

CAT (Critical Appraised Topic)

DEL I

Titel

Kan manipulation af tarmens mikrobiom påvirke HbA1c hos patienter med type 2-diabetes mellitus?

Forfatter

Vibeke Diness Borup
Adjunkt, cand scient, ph.d
Sygeplejerskeuddannelsen i Vejle
Tlf. 5115 5090
vdbo@ucl.dk

Publiceringsdato

Afleveret 7. januar 2019
Revideret 25. februar 2019

Erklæring om forfatternes uafhængighed

Ingen fagpolitiske eller økonomiske interessekonflikter.

Baggrund for det kliniske spørgsmål

Type 2-diabetes mellitus er en metabolisk sygdom, der bl.a. er kendetegnet ved et forhøjet blodglukoseniveau som følge af insulinresistens i vævene. Et langvarigt forhøjet blodglukoseniveau afspejler sig i koncentrationen af glykeret hæmoglobin (HbA1c) i blodet, populært kaldet "langtidsblodsukkeret". HbA1c-værdien i blodet benyttes både som en diagnostisk markør for diabetes mellitus, og som et klinisk behandlingsmål. I Danmark findes der 235.175 personer med type 2-diabetes (2017 (1)), og incidensen er på 14.750 (2017 (1)).

I de seneste år har der været en øget fokus på betydningen af tarmbakteriernes sammensætning for udvikling af en lang række metaboliske sygdomme heriblandt type 2-diabetes. Tarmbakteriepopulationen kaldes også for tarmens mikrobiom eller tarmens mikrobiota. Undersøgelser har vist, at patienter med type 2-diabetes mellitus har en anderledes sammensætning af deres tarm-mikrobiom end ikke-diabetikere (2-4). I den forbindelse kunne det være interessant at undersøge, om manipulation af tarmens mikrobiom kunne skabe et fald i HbA1c hos type 2-diabetikere. Hvis dette er tilfældet, kunne manipulation af tarmens mikrobiom muligvis benyttes til behandling af type 2-diabetes på lige fod med andre interventioner som vægttab (5) og øget motion (6).

Det kliniske spørgsmål

"Hvilken effekt har ændring af tarmens bakteriepopulation (mikrobiom) på langtidsblodsukkeret (HbA1c) hos type-2-diabetikere i forhold til en referencegruppe, der har en umanipuleret tarmbakteriepopulation".

<u>Population</u>	<u>Intervention</u>	<u>Comparison</u>	<u>Outcome</u>
Voksne patienter med type-2 diabetes mellitus	Signifikant ændring af tarmens mikrobiom	Uændret mikrobiom	Fald i HbA1c

Tabel 1. PICO for det kliniske spørgsmål

Inklusions- og eksklusionskriterier

Studiedesign: Der foretrækkes systematiske oversigtsartikler og randomiserede kliniske undersøgelser (RCT'er), da disse rangerer højt i evidenshierarkiet (7).

Patientgruppe: Der foretrækkes forsøg udført på etnisk europæere, da disses grundlæggende kostvaner og mikrobiota-profil vil relatere mest til den danske befolkning.

Intervention: Der udvælges undersøgelser, hvor interventionen er tilførsel af probiotika (levende mikroorganismér). Andre interventioner, heriblandt tilførsel af prebiotika (kostændring) eller fedme-operation, kan også føre til ændring i tarmens mikrobiom. Disse interventioner indebærer imidlertid stor risiko for *confounding*, hvorfor de ekskluderes. Se tabel 2 for kommentarer og yderligere udvælgelseskriterier.

Emne	Inklusionskriterium	Eksklusionskriterium	Kommentarer
Studiedesign	<ul style="list-style-type: none"> Systematiske oversigtsartikler gerne med meta-analyse Randomiserede kliniske undersøgelser/RCT'er (<i>randomised clinical trials</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke-systematiske reviews (narrative reviews) 	
Patientgruppe	<ul style="list-style-type: none"> Voksne med type 2-diabetes mellitus Forsøg med etnisk europæere foretrækkes 	<ul style="list-style-type: none"> Type 1-diabetes mellitus Non-human (dvs. dyreforsøg) 	Det er påvist, at mikrobiota-profilen varierer med etnicitet, eksempelvis varierer markør-arter for T2DM blandt europæere og kinesere (4).
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Probiotika (tilførsel af levende bakterier) Fæcestransplantation 	<ul style="list-style-type: none"> Kun kostændringer (prebiotika) Fedme-operationer (<i>bariatric surgery</i>) 	<p>Prebiotika og fedme-operationer har høj risiko for utilsigtede påvirkninger (<i>confounding</i>) af HbA1c-niveauet hos forsøgspersonerne bl.a. pga:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prebiotika, eksempelvis kostfibre kan påvirke glukoseoptagelseshastighed, sultfølelse, mm. Fedmeprofilen har stor betydning for produktion af pro-inflammatoriske adipokiner. Ved operation er der risiko for post-operativ stressmetabolisme <p>Dertil kommer, at det skal verificeres, at interventionerne medfører en signifikant ændring af tarmens mikrobiom, hvilket typisk foretages ved udtagning af fæcesprøver. Indholdet af bakterier i fæcesspejler imidlertid ikke direkte tarmslimhindens reelle bosiddende population (8).</p>
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c 		
Artiklers alder	<ul style="list-style-type: none"> Nyeste artikler prioriteres højest 		

Tabel 2. Oversigt over inklusions- og eksklusionskriterier

DEL II

Søgestrategi

Databaser:

Der søges i databaserne Medline (via PubMed), Cinahl Complete, Academic Search Premier og Cochrane Library. De sundhedsvidenskabelige databaser PubMed og Cinahl samt den tværprofessionelle Academic Search Premiere er valgt på baggrund af en hurtigsøgning i alle EBSCO-databaserne med prioriterede ord fra det fokuserede spørgsmål. Søgning i Cochrane Library-databasen er valgt, da denne database indeholder høj-kvalitets systematiske reviews og RCT'er (9).

Søgeordstrategi

Der benyttes bloksøgning. Søgematricen ses i tabel 3. Synonymerne til bloksøgningsprocessen er fremfundet ved søgning i databasernes kontrollerede emneord og ved gennemlæsning af artikler. Søgningerne foregår ved fritekstsøgning, således at også de allernyeste artikler, der endnu ikke er blevet tildelt et kontrolleret søgeord, fremfindes. *Limits* fravælges, i stedet prioriteres de nyeste artikler ved gennemlæsning af de fremfundne artikler.

Blok 1 - Tarm	Blok 2- Mikrobiom	Blok 3 - Sygdom	Blok 4 - Effektmål
Gut	Microbiome/s	Diabetes	HbA1c
Intestinal	Microflora	T2DM	Glycated Haemoglobin A
Gastrointestinal	Microbiota		"Glycemic control"
Enteric			"Glycemic exposure"

Tabel 3. Generel søgematrix for alle databaserne

Blok 1 og blok 2 er begge nødvendige for at kombinere synonymer for tarm og mikrobiom til det samlede begreb "tarmens mikrobiom". I blok 3 benyttes den brede term *diabetes*, idet artiklerne ikke altid udspecifierer, hvilken diabetes-type det drejer sig om. I blok 4 benyttes frasesøgning pga. for meget støj fra termerne *control* og *exposure*. Der undlades at lave en søgeblok på begrebet *probiotics*, da artiklerne ofte blot omtaler den specifikke bakteriestamme, der indgår i interventionen.

Søgedokumentation

Søgedokumentationsskemaet med de endelige søgestrenge ses i tabel 4.

Database	Endelige søgestreng	Antal hits
Medline via PubMed <i>Søgning den 28/11-2018</i>	(((((gut) OR intestinal) OR gastrointestinal) OR enteric)) AND (((microbiome) OR microbiomes) OR microflora))) AND ((diabetes) OR T2DM))) AND (((HbA1c) OR glycated haemoglobin A) OR "glycemic control") OR "glycemic exposure")	100
Academic Search Premier <i>Søgning den 3/10-2018</i>	((gut OR intestinal OR gastrointestinal OR enteric) AND (microbiome OR microflora OR microbiota) AND (diabetes OR T2DM)) AND (HbA1c OR glycated hemoglobin a OR "glycemic control" OR "glycemic exposure")	61
Cinahl Complete <i>Søgning den 3/10-2018</i>	(((gut OR intestinal OR gastrointestinal OR enteric) AND (microbiome OR microflora OR microbiota)) AND (diabetes OR T2DM)) AND (HbA1c OR glycated hemoglobin a OR "glycemic control" OR "glycemic exposure")	27
Cochrane Library <i>Søgning den 3/10-2018</i>	((gut OR intestinal OR gastrointestinal OR enteric) AND (microbiome OR microbiomes OR microbiota OR microflora)) AND (Diabetes OR T2DM)) AND (HbA1c OR glycated hemoglobin a OR "glycemic control" OR "glycemic exposure")	0 reviews 47 trials

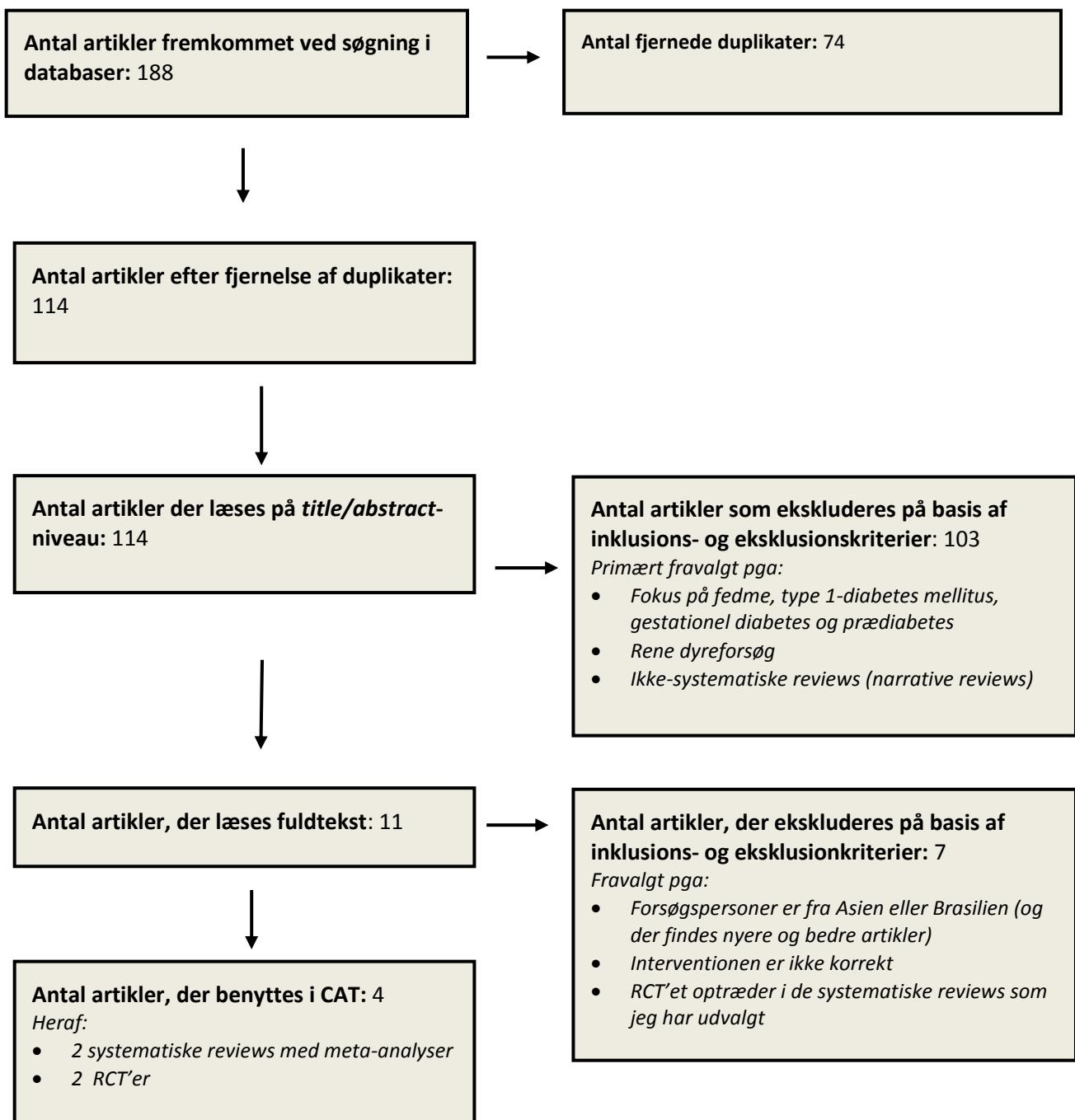
Tabel 4. Søgedokumentationsskema

Søgeresultat

I alt blev der fremsøgt 188 artikler, heraf 114 unikke. Af disse udvælges 4 artikler til denne CAT: to systematiske reviews med meta-analyse og to RCT'er. De to RCT'er er publiceret efter de systematiske reviews, og det ene RCT var på en svensk population (Mobini et al.). De udvalgte artikler ses i tabel 5. I figur 1 vises flow-diagrammet over udvælgelsesprocessen.

Artikel	Kaldes herefter
Akbari V, Hendijani F.: Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Nutr.Rev., 2016, 74, 12, 774-784 (10).	Akbari & Hendijani
Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, Wang Z: Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Medicine (Baltimore), 2016, 95, 26, e4088, United States (11).	Li et al.
Mobini R, Tremaroli V, Stahlman,M, Karlsson,F, Levin,M, Ljungberg,M, Sohlin,M, Berteus Forslund H, Perkins R, Backhed F, Jansson PA: Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Obes.Metab., 2017, 19, 4, 579-589 (12).	Mobini et al.
Hsieh MC, Tsai WH, Jheng YP, Su SL, Wang SY, Lin CC, Chen YH, Chang WW: 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 Nov 14;8(1):16791 (13).	Hsieh et al.

Tabel 5. De 4 artikler, der indgår i CAT'en



Figur 1. Flow-diagram over udvælgelsen af artikler

RCT = randomised controlled trial/randomiseret kontrolleret undersøgelse

DEL III

Kritisk bedømmelse

De to systematiske reviews blev kvalitetsvurderet vha. AMSTAR-2-tjeklisten, der også inkluderer vurdering af meta-analyser (14). RCT'erne blev kvalitetsvurderet vha. CASP for RCT (15).

Resultatet af tjeklisterne kan ses i tabel 6 og 7. I tabel 8 opsummeres de vigtigste oplysninger fra de fire artikler, mens fundene uddybes i tabel 9.

AMSTAR-2-tjekliste	Akbari & Hendijani.	Li et al.
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Partial yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial yes	Partial yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Partial yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes
Validation	Moderate quality	Moderate quality

Tabel 6. Kvalitetsvurdering af de to systematiske reviews: Akbari & Hendijani samt Li et al.

	CASP for randomised clinical trials	Mobini et al.	Shieh et al.
Section A: Are the results of the study valid?	1. Did the trial address a clearly focused issue?	Yes	Yes
	2. Was the assignment of patients to treatments randomised?	Can't tell	Yes
	3. Were all of the patients who entered the trial properly accounted for at its conclusion?	Yes	Yes
	4. Were patients, health workers and study personnel 'blind' to treatment?	Can't tell	Can't tell
	5. Were the groups similar at the start of the trial	Yes	Yes
	6. Aside from the experimental intervention, were the groups treated equally?	Yes	Yes
Section B: What are the results?	7. How large was the treatment effect?	No significant reduction in HbA1c	Significant reduction in HbA1c for ADR-1.
	8. How precise was the estimate of the treatment effect?	Not shown. See table 8 for data	ADR-1, 3 months: -0,35 ± 0,74, p = 0,0321 ADR-1, 6 months: -0,39 ± 0,80, p = 0,012
Section C: Will the results help locally?	9. Can the results be applied to the local population, or in your context?	Yes	Yes
	10. Were all clinically important outcomes considered?	Yes	Yes
	11. Are the benefits worth the harms and costs?	Yes	Yes

Tabel 7. Kvalitetsvurdering af de to randomiserede kontrollerede undersøgelser: Mobini et al. samt Hsieh et al.

Forfatter	Titel	Tidsskrift	Udgivel sesår og sted	Type publikation	Population (som undersøges for HbA1c) (Antal i interventionsgruppen/antal i kontrol)	Intervention (Antal patienter i interventionsgruppen/antal i kontrol)	Interventions-længde	Påvist effekt på HbA1c	Kommentar
Akbari & Hendijani	Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis	Nutrition in clinical care	2016 Iran	Systematisk review og meta-analyse	Voksne med T2DM 6 studier udtaget til meta-analyse: 5 studier fra Iran (i alt 143/143) 1 studie fra Danmark (23/18) I alt: 166/161	5 studier med yoghurt indeholdende: <i>L. helveticus</i> , 300 mL/dag (23/18) <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobakteria , 300 ml/dag (30/30) <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , $3,7 \times 10^6$ CFU/mg, 300 g/dag (21/21) <i>S. thermophilus</i> , <i>L. thermophilus</i> , <i>L. bulgaris</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobakteria, mindst 10^5 bakterier/gram yogurt, 150 g/dag (20/20) <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , 150 g/dag (30/30) 1 studie med gærtabletter: <i>S. cerevisiae</i> , 1800 mg/dag (42/42)	8-12 uger	Statistisk signifikant reduktion i HbA1c SMD = -1,779 95%CI [-2,657, -0,901] P = 0,000.	Høj heterogenitet blandt studier $I^2 = 90,7\%$, P = 0,000. Meta-regression (n = 5 studier) viser større reduktion i HbAc1 des højere BMI og des flere arter i probiotika
Li et al.	Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus	Medicine	2016 Kina	Systematisk review og meta-analyse	Voksne med T2DM 6 studier udtaget til meta-analyse: 4 studier fra Iran (i alt 119/119) 1 fra Malaysia (48/53). 1 fra Danmark (23/18). I alt 190/190	3 studier med yoghurt indeholdende: <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , 4x 10^6 CFU/g for begge (30/30) <i>L. helveticus</i> , 300 mL/dag(23/18) Ukendte bakteriestammer (20/20) 1 studie: gærtabletter <i>S. cerevisiae</i> , 1800 mg/dag (42/42) 2 studier: Kapsler (eng: capsules og satchets) med bakterier: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , bifidobacteria, <i>S. thermophilus</i> , mellem 10^8 - 10^{10} CFU hver især (27/27) <i>L. Firmicutes</i> , bifidobacteria, Actinobacteria, 10^{10} CFU (48/53)	6-12 uger	Ingen signifikant reduktion i HbA1c SMD 0,06, 95%CI [-0,70, 0,81], P = 0,88	Høj heterogenitet blandt studier: $I^2 = 92\%$, P < 0,00001. Sensitivitetsanalyse ændrer ikke resultatet.
Mobini et al.	Metabolic effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	Diabetes Obes Metab	2016 Sverige	RCT	Voksne med T2DM i insulinterapi (15/15) Fra Sverige	Intervention med lav dosis (10^8 CFU/dag) eller høj dosis (10^{10} CFU/dag) <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 Kapsler	12 uger	Ingen signifikant effekt på HbA1c. (ikke vist ændring og P-værdi) Mean±SD: Kontrolgruppe: baseline $7,7 \pm 0,5$, Efter intervention $7,7 \pm 0,6$ Lav dosis: baseline $7,8 \pm 0,6$, Efter intervention $7,8 \pm 0,6$, Høj dosis: baseline $8,1 \pm 0,7$ Efter intervention $8,2 \pm 1$	Lavt deltagerantal
Hsieh et al.	The beneficial effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-1 and ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Scientific reports	2018 Taiwan	RCT	Voksne med T2DM (22/22). Fra Taiwan	Intervention med levende <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-1, 10^9 CFU/dag Interaktion med døde <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-3, 10^{10} CFU/dag Kapsler	6 mdr.	Signifikant effekt på HbA1c for ADR-1 (levende) Mean±SD: Efter 3 måneder: - $0,35 \pm 0,74$, P = 0,0321 Efter 6 måneder: - $0,39 \pm 0,80$, P = 0,0212 Ingen signifikant effekt på HbA1c for ADR-3 (døde). Efter 3 måneder: - $0,07 \pm 0,67$, P = 0,5509 Efter 6 måneder: - $0,24 \pm 0,930$ P = 0,9427	Lavt deltagerantal

Tabel 8. Matrix over de vigtigste oplysninger i de fire artikler

RCT = randomised clinical trial/randomiseret klinisk undersøgelse. T2DM = type 2-diabetes mellitus. Mdr = måneder

Akbari & Hendijani, 2016:

Dette systematiske review med meta-analyse undersøger effekten af probiotika på blodglukoseniveauer hos voksne med type 2-diabetes mellitus. Se tabel 9 for de vigtigste fund.

Kvaliteten af Akbari & Hendijani vurderes i AMSTAR-2-tjeklisten til at være af moderat kvalitet (tabel 6): Søge-protokollen er velbeskrevet og registreret i PROSPERO, søgestrategien inkluderer alle sprog og alternativ litteratur, og udvælgelse af artikler samt data-ekstraktion er udført af to personer, uafhængigt af hinanden. De fremsøgte artikler kvalitetsvurderes, og de 6 studier, der benyttes i meta-analysen vedr. HbA1c, er af kvaliteten 1 *fair* + 5 *good*. Studier af kvaliteten *poor* ekskluderes. I meta-analysen vægtes de 6 studier relativt ens.

Der er imidlertid alvorlig heterogenitet blandt studierne. Heterogeniteten tilskrives forskellige typer probiotika, forskellige doser, samt forskelle i populationen ved *baseline*. I tabel 8 ses, at interventionerne vitterligt er meget forskellige. Der udføres subgruppe-analyse (BMI og antal bakteriearter), dog er antallet af studier ifølge Cochrane-håndbogen for lille (< 10 studier) til at give meningsfulde resultater (16).

Derudover er antallet af deltagere i studierne meget lave, hvilket medfører stor spredning på data (brede konfidensintervaller), og deraf lav tiltro til estimaterne. Samtidig er der risiko for *small study bias* og overestimering af effektstørrelserne. Studiet med det største antal forsøgspersoner er imidlertid det, som udviser størst effekt. Og Egger's og Begg's tests visualiseret ved Funnel-plots viser ingen signifikant publikations-bias.

Samlet set udviser Akbari & Hendijani moderat intern validitet. Den eksterne validitet er moderat til høj, da forsøgspopulationen og forsøgsdesignet er relevant for det kliniske spørgsmål.

Li et al., 2016:

Dette systematisk review med metaanalyse undersøger effekten af probiotika på en række metaboliske markører, heriblandt HbA1c hos type 2-diabetikere. Se tabel 9 for de vigtigste fund.

Kvaliteten af Li et al. vurderes vha. AMSTAR-2-tjeklisten til at være af moderat kvalitet (tabel 6): Søgeprotokollen er velbeskrevet og registreret i PROSPERO. Litteratursøgningen er imidlertid sparsom og inkluderer kun 3 databaser, ingen alternativ litteratur og kun engelsksprogede artikler. De fremsøgte artikler kvalitetsvurderes, men alle udtages til meta-analyse, også dem som vurderes dårligt, hvilket svækker troværdigheden af data. Af de artikler, der benyttes til HbA1c-analysen, er 4 af moderat og god kvalitet, mens 2 er af mindre god kvalitet. I meta-analysen vægtes de 6 studier relativt ens.

Der er alvorlig heterogenitet blandt studierne. Især ét af studierne adskiller sig fra de øvrige og trækker mod en stigning af HbA1c ved interventionen (mod *favors control* i Forest plottet). Der blev udført sensitivitets-analyse ved at fjerne et studie ad gangen, men det ændrede ikke ved resultatet. Der sås heller ingen forskel på brug af *monostrain*- eller *multistrain*-præparater. Der udførtes ikke reelle subgruppe-analyser pga. det lave antal studier. Den høje heterogenitet adresseres ikke nærmere af forfatterne, andet end at kvaliteten af de benyttede studier varierer, men de omtaler, at

deres og andre studier varierer mht. probiotika, dosis og behandlingstid. I tabel 8 ses, at interventionerne mellem studierne varierer vidt mht. benyttede bakteriestammer, dosis og administrationsmetode (yogurt vs kapsler med rene bakteriestammer).

Derudover er antallet af deltagere i studierne meget lave, hvilket medfører stor spredning på data (brede konfidensintervaller) og deraf usikre estimerater, samt øger risikoen for publikationsbias. Egger's tests visualiseret ved Funnel-plots viser dog ingen signifikant publikationsbias. Dertil varierer interventionslængden for studierne mellem 6 og 12 uger, hvilket har betydning for mængden af akkumuleret HbA1c.

Samlet set udviser Li et al. moderat intern validitet samt moderat til høj ekstern validitet.

Mobini et al, 2016:

I denne RCT undersøges effekten af to doser *Lactobacillus reuteri* på metaboliske markører, primært HbA1c, hos type 2-diabetikere, der modtager insulin-behandling. Se tabel 9 for de vigtigste fund.

Undersøgelsen vurderes vha. CASP-tjeklisten til at være af moderat kvalitet (tabel 7):

Forsøgsprotokollen er registreret i ClinicalTrials.gov og der er udarbejdet en CONSORT-tjekliste, men den metodiske tilgang til forsøget, heriblandt randomiserings- og blindingsprocesserne, er imidlertid svagt beskrevet i både artiklen og den supplerende information. Forsøget vurderes imidlertid tilstrækkeligt troværdigt til at tage med i CAT'en. Dog er antallet af deltagere så lavt, at konklusioner herpå må vurderes usikkert.

Samlet set udviser Mobini et al. moderat intern validitet. Populationen er svensk, hvilket gør den eksterne validitet høj.

Hsieh et al, 2018:

I denne RCT undersøges effekten af levende *Lactobacillus reuteri* ADR1 og døde *L.reuteri* ADR3 på metaboliske markører, heriblandt HbA1c, hos personer med type 2-diabetes. Se tabel 9 for de vigtigste fund.

Undersøgelsen vurderes vha. CASP-tjeklisten til at være af moderat kvalitet (tabel 7):

Forsøgsprotokollen er registreret i ClinicalTrials.gov med en velbeskrevet forsøgsmetodik (vist i den supplerende information). Forsøgsdata har meget stor spredning (store standardafvigelser), hvilket medfører, at data mellem placebo og intervention har overlappende karakter og viser både positiv og negativ effekt af interventionen (se tabel 8). Deltagerantallet er lavt, og samlet set må konklusionerne vurderes som usikre. Forsøgets styrke er dets længde, det er udført over 6 måneder, viser tidsafhængig effekt, og der ses en langtidseffekt efter ophør af interventionen.

Samlet set udviser Mobini et al. moderat intern validitet. Forsøgsdeltagerne er fra Taiwan, hvilket reducerer den eksterne validitet til værende moderat.

Artikel	Beskrivelse af fund
Akbari & Hendijani	Der indgår 6 randomiserede kliniske undersøgelser i meta-analysen, der beskriver effekten på HbA1c. Heraf er 5 studier fra Iran og 1 fra Danmark. De 5 iranske studier viser hver især signifikant reduktion af HbA1c, hvorimod det danske studie viser ikke-signifikant effekt (vist ved Forest plot). Tilsammen viser de 6 studier en statistisk signifikant reduktion af HbA1c ved brug af probiotika som intervention. Se tabel 8 for data. Subgruppe-analyse viser større effekt des højere BMI og des flere forskellige bakteriearter i probiotika-produktet.
Li et al.	Der indgår 6 randomiserede kliniske undersøgelser i meta-analysen vedr. HbA1c, heraf 4 fra Iran, 1 fra Danmark og 1 fra Malaysia. To af studierne er identiske med studierne i Akbari & Hendijani. Det danske og det ene iranske studie viser signifikant reduktion af HbA1c, mens de fire øvrige studier viser ikke-signifikant effekt (vist ved Forest Plot). Tilsammen viser de 6 studier en ikke-signifikant effekt af probiotika på HbA1c (se tabel 8 for data).
Mobini et al.	Effekten af to doser <i>Lactobacillus reuteri</i> på HbA1c undersøges. Forfatterne undersøger også effekten på mikrobiomet, hvilket påvises ved sekvensanalyse af fæcesprøver. Interventionerne førte til signifikant øgede mængder <i>L. reuteri</i> i fæcesprøverne hos interventionsgrupperne, men ingen ændringer i selve mikrobiota-diversiteten. Der kunne ikke påvises statistisk signifikant effekt af interventionerne på HbA1c, uanset dosis (se tabel 8 for data).
Hsieh et al.	Effekten af levende <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR1 og døde <i>L.reuteri</i> ADR3 på HbA1c underøges. Forfatterne har tidligere vist effekt af interventionen i forsøgsrotter. Der blev udført sekvensanalyser af fæcesprøver. Tilførsel af levende ADR1 førte til signifikant øget mængde <i>L. reuteri</i> i fæcesprøver, for ADR3 var øgningen ikke signifikant. Interventionerne medførte ikke forskel i mikrobiel diversitet. Der kunne påvises signifikant reduktion af HbA1c ved tilførsel af levende ADR1, men ikke døde ADR3 (se tabel 8). Effekten var større efter 6 måneder i forhold til efter 3 måneder, og effekten blev observeret hos personer, hvor <i>L. reuteri</i> var øget mindst 8 gange. 3 måneder efter forsøgets ophør, var HbA1c-niveauet stadig signifikant lavere ($p = 0,0285$) hos ADR1-interventionsgruppen i forhold til placebo.

Tabel 9. De vigtigste fund i de fire artikler

Samlet vurdering samt konklusion

I denne CAT fokuseres der på effektmålet ”påvirkning af HbA1c”, som følge af manipulation af tarmens mikrobiom hos type 2-diabetikere. Interventionen er tilførsel af probiotika. HbA1c-niveauet er en relevant klinisk markør, der er prognostisk for udvikling af diabetiske senkomplikationer, og som derfor har betydning for patienternes livskvalitet. HbA1c-niveauet er af samme grund afgørende for kliniske beslutninger i patientens behandlingsforløb (17). En reduktion af HbA1c-niveauet hos type 2-diabetikere vil være et ønsket udfald, og det er dette effektmål, der samlet set ønskes evidens for med henblik på en eventuel klinisk anbefaling af interventionen.

Kvaliteten af evidensen for, at ændring af tarmens mikrobiom vil medføre en reduktion af HbA1c hos patienter med type 2-diabetes mellitus, er samlet set lav. Ved GRADE (18) vurderes det samlede evidensniveau til ++00, primært på baggrund af et datasæt, der ikke entydigt peger på en statistisk signifikant effekt af interventionerne, og de forsøgssæt, som viser signifikans, udviser kun en svag effekt, har problemer med alvorlig heterogenitet, et lavt antal deltagere, og heraf usikre data (se tabel 8 og 9 samt tabel 10 for GRADE-tjeklisten). Heterogeniteten mellem studierne baserer sig bl.a. på variation i forsøgspopulationer og interventioner (se tabel 10).

På baggrund af den samlede evidens kan det ikke anbefales at anvende probiotika til reduktion af HbA1c-niveauet hos type 2-diabetikere.

Der er imidlertid ikke rapporteret alvorlige bivirkninger ved tilførsel af probiotika hos ikke-immundefekte personer, og tilførsel af probiotika som yoghurt eller kapsler er en nem og billig metode, der ikke giver nævneværdige praktiske eller etiske problemer for hverken klinikere eller patienter. For at kunne give en specifik anbefaling af manipulation af tarmens mikrobiom som et behandlingstiltag for type 2-diabetikere, er der behov for flere studier, udført på et stort antal forsøgsdeltagere, og hvor der bl.a. undersøges for dosis-effekt, hvilke bakterietyper og hvilken *baseline*-mikrobiom hos studiepopulationen, der udviser størst effekt, samt langtidseffekter af interventionen.

		Akbari & Hendijani	Li et al.	Mobini et al.	Hsieh et al.	Gradering
Nedgradering	Risiko for bias	Fin søgestrategi. Baserer deres meta-analyse på RCT'er af kvaliteten <i>fair + good</i> . De dårligste ekskluderes.	Begrænset søgning uden alternativ litteratur. Bruger alle RCT i meta-analysen, uanset kvalitet.	Randomisering svagt beskrevet	Blinding svagt beskrevet	Effektmålet er af så objektivt karakter, at der ikke nedgraderes trods nogen risiko for bias
	Inkonsistens	Høj heterogenitet blandt studier	Høj heterogenitet blandt studier			Nedgraderes med 1 pga. den høje heterogenitet: +++0
		Alle fire artikler afrapporterer det samme objektive effektmål (blodprøvesvar HbA1c %). Tallene er sammenlignelige. Interventionerne varierer imidlertid mht. dosis, længde, type af mikroorganismen, <i>mono-</i> og <i>multistrain</i> -præparerter samt administrationsmåde (yoghurt vs kapsler).				
	Indirekte evidens	OK Population er dog overvejende ikke-europæisk.	OK Population er dog overvejende ikke-europæisk Deltagere skal fortsætte deres anti-diabetika-behandling	OK Svensk population Deltagere er i insulin-behandling	OK Asiatisk population Deltagere må ikke være i behandling med anti-diabetika	Ingen nedgradering til trods for varierende etnicitet og omfang af anti-diabetika-behandling. (Behandling med metformin har stor indvirkning på tarmens mikrobiom (19), hvilket kan være <i>confounding</i>).
		Personer med alvorlig comorbiditet er ekskluderet i alle forsøgene. Type 2-patientgruppen er dog generelt meget divers og forsøgspopulationen afspejler således udgangspopulationen.				
Opgradering	Unøjagtighed	Bredt konfidensinterval på ændringen. Studier med et lavt antal deltagere	Bredt konfidensinterval på ændringen. Studier med et lavt antal deltagere	Kun små standardafvigelser. Studie med et lavt antal deltagere	Meget store standardafvigelser. Studie med et lavt antal deltagere	Nedgradering med 1 pga. de lave antal deltagere og store spredninger: ++00
	Publikationsbias	Begg's and Egger's tests visualiseret ved Funnel plot påviser, at der ikke er publikationsbias	Egger's test visualiseret ved Funnel plot påviser, at der ikke er publikationsbias	Meget lille studie = risiko for positiv effekt (men der afrapporteres netop et ikke-signifikant resultat)	Lille studie = risiko for positiv effekt	Nedgraderes ikke
	Stor effekt	Viser signifikant reduktion i HbA1c. Nedre konfidensinterval dog tæt på nul. Ikke stor effekt.	Viser ingen signifikant reduktion i HbA1c	Viser ingen signifikant reduktion i HbA1c	Viser signifikant reduktion i HbA1c for levende ADR-1, men kun lille effekt	Opgraderes ikke
	Dosis-respons sammenhæng	<i>Multistrain</i> -præparerter giver større effekt end <i>monostrain</i>			Levende bakterier giver større effekt end døde. Effekt stiger med tid og med antal bakterier påvist i fæces.	Opgraderes ikke trods dosis-effekt hos Hsieh et al.
	Confoundere vil reducere effekt	Ved ikke	Ved ikke	Ved ikke	Ved ikke	
	Den samlede kvalitetsvurdering					++00

Tabel 10. Baggrund for GRADE-vurdering.

Alle på effektmålet "reduktion af HbA1c". Se tabel 8 for data. Graderingstrinnet starter på ++++, da alle artikler er baseret på RCT'er (randomiserede kliniske undersøgelser).

Referencer

- (1) Sundhedsdatastyrelsen s. Algoritmer for udvalgte kroniske sygdomme og svære psykiske lidelser. 2017; Available at: <http://esundhed.dk/sundhedsregister/uks/Sider/uks.aspx>. Accessed 02/25, 2019.
- (2) Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012 Oct 4;490(7418):55-60.
- (3) Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010 Feb 5;5(2):e9085.
- (4) Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstrom G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013 Jun 6;498(7452):99-103.
- (5) Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Impact of weight reduction on insulin resistance, adhesive molecules and adipokines dysregulation among obese type 2 diabetic patients. *Afr Health Sci* 2018 Dec;18(4):873-883.
- (6) Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 2013 Feb;56(2):242-251.
- (7) Madsen JS, Andersen IB. At skelne skidt fra kanel - kritisk udvælgelse og læsning af evidens. In: Matzen P, Bak Andersen I, editors. *Evidensbaseret medicin*. 4th ed. Kbh.: Gad; 2014. p. 57.
- (8) Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell* 2018 Sep 6;174(6):1388-1405.e21.
- (9) Lund H, Juhl C, Andreasen J, Møller AM. Kapitel 3: Litteratursøgning. In: Lund H, Juhl C, Andreasen J, Møller AM, editors. *Håndbog i litteratursøgning og kritisk læsning: redskaber til en evidensbaseret praksis*: Munksgaard; 2014. p. 48.
- (10) Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2016 Dec;74(12):774-784.
- (11) Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jun;95(26):e4088.
- (12) Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg M, et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017 Apr;19(4):579-589.
- (13) 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 Nov 14;8(1):16791-018-35014-1.
- (14) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both [online]. Available at: <https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf>.

- (15) Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (Randomised Controlled Trial) Checklist. [online]. Available at: https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-2018_fillable_form.pdf.
- (16) Part 2: General methods for Cochrane reviews, part 9.6.5.1: Ensure that there are adequate studies to justify subgroup analyses and meta-regressions [online]. Available at: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_6_5_1.ensure_that_there_are_adequate_studies_to_justify.htm.
- (17) 2 Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
- (18) Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/>.
- (19) Lv Y, Zhao X, Guo W, Gao Y, Yang S, Li Z, et al. The Relationship between Frequently Used Glucose-Lowering Agents and Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res 2018 May 7;2018:1890978.