

# 台灣基層糖尿病學會

## 糖尿病醫學新知-期刊摘錄

頭份心安診所

陳珮瑄 營養師

題目：Probiotics and Synbiotics Supplementation Reduce Inflammatory Cytokines in Individuals with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Findings from a Systematic Review Meta-analysis

作者：Azin Setayesh, Mehdi Karimi, Fereshteh Valizadeh, Omid Asbaghi, Samira Pirzad, Sayed Hossein Davoodi, Bagher Larijani

出處：Advances in Nutrition. Volume 16, Issue 11, November 2025, 100526

### 1. 摘要

背景：許多文獻探討了腸道菌叢對糖尿病的影響，因此人們開始關注益生菌（Probiotics）和合生元（Synbiotics），但其調節發炎的功效尚無共識，故本統合分析評估這些補充劑對糖尿病前期(prediabetes, pre-DM)及第二型糖尿病((type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者發炎細胞因子的影響。

方法：透過檢索各大線上資料庫(檢索範圍從建庫至 2025 年 9 月的隨機對照試驗(RCT))，從選定的研究中提取數據，並透過隨機效應模型，使用加權平均差(WMD)及其 95%置信區間(CI)來確定總體效應量。本文共納入 22 項隨機對照試驗(RCT)(包括 1321 名糖尿病前期(prediabetes, pre-DM)和第 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者)。

結果：補充益生菌和合生元顯著降低了 C 反應蛋白(C-reactive protein, CRP)、白細胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、腫瘤壞死因子(Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )。CRP $\geq 3$  mg/L 者、接受較長時間介入( $\geq 12$  週)者、第 2 型糖尿病患者、過重(BMI 介於 25 至 29.9)、服用益生菌者，其 CRP 下降最為明顯。IL-6 在治療持續時間較長和服用合生元者中，其肥胖者的降低較為顯著。TNF- $\alpha$  的降低在接受較長時間介入( $\geq 12$  週)者中最為顯著，尤其是在 BMI  $< 25$  的第 2 型糖尿病患者。

結論：益生菌和合生元補充能顯著降低發炎因子，特別是對於發炎程度較高和介入時間較長的人，故根據個人發炎狀態、介入時間，制定個人化補充策略，對優化治療成效至關重要。

## 2. 前言

越來越多的文獻探討腸道菌叢對第 2 型糖尿病患者的影響<sup>1,2</sup>，儘管這些研究已強調益生菌和合生元補充劑對第 2 型糖尿病的作用，但關於其對發炎的影響，現有證據有限且不一致。故本研究評估補充劑與發炎生物標記物之間的劑量-反應關係。

名詞定義：

益生菌 (Probiotics)：對人體健康有益的活微生物(如:乳酸桿菌、雙歧桿菌)。

益生元 (Prebiotics)：食物中能夠影響消化道菌群組成與生長的物質(益生菌的食物)，大部分是水溶性膳食纖維、寡糖。

合生元(Synbiotics)：益生菌 (Probiotics)與益生元 (Prebiotics)的組合。

## 3. 研究方法

本文對 PubMed、Web of Science 和 Scopus 等資料庫進行了全面檢索，評估益生菌和合生元補充劑對糖尿病前期(pre-DM)和第 2 型糖尿病(T2DM)成年患者發炎標記物影響的隨機對照試驗(RCT)(檢索時間截至 2025 年 9 月)。檢索採用 PICO S，以確保篩選出重點明確的相關研究。最後共納入 22 項隨機對照試驗(RCT)(共 1321 名糖尿病前期和第 2 型糖尿病患者)。

納入標準 (PICO S)：

P (對象)：pre-DM 或 T2DM 的成年人。

I (介入)：口服益生菌或合生元補充劑。

C (對照)：安慰劑或無補充。

O (結果)：CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的變化。

S (設計)：隨機對照試驗 (RCTs)。

## 4. 研究結果

Meta-analysis findings of probiotics and synbiotics supplementation on inflammatory cytokines in adults with prediabetes and T2DM.

|                                   | No. of ES | WMD (95% CI)         | P value             | Heterogeneity<br>P-heterogeneity | I <sup>2</sup> (%) |
|-----------------------------------|-----------|----------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|
| C-reactive protein (CRP) (mg/L)   |           |                      |                     |                                  |                    |
| Overall effect                    | 17        | -0.46 (-0.77, -0.15) | 0.003 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 80.2               |
| CRP baseline                      |           |                      |                     |                                  |                    |
| ≥3 (mg/L)                         | 11        | -0.81 (-1.34, -0.28) | 0.002 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 85.7               |
| <3 (mg/L)                         | 5         | 0.00 (-0.53, 0.54)   | 0.973               | 0.035                            | 61.3               |
| Trial duration (wk)               |           |                      |                     |                                  |                    |
| <12                               | 4         | -0.25 (-0.66, -0.16) | 0.239               | 0.327                            | 13.2               |
| ≥12                               | 13        | -0.51 (-0.89, -0.14) | 0.006 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 84.5               |
| Diabetic status                   |           |                      |                     |                                  |                    |
| T2DM                              | 16        | -0.54 (-0.86, -0.22) | 0.001 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 80.1               |
| Prediabetic                       | 1         | 0.42 (-0.15, 0.99)   | 0.154               | —                                | —                  |
| Intervention type                 |           |                      |                     |                                  |                    |
| Probiotic                         | 12        | -0.44 (-0.81, -0.07) | 0.020 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 83.1               |
| Synbiotic                         | 5         | -0.63 (-1.44, 0.18)  | 0.128               | 0.003                            | 74.9               |
| Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |           |                      |                     |                                  |                    |
| Normal (<25)                      | 3         | -0.54 (-1.31, 0.22)  | 0.162               | 0.090                            | 58.4               |
| Overweight (25–29.9)              | 10        | -0.65 (-1.07, -0.24) | 0.002 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 87.1               |
| Obese (>30)                       | 4         | 0.36 (-0.14, 0.88)   | 0.161               | 0.942                            | 0.0                |
| IL-6 (pg/mL)                      |           |                      |                     |                                  |                    |
| Overall effect                    | 14        | -0.43 (-0.76, -0.09) | 0.012 <sup>1</sup>  | 0.054                            | 41.2               |
| Trial duration (wk)               |           |                      |                     |                                  |                    |
| <12                               | 8         | -0.16 (-0.35, 0.02)  | 0.084               | 0.577                            | 0.0                |
| ≥12                               | 6         | -0.92 (-1.59, -0.25) | 0.007 <sup>1</sup>  | 0.094                            | 46.8               |
| Diabetic status                   |           |                      |                     |                                  |                    |
| T2DM                              | 13        | -0.40 (-0.78, -0.02) | 0.035 <sup>1</sup>  | 0.057                            | 41.8               |
| Prediabetic                       | 1         | -0.60 (-1.14, -0.05) | 0.032 <sup>1</sup>  | —                                | —                  |
| Intervention type                 |           |                      |                     |                                  |                    |
| Probiotic                         | 10        | -0.47 (-1.04, 0.10)  | 0.106               | 0.018                            | 55.1               |
| Synbiotic                         | 4         | -0.41 (-0.70, -0.11) | 0.006 <sup>1</sup>  | 0.860                            | 0.0                |
| Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |           |                      |                     |                                  |                    |
| Normal (<25)                      | 4         | -0.31 (-0.71, 0.07)  | 0.115               | 0.092                            | 53.4               |
| Overweight (25–29.9)              | 6         | -0.58 (-1.52, 0.34)  | 0.217               | 0.033                            | 58.8               |
| Obese (>30)                       | 4         | -0.54 (-1.07, -0.01) | 0.043 <sup>1</sup>  | 0.716                            | 0.0                |
| TNF-α (pg/mL)                     |           |                      |                     |                                  |                    |
| Overall effect                    | 14        | -1.42 (-2.15, -0.69) | <0.001 <sup>1</sup> | <0.001                           | 93.7               |
| Trial duration (wk)               |           |                      |                     |                                  |                    |
| <12                               | 7         | -0.82 (-2.26, 0.62)  | 0.266               | <0.001                           | 91.8               |
| ≥12                               | 7         | -2.17 (-3.44, -0.89) | 0.001 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 95.5               |
| Diabetic status                   |           |                      |                     |                                  |                    |
| T2DM                              | 13        | -1.55 (-2.35, -0.76) | <0.001 <sup>1</sup> | <0.001                           | 94.2               |
| Prediabetic                       | 1         | -0.30 (-0.97, 0.37)  | 0.383               | —                                | —                  |
| Intervention type                 |           |                      |                     |                                  |                    |
| Probiotic                         | 10        | -1.49 (-2.27, -0.71) | <0.001 <sup>1</sup> | <0.001                           | 94.6               |
| Synbiotic                         | 4         | -2.80 (-6.39, 0.77)  | 0.125               | <0.001                           | 92.2               |
| Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |           |                      |                     |                                  |                    |
| Normal (<25)                      | 6         | -2.53 (-4.31, -0.74) | 0.006 <sup>1</sup>  | <0.001                           | 95.8               |
| Overweight (25–29.9)              | 5         | -1.03 (-2.32, 0.25)  | 0.115               | <0.001                           | 94.2               |
| Obese (>30)                       | 3         | -0.02 (-5.33, 5.28)  | 0.993               | <0.001                           | 88.4               |

<sup>1</sup> Statistically significant [p < 0.05]. Abbreviations: CI, confidence interval; ES, effect size; T2DM, type 2 diabetes mellitus; WMD, weighted mean differences.

結果顯示：

- (1) CRP ≥3 mg/L 者，其 CRP 水平顯著降低，且在不同試驗持續時間(<12 週；≥12 週)的研究中結果一致。此外，CRP ≥3 mg/L 的人中，與 pre-DM 相比，T2DM 的 CRP 顯著降低。
- (2) 肥胖患者接受超過 12 週使用合生元作為介入的研究中，IL-6 顯著降低。
- (3) 試驗持續時間≥12 週的研究中(尤其是 BMI <25 的 T2DM，使用益生菌作為介入的研究)，TNF-α 顯著降低。

GRADE profile of evidence assessment of probiotics and synbiotics supplementation on inflammatory cytokines in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus.

| Outcomes | Risk of bias          | Inconsistency                        | Indirectness          | Imprecision           | Publication bias      | Quality of evidence |
|----------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| CRP      | No serious limitation | Very serious limitation <sup>1</sup> | No serious limitation | No serious limitation | No serious limitation | ⊕⊕○○<br>Moderate    |
| IL-6     | No serious limitation | Serious limitation <sup>2</sup>      | No serious limitation | No serious limitation | No serious limitation | ⊕⊕⊕○<br>High        |
| TNF-α    | No serious limitation | Very serious limitation <sup>1</sup> | No serious limitation | No serious limitation | No serious limitation | ⊕⊕○○<br>Moderate    |

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations.

<sup>1</sup> There is a high level of heterogeneity (I<sup>2</sup>>75).

<sup>2</sup> There is a moderate level of heterogeneity (I<sup>2</sup>>40).

## GRADE 評估

以 GRADE 對本研究進行評估，結果顯示 CRP 和  $\text{TNF-}\alpha$  的證據品質為中等，IL-6 的證據品質為高。

## 5. 討論

益生菌和合生元能夠影響宿主的微生物群，但調節作用的機制尚未完全確定。早期的分子和遺傳學研究解釋了 4 個主要機制：

- (1)腸道微生物群產生的短鏈脂肪酸(SCFA)，可減少肝臟中 CRP 的生成
  - (2)益生菌和合生元補充劑可抑制發炎
  - (3)透過控制血糖、預防高血糖，從而降低 IL-6、減少 CRP
  - (4)益生菌和合生元補充劑具抗氧化特性，能同時降低發炎反應與氧化壓力
- 但仍需進一步研究益生菌和合生元補充劑對 T2DM 發炎的作用機制。

本統合分析顯示，益生菌和合生元對降低 pre-DM 和 T2DM 的 CRP 有顯著作用(WMD:  $-0.46$ ; 95% CI:  $-0.76, -0.15$ )。另兩項統合分析也得出類似結果，與安慰劑組相比，服用益生菌和合生元後，hs-CRP 和 CRP 顯著降低<sup>3,4</sup>。

有研究報告指出<sup>5</sup>，益生菌和合生元補充劑能降低  $\text{TNF-}\alpha$ ，與本文研究結果一致。也有研究發現<sup>5</sup>，每日服用多種益生菌後， $\text{TNF-}\alpha$  顯著降低。另一項研究報告指出<sup>6</sup>，含有 *Lactobacillus plantarum*(植物乳桿菌)的補充劑可抑制發炎標記的產生，提高胰島素敏感性。

益生元和合生元補充劑可降低 IL-6(WMD:  $-0.42$ ; 95% CI:  $-0.76, -0.09$ )，但另有兩篇統合分析報告指出，服用補充劑後 IL-6 濃度未有顯著變化，研究結果的不一致，可能因為之前 IL-6 的研究數量有限，但本統合分析納入了更多的研究。

## 6. 結論

益生菌和合生元補充劑能有效降低 pre-DM 和 T2DM 的發炎標記物(CRP、IL-6 和  $\text{TNF-}\alpha$ )。CRP 降低最顯著的族群：CRP 較高、介入時間較長、T2DM 者，代表益生菌和合生元對慢性發炎患者的抗發炎作用較強。在介入超過 12 週的 pre-DM 和 T2DM 患者中，IL-6 也顯著降低。BMI $<25$  的 T2DM 中，長期介入( $\geq 12$  週)後， $\text{TNF-}\alpha$  的降低最為顯著。儘管結果存在一些差異，但各分析一致支持益生菌和合生元在減輕代謝相關發炎的治療好處。

## 7. 讀書心得

過去對於第二型糖尿病或糖尿病前期者的治療，通常關注的點是血糖有沒有達標？醣類食物是不是吃太多？是不是攝取過多精製糖？但這篇統合分析（Meta-analysis）將糖尿病的管理重心，從血糖管理延伸到慢性發炎管理。

💡 核心發現：用好菌，幫身體「消炎」

這項研究指出，補充益生菌（Probiotics）或合生元（Synbiotics），能顯著降低個案體內的發炎因子（CRP、IL-6 與  $\text{TNF-}\alpha$ ）。此文獻納入的隨機對照試驗（RCT）中，介入的菌種包括：羅伊氏乳桿菌（*Lactobacillus reuteri*）、鼠李糖乳桿菌（*Lactobacillus rhamnosus*）、比菲德氏菌（*Bifidobacterium bifidum*）、乳酸桿菌（*Lactobacillus*）、多菌株複合配方等，每日劑量約在 10 億至 100 億 CFU（Colony-Forming Unit，菌落形成單位）。

🎯 精準健康：你的身體狀況，決定你該補什麼？

此篇文獻也提出了「個人化補充」的概念。每個人的 BMI 和發炎指數不同，建議的補充方式也不一樣，高發炎風險族群（ $\text{CRP} \geq 3 \text{ mg/L}$ ）建議優先補充益生菌，其發炎指標 CRP 下降幅度最為顯著；肥胖族群則建議優先選擇合生元，補充後，其體內的 IL-6 顯著降低。

⚠️ 持之以恆：腸道重建，需要時間

此篇文獻告訴我們，營養治療是有效果的，但不是短短幾天就能看到成效，需要長時間持續介入（補充時間大於 3 個月以上），因此在個案有補充營養品需求時，除了介紹、比較不同的營養補充品之外，衛教個案長期、固定使用營養補充品更加重要，避免個案因自行中斷療程（例如：只補充 1 個月…），造成治療效果不佳。

參考資料：

1. M. Gurung, Z. Li, H. You, R. Rodrigues, D.B. Jump, A. Morgun, *et al.*

Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology EBioMedicine, 51 (2020), Article 102590

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235239641930800X>

2. L. Vitetta, N.N. Gorgani, G. Vitetta, J.D. Henson

Prebiotics progress shifts in the intestinal microbiome that benefits patients with type 2 diabetes mellitus

Biomolecules, 13 (9) (2023), p. 1307

<https://www.mdpi.com/2218-273X/13/9/1307>

3. H.J. Zheng, J. Guo, Q. Jia, Y.S. Huang, W.-J. Huang, W. Zhang, *et al.*

The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Pharmacol. Res., 142 (2019), pp. 303-313

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819302695>

4. P. Paul, R. Kaul, B. Abdellatif, M. Arabi, R. Upadhyay, R. Saliba, *et al.*

The promising role of microbiome therapy on biomarkers of inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes: a systematic and narrative review

Front. Nutr., 9 (2022), Article 906243

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9197462/>

5. L.-N. Ding, W.-Y. Ding, J. Ning, Y. Wang, Y. Yan, Z.-B. Wang

Effects of probiotic supplementation on inflammatory markers and glucose homeostasis in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

Front. Pharmacol., 12 (2021), Article 770861

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.770861/full>

6. Toshimitsu T, Gotou A, Furuichi K, Hachimura S, Asami Y. Effects of 12-wk Lactobacillus

plantarum OLL2712 treatment on glucose metabolism and chronic inflammation in prediabetic individuals: a single-arm pilot study. *Nutrition*. 2019;58:175–80.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900718309298?via%3Dihub>

