

Σακχαρώδης διαβήτης και εντερικό μικροβίωμα

Χ. Βέρρας
Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου
Α. Μελιδώνης

Περίληψη

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία έχουν λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Τα τελευταία χρόνια το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στον ρόλο που κατέχει το εντερικό μικροβίωμα στην παθογένεια των μεταβολικών νοσημάτων και συγκεκριμένα του σακχαρώδους διαβήτη και της παχυσαρκίας. Ωστόσο, οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεγμονή θα μπορούσε να κατέχει κυρίαρχο ρόλο στους παθογενετικούς μηχανισμούς που συνδέουν τις αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα με τα μεταβολικά νοσήματα. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη θέση που έχει το εντερικό μικροβίωμα στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη.

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στον ρόλο που κατέχει το εντερικό μικροβίωμα στην παθογένεια των μεταβολικών νοσημάτων. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος, της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2). Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει το εντερικό μικροβίωμα με τα μεταβολικά νοσήματα δεν είναι ακόμα απόλυτα διευκρινισμένος.^{1,2} Τα μικρόβια του εντέρου είναι δέκα φορές περισσότερα από τα ανθρώπινα κύτταρα και διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Όπως είναι γνωστό, το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει σε μία σειρά φυσιολογικών διαδικασιών όπως είναι η πέψη, η άμυνα έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, η ανοσοποίηση και η βιοσύνθεση των βιταμινών, ενώ όλο και περισσότερα δεδομένα ενισχύουν την επίδρασή του στην παθογένεια του ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2.^{1,2} Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζει το σωματικό βάρος ρυθμίζοντας την αποθήκευση λίπους και τα επίπεδα των ορμονών που ελέγχουν την όρεξη.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη θέση που έχει το εντερικό μικροβίωμα στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη.

Εντερικό μικροβίωμα και μεταβολικά νοσήματα

Τα τελευταία 160 εκατομμύρια χρόνια, τα θηλαστικά εξελί-

**Α' Παθολογική Κλινική και
Διαβητολογικό Κέντρο,
Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο
Πειραιά**

χθηκαν παράλληλα με έναν μεγάλο αριθμό μικροβίων, οι οποίοι αποικίζουν το δέρμα και τους βλενογόνους. Οι περισσότεροι από αυτούς τους μικροοργανισμούς ανευρίσκονται στον γαστρεντερικό σωλήνα και ο αριθμός τους καθώς και το είδος τους καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από τη φυλογένεση και τη διατροφή.^{3,4} Δεδομένου ότι απαιτούνται περίπου ένα εκατομμύριο χρόνια για να εξελιχθεί μόλις το 0,3% του ευκαριωτικού γονιδιώματος, γίνεται εύκολα κατανοητό ότι περίπου το 50-55% του ανθρώπινου γονιδιώματος εξελίχθηκε παράλληλα και σε στενή σχέση με τους μικροοργανισμούς αυτούς. Εκτός από αυτήν τη μακροχρόνια γενετική εξέλιξη, μια σημαντική παρατήρηση που προέκυψε την τελευταία δεκαετία είναι ότι τα μεταβολικά νοσήματα συνοδεύονται από μια αλλαγή στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους.^{5,6}

Η ανάπτυξη τεχνικών για τον προσδιορισμό της γονιδιακής αλληλουχίας επέτρεψε την ανάλυση κοπράνων από παχύσαρκους ασθενείς κατά τη διάρκεια προγράμματος απώλειας βάρους διάρκειας ενός έτους και την ταυτοποίηση του είδους των εντερικών μικροβίων.⁷⁻⁹ Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς χαρακτηρίζονται από μεταβολές σε δύο κύριες κατηγορίες βακτηρίων, τα Bacteroidetes και τα Firmicutes.¹⁰ Συγκεκριμένα, παρατήρησαν μείωση του λόγου Bacteroidetes/Firmicutes στα παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τα ισχνά άτομα κατά τη διάρκεια της περιόδου της απώλειας βάρους, εύρημα που δείχνει ότι η παχυσαρκία συνδέεται με αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα. Προκειμένου να προσδιορισθεί το είδος της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και εντερικού μικροβιώματος σε άλλη μελέτη εξετάστηκε το είδος και η συγκέντρωση των μικροβίων σε κόπρανα λεπτόσωμων και παχύσαρκων δίδυμων γυναικών (μονοζυγωτικών και διζυγωτικών) καθώς και των μητέρων τους.¹¹ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το μικροβίωμα του εντέρου είναι κοινό μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας, αλλά παρουσίαζε ποικιλία στο βαθμό ανάπτυξης συγκεκριμένων βακτηριακών ειδών, όταν συγκρίθηκαν τα ζεύγη των δίδυμων αδελφών ανάλογα με την παρουσία ή όχι παχυσαρκίας.¹¹

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το εντερικό μικροβίωμα, εκτός από την παχυσαρκία, παρουσιάζει συσχέτιση με τον ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2. Συγκεκριμένα, σε μελέτη βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των Firmicutes και Clostridia ήταν μειωμένες στην ομάδα των ασθενών με διαβήτη σε σχέση με την ο-

μάδα ελέγχου.¹² Επιπλέον, ο λόγος των συγκεντρώσεων των Bacteroidetes/Firmicutes και των Bacteroides-Prevotella προς την ομάδα C.coccoides-E.rectale εμφάνισε θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος.

Σε παλαιότερη μελέτη πριν από 30 χρόνια, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση γαστρικής παράκαμψης — μια χειρουργική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη και της νοσογόνου παχυσαρκίας¹³ —, παρατηρήθηκε μεταβολή στο εντερικό μικροβίωμα όπως διαπιστώθηκε από τις καλλιέργειες κοπράνων.¹⁴ Επιπλέον, σε πειραματόζωα, στα οποία η παχυσαρκία προκλήθηκε από διαταραχή του υποθαλάμου, παρατηρήθηκε μεταβολή στις συγκεντρώσεις των εντερόκοκκων και λακτοβάκιλλων, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο εγκέφαλος κατέχει σημαντική θέση στον έλεγχο του εντερικού μικροβιώματος.¹⁵ Όμοια, σε ποντίκια που έφεραν μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα λεπτίνης παρατηρήθηκε μεταβολή στην ανάπτυξη του μικροβιώματος, με υπεροχή των Firmicutes έναντι των Bacteroidetes, σε σχέση με ποντίκια που δεν έφεραν τη μετάλλαξη.¹⁶

Πολλές πειραματικές μελέτες έδειξαν την ύπαρξη μιας άμεσης σχέσης μεταξύ της διατροφής και της δομής του εντερικού μικροβιώματος. Κατά τη μετάβαση από μία δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλού φυτικού υπολείμματος σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, παρατηρήθηκε μεταβολή στη δομή του μικροβιώματος, με ταυτόχρονη τροποποίηση των μεταβολικών οδών και της γονιδιακής έκφρασης.^{17,18} Επίσης, η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών συσχετίστηκε με αυξημένη εντερική διαπερατότητα στους λιποπολυσακχαρίτες, αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁹ και διαφορετική ανταπόκριση στην αντιβιοτική θεραπεία.¹⁹ Τα ποντίκια που έλαβαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά παρουσίασαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην αντιβιοτική θεραπεία. Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς τις τελευταίες δεκαετίες το λίπος έχει αντικαταστήσει τις φυτικές ίνες στη διατροφή, μειώνοντας την προβιοτική δράση των τελευταίων και μεταβάλλοντας το εντερικό μικροβίωμα, αλλαγές που συσχετίζονται με την εμφάνιση ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2.

Η βαριατρική χειρουργική, και κυρίως η Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη, χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας, με εξίσου καλά αποτελέσματα στα άτομα με ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2. Μια από τις συνέπειες της γαστρικής παράκαμψης είναι η μεταβολή της έκκρισης

του Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)⁶⁷ και η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος.^{20,21} Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι ενώ στα νορμοβαρικά και παχύσαρκα άτομα επικρατούν τα Firmicutes, αυτά είναι μειωμένα στα άτομα που υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη, ενώ αντίθετα παρατηρείται αύξηση των Gamma proteobacteria.

Εντερικό μικροβίωμα και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η εκδήλωση του ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2 οφείλεται στο συνδυασμό της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και στη διαταραχή της έκκρισης ινκρετινών από το γαστρεντερικό σύστημα. Κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα της παχυσαρκίας και του ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2 είναι η παρουσία χαμηλού βαθμού φλεγμονής που εμφανίζεται σε ιστούς που συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού, όπως είναι το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός και οι μύες. Η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από αύξηση των κυτοκινών, ιντερλευκίνη (IL)-6, IL-1 και TNF-α (Tumor necrosis factor-α), με τελικό αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη.²²

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες έχει συσχετισθεί το εντερικό μικροβίωμα με την παρουσία παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2,²³ όπως, και ότι η θεραπεία με προβιοτικά²⁴ επηρεάζει τον μεταβολικό έλεγχο των ασθενών με ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2. Πρόσφατα βρέθηκε από τα αποτελέσματα δύο μελετών ότι το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει στην ανάπτυξη ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2. Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2 χαρακτηρίζονταν από μείωση των συγκεντρώσεων των βακτηρίων Clostridiales (είδη Roseburia και Faecalib).²⁵ Αλλαγές στον αριθμό των Bifidobacterium, Lactobacillus, Clostridium καθώς και του λόγου Firmicutes/Bacteroidetes έχουν παρατηρηθεί και στο εντερικό μικροβίωμα παιδιών με ΣΔ τύπου 1.²⁶ Παρόμοιες μεταβολές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2.¹²

Για την ερμηνεία της επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τον ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2 έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί, με κυριότερους τη μεταβολική φλεγμονή, την τροποποίηση της έκκρισης των ινκρετινών και την παραγωγή του υδροξυβουτυρικού οξέος.

Οι λιποπολυσακχαρίτες είναι ενδοτοξίνες οι οποίες βρίσκονται συνήθως στην εξωτερική μεμ-

βράνη των Gram αρνητικών βακτηρίων και προκαλούν τη λεγόμενη μεταβολική φλεγμονή, η οποία χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση μορίων που προάγουν τη φλεγμονή.²⁷ Ο ρόλος των λιποπολυσακχαριτών στην παθογένεια των μεταβολικών νοσημάτων αποδείχθηκε με μία μελέτη σε ποντίκια που έλαβαν φυσιολογική διατροφή, στα οποία η έγχυση των λιποπολυσακχαριτών προκάλεσε αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ, δυσανεξία στη γλυκόζη, καθώς και αύξηση του λιπώδους ιστού.²⁸ Επίσης, οι λιποπολυσακχαρίτες ενδέχεται να προάγουν την έκφραση του NF-κB (nuclearfactor-kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) και την ενεργοποίηση των μεταβολικών οδών της MAP κινάσης (mitogen-activated protein kinase) στα λιποκύτταρα.²⁹ Μελέτη σε ποντίκια με έλλειψη λεπτίνης τα οποία τρέφονταν φυσιολογικά¹⁹ έδειξε ότι η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου στους λιποπολυσακχαρίτες είχε ως αποτέλεσμα τη μεταβολή στην αναλογία των Gram αρνητικών βακτηρίων στον εντερικό αυλό,¹⁹ η οποία συσχετίστηκε με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη. Η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος με τη χορήγηση θεραπείας με προβιοτικά σε παχύσαρκα ποντίκια λειτούργησε ευνοϊκά στον εντερικό φραγμό, μειώνοντας τη μεταβολική φλεγμονή που προκαλείται από τους λιποπολυσακχαρίτες.²⁸

Έχει βρεθεί ότι η αύξηση των συγκεντρώσεων του Bifidobacterium τροποποιεί τη φλεγμονώδη αντίδραση σε παχύσαρκα ποντίκια μέσω της αύξησης της παραγωγής των προσομοιαζόντων με τη γλυκαγόνη πεπτιδίων (Glucagon Like Peptides, GLPs), μειώνοντας παράλληλα την εντερική διαπερατότητα.³⁰ Υπάρχουν στοιχεία ότι η αύξηση των συγκεντρώσεων του Bifidobacterium που προκαλείται από τη θεραπεία με προβιοτικά συνδέεται από αύξηση των επιπέδων των πεπτιδίων GLP-1 και YY που εκκρίνονται από το έντερο. Τα δύο αυτά πεπτιδικά ασκούν ευνοϊκή δράση, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτιώνοντας τη λειτουργία των β-κυττάρων.³⁰ Επιπλέον, η θεραπεία με προβιοτικά προκάλεσε αύξηση των επιπέδων του GLP-2 στο παχύ έντερο, βελτίωσε τη λειτουργία του εντερικού φραγμού με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των λιποπολυσακχαριτών στο πλάσμα.³⁰

Σε μελέτη των Qin και συν. βρέθηκε ότι τα άτομα με ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2 παρουσίαζαν αύξηση του αριθμού των διαφόρων ευκαιριακών παθογόνων του εντέρου και μείωση των συγκεντρώσεων των βακτηρίων που παράγουν υδροξυβουτυρικό οξύ.³¹ Είναι γνωστό ότι το υδροξυβουτυρικό οξύ αποτελεί

την κύρια πηγή ενέργειας για τη διατήρηση της λειτουργίας των κυττάρων του πεπτικού συστήματος. Στο παχύ έντερο, το υδροξυβουτυρικό οξύ παράγεται κυρίως από τα βακτήρια *C.coccoides* και *Eubacterium rectale*. Αλλαγές στα παραπάνω αναφερόμενα εντερικά βακτήρια βρέθηκαν πρόσφατα σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου³² και σε ηλικιωμένα άτομα.³³ Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα βακτήρια που παράγουν υδροξυβουτυρικό οξύ ενδεχομένως θα μπορούσαν να έχουν προστατευτικό ρόλο στη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος.

Εντερικό μικροβίωμα και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Ο ακριβής ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεια του ΣΔ1 παραμένει ακόμα άγνωστος. Δεδομένα από πειραματικά μοντέλα υποστηρίζουν την ιδέα ότι κάποιες οικογένειες βακτηρίων ενδέχεται να λειτουργούν προστατευτικά έναντι του ΣΔ1. Μελέτες έδειξαν ότι η χρήση αντιβιοτικών σε πειραματόζωα μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση ΣΔ τύπου 1.^{34,35} Και η χορήγηση προβιοτικών με βακτηριακά στελέχη σε πειραματόζωα εμπόδισε την εμφάνιση ή καθυστέρησε την εξέλιξη της νόσου.^{36,37} Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η τυχαία μόλυνση ποντικών με σπορογόνο βακτήριο είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔ τύπου 1.³⁸ Όμοια, η επώαση μυκοβακτηρίου και στρεπτοκόκκων σε πειραματόζωα τα προστάτευσε από την εμφάνιση διαβήτη.³⁹⁻⁴¹

Τέλος, μελέτες του εντερικού μικροβιώματος σε αρουραίους που ανέπτυξαν ΣΔ τύπου 1 και αρουραίους που δεν ανέπτυξαν διαβήτη αναφέρουν ότι, κατά την έναρξη της νόσου, οι δύο ομάδες παρουσίαζαν διαφορές όσον αφορά τις συγκεντρώσεις και το είδος των μικροβίων.⁴² Ειδικότερα, δείγματα κοπράνων από αρουραίους που ανέπτυξαν διαβήτη περιείχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις από τα λεγόμενα προβιοτικά βακτήρια, όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, σε αντίθεση με τους αρουραίους που δεν ανέπτυξαν διαβήτη που εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις σε *Bacteroides*, *Eubacterium* και *Ruminococcus*. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι το στέλεχος *Lactobacillus johnsonii* προλαμβάνει την ανάπτυξη διαβήτη όταν χορηγείται σε αρουραίους.⁴³

Είναι γνωστό ότι κατά μέσο όρο, οι άνθρωποι φέρουν 1.014 βακτήρια που αποικίζουν όχι μόνο το παχύ έντερο (η μεγαλύτερη αριθμητικά «αποθήκη») αλλά και τους υπόλοιπους βλεννογόνους

(π.χ. στοματική κοιλότητα, ανώτεροι αεραγωγοί, λεπτό έντερο).³⁻⁶ Επίσης, αν και τη στιγμή της γέννησης το επιθήλιο που καλύπτει τα διάφορα όργανα είναι ελεύθερο μικροβίων, η διαδικασία εποίκισμού του από μικρόβια ξεκινά εντός ωρών από τη γέννηση.⁴⁴ Ο εποίκισμός των βλεννογόνων από παθογόνα αποτελεί μια δυναμική διαδικασία κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της ζωής, που τελικά οδηγεί στη δημιουργία του εντερικού μικροβιώματος των ενηλίκων.^{45,46} Ο εποίκισμός των βλεννογόνων κατά τη νεογνική περίοδο υπόκειται σε μια ποικιλία περιβαλλοντικών επιδράσεων (π.χ. διατροφή, νόσηση, χρήση αντιβιοτικών), και ακόμη και στα πλέον πρώιμα στάδια της επηρεάζεται από τον τρόπο γέννησης των παιδιών (τοκετός έναντι καισαρική τομή), καθώς και από το είδος της διατροφής (θηλασμός ή όχι).^{47,48} Κατά έναν ενδιαφέροντα τρόπο, τα νεογνά που γεννιούνται με τοκετό αναπτύσσουν μικροβίωμα που αντανάκλα την κοιλιακή χλωρίδα, ενώ εκείνα που γεννιούνται με καισαρική τομή αναπτύσσουν τη μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος με αποτέλεσμα τον καθυστερημένο μικροβιακό αποικισμό από *Bacteroides*, *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*.^{49,50}

Λόγω της πιθανής σχέσης μεταξύ του μικροβιώματος και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η πλειοψηφία των ερευνών στον τομέα του εντερικού μικροβιώματος έχει γίνει σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου,⁵¹ ενώ αντίθετα οι μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 είναι περιορισμένες. Εκτός από την αυξημένη εντερική διαπερατότητα, ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο έντερο^{52,53} και μειωμένο αριθμό CD4, CD25 και T-κυττάρων, που αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή του ανοσοποιητικού συστήματος.⁵⁴ Άλλη μελέτη έδειξε ότι άτομα που ανέπτυξαν ΣΔ1 παρουσίαζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις σε *Bacteroidetes* και χαμηλότερες σε *Firmicutes* έναντι υγιών μαρτύρων.⁵⁵ Επιπλέον, στα άτομα που εμφάνισαν ΣΔ1 παρατηρήθηκε εποίκισμός με μικρότερο αριθμό βακτηρίων έναντι των υγιών μαρτύρων.

Η θέση της τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη

Τα προβιοτικά περιέχουν μη παθογόνους ζώντες μικροοργανισμούς οι οποίοι τροποποιούν τη χλωρίδα του ξενιστή. Οι Calcinago και συν. διερεύνησαν τα αποτελέσματα της από του στόματος χορήγησης προβιοτικών σε παχύσαρκα μη διαβητικά

ποντίκια ηλικίας 4 εβδομάδων. Σε ηλικία 32 εβδομάδων, μόλις 21% των ποντικιών που έλαβαν προβιοτικά ανέπτυξαν διαβήτη έναντι ποσοστού της τάξης του 81% στην ομάδα ελέγχου που έλαβε αγωγή με διάλυμα φωσφορικών. Τα ποντίκια της πρώτης ομάδας εμφάνισαν μειωμένη φλεγμονή των νησιδίων του παγκρέατος καθώς και μειωμένο ρυθμό καταστροφής των β-κυττάρων.⁵⁶ Σε μια άλλη μελέτη, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι ένα προϊόν της ζύμωσης του γάλακτος, το οποίο περιέχει προβιοτικά βακτήρια, καθυστέρησε σημαντικά την εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη, υπεργλυκαιμίας, υπερινσουλιναϊμίας και δυσλιπιδαιμίας, και μείωσε το οξειδωτικό στρες σε διαβητικούς αρουραίους που έλαβαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη.⁵⁶ Στο τελευταίο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Σακχαρώδους Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes) ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης TEDDY, σύμφωνα με τα οποία η χορήγηση προβιοτικών σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών, που παρουσίαζαν αυξημένο γενετικό κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ1, συνοδεύτηκε από μείωση της τάξης του 33% της αυτοανοσίας των β-κυττάρων του παγκρέατος.⁵⁷

Σε μελέτη στην οποία χορηγήθηκε νορφλοξασίνη και αμπικιλίνη (1g/L) για 2 εβδομάδες σε ποντικούς ob/ob (παχύσαρκους ποντικούς με υπερινσουλιναϊμία και δυσλιπιδαιμία) παρατηρήθηκε καταστολή των αερόβιων και αναερόβιων βακτηρίων του τυφλού εντέρου που συνοδεύτηκε με σημαντική βελτίωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας και της ανοχής στη γλυκόζη.⁵⁸ Στην ίδια μελέτη, τόσο τα επίπεδα πλάσματος των λιποπολυσακχαριτών όσο και η έκφραση του TNF-α στη νήσιδα ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των ποντικιών στα οποία είχαν χορηγηθεί αντιβιοτικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου από τον συνδυασμό νορφλοξασίνης και αμπικιλίνης βελτίωσε τη φλεγμονώδη κατάσταση του εντέρου.⁵⁸ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα όταν στα ποντίκια χορηγήθηκε πολυμυξίνη Β και νεομυκίνη.⁵⁸

Η πρώτη θεραπευτική προσπάθεια με στόχο την τροποποίηση του ανθρώπινου μικροβιώματος έγινε σε πρόσφατη πιλοτική μελέτη, σε 28 άτομα με προδιαβήτη ή διαβήτη, στα οποία χορηγήθηκε ο παράγοντας NM504 έναντι εικονικού φαρμάκου για 28 ημέρες. Ο παράγων NM504 αποτελεί συνδυασμό ινσουλίνης με β-γλυκάνη και ανθοκυανίνη πλούσιας σε πολυφαινόλες. Πρόκειται για συνδυα-

σμό που μεταβάλλει την εντερική χλωρίδα, ενισχύοντας κάποια σειρά μικροβίων-φρουρών κατά της ανάπτυξης των μεταβολικών νοσημάτων, εις βάρος άλλης σειράς μικροβίων, τα οποία παρεμβαίνουν παθογενετικά στη δημιουργία αυτών των νοσημάτων. Ύστερα, από έναν μήνα εφαρμογής της θεραπείας, παρατηρήθηκε μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, της HbA1C, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, της ολικής χοληστερόλης και του pH του εντέρου ενώ αυξήθηκε η IgA.⁵⁹

Συμπερασματικά

Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις μας σχετικά με τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεια του διαβήτη έχουν αυξηθεί σημαντικά. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό τροποποιήσιμο περιβαλλοντικό παράγοντα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαβητικών ατόμων. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος προκειμένου να εξαχθούν επιπλέον δεδομένα που να αφορούν παράγοντες που καθορίζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία του αλλά και τον τρόπο με τον οποίο επιδρά σε βασικές κυτταρικές λειτουργίες.

Abstract

Verras Ch, Papazafiroπούλου AK, Melidonis A. Type 2 diabetes mellitus and gut microbiota. *Hellenic Diabetol Chron* 2014; 4: 202-209.

It is well known that diabetes and obesity have taken epidemic dimensions resulting in high percentage of morbidity and mortality. Recent literature data show a pathogenetic role of gut microbiota in the development of metabolic disorders, such as diabetes mellitus and obesity. However, the exact pathogenetic pathways are not clearly known yet, even though that inflammation might be a link between alterations in gut microbiota and metabolic disorders. This review summarizes the existing literature data on the role of gut microbiota in the pathogenesis of diabetes mellitus.

Βιβλιογραφία

1. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010; 33: 2277-84.
2. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon II, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 58-65.
3. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey

- RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
4. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-20.
 5. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-23.
 6. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102: 11070-75.
 7. Baker GC, Smith JJ, Cowan DA. Review and re-analysis of domain-specific 16S primers. *J Microbiol Methods* 2003; 55: 541-55.
 8. Neefs JM, Van de Peer Y, De Rijk P, Chapelle S, De Wachter R. Compilation of small ribosomal subunit RNA structures. *Nucleic Acids Res* 1993; 21: 3025-49.
 9. Wang Q, Garrity G, Tiedje J, Cole J. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 5261-7.
 10. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-3.
 11. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Afsharrit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-4.
 12. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085.
 13. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
 14. Bjorneklett A, Viddal K, Midtvedt T, Nygaard K. Intestinal and gastric bypass. Changes in intestinal microecology after surgical treatment of morbid obesity in man. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 681-7.
 15. Nishizawa Y, Imaizumi T, Tanishita H, Yano I, Kawai Y, Mormii H. Relationship of fat deposition and intestinal microflora in VMH rats. *Int J Obes* 1988; 12: 103-10.
 16. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
 17. Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008; 56: 305-9.
 18. Turnbaugh P, Ridaura V, Faith J, Rey F, Knight R, Gordon J. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6-14.
 19. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-81.
 20. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier G, Doré J, Henegar C, Rizkalla S, Clément K. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049-57.
 21. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, Parameswaran P, Crowell MD, Wing R, Rittmanna BE, Krajmalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2365-70.
 22. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
 23. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5: 829-51.
 24. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, Smirnova N, Bergé M, Sulpice T, Lahtinen S, Ouwehand A, Langella P, Rautonen N, Sansonetti PJ, Burcelin R. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 559-72.
 25. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103.
 26. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, Queipo-Ortuño MI. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med* 2013; 11: 46.
 27. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010; 31: 817-44.
 28. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JP, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-72.
 29. Chung S, Lapoint K, Martinez K, Kennedy A, Boysen Sandberg M, McIntosh MK. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes. *Endocrinology* 2006; 147: 5340-51.
 30. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F, Neyrinck AM, Delzenne NM. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1236-43.
 31. 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; 490: 55-60.
 32. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, Jia W,

- Cai S, Zhao L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J* 2012; 6: 320-9.
33. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE* 2010; 5: e10667.
 34. Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Hammen HJ, Rozing J, Bos NA. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2006; 49: 2105-8.
 35. Schwartz RF, Neu J, Schatz D, Atkinson MA, Wasserfall C. Comment on: Brugman S et al. (2006) Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type-1 diabetes? *Diabetologia* 2007; 49: 2105-8.
 36. Calcinario F, Dionisi S, Marinaro M, Candeloro P, Bonato V, Marzotti S, Corneli RB, Ferretti E, Gulino A, Grasso F, De Simone C, Di Mario U, Falorni A, Boirivant M, Dotta F. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 2005; 48: 1565-75.
 37. Matsuzaki T, Nagata Y, Kado S, Uchida K, Kato I, Hashimoto S, Yokokura T. Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *APMIS* 1997; 105: 643-9.
 38. King C, Sarvetnick N. The incidence of type-1 diabetes in NOD mice is modulated by restricted flora not germ-free conditions. *PLoS One* 2011; 6: e17049.
 39. Satoh J, Shintani S, Oya K, Tanaka S, Nobunaga T, Toyota T, Goto Y. Treatment with streptococcal preparation (OK-432) suppresses anti-islet autoimmunity and prevents diabetes in BB rats. *Diabetes* 1988; 37: 1188-94.
 40. Qin HY, Singh B. BCG vaccination prevents insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in NOD mice after disease acceleration with cyclophosphamide. *J Autoimmun* 1997; 10: 271-8.
 41. McInerney MF, Pek SB, Thomas DW. Prevention of insulinitis and diabetes onset by treatment with complete Freund's adjuvant in NOD mice. *Diabetes* 1991; 40: 715-25.
 42. Roesch LF, Lorca GL, Casella G, Giongo A, Naranjo A, Pionzio AM, Li N, Mai V, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson MA, Neu J, Triplett EW. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J* 2009; 3: 536-48.
 43. Valladares R, Sankar D, Li N, Williams E, Lai KK, Abdelgelil AS, Claudio F, Gonzalez, Wasserfall CH, Larkin J III, Schatz D, Atkinson MA, Triplett EW, Neu J, Lorca GL. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PLoS One* 2010; 6: e10507.
 44. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierere N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971-5.
 45. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JJ, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009; 326: 1694-7.
 46. Moore TA, Hanson CK, Anderson-Berry A. Colonization of the gastrointestinal tract in neonates. *Child Adolesc Nutr* 2011; 3: 291-5.
 47. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.
 48. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004; 53: 1388-9.
 49. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaitė B, Sipetić S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51: 726-35.
 50. Vehik K, Dabelea D. Why are C-section deliveries linked to childhood type 1 diabetes? *Diabetes* 2012; 61: 36-7.
 51. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 478-85.
 52. Tiittanen M, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M, Savilahti E, Vaarala O. Infiltration of forkhead box P3-expressing cells in small intestinal mucosa in coeliac disease but not in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 498-507.
 53. Badami E, Sorini C, Coccia M, Usielli V, Molteni L, Bolla AM, Scavini M, Mariani A, King C, Bosi E, Falcone M. Defective differentiation of regulatory FoxP3+ T cells by small-intestinal dendritic cells in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 2120-4.
 54. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 12204-9.
 55. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, Drew JC, Ilonen J, Knip M, Hyöty H, Veijola R, Simell T, Simell O, Neu J, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson MA, Triplett EW. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2010; 5: 82-91.
 56. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007; 23: 62-8.
 57. Elding Larsson H, Vehik K, Gesualdo P, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, Lernmark Å, Rewers M, Simell O, She JX, Ziegler A, Haller MJ; TEDDY Study Group. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 118-26.
 58. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Cortesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J* 2008; 22: 2416-26.

59. Blood sugar improves with first gastrointestinal microbiome modulator, NM504 (2014, June 23) retrieved 31 October 2014 from <http://medicalxpress.com/news/>

2014-06-blood-sugar-gastrointestinalmicrobiome-modulator.html

Λέξεις-κλειδιά:

Εντερικό μικροβίωμα
Σακχαρώδης διαβήτης
Παχυσαρκία

Key-words:

Gut microbiota
Diabetes mellitus
Obesity