

Từ khuẩn chí ruột đến điều trị và dự phòng yếu tố nguy cơ tim mạch - chuyển hóa hiện nay

Hoàng Khánh*

(1) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Khuẩn chí ruột chiếm 90% hệ vi sinh vật cư trú ở người có mối quan hệ tương đồng và cộng sinh nhằm đảm bảo hằng định nội môi. Loạn khuẩn ruột (giảm *Akkermansia muciniphila* và *Bacteroidetes*, tăng tỷ số *Firmicutes/Bacteroidetes*) là khởi đầu, đóng vai trò cốt yếu trong sinh bệnh học tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu... là do giảm axit béo chuỗi ngắn, indole; tăng TMA, TMAO, LPS, BCAAs, serotonin; tăng tính thấm niêm mạc ruột và tăng viêm... Probiotic/synbiotic như là liệu pháp bổ sung trong điều trị/ phòng ngừa tăng huyết áp, đái tháo đường cũng như rối loạn lipid máu ở hiện tại và trong tương lai. Tiết thực và luyện tập thích hợp kết hợp với probiotic/synbiotic ngoài kiểm soát tốt huyết áp, glucose máu, mỡ máu và còn cả các chỉ số nhân trắc.

Từ khóa: Khuẩn chí ruột, loạn khuẩn ruột, axit béo chuỗi ngắn (SCFAs), lipopolysaccharide (LPS), trimethylamine (TMA), trimethylamine N-Oxide (TMAO), acid amin chuỗi phân nhánh (Branched-Chain Amino Acid: BCAAs), probiotic, synbiotic, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu.

From gut microbiota to current treatment and prevention of cardiovascular - metabolic risk factors

Hoang Khanh*

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Summary

Gut microbiota account for 90% of the human microbiota with a homologous and symbiotic relationship to ensure homeostasis. Intestinal dysbiosis (reduced *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroidetes*, increased *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio) is the beginning, plays a key role in the pathogenesis of hypertension, diabetes, dyslipidemia... is due to a decrease in short-chain fatty acids (SCFAs), indole; increased TMA, TMAO, LPS, BCAAs, serotonin; increased intestinal mucosal permeability and increased inflammation... Probiotic/synbiotic as adjunctive therapy in the treatment/prevention of hypertension, diabetes as well as dyslipidemia at present and in the future. Proper diet and exercise combined with probiotic/synbiotic in addition to good control of blood pressure, blood glucose, blood fat and also anthropometric indicators.

Keywords: Gut microbiota, dysbiosis, short chain fatty acids (SCFAs), lipopolysaccharide (LPS), trimethylamine (TMA), trimethylamine N-Oxide (TMAO), branched-chain amino acids (BCAAs), probiotic, synbiotic, hypertension, diabetes, dyslipidemia.

1. HỆ KHUẨN CHÍ RUỘT

Hệ vi sinh vật rất đa dạng và vô cùng phong phú tồn tại trong môi trường tự nhiên. Chúng xâm nhập vào cơ thể con người thường 8 giờ sau khi sinh, rồi cư trú trên bề mặt da và niêm mạc như niêm mạc đường tiêu hóa, hô hấp, sinh dục... Ở mỗi một nơi trên cơ thể có sự khác biệt về thành phần, số lượng của những vi sinh vật. Trong đó, đường tiêu hóa là nơi tập trung hệ vi sinh vật phong phú nhất, chiếm đến 90%. Từ đó chúng phát triển dần về số lượng cũng như đa dạng về chủng loại chỉ sau 1 - 2 năm. Đường ruột chứa 100 nghìn tỷ khuẩn chí, vi khuẩn

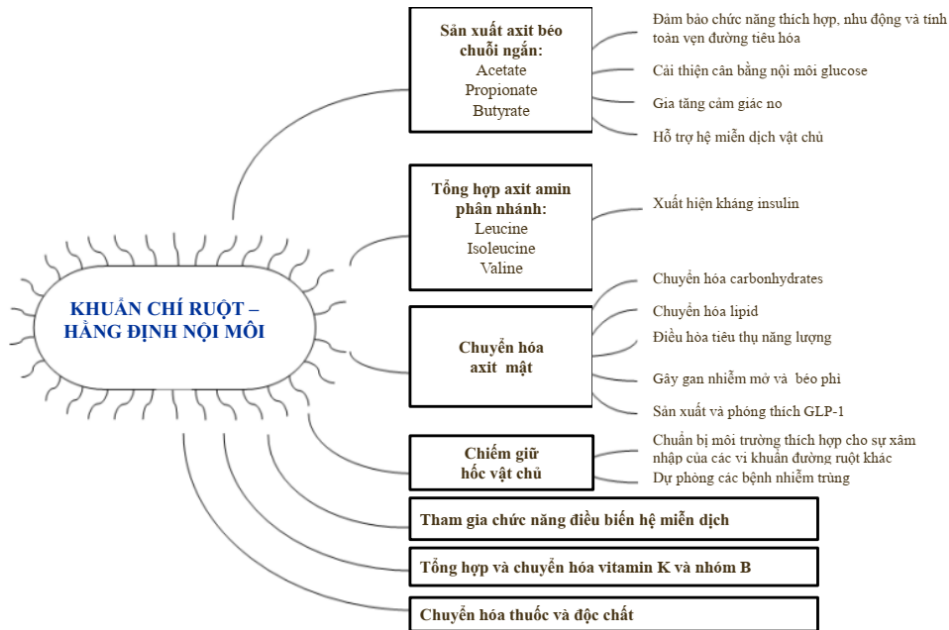
chiếm 97%, cổ khuẩn (Archaea) 0,1 - 0,2%, virus 0,1% và nấm 0,03 - 0,1% trong đó lợi khuẩn 85% và hại khuẩn 15%. Lượng khuẩn chí gấp 10 lần tế bào sống của cơ thể người trưởng thành và lượng gen của chúng là hơn 3 triệu gấp 150 lần số lượng gen của con người. Sự phân bố của khuẩn chí dọc theo ống tiêu hóa tăng dần từ dạ dày đến kết tràng. Hệ khuẩn chí ruột khác nhau về số lượng cũng như chủng loại tùy theo sự phát triển của hệ miễn dịch và sinh lý của từng cá thể. Giữa cơ thể con người và khuẩn chí ruột không chỉ đơn giản là mối quan hệ tương đồng mà còn hơn thế, đó là mối quan hệ

Tác giả liên hệ: Hoàng Khánh. Email: hkhanh@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 26/8/2024; Ngày đồng ý đăng: 24/11/2024; Ngày xuất bản: 25/12/2024

DOI: 10.34071/jmp.2024.7.1

cộng sinh. Hệ khuẩn chí ruột bình thường ở trạng thái cân bằng sẽ đem lại nhiều lợi ích cho sức khỏe con người thông qua một loạt chức năng được khái quát ở Hình 1 sau đây:



Hình 1. Chức năng của khuẩn chí ruột [1]

Như vậy, rõ ràng hệ khuẩn chí ruột là một phần không thể nào thiếu được trong cơ thể con người. Đáng chú ý là thức ăn uống từ bên ngoài đưa vào để tiêu hóa tạo nên các chất dinh dưỡng cho cơ thể thì một mình hệ tiêu hóa không thể “giải quyết” trọn vẹn để hấp thu, đặc biệt là những phân tử phức tạp. Vậy, ai sẽ “giải quyết” những phân tử phức tạp thành những phân tử nhỏ hơn để hấp thu được, chính là nhờ vào nhiều loại khuẩn chí ruột có lợi như *Lactobacilli*, *Bacillus clausii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Lactobacillus plantarum*, *Aspergillus oryzae*, *Leuconostoc mesenteroides*... Không chỉ vậy mà chúng còn tổng hợp nhiều vitamin cần thiết cho cơ thể chúng ta như vitamin B1, B3 (Niacin), B5 (Acid pantothenic), B7 (Biotin), B9 (Acid folic), B12, K và các acid béo chuỗi ngắn như acetate, butyrate hay propionate. Hệ vi khuẩn đường ruột trong quá trình phát triển, hoàn thiện và cân bằng giúp huấn luyện, tác động lên hệ miễn dịch để tạo ra kháng thể chống lại các khuẩn chí có hại... và bảo đảm 60-80% miễn dịch trong cơ thể con người. Hệ khuẩn chí đường ruột còn tác động đến sức khỏe tâm trí nhờ vào số lượng tế bào thần kinh khổng lồ khoảng 200-300 triệu ở đường tiêu hóa, làm nhiệm vụ kết nối thông tin hai chiều giữa não và đường ruột. Không chỉ vậy mà khuẩn chí ruột còn tạo ra lượng lớn các chất dẫn truyền thần kinh như serotonin đến 95%, dopamin 50%... Ruột của chúng ta cùng khuẩn chí đường ruột

được ví như “bộ não thứ hai của cơ thể”. Không chỉ vậy mà chúng còn tác động/điều biến lên chuyển hóa glucid, lipid, protid, huyết áp, tăng nhạy cảm insulin, chống viêm, chống tăng sinh và tân sinh, tạo hàng rào bảo vệ ở ruột... Nói tóm lại, hệ khuẩn chí đường ruột đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo hằng định nội môi cho cơ thể chúng ta thông qua sự cân bằng giữa vi khuẩn có lợi và có hại.

Có rất nhiều yếu tố tác động làm mất cân bằng hệ khuẩn chí ruột song yếu tố chính đó là sử dụng thuốc nhất là kháng sinh/tiết thực/lối sống không hợp lý đơn lẻ hay đi kèm với những căng thẳng về thể chất và hoặc là tâm trí...

2. YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH - CHUYỂN HÓA DO LOẠN KHUẨN CHÍ RUỘT

Như chúng ta đã biết các yếu tố nguy cơ tim mạch kinh điển có thể thay đổi được, quan trọng dẫn tới bệnh lý tim mạch/biến cố tim mạch bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, béo phì, lối sống ít vận động, hút thuốc lá ...

2.1. Tăng huyết áp (THA)

THA là yếu tố nguy cơ hàng đầu, thống kê năm 2022 cho thấy thế giới có 1,3 tỷ người bị tăng huyết áp trong đó chưa được điều trị là 700 triệu người và tử vong hàng năm 10 triệu người. Ở Việt Nam, cứ 4 người trưởng thành thì có 1 người bị THA, ước tính có 10 triệu người THA và tỷ lệ THA gia tăng từ 25-

47% tùy theo vùng lãnh thổ.

Cơ chế gây THA kinh điển là do sự ưu thế một trong 3 cơ chế đó là gia tăng hoạt động hệ RAS (Renin-Angiotensin), cường hệ giao cảm hoặc là tăng tổng lượng muối; từ đó sẽ có 3 tình huống lâm sàng

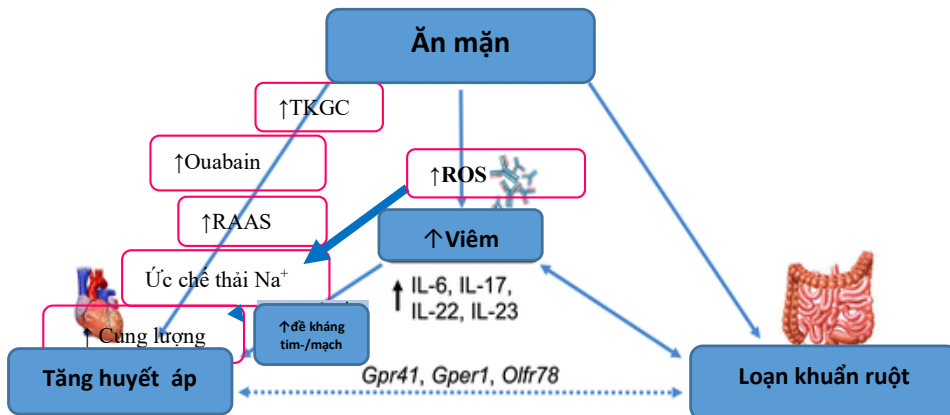
về THA như ở hình 2. Đó chỉ là phần ngọn của cơ chế bệnh sinh THA. Vậy, gốc rễ của cơ chế THA là gì? Tác nhân nào đã gây ra sự gia tăng hoạt hệ RAS, hệ giao cảm...vẫn còn là một ẩn số.



Hình 2. Cơ chế bệnh sinh THA

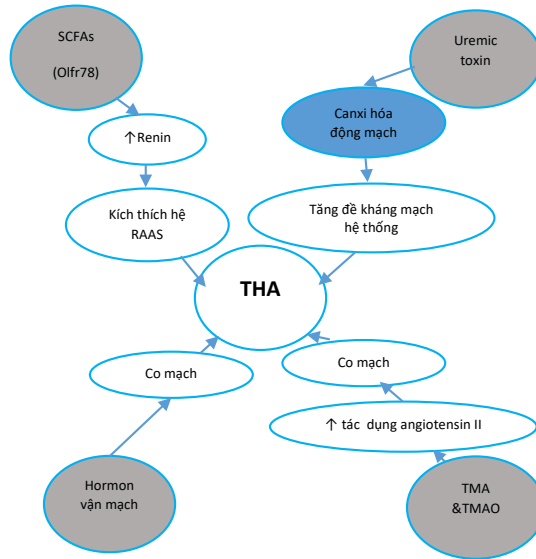
Và gần đây bức màn đó đã dần hé lộ, đã dần sáng tỏ thông qua nhiều nghiên cứu về vai trò khuẩn chí ruột khi bị mất cân bằng đã tạo ra các sản phẩm chuyển hóa, các chất dẫn truyền thần kinh... sẽ tác động đan xen, phối hợp lên thận, mạch máu, não bộ và hệ thống miễn dịch từ đó gây THA. Khi suy giảm *Lactobacillus*, *Bacteroidete* sẽ dẫn tới giảm acid béo chuỗi ngắn (SCFAs) và indole nên không điều hòa được sự tiết renin, không kích hoạt được Gpr41 và hệ phó giao cảm cũng như không giảm được yếu tố tiền viêm, viêm nói chung và ngay cả ở hệ thần kinh. Còn khi gia tăng lượng *Clostridium ramossum*, vi khuẩn G-ram âm thì sẽ tăng nồng độ serotonin và

lipopolysaccharide (LPS) gây giảm thải muối ở thận, tăng co mạch, tăng hoạt hệ thần kinh trung ương và tăng viêm [2]. Khi ăn mặn sẽ tác động đa chiều đó là tăng hoạt hệ giao cảm, tăng ouabain, tăng hoạt hệ RAAS, ức chế thải natri niệu, tăng cung lượng tuần hoàn đồng thời làm tăng ROS từ đó gây viêm do tăng IL-6, IL-17, IL-22 và IL-23, cũng như giảm thải natri niệu từ đó gia tăng kháng thành mạch. Mặt khác, ăn mặn tác động trực tiếp lên khuẩn chí ruột rồi gây mất cân bằng khuẩn chí từ đó cũng gây viêm và giảm acid béo chuỗi ngắn nên giảm kích hoạt thụ thể Gpr41 nên bớt giãn mạch, và trên thụ thể Olf78 thì làm tăng tiết renin rồi tăng hoạt hệ RAAS gây co mạch.



Hình 3. Tiết thực tăng muối - Loạn khuẩn ruột - Tăng huyết áp [3]

Ngoài ra còn có TMA và TMAO vừa gây xơ vữa vừa tăng hoạt angiotensin II dẫn đến co mạch kèm nhiễm độc ure gây tăng kháng mạch hệ thống ở hình 4:

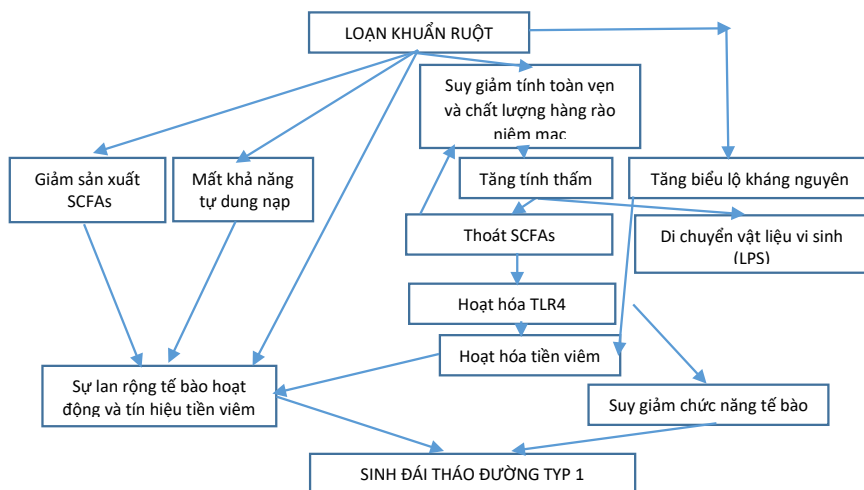


Hình 4. Các chất chuyển hóa chính do loạn khuẩn ruột và THA [4]

2.2. Tiền đái tháo đường và đái tháo đường

Tiền đái tháo đường (TĐTD) và đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh lý không lây nhiễm của thời đại với số lượng ngày một gia tăng, nó gây nhiều biến chứng “thầm lặng” nguy hiểm. Về cơ chế gây ĐTD typ 1 kinh điển là thiếu hụt chức năng tế bào beta cũng như do lan rộng tế bào hiệu ứng và những tín hiệu tiền viêm. Đó chỉ là phần ngọn, ngày nay các nghiên cứu đã cho thấy sự khởi đầu xuất phát từ loạn khuẩn chí ruột. Một mặt, loạn khuẩn ruột tác động trực tiếp hay cùng với sự giảm sản xuất acid béo chuỗi ngắn kèm mất khả năng tự dung nạp gây ra

sự lan rộng tế bào hiệu ứng và những tín hiệu tiền viêm. Mặt khác chính loạn khuẩn ruột gây suy giảm tính toàn vẹn và chất lượng hàng rào niêm mạc ruột từ đó gây tăng tính thấm làm rò rỉ acid béo, chuyển dịch vật liệu vi sinh vật (LipoPolySaccharide -LPS), các chất này đến lượt kích hoạt thụ thể TLR4 gây tổn thương tế bào beta đồng thời hoạt hóa con đường tiền viêm. Không chỉ vậy mà loạn khuẩn ruột còn tăng cường biểu lộ kháng nguyên góp phần hoạt hóa các yếu tố tiền viêm. Cuối cùng tất cả các tác động đan xen đã gây nên ĐTD typ 1 [1] được trình bày qua Hình 5 sau đây:

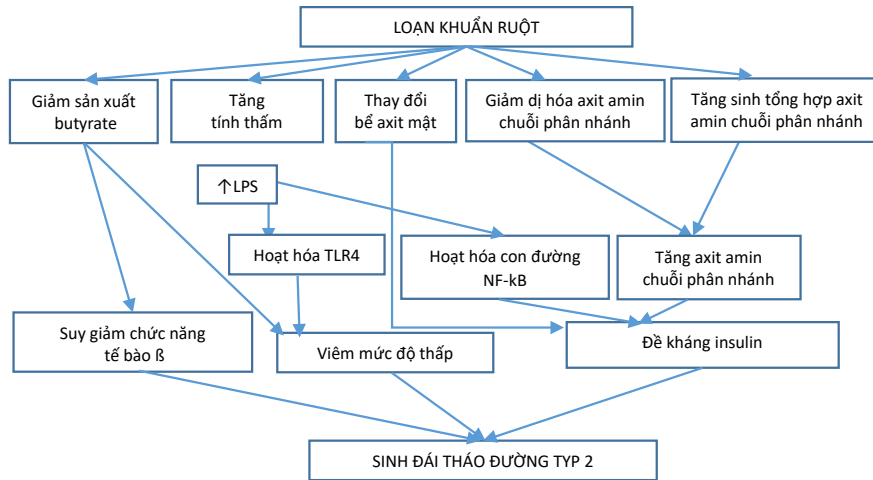


Hình 5. Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường typ 1[1]

Còn đái tháo đường typ 2 cơ chế kinh điển là đề kháng insulin, viêm và suy giảm chức năng tế bào beta. Vì sao lại gây ra 3 yếu tố đó, gốc rễ cũng là do sự loạn khuẩn ruột gây nên qua hình 6. Đề kháng insulin

là do tăng tính thấm niêm mạc ruột (gây tăng LPS từ đó hoạt hóa hoạt hóa con đường NF-kB), thay đổi trong bể acid mật, do giảm dị hóa và tăng tổng hợp acid amin chuỗi phân nhánh (Branched-Chain Amino Acid: BCAAs) từ đó làm tăng nồng độ acid

amin chuỗi phân nhánh gồm leucine, iso-leucine và valine. Tăng LPS lại hoạt hóa thụ thể TLR4 cùng với sự giảm sản xuất butyrate gây viêm mức độ nhẹ còn làm suy giảm chức năng tế bào beta. Và cuối cùng gây ĐTĐ typ2 [1].

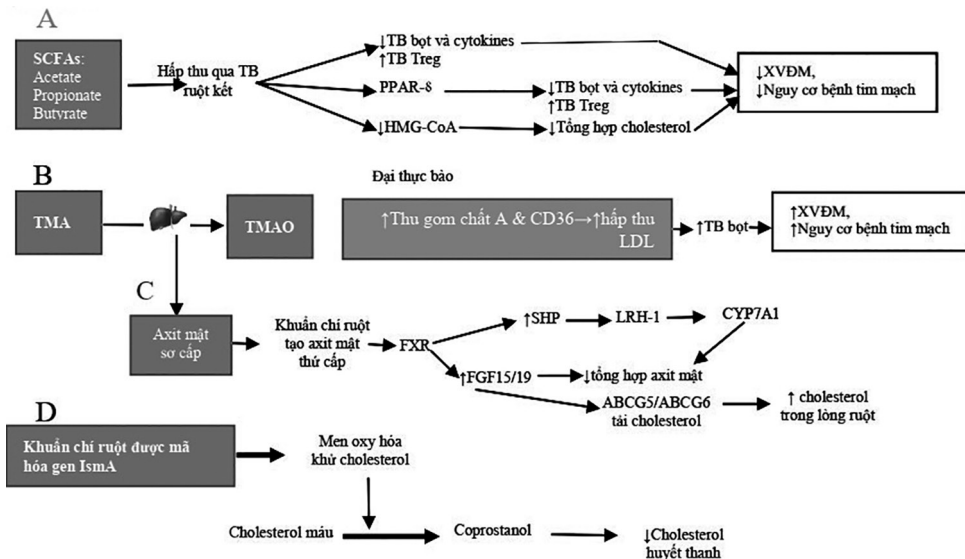


Hình 6. Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường typ 2 [1]

2.3. Rối loạn lipid máu

Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu rất đa dạng liên quan đến các yếu tố gen, lối sống, tuổi, yếu tố môi trường và hệ khuẩn chí đường ruột. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng các sản phẩm do khuẩn ruột tạo ra không chỉ ảnh hưởng tới chuyển hóa lipid mà còn là dấu chỉ điểm về rối loạn lipid máu qua hình 7: Ở hình 7A cho thấy vai trò của

các acid béo chuỗi ngắn làm giảm tế bào bọt và các cytokines viêm, tăng số lượng tế bào Treg; butyrate hoạt hóa PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) làm giảm sinh lipid và tăng oxy hóa beta; làm giảm HMG-CoA (Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A) dẫn tới giảm tổng hợp cholesterol, từ đó giảm vữa xơ động mạch và nguy cơ bệnh lý tim mạch.

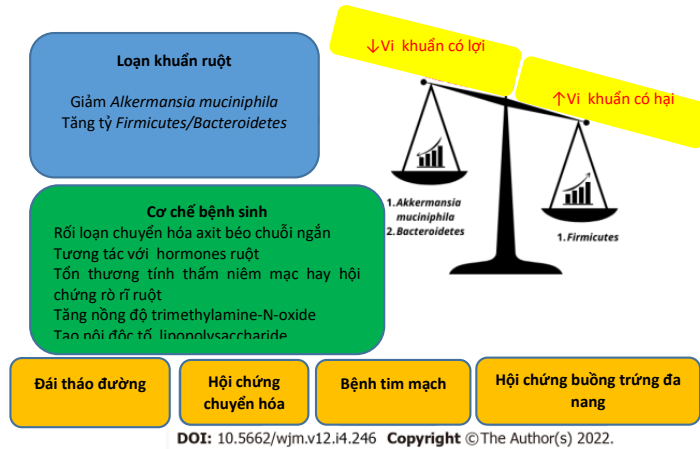


Hình 7. Vai trò khuẩn chí ruột - Rối loạn lipid máu - Vữa xơ động mạch [5]

Tại hình 7B cho thấy TMA (Trimethylamine) qua gan tạo thành TMAO (Trimethylamine N-Oxide) làm cho đại thực bào tăng thu gom chất A và CD36 sẽ làm tăng tái hấp thu LDL làm tăng số lượng tế bào bọt từ đó dẫn tới vữa xơ động mạch và tăng nguy cơ bệnh tim mạch. Gan tạo acid mật sơ cấp (7C) khi xuống ruột tiếp

xúc với khuẩn chí và do tác động của chúng sẽ tạo thành acid mật thứ cấp. Acid mật thứ cấp tiếp đến tác động lên thụ thể Farnesoid X (FXR) làm gia tăng yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ (FGF-Fibroblast Growth Factor) 15/19 rồi tác động lên bằng gen liên kết ATP 5 và 6 để tăng xuất tải cholesterol từ tế bào niêm mạc ruột vào trong lòng ruột. Ứng dụng trong

điều trị đó là sử dụng gen ismA (intestinal sterol metabolism A) mã hóa vi sinh vật đường ruột để tạo ra men oxy hóa - khử cholesterol thành coprostanol từ đó làm giảm cholesterol máu như ở hình 7D [13]. Loạn khuẩn ruột sẽ gây nhiều bệnh lý khác nhau như ở hình 8 sau đây:



Hình 8. Loạn khuẩn ruột- Cơ chế sinh bệnh ĐTDĐ và bệnh lý chuyển hóa-tim mạch [6]

Để nhận diện sự mất cân bằng về khuẩn chí ruột thông qua sự giảm khuẩn chí có lợi *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroidetes* và tăng khuẩn chí gây hại đó là *Firmicutes*. Từ đó làm gia tăng tỷ số Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B). Chỉ số F/B là chỉ điểm trong thăm dò ngoài các sản phẩm chuyển hóa do khuẩn chí ruột tạo ra (hình 8).

3. KHÍA CẠNH BỔ SUNG ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH BẰNG LÀM LÀNH MẠNH KHUẨN CHÍ RUỘT

Ngoài những phương pháp điều trị - dự phòng kinh điển các yếu tố nguy cơ tim mạch thì việc làm lành mạnh hệ khuẩn chí ruột không kém phần quan trọng thông qua một số vấn đề sau đây:

3.1. Tiết thực/probiotic/prebiotic



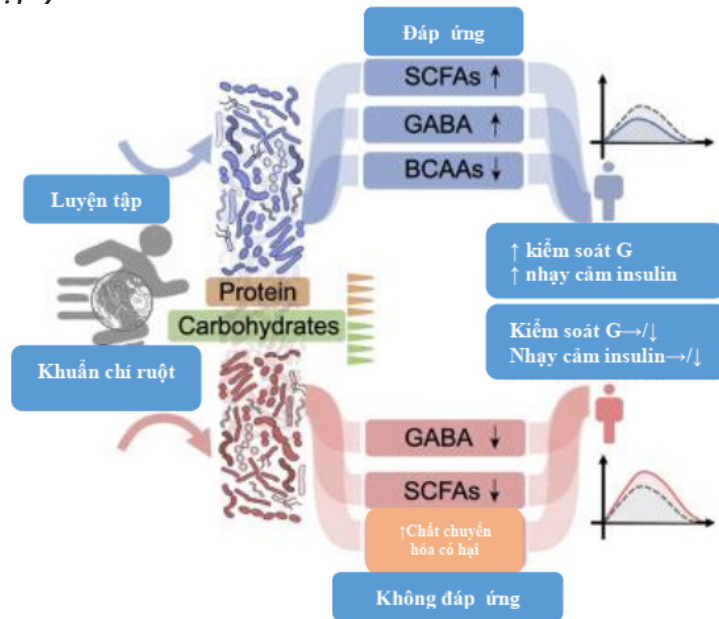
Hình 9. Vai trò một số tiết thực /probiotic/prebiotic [7]

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng tiết thực y học Trung Hoa, Địa Trung Hải, nhện đối ngất quảng, tiết thực hoa quả và rau giàu polyphenols, tiết thực giàu chất xơ với prebiotic hay đơn thuần prebiotic đem lại hiệu quả có lợi cho con người nếu áp dụng hợp lý.

Theo Zarezadeh M. (2023), sau khi phân tích gộp 14 các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát (Trung Quốc 5, Mỹ 2, Iran 2, Úc 2, Brazil 1, Canada 1 và Hungary 1) từ 2013-2021 trên 15.494 người tham gia nghiên cứu từ 35-60 tuổi, can thiệp từ 6-19 tuần bằng probiotic $\leq/ > 10^{10}$ đơn vị khuẩn lạc (CFU) cho thấy huyết áp tâm thu giảm trung bình -1,96 mmHg giao động từ 2,78-1,14 mmHg $p < 0,001$; đối với huyết áp tâm trương giảm trung bình -1,28 mmHg giao động từ 1,76-0,79 mmHg $p < 0,001$ ở những bệnh nhân THA cũng như ĐTĐ có THA [8]. Theo Zhao và cộng sự (2023) đánh giá 26 thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát về điều trị THA bằng probiotic ≥ 8 tuần $n = 1624$ cho thấy tại cơ

sở y tế huyết áp tâm thu giảm vừa phải trung bình 2,18mmHg (3,41-0,94mmHg), huyết áp tâm trương giảm 1,07mmHg (1,72-0,41 mmHg), còn khi theo dõi huyết áp lưu động thì giảm tương ứng 2,35 mmHg và 1,61mmHg ở những bệnh nhân THA cũng như ĐTĐ có THA [9]. Probiotic và synbiotic không những cải thiện đường máu đói, insulin đói, HbA1C, HOMA-IR mà còn cải thiện các chỉ số nhân trắc, huyết áp cũng như bilan lipid (hình 14 và 15) [10], [11]. Theo Rittiphairoj Th. và cộng sự (2021) phân tích gộp của 28 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát $n = 1947$ từ 2011-2019 gồm 11 quốc gia sau 6 tuần đến 9 tháng theo dõi cho thấy: Probiotic giảm glucose máu hơn có ý nghĩa với giả dược/hay không hoặc so sánh synbiotic với prebiotic trong ngắn hạn (< 12 tuần) glucose máu đói giảm trung bình 12,99mg/dL (23,55-2,42mg/dL) $p < 0,016$, trong dài hạn (≥ 12 tuần) glucose máu đói giảm trung bình 2,99mg/dL (5,84-0,13mg/dL) $p < 0,04$ [12].

3.2. Luyện tập hợp lý



Hình 10. Luyện tập tác động lên khuẩn chí ruột [13]

Luyện tập hợp lý sẽ có đáp ứng làm gia tăng các acid béo chuỗi ngắn, tăng nồng độ GABA, và giảm các acid amin chuỗi phân nhánh từ đó làm tăng kiểm soát đường máu và tăng nhạy cảm insulin [13].

4. KẾT LUẬN

1. Khuẩn chí ruột sản xuất và tiết các chất chuyển hóa đóng vai trò quan trọng về hằng định nội môi.
2. Loạn khuẩn ruột (giảm *Akkermansia muciniphila* và *Bacteroidetes*, tăng tỷ số *Firmicutes/Bacteroidetes*) là khởi đầu, đóng vai trò cốt yếu trong sinh bệnh học tăng huyết áp, đái tháo đường và rối loạn lipid máu là do giảm axit béo chuỗi ngắn, indole; tăng TMA, TMAO, LPS, BCAAs, serotonin;

tăng tính thấm niêm mạc ruột và tăng viêm...

3. Probiotic/synbiotic như là liệu pháp bổ sung trong điều trị/phòng ngừa tăng huyết áp, đái tháo đường cũng như rối loạn lipid máu ở hiện tại và trong tương lai.

4. Tiết thực và luyện tập thích hợp kết hợp với probiotic/synbiotic ngoài kiểm soát tốt huyết áp, glucose máu, mỡ máu và còn cả các chỉ số nhân trắc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bielka W. et al (2022): The role of the Gut Microbiota in Pathogenesis of Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 2, 480: 1-2.
2. Xiong Y. et al (2021). The Role of Gut microbiota in hypertension pathogenesis and the of antihypertensive drugs. *Curent Hypertension reports* (2021) 23:40.
3. Smiljanec K. et al (2019). Sodium, hypertension and the gut: does the gut microbiota go salty. *Am. J. physiol Heart Circ Physiol* 317.
4. *Int.J. Mol. Sci* 2023, 24, 1377.
5. Flaig B. et al (2023). Treatment of dyslipidemia through targeted therapy of Gut Microbiota. *Nutrients*, 15, 228, 1-30.
6. Kant R. et al (2022). Gut micriota interactions with anti-diabetics medications and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus 12 (4):246-257.
7. Zhang X. et al (2022). Diet Gut Microbiota interactions in cardiovascular disease. *Computational and structural Biotechnology J.*20; 1528-1540.
8. Zarezadeh M. (2023). Effect of probiotic supplementation on blood pressure: An umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular diseases* (2023) 33, 275-286.
9. Zhao et al (2023). Long term use of probiotic for the management of office and ambulatory blood pressure: A Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Food Science & Nutrition*.
10. Naseri K. et al (2022). Beneficial effects of probiotics and synbiotics supplementation on some cardiovascular risk factors among individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A grade - assessed systematic review, meta-analysis, meta-regression on randomized clinical trials. *Pharma.Research Vol* 182, 106288.
11. Naseri K. et al (2022). Probiotics and synbiotics supplementation improve glycemic control parameters in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A grade - assessed systematic review, meta-analysis, meta-regression on randomized clinical trials. *Pharma.Research Vol* 184, 106399.
12. Rittiphairoj Th. et al (2021). Probiotics contribute to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr* 2021; 12:722-734.
13. Liu Y et al (2020). Gut microbiome Fermentation Determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell Metabolism*, 31; 77-91.