

DAGMARA PTASZYŃSKA¹, KAROLINA ŁAGOWSKA²

Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
Department of Human Nutrition and Dietetics, Poznań University of Life Sciences
Wojśka Polskiego 31, 60-624 Poznań, Poland

1

[HTTPS://ORCID.ORG/0009-0001-9297-1861](https://orcid.org/0009-0001-9297-1861)

e-mail: dp.dagmara.ptaszynska@gmail.com

2

[HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-1996-5198](https://orcid.org/0000-0003-1996-5198)

Mikrobiota jelitowa i suplementacja probiotyczna w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej

Gut microbiota and probiotic supplementation in carbohydrate metabolism disorders

https://doi.org/10.36921/kos.2023_2946

Abstrakt

Mikrobiota to ogół zróżnicowanych organizmów takich jak bakterie, archeony, wirusy i grzyby, zasiedlających między innymi układ pokarmowy. Ludzka mikrobiota jelitowa składa się z 2172 gatunków bakterii i ocenia się, że liczba mikroorganizmów wchodzących w jej skład jest do 10 razy większa niż liczba wszystkich komórek somatycznych organizmu człowieka. Pełni ona funkcje takie, jak przekształcanie złożonych składników pokarmowych do łatwo wchłanianych cząsteczek, wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, detoksykacja mutagennych związków chemicznych. Na skład mikrobioty wpływać może sposób żywienia, stan zdrowia czy przyjmowane leki. Dysbioza jest to zaburzenie stanu, składu i liczebności mikrobioty jelitowej, która może być związana z rozwojem chorób układowych, między innymi cukrzycy typu 2. Stan dysbiozy charakteryzuje się m.in. zmniejszoną produkcją kwasu masłowego oraz bakterii *Verrucomicrobiae*, co koreluje ze spadkiem wrażliwości na insulinę. Dowiedziono, że stosowanie żywności funkcjonalnej, probiotyków i prebiotyków, a także przeszczep mikrobioty przewodu pokarmowego zdrowych dawców może działać korzystnie w leczeniu zaburzeń m.in. gospodarki węglowodanowej.

Słowa kluczowe: mikrobiota, cukrzyca, dysbioza, probiotyki, prebiotyki, żywność funkcjonalna

Abstract

Microbiota encompasses diverse organisms such as bacteria, archaea, viruses, and fungi, inhabiting various body systems including the digestive system. The human gut microbiota comprises 2,172 bacterial species, and it is esti-

mated that the number of microorganisms included in it is up to 10 times greater than the total somatic cell number in the human body. It functions in converting complex food components into easily absorbable molecules, producing short-chain fatty acids, and detoxifying mutagenic chemical compounds. Microbiota composition can be influenced by numerous factors like diet, health status, and medication used. Dysbiosis refers to the disruption of gut microbiota state, composition, and abundance, potentially linked to the systemic diseases, including type 2 diabetes. Dysbiosis is characterized by reduced butyric acid production and *Verrucomicrobiae* bacteria number, correlating with decreased insulin sensitivity. Evidence shows that the use of functional food, probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation from healthy donors may have a beneficial effect on the treatment of carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: microbiota, diabetes, dysbiosis, probiotics, prebiotics, functional food

WPROWADZENIE

Trzustka w organizmie człowieka spełnia funkcję zarówno egzokrynną jak i endokrynną. Zmiany patologiczne w obrębie narządu powodują upośledzenie obu tych funkcji, co prowadzi do powstania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, do których zalicza się: cukrzycę wtórną, cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, upośledzone wchłanianie glukozy (IGT, impaired glucose tolerance), nieprawidłową glikemię na czczo (IFG, impaired fasting glucose), a także insulinooporność (Niebisz i współaut. 2005). Cukrzyca typu 2 (T2DM, type 2 diabetes mellitus) jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób metabolicznych, spowodowaną przez defekt wydzielania insuliny przez komórki β trzustki lub upośledzoną odpowiedź komórek tkanek obwodowych na insulinę. Wszelkie dysfunkcje w metabolizmie glukozy prowadzą do zachwiania jej homeostazy w organizmie, co w konsekwencji może powodować hiperglikemię, a dalej właśnie T2DM. Za produkcję insuliny w trzustce odpowiadają komórki β zlokalizowane na wyspach Langerhansa. Dysfunkcja komórek β trzustki tradycyjnie jest powiązana z apoptozą. Jednakże obecnie wnioskuje się, że niszczenie komórek β może być spowodowane przez bardziej złożoną sieć interakcji pomiędzy środowiskiem a różnymi szlakami molekularnymi zachodzącymi w komórce. Czynniki takie jak otyłość, hiperlipidemia i hiperglikemia prowadzą do insulinooporności i przewlekłego stanu zapalnego. W takich okolicznościach komórki β trzustki ulegają m.in. stresowi metabolicznemu, oksydacyjnemu czy amyloidowemu, które współdziałając powodują utratę integralności tych komórek. Podczas rozwoju T2DM następuje zmniejszenie glikolizy w mięśniach i zwiększenie glukoneogenezy w wątrobie. W wyniku zachodzących zmian dochodzi do zaburzeń wydzielania insuliny pierwszej fazy, odpowiedzialnej za utrzymanie prawidłowej homeostazy glukozy poposiłkowej. Mechanizmem kompensacyjnym powstałym w wyniku zmniejszenia wydzie-

lania insuliny pierwszej fazy jest zwiększenie wydzielania insuliny drugiej fazy, czyli tak zwanej okołoposiłkowej, w wyniku czego w organizmie jest zauważalna hiperinsulinemia, z jednoczesną ciągłą produkcją glukozy przez wątrobę i redukcją rezerw insulinowych trzustki. Powyższe mechanizmy prowadzą do powstania hiperglikemii, której występowanie jest podstawą do rozpoznania cukrzycy. Patomechanizm powstawania T2DM może trwać do kilkudziesięciu lat nie powodując zauważalnych objawów, w przeciwieństwie do cukrzycy typu 1 (T1DM, type 1 diabetes mellitus), która charakteryzuje się nagłym początkiem (Unai i współaut. 2020).

MIKROBIOTA JELITOWA I NIE TYLKO

Mikrobiota to ogół mikroorganizmów występujących w danym siedlisku. Należą tu bakterie, archeony, wirusy i grzyby zasiedlające organizm człowieka. Termin ten obejmuje wszystkie mikroorganizmy, w tym także chorobotwórcze. Należy także rozróżnić mikrobiom od mikrobioty, ponieważ ten pierwszy stosuje się do zespołu genomów organizmów, a drugi stosuje się do określenia zespołów organizmów (Janczy i współaut. 2021). Mikrobiom w organizmie człowieka znajduje się w określonych miejscach np. na skórze, w jamie ustnej i górnych drogach oddechowych, układzie rozrodczym i pokarmowym. Najliczniejszy i najbardziej zróżnicowany jest mikrobiom przewodu pokarmowego. Funkcje mikrobioty to między innymi metabolizm złożonych składników pokarmowych do prostych cząsteczek, synteza krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, detoksykacja i degradacja mutagennych i kancerogennych związków w jelicie grubym czy wpływ na metabolizm leków i regulację funkcji układu pokarmowego. Ludzka mikrobiota jelitowa obejmuje 2172 dotychczas zidentyfikowanych gatunków bakterii, pogrupowanych głównie w cztery rodzaje: *Firmicutes*, proteobakterie, promieniowce i *Bacteroidetes* i osiąga liczbę od 10¹³-10¹⁴ mikroorganizmów, których wspólny genom zawiera co

najmniej 100 razy więcej genów niż występuje w genomie ludzkim (Gill i współaut. 2006). Liczba ta jest również około 10 razy większa niż suma komórek somatycznych ludzkiego organizmu. Mikrobiota może zostać zobrazowana jako narząd mikrobiologiczny bytujący w organizmie żywiciela. Składa się ze zróżnicowanych linii komórkowych, które mają zdolność komunikacji między sobą a także z gospodarzem. Wiele czynników wpływa na skład mikrobioty, jednak styl życia i stan zdrowia uznaje się za najbardziej istotne.

Mianem dysbiozy jelitowej określa się wszelkie, niekorzystne dla zdrowia i funkcjonowania organizmu człowieka, zaburzenia składu tj. liczebności i różnorodności bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym. Obecne badania koncentrują się głównie nad zróżnicowaniem składu i funkcjonalności mikrobioty jelitowej między osobami zdrowymi i chorymi, choć wykazano, że nawet u osób zdrowych występują znaczne różnice w składzie mikrobioty. Za główne czynniki mające wpływ na różnice w składzie mikrobioty uznaje się sposób żywienia, środowisko zamieszkania, czynniki genetyczne i wczesną ekspozycję organizmu gospodarza na czynniki mikrobiologiczne, takie jak droga porodu, dojrzałość noworodka w chwili urodzenia, sposób karmienia, a także narażenie na obce drobnoustroje (Gregorczyk-Maślanka i Kurzawa 2016). Poziom zróżnicowania mikrobiomu między osobami zdrowymi nadal wymaga uzupełnienia wielu szczegółów. Należy także szczerzej opisać interakcje między drobnoustrojami mikrobiomu, zarówno konkurencyjne jak i te o charakterze mutualnym. Należy się także zastanowić, jak dużą rolę w kształtowaniu różnorodności mikrobiologicznej organizmów odgrywa odporność lub genetyka gospodarza.

Tamburini i współaut. (2016) wskazują na fakt, że nieprawidłowości mikrobiomu jelitowego we wczesnym okresie życia wiążą się ze zwiększonym ryzykiem chorób, mimo braku rozstrzygających dowodów na to, że są one bezpośrednim czynnikiem ich etiologii (Tamburini i i współaut. 2016). Badania wykazały, że krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe (SCFA), będące metabolitami wytwarzanymi przez bakterie jelitowe, wykazują działanie prozdrowotne poprzez indukcję działania limfocytów T regulatorowych (Treg) w okrężnicy. Komórki Treg odgrywają kluczową rolę w regulacji procesów odpornościowych oraz rozwoju i utrzymaniu odporności immunologicznej. Należy zauważyć, że istotnym błędem podczas projektowania i analizy badań nad mikrobiotą jest niedocenie wpływu zmienności osobniczej. Próby scharakteryzowania stopnia narażenia noworodków z różnych populacji na

działanie zróżnicowanych szczepów bakteryjnych mogą być kluczowe dla zrozumienia czynników wpływających na powstawanie zakłóceń mikrobiologicznych. Tamburini i współaut. w swoich badaniach przewidują, że interwencje mikrobiologiczne na wczesnych etapach życia mogą ostatecznie zapobiec lub złagodzić choroby związane z dysbiozami jelitowymi. Jako przykład innych skutecznych interwencji wskazują również interwencje dietetyczne, ponieważ w szybki sposób modyfikują mikrobiom, bez indukowania poważnych problemów zdrowotnych. Fecal microbiota transplantation (FMT) jest to przeszczepianie mikrobioty jelitowej w chorobach przewodu pokarmowego i polega na podaniu choremu zawiesiny kału zdrowego dawcy, w celu wyleczenia zakażenia *Clostridium difficile* (CDI) i odtworzenia brakujących mikroorganizmów jelitowych. Ostatnie wyniki badań nad stosowaniem FMT w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wydają się wskazywać na to, że krótkoterminowe interwencje mikrobiologiczne mogą nie być wystarczające, aby osiągnąć znaczenie terapeutyczne. Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań testujących interwencje mikrobiologiczne w różnych przedziałach czasowych, różnych dawkach lub wykonywane za pomocą zróżnicowanych dróg podawania mikroorganizmów (Tamburini i współaut. 2016).

MIKROBIOTA JELITOWA W ZABURZENIACH GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Mimo, że cukrzyca typu 1 i typu 2 mają zupełnie różną patogenezę, to badania wykazały, że dla obu rodzajów charakterystyczna jest dysbioza mikrobioty jelitowej. Dysbioza związana z T1DM charakteryzuje się przede wszystkim spadkiem liczebności bakterii rozkładających mucynę, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* i *Prevotella*, z jednoczesnym wzrostem *Bacteroidetes* i *Clostridium*. Natomiast w T2DM obserwuje się spadek liczebności *Clostridium*, wzrost liczebności *Lactobacillus* i *Bacteroidetes*. Dysbioza jelitowa zarówno w T1DM i T2DM jest związana z ogólnym spadkiem różnorodności mikrobiologicznej, w tym zmniejszeniem liczby *Firmicutes* i bakterii wytwarzających kwas masłowy, a także spadkiem integralności bariery nabłonkowej jelita i jej większą przepuszczalnością. Zwiększona translokacja lipopolisacharydu (LPS) i endotoksemia również obserwowane w T2DM, mogą przyczyniać się do powstania stanu zapalnego wpływającego na rozwój insulinooporności. Niestety, w dalszym ciągu nie zostało wyjaśnione czy dysbioza jelitowa jest czynnikiem sprawczym czy wynikiem chorowania

na cukrzycę. Jednakże znaczna liczba badań sugeruje, że zmiany zachodzące w mikrobiomie mogą poprzedzać początek cukrzycy (DeGruttola i współaut. 2016).

Nielsen i współaut. (2014) wykazali, że mikrobiom otyłych myszy z T1DM różni się od mikrobiomu myszy nieotyłych bez cukrzycy. Kolejną przesłanką wskazującą na wpływ mikrobioty jelitowej na rozwój T1DM jest obecność rozgałęzionych bakterii włóknistych (SBF, segmented filamentous bacteria) w jelitach myszy z T1DM. Bakterie SBF silnie wpływają na rozwój układu odpornościowego gospodarza, przez wpływ na dojrzewanie komórek Th (Nielsen i współaut. 2014). Zaobserwowano również, że częstość występowania T1DM była zależna od środowiska bakteryjnego, w jakim przebywały hodowane myszy. U myszy, które znajdowały się w środowisku zawierającym patogeny rozwijała się cukrzyca, w przeciwieństwie do myszy, które znajdowały się w środowisku niezawierającym patogenów. (McLean i współaut. 2015) Także Sedighi i współaut. (2017) wskazują, że reakcje zapalne organizmu prowadzące do rozwoju T2DM mogą się także przyczynić do zmian w obrębie mikrobioty jelitowej, co sugeruje związek między T2DM a wystąpieniem dysbiozy. Badanie wykazało, że w grupie osób zdrowych przeważały szczepy *Bifidobacterium*, a w grupie osób z T2DM przeważały szczepy *Lactobacillus* (Sedighi i współaut. 2017).

Wyniki uzyskane przez Karlssona i współaut. (2013) w badaniu mikrobioty starszych kobiet z T2DM, wykazały mniejsze ilości bakterii *Roseburia* i *Faecalibacterium prautznitzii*, w stosunku do mikrobioty kobiet zdrowych. Warto podkreślić, że bakterie te są znaczącymi producentami kwasu masełowego, będącego ważnym czynnikiem zwiększającym wrażliwość na insulinę. Dodatkowo u tych pacjentek zauważono wzrost liczby bakterii rodzaju *Lactobacillus*. Na podstawie zidentyfikowanych różnic opracowano matematyczny model oparty na profilach metagenomicznych, który miał identyfikować T2DM z dużą dokładnością (Karlsson i współaut. 2013). Powyższego modelu użyto także do oceny podobnego badania kohortowego przeprowadzonego w Chinach (Qin i współaut. 2012) i ustalono, że markery metagenomiczne wyróżniające T2DM są różne dla populacji chińskiej i europejskiej (Qin i współaut. 2012). Na tej podstawie przedstawiono wniosek, że narzędzia predykcyjne dla T2DM powinny być specyficzne dla wieku, rasy i położenia geograficznego badanej populacji. Mikrobiom jelitowy kobiet z cukrzycą, nieprawidłową i prawidłową tolerancją glukozy zawierał podobną liczbę genów. Badanie sugeruje, że funkcjonalne zmiany mikrobiomu jelitowego mogą potencjalnie

odzwierciedlać zmiany zachodzące w środowisku jelitowym pacjentów z T2DM i mogą być bezpośrednio związane z jej rozwojem. Jednakże najważniejsze markery metagenomiczne różnią się pomiędzy populacjami zamieszkującymi odległe rejony geograficzne, co wskazuje na konieczność pobierania próbek i przeprowadzania badań równoległe na różnych kontynentach.

W badaniu Tong i współaut. (2018) przetestowano działanie metforminy i specjalnie zaprojektowanej formuły ziołowej (AMC), zawierającej w składzie kłącze anemareny chińskiej (*Rhizoma Anemarrhenae*), gorzki melon (*Momordica charantia*), cynowód chiński (*Coptis chinensis*), aloes (*Aloe vera*) i czerwony ryż (*Red yeast rice*), w aspekcie łagodzenia objawów T2DM ze współwystępującą hiperlipidemią, przez indukowanie zmian zachodzących w mikrobiocie jelitowej (Tong i współaut. 2018). W badaniu wzięło udział czterystu pięćdziesięciu pacjentów z T2DM i hiperlipidemią, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej metforminą lub AMC. Po upływie 12 tygodni stwierdzono, że zarówno metformina jak i AMC znacznie złagodziły hiperlipidemię i hiperglikemię oraz zmieniły strukturę mikrobioty jelitowej u pacjentów z cukrzycą. Przyczyniły się także do poprawy poziomu glukozy na czczo, poziomu HbA1c (hemoglobina glikowana), poziomu glukozy 2 godziny po spożyciu posiłku, a także wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR). Metformina oraz AMC mogą łagodzić objawy T2DM z współistniejącą hiperlipidemią poprzez zwiększenie liczby korzystnych bakterii, takich jak *Blautia* i *Faecalibacterium spp.* Jednakże AMC wykazało się lepszą skutecznością w poprawie wskaźnika HOMA-IR i trójglicerydów w osoczu, a także wywarło większy wpływ na mikrobiotę jelitową. Co więcej, tylko dzięki zastosowaniu AMC udało się zwiększyć liczebność kolonii *Faecalibacterium spp.*, co jak donoszono wcześniej w randomizowanych badaniach klinicznych, związane było z łagodzeniem objawów T2DM. Może być to związane ze współdziałaniem takich składników jak berberyna i mangiferyna, które stanowiły główne substancje aktywne roślin użytych do produkcji preparatu. Berberyna to substancja zaliczana do grupy alkaloidów izochinolinowych, czyli tej samej grupy związków co kofeina czy morfina. Pozyskiwana jest między innymi z krzewu Berberysu Zwyczajnego, w tym między innymi z jego liści oraz owoców. Potencjalne zastosowanie tej substancji we wspomaganie leczenia cukrzycy jest związane z jej działaniem hipoglikemizującym i przeciwutleniającym. Stosowanie berberyny przyczynia się do regulacji metabolizmu lipidów, a także składu mikrobioty jelitowej (Yunfeng i współaut. 2021). Mangiferyna jest naturalnym

C-glukozyloksantonem szeroko rozpowszechnionym w roślinach okrytozalążkowych i paprociach. Głównym źródłem mangiferyny jest drzewo mango (*Mangifera indica*, *L.Anacardiaceae*). Została także uznana za główny aktywny składnik kłącza *Anemarrhena asphodeloides*. Rośliny o znacznej zawartości mangiferyny są tradycyjnie wykorzystywane do celów leczniczych w rejonach tropikalnych i subtropikalnych. Związek ten wykazuje działanie podobne do większości flawonoidów, które polega na obronie komórek przed stresem oksydacyjnym. Właściwości prozdrowotne mangiferyny obejmują: działanie przeciwutleniające, przeciwnowotworowe, immunomodulujące, przeciwalergiczne, przeciwzapalne, przeciwcukrzycowe, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, antybakteryjne i przeciw pasożytnicze (Hering i współaut. 2020). W randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych mangiferyna znacznie poprawiała poziom trójglicerydów, wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) i HOMA-IR u pacjentów z nadwagą i hiperlipidemią, jednakże farmakologiczne działanie tego związku nie zostało jeszcze wyjaśnione. Wykazano także, że mikrobiota jelitowa może odgrywać ważną rolę w działaniu mangiferyny, pomimo jej słabej wchłanialności w przewodzie pokarmowym. Szczep MANG *Bacteroides sp.* może być odpowiedzialny za działanie farmakologiczne mangiferyny poprzez przekształcenie jej w aglikon i noratyriol. Wyniki powyższego badania sugerują, że mangiferyna i berberyna mogą być głównymi składnikami aktywnymi AMC, które wpływają na pozytywne zmiany mikrobioty jelitowej (Tong i współaut. 2018).

PROBIOTYKI W TERAPII ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Wiele badań dowiodło, że stosowanie probiotyków zawierających rodzaje takie jak m.in. *Lactobacillus* czy *Bifidobacterium* u pacjentów z cukrzycą może poprawić metabolizm glukozy (Zhang i współaut. 2020). Hsieh i współaut. (2018) przetestowali działanie szczepów ADR-1 i ADR-3 *Lactobacillus reuteri* na wyrównanie parametrów glikemii u pacjentów z T2DM. W tym celu 74 pacjentów podzielono na trzy grupy i podawano odpowiednio: 4x10⁹ CFU (colony forming unit, jednostka tworząca kolonię) żywych kultur bakterii *Lactobacillus reuteri* ADR-1, 2x10¹⁰ komórek zainaktywowanych termicznie *Lactobacillus reuteri* ADR-3 i placebo. Wykazano, że u pacjentów suplementujących szczep ADR-1 przez 6 miesięcy, doszło do spadku HbA_{1c}. Zmniejszona wartość HbA_{1c} u tych pacjentów utrzymywała się przez kolejne 3 miesiące po zaprzestaniu suplementacji probiotycznej. W porównaniu do innych

badanych grup, tylko w grupie przyjmującej szczep ADR-1 *L.reuteri* zauważono zmniejszenie wartości HbA_{1c}. Nie zaobserwowano żadnych znaczących zmian w poziomie HbA_{1c} u pacjentów stosujących zainaktywowany termicznie szczep ADR-3 *L.reuteri*. Zmiany poziomów insuliny, HOMA-IR i glukozy na czczo pośród badanych grup nie były istotne statystycznie w porównaniu do grupy placebo. Po wprowadzeniu suplementacji probiotycznej zaobserwowano, że w grupie stosującej ADR-3 znacznie wzrósł poziom *Bifidobacterium*, natomiast w grupie stosującej ADR-1 zaobserwowano wzrost *Lactobacillus reuteri*. Wyniki badania wskazują, że stopień zmniejszenia wartości HbA_{1c} jest zależny od stopnia zwiększenia *L.reuteri* u pacjentów z T2DM (Hsieh i współaut. 2018)

Razmpoosh i współaut. (2019) przetestowali działanie wieloszczepowych probiotyków na poziom glukozy na czczo, insuliny w osoczu i profil lipidowy u pacjentów z T2DM. W tym celu 60 pacjentów podzielono na dwie równe grupy, z których przez okres 6 tygodni jedna otrzymywała placebo, a druga probiotyk, zawierający 7 różnych szczepów bakterii: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus*. W grupie stosującej wieloszczepowe probiotyki wykazano zmniejszenie poziomu glukozy na czczo, a także zwiększenie wartości cholesterolu frakcji HDL w porównaniu do wartości wyjściowych. (Razmpoosh i in. 2019)

U dzieci z T1DM można zaobserwować zmniejszenie liczebności populacji *Firmicutes* i zwiększenie liczebności populacji *Bacteroidetes*. Dodatkowo u dzieci z T1DM obserwuje się większą liczebność *Veillonella*, *Clostridium* i *Bacteroides*, w przeciwieństwie do dzieci zdrowych, u których przeważają *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Blautia coccooides*, *Eubacterium*. Probiotyki wykazują działanie wspomagające utrzymanie homeostazy mikrobioty, integralność błony jelitowej i jej prawidłową przepuszczalność. Dodatkowo zmniejszają one stężenie cytokin prozapalnych, jednocześnie zwiększając stężenie cytokin o działaniu przeciwzapalnym. Chung-Hsing i współaut. (2022) zbadali wpływ probiotyku zawierającego: *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68 i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9, stosowanego przez okres 6 miesięcy, na pacjentów z T1DM. W tym celu 56 pacjentów, w wieku od 6 do 18 lat, podzielono na 2 grupy. Odpowiednio 27 pacjentów, oprócz klasycznej insulinoterapii przyjmowało także kapsułki z probiotykiem, a 29 pacjentów stanowiących grupę placebo poddawanych było tylko insulinoterapii. W trakcie badania dokonywano pomiarów glikemii na czczo, HbA_{1c} i cytokin prozapalnych. Dokonano także analizy mikrobioty je-

litowej. Analiza NGS (next generation sequencing, sekwencjonowanie nowej generacji, pozwalające na uzyskanie pełnej sekwencji genów) wskazała na zwiększenie liczebności *Bifidobacterium animalis*, *Akkermansia muciniphila* i *Lactobacillus salivarius* u pacjentów przyjmujących probiotyk. Dodatkowo, pacjenci stosujący probiotykoterapię osiągnęli lepsze wyniki glikemii na czczo, w porównaniu do wyników sprzed interwencji. Zmniejszeniu uległa także wartość HbA1c. Istotnym wynikiem przeprowadzonej interwencji było także zmniejszenie wartości stężeń cytokin prozapalnych, takich jak: IL-8 (interleukina-8, białko należące do chemokin i zarazem najsilniejszy czynnik chemotaktyczny człowieka), IL-17 (interleukina-17, wytwarzana przez zaktwowane limfocyty T i wspomagająca odpowiedź przeciw bakteriom zewnątrzkomórkowym), MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1, białko zapalne makrofagów), RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted, chemokina należąca do podrodziny charakteryzującej się obecnością dwóch sąsiadujących reszt cysteiny w N-końcowym odcinku łańcucha peptydowego (CC), syntetyzowana przez limfocyty T, wykazująca działanie prozapalne) i TNF- α (tumor necrosis factor α , czynnik martwicy nowotworów, cytokina związana z procesem zapalnym). Było to związane ze zwiększeniem ekspresji TGF- β 1, po zastosowaniu probiotyków. Efekty interwencji utrzymywały się nawet do 3 miesięcy po zaprzestaniu probiotykoterapii (Chung-Hsing i współaut. 2022).

Prebiotyki według najnowszych doniesień mogą być także potencjalnym narzędziem wspomagającym leczenie T1DM. Pacjenci z T1DM mają mniej zróżnicowaną mikrobiotę jelitową, a także obserwuje się u nich widoczne zmiany w jej składzie, które są powiązane ze zmianami przepuszczalności jelit. Ho i współaut. (2019) dowiedli, że suplementacja prebiotyczna wykazuje korzystny wpływ na skład mikrobioty jelitowej i przepuszczalność jelit u dzieci z T1DM. Znacznie korzystniejsza okazała się suplementacja inuliną wzbogaconą oligofruktozą, która może stanowić potencjalnie nową i niedrogą metodę wspomagania leczenia T1DM. Nie zauważono znaczących różnic w częstości występowania DKA (diabetic ketoacidosis, cukrzycowa kwasica ketonowa) i epizodów ciężkiej hipoglikemii między dziećmi otrzymujących placebo i prebiotyki. Jednakże po 3 miesiącach poziom C-peptydu był znacznie wyższy u grupy otrzymującej prebiotyki, czemu wtórowała poprawa szczelności jelit w porównaniu do grupy stosującej placebo. W diagnostyce niski poziom C-peptydu świadczy o niskim stężeniu insuliny, we krwi, ponieważ jest on składową łańcucha polipeptydowego proinsuliny. Te wyniki sugerują

poprawę funkcjonowania komórek β trzustki, co wpływa na zmniejszenie poziomu glukozy we krwi. Mimo iż poziom HbA1c, która jest głównym wskaźnikiem wyrównania cukrzycy nie uległ poprawie, wnioski wydają się obiecujące, ze względu na zwiększenie stężenia C-peptydu. Zaobserwowano także znaczny wzrost względnej liczebności *Bifidobacterium* w grupie stosującej prebiotyki przez trzy miesiące, jednakże po upływie kolejnych trzech miesięcy nie było to dalej widoczne. Grupa placebo miała znacznie wyższą względną liczebność niekorzystnych rodzajów bakterii takich jak: *Streptococcus*, *Roseburia inulinivorans*, *Terrisporobacter* i *Faecalitalea* w porównaniu z grupą stosującą prebiotyki (Ho i współaut. 2019). Clement i współaut. (2017) wykazali wcześniej, że u myszy z indukowaną T1DM oligofruktoza poprawiła wrażliwość na insulinę i zwiększała szybkość proliferacji komórek β trzustki, a także zwiększa wydzielanie insuliny. Myszy leczone oligofruktozą również miały zwiększoną liczebność *Bifidobacterium* w kale. Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że prebiotyki stanowią potencjalnie nowy, niedrogi dodatek do leczenia T1DM, który może poprawić kontrolę glikemii przy niskim ryzyku powikłań. To badanie sugeruje, że prebiotyki, a zwłaszcza inulina wzbogacona oligofruktozą mogą oddziaływać bezpośrednio zarówno na komórki β trzustki, jak i modyfikować skład i liczebność mikrobiomu w celu zwiększenia wydzielania insuliny i zmniejszenia insulinooporności, a w konsekwencji obniżenia glikemii (Clement i współaut. 2017).

Wiele dowodów wskazuje na to, że mikrobiota jelitowa odgrywa rolę w powstawaniu chorób metabolicznych, częściowo z powodu uwalniania LPS, który powoduje przewlekłe stany zapalne o niskim stopniu złośliwości. Ponadto, endotoksemia metaboliczna spowodowana przez bakterie Gram- może aktywować odpowiedź zapalną prowadzącą do insulinooporności. Na mikrobiotę jelitową wpływ może mieć także żywienie z użyciem produktów funkcjonalnych. Celem badania Medina-Vera i współaut. (2019) było poznanie efektów jakie niosło ze sobą spożywanie produktów funkcjonalnych na mikrobiotę jelitową i biochemiczne parametry pacjentów z T2DM (Medina-Vera i współaut. 2019). W skład produktów spożywanych przez grupę poddaną modyfikacjom dietetycznym wchodziły: inulina, nasiona chia, białko sojowe odwodnione z nopalu (ze względu na jego właściwości probiotyczne), kwasy tłuszczowe omega-3, białka roślinne, polifenole i rozpuszczalny oraz nierozpuszczalny błonnik. Produkty te są znane ze zdolności do przywracania prawidłowej mikroflory jelitowej, łagodzenia nieprawidłowości biochemicznych

i endotoksemii metabolicznej spowodowanej dysbiozą u pacjentów z T2DM. Jedna z grup przez 15 dni stosowała dietę z wartością energetyczną zredukowaną o 500 kcal w porównaniu do zwykłej wartości energetycznej swojej codziennej diety. Po tym okresie do diety włączono dodatkowe 200 kcal wywodzące się z 4g nasion chia, 30g białka sojowego, 4g inuliny i 14g odwodnionego nopalu. Druga grupa otrzymywała placebo składające się z 28g kazeinianu wapnia i 15 g maltodekstryny. Opisane modyfikacje dietetyczne miały pozytywny wpływ na skład mikrobioty jelitowej. Pacjenci z T2DM wykazywali wzrost niekorzystnego szczepu bakteryjnego *Prevotella copri*. Interwencja dietetyczna żywnością funkcjonalną istotnie wpłynęła na zmiany w składzie mikrobioty jelitowej poprzez zwiększenie różnorodności i obfitości określonych drobnoustrojów, niezależnie od stosowania leków przeciwcukrzycowych. Zaobserwowano spadek ilości *P. copri* i wzrost *Faecalibacterium prausnitzii* i *Akkermansia muciniphila* o działaniu przeciwzapalnym. Wyniki grupy, w której przeprowadzono modyfikacje dietetyczne z użyciem żywności funkcjonalnej wykazały również znaczące zmniejszenie powierzchni pod krzywą dla glukozy, cholesterolu całkowitego i LDL, WKT (wielonienasycone kwasy tłuszczowe), HbA1c, trójglicerydów i CRP (C-reactive protein, białko C-reaktywne) oraz wzrost aktywności antyoksydacyjnej w porównaniu z grupą stosującą placebo. Jako konkluzję przyjęto, że długotrwałe przestrzeganie diety bogatej w błonnik, wzbogaconej w polifenole i opartej na białku roślinnym przynosi korzyści dla składu mikroflory jelitowej i może stanowić potencjalną formę wspomagania leczenia hiperglikemii, dyslipidemii i stanów zapalnych. Jako potencjalną formę wspomagania leczenia T2DM, kontroli glikemii i przywrócenia prawidłowych funkcji mikrobioty jelitowej proponowano długotrwałe przestrzeganie diety roślinnej o wysokiej zawartości błonnika. Włączenie do diety większej ilości węglowodanów złożonych powoduje modyfikację składu mikroflory jelitowej i może mieć duży potencjał w zapobieganiu i leczeniu chorób kardiometabolicznych. Inulina, nasiona chia i nopal zawierają złożone węglowodany, które nie są trawione przez organizm gospodarza, ale są w stanie modulować mikroflorę jelitową. Ponadto doniesiono, że nopal chroni przed endotokseміą metaboliczną i zmniejsza po posiłkowej wzroście glukozy u pacjentów T2DM.

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, zasadnym wydaje się stwierdzenie, że mikrobiota jelitowa może odgrywać rolę w rozwoju zarówno T1DM i T2DM. Stosowanie probiotyków i prebiotyków stanowi obiecujący sposób wspomagania tera-

pii tych chorób, poprzez udokumentowany korzystny wpływ na skład mikrobioty jelitowej.

BIBLIOGRAFIA

- Chung-Hsing W., Hung-Rong Y., Wen-Li L., Hsieh-Hsun H., Wen-Yang L. i współaut., 2022. „*Adjunct Probiotics of Lactobacillus salivarius subsp. salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, and Bifidobacterium animalis subsp. lactis CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus*”. *Fron. Endocrinol.* 13: 754401. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.754401>
- Clement C., Hyslop C.M., Shrivastava V., Ochoa A., Reimer R.A., i współaut., 2016. „*Oligofructose as an Adjunct in Treatment of Diabetes in NOD Mice*”. *Sci Rep* 6, 37627. <https://doi.org/10.1038/srep37627>
- DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E., 2016. „*Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models*”. *Inflamm Bowel Dis* 22:1137–50. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>
- Gill S.R., Mihai P., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., i wsp., 2006. „*Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome*”. *Sci* 312 (5778): 1355–59. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>
- Gregorczyk-Maślanka K., i Kurzawa R., 2016. „*Mikrobiota organizmu ludzkiego i jej wpływ na homeostazę immunologiczną – część I*”, *Alergia Astma Immunologia*, 21:146-150
- Hering A., Ochocka J.R., 2020, „*Mangiferyna- naturalnie występujący polifenol o właściwościach antyoksydacyjnych*” *Postępy Fitoterapii*, 13: 101-107
- Ho J., Nicolucci A.C., Virtanen H., Schick J., Meddings J., i współaut., 2019. „*Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes*”. *The J Clin Endocrinol Metab* 104 : 4427–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00481>
- Hsieh M., Wan-Hua T., Yu-Pang J., Shih-Li S., Shu-Yi W. i współaut., 2018. „*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* 8:16791. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35014-1>
- Janczy A., Landowska M., i Kochan Z., 2021. „*Dysbioza Mikrobiomu Jelitowego w Anoreksji Psychicznej*”. *Postępy Hig Med Dosw* 75: 283–91. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.8601>
- Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre C.J., i współaut., 2013. „*Gut Metageno-*

- me in European Women with Normal, Impaired and Diabetic Glucose Control". *Nature* 498 (7452): 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
- McLean M., Dieguez D. Jr., Miller L. M, i Young H. A., 2015. „Does the Microbiota Play a Role in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases?” *Gut* 64:332–41. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308514>
- Medina-Vera I., Sanchez-Tapia M., Noriega-López L., Granados-Portillo O., Guevara-Cruz M. i wspóla., 2019. „A Dietary Intervention with Functional Foods Reduces Metabolic Endotoxaemia and Attenuates Biochemical Abnormalities by Modifying Faecal Microbiota in People with Type 2 Diabetes”. *Diabetes Metab J* 45: 122–31. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.004>
- Niebisz A., Pladzyk K., Jasik M., Karnafel W., 2005 „Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a przewlekłe zapalenie trzustki” *Diabetologia Praktyczna*, tom 6,1, 15-20
- Nielsen D. S., Krych Ł., Buschard K., Hansen C. H.F, Hansen A. K., 2014. „Beyond Genetics. Influence of Dietary Factors and Gut Microbiota on Type 1 Diabetes”. *FEBS Letters* 588: 4234–43. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.04.010>
- Qin J., Yingrui L., Zhiming C., Shenghui L., Jianfeng Z. i wspóla., 2012. „A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes”. *Nature* 490: 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- Razmpoosh E., Javadi A., Ejtahed H.S., Mirmiran P., Javadi M., i wspóla., 2019. „The Effect of Probiotic Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Placebo Controlled Trial”. *Diabetes Metab Syndr* 13:175–82. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>
- Sedighi M., S Razavi S., Navab-Moghadam F., Khamseh M.E., Alaei-Shahmiri F., i wspóla., 2017. „Comparison of Gut Microbiota in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Healthy Individuals”. *Microb Pathog* 111: 362–69. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038>
- Tamburini S., Shen N., Wu H. C., i Clemente J. C., 2016. „The Microbiome in Early Life: Implications for Health Outcomes”. *Nat Med* 22 : 713–22. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>
- Tong X., Xu J., Lian F., Yu X., Xu L., i wspóla., 2018. „Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula: a Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial, *mBio* 9 ,2161-2129 <https://doi.org/10.1128/mbio.02392-17>
- Unai G.G., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., i wspóla., 2020. „Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus”. *Int. J. Mol. Sci.* 21:6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Yunfeng H., Yunan X., Yi S., Xi T., Lin P., i wspóla., 2012. „Pharmacokinetics and Pharmacological Activities of Berberine in Diabetes Mellitus Treatment” *eCAM*, 9987097, <https://doi.org/10.1155/2021/9987097>
- Zhang Y., Yanyun G., Huahui R., Shujie W., Huanzi Z. i wspóla., 2020. „Gut Microbiome-Related Effects of Berberine and Probiotics on Type 2 Diabetes (the PREMOTe Study)”. *Nat Commun* 11: 5015. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18414-8>