

益生菌对超重糖尿病患者糖脂代谢及氧化应激水平的影响

李丽¹, 梁新政², 祝开思¹, 曲建昌¹, 梁艳玲¹, 张维强², 王莉莎¹, 徐铎¹, 赵红玉¹, 高瑶¹

(1. 中国人民解放军第三〇五医院内分泌科, 北京 100017; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处)

[摘要] **目的** 观察益生菌对初发超重糖尿病患者血糖、血脂及氧化应激水平的影响, 分析益生菌在糖尿病进程中的作用。**方法** 选取初发超重糖尿病患者 92 例, 按照随机数字表法分为研究组 (46 例) 和对照组 (46 例), 两组均给予饮食及运动指导, 研究组加用功能益生菌制品每日 1 次。试验为期 12 周, 治疗前后分别留取患者血标本检测血糖、血脂及氧化应激指标。**结果** 两组患者糖脂及氧化应激水平较就诊前均有所改善, 其中研究组空腹血糖 (FBG) 及三酰甘油 (TG) 水平均较治疗前明显降低; 治疗后研究组的 TG 水平明显低于对照组水平 ($P < 0.05$)。研究组丙二醛水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 超氧化物歧化酶水平均较对照组明显升高 ($P < 0.05$)。**结论** 益生菌制品可帮助糖尿病患者更好的控制血糖、血脂及氧化应激水平。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 有益菌种; 治疗结果

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.019

Effects of probiotics on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in overweight patients with diabetes

Li Li*, Liang Xinzhen, Zhu Kaisi, Qu Jianchang, Liang Yanling, Zhang Weiqiang, Wang Lisha, Xu Xin, Zhao Hongyu, Gao Yao (* Department of Endocrinology, the 305th Hospital of PLA, Beijing 100017, China)

Corresponding author: Zhang Weiqiang, Email: 18101116715@163.com

[Abstract] **Objective** To observe the effect of probiotics on blood glucose, blood lipid and the level of oxidative stress in overweight patients with diabetes. **Methods** A total of 92 overweight patients with new onset type 2 diabetes mellitus were selected and randomly divided into experimental group and control group, and all of them got diet and exercise guidance. The experimental group was given probiotics once a day. The experiment lasted for twelve weeks. All patients were tested for blood glucose, blood lipid and oxidative stress before and after the experiment. **Results** Blood glucose and blood lipid of all the patients were lower than before. The FBG and TG of experimental group were obvious decreased than those before treatment, and the TG of experimental group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). The MDA of experimental group was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the SOD of experimental group was obvious increased compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Probiotics can help overweight patients with diabetes to reduce the level of blood glucose, blood lipid and oxidative stress.

[Key words] Diabetes mellitus, type 2; Probiotics; Treatment outcome

有研究^[1-2]表明, 肠道菌群在 2 型糖尿病的发生、发展过程中发挥着重要的作用, 可以通过改善肠道黏膜自身的通透性和患者体内的脂代谢、增加机体的免疫力等多种机制, 对 2 型糖尿病治疗发挥积极的作用。另有研究^[3-5]表明, 氧化应激水平的变化, 对糖尿病患者的微血管病变、周围神经的功能及糖脂代谢也有重要的影响。本研究以初发的超重 2 型糖尿病患者为研究对象, 观察补充益生菌后, 患者糖脂代谢、体质指数及氧化应激水平的变化, 以期

进一步探讨益生菌在 2 型糖尿病进程中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 2—12 月中国人民解放军第三〇五医院内分泌科门诊就诊 2 型糖尿病患者 92 例。其中男性 51 例, 女性 41 例, 年龄 25~65 岁。按照随机数字表法, 将患者随机分入研究组和对照组。研究组共 46 例, 其中男性 26 例, 女性 20 例, 平均年龄 (41 ± 6) 岁, 糖尿病平均病程 (9.0 ± 1.7) 月; 对照组共 46 例, 其中男性 25 例, 女性 21

作者简介: 李丽, 主治医师, Email: Stella1917@126.com

通信作者: 张维强, 主任医师, Email: 18101116715@163.com

例,平均年龄(43 ± 6)岁,糖尿病平均病程(8.0 ± 1.5)月。两组患者的年龄、性别、病程、血糖基线水平等基本资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 入组标准:(1)初发糖尿病患者,病史<1年,均符合1999年WHO的2型糖尿病诊断标准;(2)超重糖尿病患者为体质量指数(BMI)≥25 kg/m²;(3)近3个月内未服用任何降糖药物;(4)近4周末固定服用益生菌产品及抗氧化药物(如维生素C、维生素E等);(5)糖化血红蛋白在6.5%~8.5%之间。

排除标准:(1)合并严重肝肾功能不全、有肿瘤病史等;(2)既往有胃肠道手术及慢性胃肠道疾病史;(3)长期服用抗生素或激素类药物;(4)近3个月有糖尿病酮症酸中毒等严重并发症病史;(5)妊娠及哺乳期女性。

1.3 研究方法 患者在初次门诊就诊时,询问病史,称体质量,量取腰围、身高并计算体质量指数(BMI),留取血标本,常规检测糖、脂代谢及氧化应激相关指标。门诊给予常规糖尿病健康教育,嘱患者减少能量摄入,增加运动锻炼,同时行自我血糖监测。研究组患者在饮食和运动控制基础上,每日早饭后用温度低于45℃水冲调100 mL益生菌制品服用。益生菌制品为糖宝康益生菌固体饮料(北京天宝瑞健康科技有限公司,批号:20160716),主要成分为罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、乳双歧杆菌、抗性糊精及低聚半乳糖等。试验共持续12周,期间每月进行1次电话随访,对所有患者进行糖尿病专科指导,帮助患者进行有效的饮食和运动控制。12周后患者复诊,再次测量体质量、身高、腰围,留取血标本,复测上述指标。

1.4 仪器设备 人血清脂质过氧化物丙二醛(MDA)ELISA试剂盒(DRG公司,USA),购自上海

优宁维生物科技有限公司,Flextek2型全自动酶标仪(荷兰阿克苏诺贝尔公司)。

1.5 观察指标 治疗前后分别检测患者空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及超氧化物歧化酶(SOD),应用ELASA方法检测患者血清MDA水平。

1.6 统计学处理 采用SPSS18.0软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较为成组 t 检验,组内比较为配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体质量及BMI结果比较 两组患者在体质量、腰围及BMI方面治疗后较治疗前均下降,与对照组治疗后水平相比也有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 FBG、HbA_{1c}、LDL-C、HDL-C和TG水平比较 研究组患者FBG及TG水平较治疗前明显降低,组内比较差异有统计学意义($P<0.05$),且研究组TG水平较对照组治疗后明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 MDA及SOD水平比较 试验组治疗后MDA水平较治疗前明显降低,较对照组治疗后水平也明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组试验前SOD水平较试验组高,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗后试验组SOD水平明显升高,较对照组治疗后升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗前后MDA及SOD差异无统计学意义。见表2。

3 讨论

目前,2型糖尿病的患病率不断升高,其中肥胖是罹患2型糖尿病的最主要危险因素之一,针对这

表1 各组治疗前后体质量、腰围及BMI资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体质量(kg)				腰围(cm)				BMI(kg/m ²)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	46	82.33 ± 21.74	81.65 ± 19.88	0.145	0.885	80.21 ± 17.63	78.30 ± 21.67	0.432	0.668	28.69 ± 3.51	27.44 ± 2.55	1.822	0.075
研究组	46	83.56 ± 26.15	78.34 ± 21.04	0.985	0.330	79.17 ± 21.22	76.13 ± 16.77	0.711	0.481	28.37 ± 3.06	27.58 ± 2.61	1.246	0.219
t 值		0.245	0.775			0.255	0.536			0.466	0.261		
P 值		0.807	0.440			0.799	0.593			0.642	0.795		

表 2 各组治疗前后血糖、血脂及氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)				HbA _{1c} (%)				TG (mmol/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	46	8.32 ± 1.19	8.03 ± 0.72	1.322	0.193	7.86 ± 1.35	7.64 ± 1.83	0.611	0.544	4.58 ± 2.08	3.98 ± 2.14	1.272	0.21
研究组	46	8.51 ± 2.45	7.46 ± 2.11	2.068	0.044	7.93 ± 1.46	7.43 ± 0.97	1.826	0.074	4.63 ± 2.77	2.84 ± 1.96	3.484	0.001
<i>t</i> 值		0.472	1.719			0.238	0.686			0.098	2.657		
<i>P</i> 值		0.638	0.089			0.812	0.494			0.922	0.009		

组别	例数	LDL-C (mmol/L)				HDL-C (mmol/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	46	3.70 ± 1.53	3.61 ± 1.59	0.257	0.798	0.89 ± 0.74	0.93 ± 1.01	0.202	0.841
研究组	46	3.65 ± 1.49	3.07 ± 1.26	1.898	0.064	0.95 ± 1.02	0.94 ± 0.81	0.048	0.962
<i>t</i> 值		0.159	1.807			0.322	0.053		
<i>P</i> 值		0.874	0.074			0.748	0.958		

组别	例数	MDA (mmol/L)				SOD (u/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	46	17.57 ± 8.39	17.06 ± 5.44	0.322	0.749	119.1 ± 38.0	124.1 ± 26.5	0.664	0.510
研究组	46	18.68 ± 7.52	13.54 ± 8.16	3.025	0.004	102.3 ± 29.9	179.0 ± 32.1	4.235	<0.001
<i>t</i> 值		0.668	2.430			2.349	3.705		
<i>P</i> 值		0.506	0.017			0.021	<0.001		

一人群的研究发现,肠道菌群发挥着重要的作用^[6]。研究表明,肥胖人群肠道菌群失调的比例较正常体质量者明显升高,且分析其菌群结构后发现,肥胖患者肠道菌群中益生菌比例明显降低,致病菌比例明显升高,而正常体质量人群的益生菌比例较高^[7]。国外研究^[8-9]表明,肠道菌群的改变可以导致肠道内环境的变化,引起肠壁通透性的增加,进而导致代谢性内毒素血症、炎症和胰岛素抵抗,而这与2型糖尿病患者 BMI 的增加、体内氧化应激水平的不断升高都有密切关系。一项以中国人群为研究对象的随机、双盲、安慰剂对照研究显示,应用益生菌可以有效延缓糖耐量异常向糖尿病的发展,同时改善患者的胰岛素敏感性,改善体质量并降低体内炎症水平^[10]。应用益生菌等微生态制剂,调整超重人群肠道微环境,可能是帮助这类患者降糖、减重、减轻胰岛素抵抗,进而改善预后的新途径^[11]。

本研究结果提示,益生菌可有效帮助超重糖尿病患者减轻体质量,降低 FBG 及 HbA_{1c}。在本研究中,研究组 FBG 显著降低,HbA_{1c} 也有改善,但 HbA_{1c} 变化差异无统计学意义,考虑超重糖尿病患者餐后血糖受进食量影响较大,而餐后血糖是影响这一人群

HbA_{1c} 的重要因素,单纯添加益生菌尚不能实现对这一人群血糖的全天候覆盖,益生菌联合餐时降糖药物,也可以作为此类人群的一个方案选择。

高脂血症是2型糖尿病常见的合并症,在超重人群中更是如此,高血脂如 TG 及 LDL-C 均可加速动脉粥样硬化的进展,增加了患者心脑血管疾病的风险,因而,降脂一直是超重糖尿病患者临床治疗上的重点。本研究发现,添加益生菌可显著降低超重糖尿病患者的 TG 水平,对 HDL-C 及 LDL-C 也有一定程度改善,此结果与2015年的一篇 Meta 分析是一致的^[12]。该分析指出,应用益生菌可以有效改善患者的 LDL-C 等血脂水平,改善程度与患者服用的益生菌剂量、菌株及疗程密切相关。动物研究发现,给高脂饲养的兔动脉粥样硬化斑块模型加用益生菌后,可以明显减轻家兔动脉粥样硬化病变的程度,这可能与益生菌降低 C 反应蛋白、血管黏附因子-1 等细胞因子水平,从而降低血脂等有关^[13]。本研究中,患者 TG 改善更加明显,与本研究的目标人群特点——超重有关。在超重人群中,高三酰甘油血症更为严重。添加益生菌,可以特异性帮助该类人群改善血脂代谢,降低动脉粥样硬化的风险。

氧化应激是糖尿病发生、发展的重要因素,与胰岛素抵抗、并发症的发生有密切的关系^[14-15]。本研究结果提示,益生菌的添加,可以在显著降低患者脂代谢指标 MDA 水平的同时,升高 SOD 的水平,提高机体抗氧化应激损害的能力。2016 年,我国滑丽美等人^[16]所做的 Meta 分析表明,膳食添加益生菌、益生元,可以有效改善糖尿病患者血糖、血脂水平,降低氧化应激反应水平,这与本研究的结果是一致的。

综上所述,益生菌的添加对超重糖尿病患者的脂代谢及氧化应激反应都有着积极的作用。

参考文献

- [1] HU YM, ZHOU F, YUAN Y, et al. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials[J]. Med Clin(Barc), 2017, 148(8): 362-370.
- [2] HENDIJANI F, AKBARI V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis[J/OL]. Clin Nutr, 2017, [2017-03-10]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%284a7d785d8fcc09e500403abe63576323%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F28318686&ie=utf-8&sc_us=557658613553956488. Doi: 10. 1016/j.clnu. 2017. 02. 015.
- [3] GUPTA NK, SRIVASTVA N, BUBBER P, et al. the antioxidant potential of azadirachta indica ameliorates cardioprotection following diabetic mellitus-induced microangiopathy[J]. Pharmacogn Mag, 2016, 12(Suppl 3): 371-378.
- [4] LY LD, XU S, CHOI SK, et al. Oxidative stress and calcium dysregulation by palmitate in type 2 diabetes[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(2): e291.
- [5] ROMÁN-PINTOS LM, VILLEGAS-RIVERA G, RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ AD, et al. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function[J]. Diabetes Res, 2016(1): 3425617.
- [6] 孙兆男, 张卫东, 杨云竣, 等. 益生菌干预对高脂高糖饮食诱导肥胖小鼠肠道菌群及脂代谢影响的研究

- [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(2): 142-145.
- [7] 巩静, 陈广, 王定坤, 等. 从脾胃论治糖尿病与肠道菌群的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4): 484-487.
- [8] HORTON F, WRIGHT J, SMITH L, et al. Increased intestinal permeability to oral chromium (51 Cr) -EDTA in human type 2 diabetes. [J]. Diabet Med, 2014, 31(5): 559.
- [9] NOVA E, PÉREZ DE HEREDIA F, GÓMEZ-MARTÍNEZ S, et al. The role of probiotics on the microbiota: effect on obesity[J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31(3): 387-400.
- [10] YAN Q, LI X, FENG B. The efficacy and safety of probiotics intervention in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled trial of the Probiotics Prevention Diabetes Programme (PPDP) [J]. BMC Endocr Disord, 2015, 15(1): 74.
- [11] HAN JL, LIN HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(47): 17737-17745.
- [12] CHO YA, KIM J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(43): e1714.
- [13] NABI XH, MA CY, Manaer T, et al. Anti-atherosclerotic effect of traditional fermented cheese whey in atherosclerotic rabbits and identification of probiotics [J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 309.
- [14] TURKMEN K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 49(5): 837-844.
- [15] NEWSHOLME P, CRUZAT VF, KEANE KN, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes [J]. Biochem J, 2016, 473(24): 4527-4550.
- [16] 滑丽美, 张琳, 刘晓军, 等. 益生菌、益生元、合生元与 2 型糖尿病的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(11): 1257-1259, 1268.

(收稿日期: 2017-06-20)