

Mikroflora przewodu pokarmowego i jej rola w patogenezie cukrzycy typu 2

Microflora of the gastrointestinal tract and its role in diabetes type 2

Karolina Majewska, Iwona Smolarek, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Znaczenie flory jelitowej nieustannie rośnie. Okazuje się, że obecne w przewodzie pokarmowym mikroorganizmy pełnią ważną rolę w profilaktyce i leczeniu licznych chorób oraz wpływają na prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu. Przewód pokarmowy człowieka jest naturalnym siedliskiem wielu drobnoustrojów. Występuje w nim około 10^{14} komórek mikroorganizmów. Ten niezwykle ważny ekosystem podlega dynamicznym zmianom w ciągu całego życia. Uważa się, że czynniki genetyczne i środowiskowe to głównie elementy decydujące o składzie flory jelitowej. Mikroflora spełnia wiele istotnych funkcji i odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy naszego organizmu. Zaburzeniom metabolicznym, takim jak np. cukrzyca typu 2, mogą towarzyszyć zmiany w składzie mikroflory jelitowej. Flora bakteryjna odgrywa również istotną rolę w patogenezie otyłości, którą uważa się, za najważniejszy, modyfikowalny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Istnieje dalsza potrzeba badania funkcji mikroflory i jej potencjalnego udziału w patogenezie cukrzycy typu 2, w celu wykorzystania jej w leczeniu i profilaktyce chorób metabolicznych. (*Farm Współ 2017; 10: 158-162*)

Słowa kluczowe: mikroflora, cukrzyca typu 2, probiotyki

Summary

The importance of microbiota is growing perpetually. It turns out that microorganisms in gastrointestinal tract play a very important role in prevention and treatment of numerous diseases and have an influence on proper functioning of the whole body. Gastrointestinal tract is a natural habitat of many microorganisms – there are about 10^{14} of them inside. This unusually important ecosystem undergoes dynamic changes in the course of a lifetime. It is claimed that genetic and environmental factors are the main elements deciding about the content of gut microbiota. Microflora fulfills many crucial functions and plays a key role in maintaining an appropriate homeostasis of our organism. A metabolic disorder, such as diabetes type 2, can be accompanied with changes in the content of gut microflora. It also plays a significant role in pathogenesis of obesity which is considered to be the most important, modifiable risk factor for diabetes type 2 development. There is a need of further research in the field of microbiota functions and its potential participation in pathogenesis of diabetes type 2 in order to use it in treatment and prevention of metabolic disorders. (*Farm Współ 2017; 10: 158-162*)

Keywords: microbiota, diabetes type 2, probiotics

Wstęp

Znaczenie flory jelitowej nieustannie rośnie. Bytujące w przewodzie pokarmowym mikroorganizmy

pełnią ważną rolę w profilaktyce i leczeniu licznych chorób oraz wpływają na prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu. Nasz przewód pokarmowy

jest naturalnym siedliskiem wielu drobnoustrojów. Występuje w nim około 10^{14} komórek mikroorganizmów [1,2]. Flora jelitowa jest bardzo zróżnicowana, a dokładna liczba gatunków nie jest do końca znana. Szacuje się, że w naszym przewodzie pokarmowym może występować aż 1500 gatunków bakterii [3,4].

Nowoczesne metody biologii molekularnej pozwalają identyfikować, klasyfikować oraz badać wpływ mikroorganizmów na ludzki organizm. Ten niezwykle ważny ekosystem podlega dynamicznym zmianom w ciągu naszego całego życia. Uważa się, że czynniki genetyczne i środowiskowe to głównie elementy decydujące o składzie flory jelitowej. Jej powstawanie rozpoczyna się już w trakcie życia płodowego. Ostatnie badania, sugerują, że środowisko wewnątrzmaciczne nie jest jałowe, a układ immunologiczny płodu może być stymulowany już w okresie prenatalnym [5-7]. Poród jest kolejnym momentem kolonizacji przewodu pokarmowego noworodka. U dzieci urodzonych drogami natury dominują bakterie, które znajdują się w przewodzie pokarmowym i drogach rodnych, a w przypadku dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego flora bakteryjna zawiera bakterie, które zasiedlają powierzchnię skóry matki [3,5,8]. Zaobserwowano, że karmienie naturalne wspiera kształtowanie mikroflory jelitowej. Bakterie *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* pojawiają się w przewodzie pokarmowym niemowląt znacznie wcześniej, gdy karmione są mlekiem matki [1,3,5]. Wpływ na kolonizację ma również wiek ciążowy w chwili porodu – u wcześniaków mikroflora pojawia się z opóźnieniem [5]. Bardzo dynamiczne zmiany w składzie flory jelitowej zauważalne są szczególnie w ciągu pierwszych dwóch lat życia. Dochodzi do obniżenia liczebności *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz zwiększenia udziału *Bacterioides*. U dorosłego człowieka dominują bakterie z rodzaju: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* oraz *Actinobacteria* [9,10]. W wieku podeszłym, można zaobserwować spadek liczby *Bifidobacterium* oraz wzrost *Enterococcus* i *Escherichia coli* [3,10]. Mikroflora, w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego jest zróżnicowana. W kwaśnym środowisku żołądka bytują bakterie z rodzaju: *Lactobacillus*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus*. W jelicie cienkim liczba drobnoustrojów stopniowo wzrasta i pojawiają się m.in bakterie z rodzaju: *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* [3,11]. Największą różnorodność wykazuje flora bakteryjna jelita grubego. Szacuje się, że występuje tam około

10^{12} cfu/ml bakterii, które reprezentowane są przez beztlenowce, tlenowce i względne beztlenowce [12,13].

Wiele prac sugeruje, że mikroflora spełnia istotne funkcje i odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy naszego organizmu [3]. Jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego. Reguluje procesy trawienia oraz czynności motoryczne jelit. Bakterie jelitowe wpływają korzystnie na wzrost, dojrzewanie i wymianę enterocytów [14]. Przyłączają się do receptorów zlokalizowanych na powierzchni nabłonka, działają ochronnie i uszczelniają ścianę jelit [3]. Ponadto mikroflora poprzez konkurencję o składniki odżywcze, zakwaszenie środowiska jelit oraz syntezę związków o działaniu antibakteryjnym hamuje rozwój potencjalnie chorobotwórczych drobnoustrojów [12,13]. Kolejną rolę pełnią przez ten niezwykle ważny ekosystem jest rozkładanie zawartych w pożywieniu toksyn i kancerogenów, fermentacja niestrawionych resztek pokarmowych oraz metabolizm leków. Bakterie jelitowe biorą udział w produkcji witamin z grupy B, kwasu foliowego oraz witaminy K. Ich obecność sprzyja wchłanianiu soli mineralnych i elektrolitów np.: magnezu, potasu, wapnia [3,15-17]. Plazmocyty znajdujące się w ścianie jelit, pod wpływem mikroflory wydzielają immunoglobulinę IgA, która jest kluczowym humoralnym mechanizmem odpornościowym [5].

Należy pamiętać, że flora przewodu pokarmowego tworzona jest nie tylko przez pożyteczne bakterie, lecz także potencjalnie chorobotwórcze drobnoustroje i grzyby. W warunkach prawidłowych pozostają one w stanie równowagi biologicznej [3]. Współczesny tryb życia może prowadzić do zaburzeń mikroflory jelit. Najistotniejszym czynnikiem, który wpływa na skład flory, jest dieta. Uważa się, że niska zawartość błonnika, wysoka zawartość białka i tłuszczu w pokarmie, a także niezdrowa, wysoko przetworzona żywność może wywołać dysbiozę. Równowagę mikroflory jelitowej mogą również zaburzyć stosowane leki (np. antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej) przewlekły stres, zakażenia oraz stosowane używki [4,9,18,19].

Dyskusja

Naukowcy podkreślają, iż nieprawidłowy skład flory jelitowej może być przyczyną rozwoju licznych chorób. Choroby cywilizacyjne stanowią jeden z największych problemów zdrowotnych XXI wieku. Ograniczenie aktywności fizycznej, siedzący tryb życia, stres, nie-

prawidłowa dieta sprzyjają takim chorobom jak otyłość, nadwaga, cukrzyca. Liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 nieustannie rośnie. Na świecie, według danych Światowej Organizacji Zdrowia, problem ten dotyczy około 422 milionów ludzi dorosłych [20]. Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, cechuje ją przewlekła hiperglikemia, która może wynikać ze zmniejszonego wytwarzania insuliny przez komórki beta trzustki, a także z insulinooporności [21]. W jej patogenezie kluczową rolę odgrywają czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Prowadzone intensywnie badania sugerują, że zaburzeniom metabolicznym mogą towarzyszyć zmiany w składzie mikroflory jelitowej [9].

Bakterie jelitowe rozkładają niestrawione przez enzymy węglowodany do cukrów prostych i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short-chain fatty acid-SCFA*) dostarczając w ten sposób dodatkowo 80-200 kcal dziennie [8,12]. Tak pozyskana energia magazynowana jest w tkance tłuszczowej gospodarza, a następnie wykorzystana między innymi do różnicowania nabłonka jelit oraz wzrostu mikroflory bytującej w jelicie [12,21,22]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które powstają w procesie beztlenowej fermentacji bakteryjnej działają troficzo na nabłonek jelitowy. Wspomagają procesy regeneracji, uszczelniają ścianę jelit, utrzymują prawidłowe pH. Wykazują również silne działanie przeciwzapalne: hamują aktywność mediatorów stanu zapalnego, zmniejszają liczbę makrofagów, neutrofilii [5,23-24]. Prowadzone badania podkreślają korzystny wpływ SCFA (ang. *short-chain fatty acid*) na uwalnianie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i peptydu YY (PYY) z komórek endokrynych, a tym samym na regulację stężenia glukozy oraz na poprawę wrażliwości na insulinę [9,19]. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że modulacja flory jelitowej za pomocą dostarczonych z pożywieniem prebiotyków i zwiększenie za ich pomocą liczebności *Bifidobacterium spp.* wiąże się z nasileniem sekrecji hormonów jelitowych GLP-1 oraz PYY [9,15]. Kwas propionowy, wytwarzany przez bakterie jelitowe w procesie fermentacji, wykorzystywany jest w procesie wątrobowej lipogenezy i glukoneogenezy, pełniąc ważną funkcję w utrzymaniu równowagi energetycznej organizmu. Kolejnym przedstawicielem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest kwas masłowy. Stanowi on podstawowe źródło energii dla kolonocytów, zwiększa termogenezę oraz utlenianie kwasów tłuszczowych. Działa również przeciwzapalnie. Prowadzone badania wykazały, że zwiększenie

stężenia maślanu, poprawia wrażliwość na insulinę [12,15,17,23].

Kolejnym dowodem na udział flory przewodu pokarmowego w patogenezie insulinooporności i cukrzycy jest wpływ mikrobioty na metabolizm kwasów żółciowych i tworzenie wtórnych kwasów żółciowych. Te z kolei poprzez aktywację między innymi receptora jądrowego FXR (*farnesoid X receptor*) i błonowego TGR5 biorą udział w metabolizmie glukozy, lipidów oraz w regulacji wrażliwości na insulinę. Zaobserwowano, że pacjenci z cukrzycą typu 2 mają obniżone stężenie wtórnych kwasów żółciowych [12,15-17].

Flora bakteryjna, poprzez udział w procesach metabolicznych, odgrywa także istotną rolę w patogenezie otyłości, która jest najważniejszym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Prowadzone intensywnie badania wykazały związek pomiędzy mikrobiotą przewodu pokarmowego, a otyłością. Translokacja bakterii pochodzących z jelita myszy otyłych do myszy *germ-free* skutkowała u tych drugich przyrostem masy ciała, w porównaniu do zwierząt, które otrzymały bakterie pochodzące od myszy o prawidłowej masie ciała [2,15]. Ponadto doświadczenia na zwierzętach wykazały, że istnieją różnice w składzie flory jelitowej u osobników otyłych, charakteryzujące się między innymi wzrostem liczebności *Firmicutes*, *Proteobacteria* i zmniejszeniem *Bacteroidetes* [9,12,15,17]. Wykazano również, że archeowce, których ilość jest również zwiększona u pacjentów z otyłością, mają zdolność przekształcania wodoru w metan i pozyskania w sposób znacznie więcej energii z dostarczonego pożywienia [12,15]. Autorzy badań podkreślają, że u chorych na cukrzycę typu 2 również można zaobserwować zmiany w składzie mikroflory jelitowej, takie jak zwiększenie liczebności *Firmicutes*, *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli* i obniżenie *Bacteroidetes*, *Roseburia*, *Eubacterium halii* oraz *Faecalibacterium prauznitzii* [1,2,15,19]. Uważa się, że duża zawartość tłuszczu w diecie, skutkuje zwiększeniem liczebności bakterii Gram-ujemnych we florze bakteryjnej przewodu pokarmowego. Lipopolisacharyd (LPS), który jest integralnym składnikiem zewnętrznej błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych, indukuje stan zapalny. Przewlekła endotoksemia przyczynia się do wzrostu stężenia glukozy, triglicerydów oraz insulinooporności. Prowadzone badania wykazały, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwuje się podwyższone stężenie bakteryjnego lipopolisacharydu [9,12,16,25].

Podsumowanie

Badania ostatnich lat podkreślają udział mikroflory przewodu pokarmowego w patogenezie cukrzycy typu 2. Poszukiwane są nowe strategie terapeutyczne. Rosnącą popularnością cieszą się probiotyki oraz prebiotyki, które wykazują szereg korzystnych właściwości dla naszego organizmu. Podstawowym celem suplementacji jest zwiększenie populacji bakterii prozdrowotnych, eliminacja chorobotwórczych patogenów i wprowadzenie trwałych zmian w składzie flory jelitowej. Od lat z dużą skutecznością probiotyki i prebiotyki stosowane są w leczeniu biegunek, zaparć, stanów zapalnych jelit, a przeprowadzone w ostatnich latach badania potwierdzają ich korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, redukcję stresu oksydacyjnego oraz działanie przeciwzapalne [1,26-28]. Suplementacja probiotyków wpływa również na metabolizm lipidów, na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL, co skutkuje zmniejszeniem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [1,28-32]. Terapia przyszło-

ści może okazać się translokacja mikrobioty od osób z prawidłową masą ciała i wrażliwością na insulinę do pacjentów z otyłością i znaczną insulinoopornością [2,17,29]. Skutkuje to potrzebą dalszych badań funkcji mikrobioty i jej potencjalnego udziału w patogenezie cukrzycy typu 2, w celu wykorzystania jej w leczeniu i profilaktyce chorób metabolicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Karolina Majewska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 854 90 00
✉ kmajewska@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

- Panwar H, Rashmi HM, Batish VK i wsp. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes- prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29:103-12.
- Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C i wsp. Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *Hormones.* 2015;14(3):358-69.
- Krakowiak O, Nowak R. Mikroflora przewodu pokarmowego człowieka – znaczenie, rozwój, modyfikacje. *Post Fitoter.* 2015;3:193-9.
- Wołkowicz T, Januszkiewicz A, Szych J. Mikrobiom przewodu pokarmowego i jego dysbiozy jako istotny czynnik wpływający na kondycję zdrowotną organizmu człowieka. *Med Dośw Mikrobiol.* 2014;66:223-35.
- Jańczewska I, Domżańska-Popadiuk I. Kolonizacja przewodu pokarmowego noworodków oraz wpływ czynników modyfikujących mikrobiotę jelitową na zachowanie zdrowia. *Forum Zakaż.* 2016;7(6):443-8.
- Jimenez E, Fernandez L, Marin ML i wsp. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51:270-4.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM i wsp. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237-65.
- Blandino G, Inturri R, Lazzara F i wsp. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2016;42:303-15.
- Baohman OA, Zamzami MA, Taher I i wsp. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016;15:108.
- Odamaki T, Kato K, Sugahara H i wsp. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016;16:90.
- Górka S, Jarzab A, Gamian A. Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy. *Postępy Hig Med Dosw.* 2009;63:653-67.
- Stachowicz N, Kiersztan A. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie otyłości i cukrzycy. *Postępy Hig Med Dosw.* 2013;67:288-303.
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD i wsp. Gut Microbiota and Its Possible Relationship with Obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460-9.
- Wasilewska E, Złotkowska D, Pijagin ME. Rola mikroflory jelitowej i bakterii probiotycznych w profilaktyce i rozwoju raka jelita grubego. *Postępy Hig Med Dosw.* 2013;67:837-47.
- Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(10):560-8.
- Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in Endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:167-77. Munro N. Gut Microbiota: Its role in diabetes and obesity. *Diabetes Primary Care.* 2016;18(4):168-73.
- Marlicz W, Ostrowska L, Łoniewski I. Flora bakteryjna jelit i jej potencjalny związek z otyłością. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat.* 2013;9(1):20-8.

18. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA i wsp. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep.* 2015;1:120.
19. <http://www.who.int/diabetes/en/>.
20. Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16:55-65.
21. Dziewiatowska J, Janczy A, Steinka I i wsp. Związek pomiędzy mikroflorą jelitową a otyłością. *Forum Zaburz Metabol.* 2014;5:20-5.
22. Kuczyńska B, Wasilewska A, Biczysko M i wsp. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe- mechanizmy działania, potencjalne zastosowania kliniczne oraz zalecenia dietetyczne. *Now Lek.* 2011;80(4):299-304.
23. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes* 2012;61(2):364-71.
24. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:73-83.
25. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as possible therapy for diabetes. *Nutr Res* 2015;35:361-7.
26. Le Barz M, Anhe FF, Varin TV i wsp. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J.* 2015;39:291-303.
27. Mojka K. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki – charakterystyka i funkcje. *Probl Hig Epidemiol.* 2014;95(3):541-9.
28. Zhang Y, Zhang H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Sci Human Wellness.* 2013;2:167-72.
29. Ooi L, Liong M. Cholesterol- lowering effects of probiotics and prebiotics: A Review of in Vivo and in Vitro Findings. *Int J Mol Sci.* 2010;11:2499-522.
30. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G i wsp. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab.* 2016;13:14.
31. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013;34:39-58.