-98. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.014.

30. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011 Aug;6(3):209-40. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.

31. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010 Aug;104 Suppl 2:S1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363.

32. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017 Oct 25;7:54. doi: 10.1186/s13578-017-0183-1.

33. Takemura N, Okubo T, Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010 Jul;235(7):849-56. doi: 10.1258/ebm.2010.009377.

34. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: How prebiotic can work? *Br J Nutr.* 2013 Jan;109 Suppl 2:S81-5. doi: 10.1017/S0007114512004047.

35. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jun;89(6):1751-9. doi: 10.3945/ajcn.2009.27465.

36. Genta S, Cabrera W, Habib N, et al. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr.* 2009 Apr;28(2):182-7. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.013.

37. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 2009 Nov;90(5):1236-43. doi: 10.3945/ajcn.2009.28095.

38. Honda K, Saneyasu T, Hasegawa S, Tominaga Y, Yokota S, Kamisoyama H. Effect of licorice flavonoid oil on cholesterol metabolism in high fat diet rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(6):1326-8. doi: 10.1271/bbb.130104.

39. Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 Sep;15(3):189-96. doi: 10.1007/s11154-014-9288-6.

40. Mahboobi S, Rahimi F, Jafarnejad S. Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Glycaemia and Lipid Profile in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Pharm Bull.* 2018 Nov;8(4):565-574. doi: 10.1517/apb.2018.065.

41. Chung HY, Cesari M, Anton S, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2009 Jan;8(1):18-30. doi: 10.1016/j.arr.2008.07.002.

42. Schiffrin EJ, Thomas DR, Kumar VB, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *J Nutr Health Aging.* 2007 Nov-Dec;11(6):475-9.

43. Lee AY, Chappell DL, Bak MJ, et al. Multiplexed Quantification of Proglucagon-Derived Peptides by Immunoaffinity Enrichment and Tandem Mass Spectrometry after a

Meal Tolerance Test. Clin Chem. 2016 Jan;62(1):227-35. doi: 10.1373/clinchem.2015.244251.

44. Mazur OO, Plaksyvyi OH, Pashkovska NV, Bilooka IO. State of the large intestine microbiota in patients with type 1 diabetes mellitus depending on the severity of clinical course. *Надійшла* 2016;(77):61-66. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78756. (in Ukrainian).

45. Knudsen LB. Inventing Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, for the Treatment of Diabetes and Obesity. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2019 Aug 20;2(6):468-484. doi:

10.1021/acsptsci.9b00048.

Отримано/Received 22.10.2021

Рецензовано/Revised 15.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2021

Information about authors

K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>.

O. Zynych, Head of the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>.

N. Kushnareva, PhD, Senior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>.

O. Prybyla, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>.

A. Kovalchuk, Leading Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about the contribution of each author: K.A. Shyshkan-Shyshova — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing the article; O.V. Zynych — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, critical review of the article, final approval of the article; N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla — data collection.

K.A. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych, N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Effect of probiotics and incretine mimetics on the levels of glucagon-like peptide-1 in blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus is characterized by a violation of the incretin effect, in particular a decrease in the secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) by intestinal endothelial cells. In recent decades, the intestinal microbiota has been shown to play a key role in the regulation of various metabolic pathways, immune system activity, and intestinal permeability. It has been shown that the composition of bacterial genera in the intestine can influence the effectiveness of antidiabetic drugs (eg metformin and GLP-1 receptor agonists), which may be reduced in dysbiosis. Therefore, it is of interest to study the mechanisms that mediate the effect of microbiota on the incretin secretion. The purpose was to establish the relationship between the effects of probiotic therapy, incretin therapy and the level of endogenous GLP-1 in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus, taking into account anthropometry and body composition. **Materials and methods.** We examined 23 patients with type 2 diabetes mellitus (11 women and 12 men), their average age was 56.4 ± 10.5 years ($M \pm SD$). At the beginning of the study, the mean HbA1c level was 7.7 ± 1.5 %; all patients took metformin at an average dose of 1,500 mg/day. Patients were randomized into 2 groups: group 1 ($n = 11$) received a probiotic, group 2 ($n = 12$) — a

long-acting GLP-1 receptor agonist. The concentration of GLP-1 in the blood serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay, anthropometry parameters and body composition were assessed using the Tanita analyzer. **Results.** In the group of patients who took the probiotic, a significant increase in GLP-1 was observed, but less pronounced compared to an increase in GLP-1 level in the group of patients who took GLP-1 receptor agonists. In group 2, on the background of taking GLP-1 receptor agonists, a significant decrease in body weight, total and abdominal fat content, and a decrease in dehydration were revealed. **Conclusions.** An increase in the concentration of endogenous GLP-1 against the background of probiotic therapy indicates a possible positive effect of normalization of the intestinal microbiota on the secretion of endogenous incretins. The results obtained suggest that the use of a combination of probiotic and GLP-1 receptor agonists may have an additive effect on the hormonal and metabolic profile in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1; intestinal microbiota; probiotics; incretine mimetics; body composition