

VZÁJOMNÉ VZŤAHY MIKROBIOTY TRÁVIACEHO TRAKTU, DIABETES MELLITUS A ATEROTROMBOGENÉZY

Kuchta M.¹, Ďurošková Z.²

¹Klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN Košice

²Novorodenecké oddelenie UNLP, Trieda SNP 1, Košice

Úvod Počas celého 20. storočia prebiehali laboratórne experimenty, klinické pokusy i veľké výskumné projekty, v ktorých sa hľadali poznatky o funkcii črevnej mikrobioty a účinnosti probiotických baktérií, ich preventívneho pôsobenia a terapeutických efektov, i o ich komunikácii so štruktúrami tráviaceho traktu a imunitného systému.

Kontext Súborný referát, v ktorom sú prezentované aktuálne informácie o možných vzťahoch mikrobiómu (mikrobioty) a vzniku, vývoji a priebehu diabetes mellitus. Už nielen experimentálne, ale aj klinické štúdie poukazujú na niekedy veľmi „intímne“ a pestré vzťahy, ktoré má mikrobiota (najmä črevná) s poruchami metabolizmu glukózy, či už typu diabetes mellitus 1. typu, alebo diabetes mellitus 2. typu. Tieto vzťahy a vplyvy sa netýkajú len priebehu a vývoja diabetu, ale aj vzniku a rozvoja ich komplikácií, napr. aterotrombogenézy. Boli zistené aj určité vplyvy mikrobioty na dosiahnutie a udržanie kompenzácie diabetu, napr. vplyvom na metabolizmus metformínu.

Záver Terapeutické zásahy - ako sú diétne modifikácie, prebiotiká, probiotické baktérie, antibiotiká, metformín, transplantácia stolice a bariatrická chirurgia - môžu účinne zmeniť zloženie črevných baktérií. Snáď už v blízkej budúcnosti uvidíme, či tieto intervencie môžu pacientom s DM2 priniesť benefity.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, mikrobióm, mikrobiota, dysbióza

Úvod

Chronický zápal sa považuje za centrálnu patológiu „civilizačných“ neinfekčných chorôb (metabolický syndróm, diabetes mellitus, ateroskleróza). Získavame stále viac dôkazov o tom, že metabolické cesty sú funkčne späté s neadaptívnym imunitným systémom v patogenéze metabolických ochorení. Chronický zápal indukovaný chronickou endotoxémiou nízkeho stupňa, spôsobený zmeneným zložením črevnej mikroflóry, iniciuje zápalový stav pozorovaný pri obezite i inzulinovej rezistencii. Kľúčovou molekulou je lipopolysacharid (LPS), komponent steny gram negatívnych baktérií, ktorý môže spustiť zápalový proces väzbou na CD14 a TLR-4 [4, 9, 14, 34].

Aj z ohľadom na horeuvedené, sme sa zamerali na spracovanie aktuálnych údajov o vplyve mikrobioty na ochorenia typu diabetes mellitus a to aj z dôvodu, že na Slovensku je podľa údajov z Národného centra zdravotníckych informácií za rok 2018 evidovaných 355 898 pacientov liečených na diabetes mellitus (DM) a z nich malo diabetes mellitus 1. typu (DM1) 26 884 pacientov. Novo diagnostikovaných pacientov s DM1 bolo v roku 2018 spolu 1 342. Incidencia DM1 je 493,2 osôb na 100 000 obyvateľov [39]. Podľa NCZI z uvedených evidovaných diabetikov, 91 % tvorili pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2). V roku 2018 bolo novo diagnostikovaných 18 177 diabetikov s diagnózou DM2 [39]. Veľa poznatkov smeruje k poznaniu, že ide taktiež o ochorenie z porušenej imunitnej regulácie, ktoré sa prejaví pri konkrétnej kombinácii genetickej vloh a vplyvov vonkajšieho prostredia vrátane epigenetických zmien.

Aj z týchto počtov vyplýva, že DM je významné ochorenie, ktoré má okrem zdravotných komplikácií aj ekonomické a sociálne konkvencie a postihuje veľkú časť obyvateľstva v produktívnom veku s postupným nárastom jeho výskytu už aj u detí a adolescentov. Aj preto sa tomuto ochoreniu venuje veľká pozornosť zo strany

vedcov, ktorí v poslednom období študujú aj vzťahy medzi DM a mikrobiómom/mikrobiotou čreva.

Diabetes mellitus 1. typu

K tomu, aby sa DM1 klinicky manifestoval nestačí len genetická predispozícia. Medzi najčastejšie faktory, ktoré sa môžu spolupodieľať na vzniku tohto metabolického ochorenia sú infekcie, ktoré sú najčastejšie vyvolané vírusom epidemickej parotitídy, rubeoly, cytomegalovírusom (CMV), vírusmi *Coxsackie* B4 a B5, niektorými retrovírusmi, reovírusmi a vírusom encefalomyokarditídy, *herpes simplex* vírusom (HSV) ale taktiež *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* a inými [3]. Na tomto procese sa podieľa potenciálne zvýšenie zápalových markerov ako C-reaktívny proteín (CRP), interleukín-6 a tumor nekrotizujúci faktor- α (TNF- α). Zápal a aktivovaná vrodenná imunita sa tiež podieľajú na patogenéze diabetu pomocou inzulinovej rezistencie. Lipopolysacharidy z patogénov v čreve, akým je napríklad *H. pylori*, sú tiež spojené s aktiváciou toll-like receptorov, čo vedie k energetickému hromadeniu, akumulácii tuku a stimulácii vrodenného imunitného systému a následnej inzulinovej rezistencii [12, 34]. Avšak tieto štúdie, zaoberajúce sa vplyvom patogénov na vznik diabetu, sú značne obmedzené. Dávnejšie štúdie zistili napr. zvýšené riziko diabetu u pacientov s vysokou záťažou parodontálnych baktériálnych infekcií [10].

Súvislosť medzi rôznymi druhmi patogénov, ich záťažou a incidenciou diabetu sa snaží objasniť aj štúdia z roku 2012. U pacientov s trvaním diabetu viac ako desať rokov, sa zameriavala na meranie séropozitivity a patogénneho zaťaženia piatich patogénov HSV-1, vírusu ovčích kiahní (VZV), CMV, *Toxoplasma gondii*, *H. pylori* a či sú tieto vzťahy sprostredkované zápalom a inzulinovou rezistenciou. Na základe dosiahnutých výsledkov sa zistilo, že u jedincov séropozitívnych na *H. pylori* došlo k zvýšenému výskytu diabetu ako u jedincov bez infekcie. Na druhej strane sa nepreukázal zvýšený výskyt diabetu

u pacientov séropozitívnych na HSV1, VZV, CMV a *Toxoplasma gondii* v porovnaní so séronegatívnymi účastníkmi, a teda sa ďalej neskúmalo či patogénna záťaž má vplyv na vývoj a progresiu diabetu [24].

Vplyvom vírusu *Coxsackie* na vznik a priebeh diabetu sa zaoberalo viacero štúdií. Dotta a kolektív vo svojej štúdií analyzovali pankreatické tkanivo od šiestich rôznych pacientov s diabetom a od 26 darcov orgánov. Táto štúdia poskytuje priamy dôkaz, že vírus *Coxsackie* B4 môže infikovať β bunky u pacientov s DM1 a že táto infekcia je spojená so zápalom a funkčným poškodením buniek pankreasu [13].

Jednou zo starších hypotéz, ktorá sa snaží vysvetliť vzťah medzi mikrobiotou a autoimunitnými chorobami je tzv. „fertile-field hypothesis“, ktorá vysvetľuje, ako môže byť autoimunitné ochorenie vyvolané a zhoršené mnohými rôznymi mikrobiálnymi infekciami [50].

Experimentálne sa zistilo, že dlhodobé perorálne podávanie nízkej dávky vysoko čistého kvasnicového β -glukánu v prediabetickom štádiu potlačilo inzultídu a významne oneskorilo výskyt DM 1 u neobéznych diabetických myši. Dlhodobá liečba β -glukánom spôsobila významnú zmenu v črevnej mikrobiote, najmä zvýšenie počtu *Bacteroidetes* a zníženie počtu členov *Firmicutes*. Tieto pozorovania naznačujú, že β -glukán má nielen prebiotické vlastnosti, ale má tiež účinok podobný orálnemu tolerogénnemu adjuvantu a tieto vlastnosti by sa mohli využiť na moduláciu autoimunity pri DM1 [22].

Mexická štúdia porovnávala štruktúru fekálnej mikrobioty u 29 mestských detí vo veku 7 - 18 rokov (8 s novo diagnostikovaným DM1, 13 s DM1 po 2 rokoch liečby a 8 zdravých kontrol). Novo diagnostikované prípady DM1 mali vysoké zastúpenie rodu *Bacteroides* ($p < 0,004$). V črevnej mikrobiote zdravých však dominovala *Prevotella*. Deti s DM1 liečené po dobu 2 rokov mali zastúpenie *Bacteroides* a *Prevotella* v porovnaní s kontrolnou skupinou podobné. Črevná mikrobiota novo diagnostikovaných prípadov DM1 je alterovaná, ale to, či je zapojená do príčinných súvislostí s ochorením alebo či je dôsledkom výberu hostiteľa, zostáva nejasné [37].

Diabetes mellitus 2. typu

V roku 2004 boli na bezmikróbných (germ free) myšiach uverejnené prvé dôkazy o tom, že črevná mikrobiota môže prispieť k zmenám v metabolizme glukózy. Myši bez mikróbov po prechode na konvenčný chov i napriek nižšiemu príjmu energie prejavovali výrazné zvýšenie telesného tuku a inzulínovú rezistenciu [7]. Ukázalo sa, že bezmikróbne myši sú rezistentné voči obezite vyvolanej stravou západného štýlu, bohatou na tuky a cukry. Chránené sú pravdepodobne dvomi mechanizmami, ktoré vedú k zvýšenému metabolizmu mastných kyselín, a to zvýšenými hladinami FIAF (fasting-induced adipose factor), ktoré indukujú Pgc-1 α (peroxisomal proliferator activated receptor coactivator 1 α) a tiež zvýšenou aktivitou AMPK (AMP-activated protein kinase). Tieto zistenia spoločne podporujú názor, že črevná mikrobiota môže ovplyvniť obe strany rovnice energetickej rovnováhy a zdôrazňujú dôležitosť ďalšieho zvažovania úlohy metabolómu v našom suprapragmatizme [8].

Následne niekoľko štúdií preskúmalo úlohu ľudskej črevnej mikrobioty pri vývoji cukrovky typu 2. Najkomplexnejšie štúdie doteraz používali metagenomické sekvenovanie, napr. v roku 2007 čínski autori [43] a v roku 2013 švédski autori [25]. Ich štúdie preukázali, že ľudský diabetes 2. typu sa vyznačuje dysbiotickou črevnou mikrobiotou. Napriek niektorým rozdielom medzi dvoma štúdiami - ktoré môžu čiastočne odrážať rozdiely v etnicite, strave a príjme liekov - v oboch štúdiách sa deklaruje, že pacienti s diabetes typu 2 mali menej baktérií produkujúcich butyrát (rod *Roseburia* a druh *Faecalibacterium prausnitzii*). Iné štúdie na ľuďoch aj na myšiach uvádzajú, že pri tomto type diabetu bola spojená obezita a zhoršený metabolizmus glukózy so zmeneným pomerom medzi dvoma hlavnými kmeňmi v ľudskom črevnom mikrobióme a to *Firmicutes* a *Bacteroidetes* [30]. Avšak ani švédska ani čínska štúdia tieto zistenia nepotvrdili. Nepotvrdili ani to, že by bol tento typ cukrovky spojený s nižšou diverzitou. Tá by sa dala očakávať na základe inej štúdie, v ktorých sa porovnávala diverzita mikrobiómu rôznych skupín nediabetikov. Génová bohatosť (marker diverzity) mikroorganizmov GIT bola v tejto analýze nízka u skupín ľudí, ktorí mali vysoké riziko obezity alebo ochorenia GIT [29].

Mikrobióm pacientov s cukrovkou 2. typu je, podľa niektorých štúdií, charakterizovaný zníženým zastúpením *Firmicutes* a *Clostridium* a zvýšeným pomerom *Bacteroidetes*: *Firmicutes*. Tento pomer koreluje s koncentráciou glukózy v plazme [27, 51].

Zaujímavé je, že DM2 a obezita spolu úzko súvisia. Dostupné údaje však naznačujú, že zmeny črevných mikrobiómov nie sú medzi týmito dvoma populáciami pacientov vždy rovnaké. V niektorých štúdiách zahŕňa mikrobióm obéznych jedincov znížený pomer *Bacteroidetes*:*Firmicutes*, na rozdiel od zvýšenia pozorovaného pri DM2. To vyvoláva otázku, či tieto dve ochorenia spôsobujú rovnaké alebo odlišné faktory [7, 21, 31, 51].

Vplyvy probiotík na diabetes mellitus

Prirodzene boli aj snahy o využitie probiotických baktérií (čo sú živé mikroorganizmy, ktoré podávané v dostatočnom množstve majú preukázateľne priaznivý účinok na hostiteľa - prijemcu, na pozitívne ovplyvnenie vzniku a rozvoja DM. Napr. podávanie *Lactobacillus rhamnosus* LGG® tehotným ženám síce zvýšilo kolonizáciu gastrointestinálneho traktu novorodencov konkrétnymi druhmi bifidobaktérií, ale nedošlo k zvýšenej diverzite mikrobioty GIT u novorodencov v prvom týždni po narodení [23].

Ako bolo už vyššie spomenuté, probiotické baktérie majú viacero pozitívnych efektov na organizmus a viaceré ochorenia. V tejto časti sa zameriame hlavne na štúdie zaoberajúce sa skúmaním LGG® a jeho antidiabetického efektu [49].

Keďže tento kmeň má viacero priaznivých účinkov, mohol by mať aj pozitívnu odozvu pri indukcii antidiabetickej aktivity. Preto sa na neonatálnych krysách s diabetom indukovaným pomocou streptozotocínu skúmal účinok LGG® na hladinu glukózy v krvi a glukózovú toleranciu. Tabuchi a kolektív (2003) uvádzajú hypotézu, že kmeň LGG® by mohol potlačiť vstrebávanie glukózy do

krvi, vďaka zmene črevného prostredia a spotrebovania glukózy týmito baktériami. Okrem toho je možné, že bunková stena LGG® môže mať spomaľujúci vplyv na absorpciu glukózy podobne ako nestráviteľná vláknina. V závere autori konštatujú, že suplementácia LGG® znižovala glykovaný hemoglobín zlepšovala glukózovú toleranciu, pravdepodobne prostredníctvom preventívneho účinku proti poklesu sekrécie inzulínu. Presný mechanizmus ktorým baktérie LGG® bránia poklesu sekrécie inzulínu zostáva však nejasný. Okrem toho je možné, že aj iné kmene baktérií mliečneho kvasenia môžu vykazovať anti-diabetický efekt.

Metaanalýza štúdií o vzťahu probiotík a DM1 z roku 2014 zhodnotila 287 publikácií od roku 2002 do 2013. V závere metaanalýzy autori uvádzajú, že črevná mikrobiota predstavuje obrovskú množinu antigénov, ktoré sa môžu zúčastňovať na imunologickej modulácii choroby. Črevná bariéra sprostredkuje špecifické interakcie medzi luminálnymi antigénmi a organizmom a funkčné rozdiely v mikróflóre GIT tak môžu prispieť k autoimunitnému procesu deštrukcie pankreatických β -buniek.

Metformín, liek prvej voľby pre liečbu cukrovky typu 2, zvyšuje zastúpenie druhov rodu *Akkermansia* u myši súbežne s jeho priaznivými účinkami na metabolizmus glukózy [46]. Orálne podávanie *A. muciniphila* u myši má za následok zlepšenie glukózovej tolerancie a metabolických dysfunkcií, ako je metabolická endotoxémia a zápal tukového tkaniva [17]. Tieto sľubné výsledky nielen naznačujú nové mechanizmy, ktorými môže metformín znižovať koncentrácie glukózy, ale zároveň poskytujú do budúcnosti potenciálne ciele pre zmenu regulácie glukózy prostriedkami bakterioterapie [2].

Metformín má účinky na mikrobiálne zloženie a syntézu SCFA. V porovnávej štúdií skúmajúcej mikrobióm mali pacienti s DM2 liečení metformínom viac baktérií produkujúcich butyrát, ako ich neliečené náprotivky. Trend smerom k zvýšenému počtu laktobacilov, pozorovaný v súvislosti s DM2, sa znížil alebo zvrátil liečbou metformínom. Vedci tak na základe taxonomického podpisu črevného mikrobiómu dokázali identifikovať, ktorí pacienti boli (alebo neboli) liečení metformínom [6, 19].

Inzulín a perorálne hypoglykemické látky sú hlavné spôsoby liečby diabetu a kontroly hyperglykémie. Tieto druhy liekov však majú tiež aj významné vedľajšie účinky. El Khamisy a kol. skúmali efekt bifidobaktérií a *Lactobacillus acidophilus* u diabetických potkanov. Cieľom bolo zistiť ich hypoglykemické účinky, či už samostatne alebo v kombinácii a taktiež ich účinky na funkciu pečene a obličiek. Výsledky tejto štúdie ukázali, že suplementácia *Bifidobacterium longum* a *Lactobacillus acidophilus* výrazne znížili sérovú koncentráciu glykémie a signifikantne zvýšili sekréciu inzulínu v porovnaní s kontrolnými skupinami [15]. Tieto výsledky boli v súlade so závermi Yadava a kol., ktorí zistili, že *Lactobacillus acidophilus* a *Lactobacillus casei* výrazne oddialili nástup glukózovej tolerancie, hyperglykémie, hyperinzulinémie a dyslipidémie. Tiež Al-Salami a kol. (2008) vo svojej štúdií uviedli, že probiotiká počas troch dní podávania zvyšujú biologickú dostupnosť liečby gliklazidovými preparátmi, čo naznačuje, že podávanie probiotík môže byť prospešné

aj ako doplnková liečba diabetu [1]. Taktiež sa znížila celková koncentrácia cholesterolu, triacylglycerolov, LDL-C, VLDL-C a zvýšila sa stredná hodnota sérového HDL-C, v porovnaní s kontrolnou skupinou. Zároveň sa zlepšili funkcie pečene a obličiek. Lin a Chang (2000) zase vo svojej štúdií preukázali, že oba kmene (*Bifidobacterium longum* ATCC 15708, *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356) boli schopné chrániť plazmatické lipidy pred oxidáciou na rôznych úrovniach [33].

Ateroskleróza, kardiovaskulárne ochorenia a mozgová mŕtvica

Denne sa dostáva do hrubého čreva približne 10 g proteínov, kde sú degradované gastrointestinálnymi baktériami na metabolity, ako je napríklad amónium, amíny, tioly, fenoly a indoly. Tieto fermentačné produkty v hrubom čreve sa vylučujú hlavne stolicou, hoci časť sa absorbuje a ďalej sa vylučuje obličkami [16]. Tieto toxíny zahŕňajú fenoly a indoly, ktoré sa viažu na proteíny. Okrem toho sa črevným mikrobiálnym metabolizmom tiež vytvárajú amíny a polyamíny. Cholín, je napríklad dôležitou živinou potrebnou pre metabolizmus lipidov a produkciu lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) v pečeni. Cholín sa však metabolizuje činnosťou mikróflóry na toxický trimetylamín (TMA), ktorý sa ďalej metabolizuje v pečeni za vzniku trimetylamín-N-oxidu (TMAO). Tento metabolit vykazuje proaterogénne vlastnosti a bolo dokázané, že zhoršuje kardiovaskulárne choroby, ktoré sú obzvlášť rozšírené u diabetických pacientov [26]. Napríklad zvýšené koncentrácie TMAO v plazme významne súviseli s vyšším dlhodobým rizikom úmrtnosti u pacientov so stabilnou chorobou koronárnych artérií (CAD) [52]. Najmä títo pacienti vykazovali znaky dysbiózy, ktorej prítomnosť silne koreluje so zvýšenými koncentraciami TMAO v sére u pacientov s CAD-T2DM [45, 53]. Tieto nepriaznivé „škodlivé“ účinky TMAO sú v súčasnosti dobre známe aj pri vývoji dysfunkcie obličiek [36, 38]. Aj keď priama korelácia medzi črevnou dysbiózou a koronárnym mikrovaskulárnym poškodením u diabetických pacientov ešte nie je úplne známa, niektoré z poznatkov dokazujú, že by sa mohla (dysbióza) podieľať na vývoji kardiálnej ischemie, infarktu a rizika aterotrombózy [44], čo by mohlo byť spôsobené zmenami arteriálnej stability a endotelovej dysfunkcie [5].

Už epidemiologické štúdie uverejnené pred viac ako 20 rokmi zistili, že pacienti s anamnézou infarktu myokardu [35] a s mozgovou príhodou [48] mali horšie zdravie ústnej dutiny ako kontrolné subjekty. To viedlo k veľkému počtu následných epidemiologických štúdií na overenie uvedených poznatkov. Posledná metaanalýza 12 relevantných štúdií dospela k záveru, že po „očistení“ súborov od spoločných rizikových faktorov (napr. fajčenie, vek a pohlavie), bol výskyt aterosklerotického kardiovaskulárneho systémového postihnutia vyšší u subjektov s periodontálnym ochorením, ako u subjektov bez periodontálneho ochorenia, čo bolo signifikantné najmä u mladších osôb [11].

Opätovne bolo potvrdené, že periodontitída je spojená s dyslipidémiou, najmä s hypertriacylglycerolémiou a so znížením HDL cholesterolu. Táto dyslipidémia môže byť

promótorom, či akcelerátorom vývoja aterosklerózy, ale aj metabolického syndrómu [28, 31].

V odbornej literatúre sa množia publikácie, ktoré upozorňujú na vzťah medzi orálnym mikrobiómom a vývojom Alzheimerovej choroby [47]. Obviňuje sa najmä *Porphyromonas gingivalis*, ktorý sa svojim supresívnym účinkom na adaptívnu imunitu môže spolupodieľať na vývoji nielen Alzheimerovej choroby, ale tiež aterosklerózy [40]. Moduláciou inflamozómu sa mikrób môže podieľať aj na vzniku ďalších systémových ochorení ako napr. reumatoidná artritída [41], a sú experimentálne dôkazy, že sa môže podieľať na kancerogénze nádorov orodigestívnej oblasti [42].

Molekulové mechanizmy a jednotlivé cesty, akými črevný mikrobióm vplyva na začiatky a udržiavanie poškodenia endotelu ciev, nie sú ešte celkom známe. Komplexnosť pôsobenia mikrobiómu sa, samozrejme, mení zmenami diéty či pôsobením rôznych liekov (zvlášť antibiotikami). Tieto fakty sa budú musieť brať do úvahy v klinických štúdiách realizovaných v budúcnosti. Dá sa tiež uvažovať aj o možnosti, že výsledky viacerých klinických liekových štúdií, ktoré „vyšli negatívne“, by možno mali iný výsledok, keby sa prihliadlo aj na vplyvy črevného mikrobiómu [9]. Otvplyvňujú jeho fenotyp a zdravie. Zároveň predstavujú novú paradigmu pre preventívnu medicínu v blízkej budúcnosti [14, 54].

Záver

Dôkazy dostupné z experimentálnych a klinických štúdií podporujú predstavu, že modulácia črevnej mikrobioty probiotikami môže byť účinná v prevencii a ovplyvnení DM1 i DM2. Intenzívne sa študujú molekulárne mechanizmy zapojené do modulácie črevnej mikrobioty podávaním probiotík a ich úloha pri rozvoji DM1 a DM2 s ich potenciálom účinnosti v klinickej praxi [20].

Terapeutické zásahy - ako sú diétne modifikácie, prebiotiká, probiotické baktérie, antibiotiká, metformín, transplantácia stolice a bariatrická chirurgia - môžu účinne zmeniť zloženie črevných baktérií. Navrhlo sa, aby sa tieto zásahy mohli využiť na prevenciu a liečbu DM 2. typu v budúcnosti. Snáď už v blízkej budúcnosti uvidíme, či tieto intervencie môžu pacientom s DM2 priniesť benefity [4, 6].

Literatúra

1. Al-Salami, H. et al.: Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 33, 2008. (2):101-106.
2. Allin K.H. et al.: Gut microbiota in T2DM. *Europ J Endocrinol*. 172, 2015, (4):R167-R177.
3. Atkinson, M. A., Chervonsky, A.: Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease. *Diabetologia*. 55, 2012, (11):2868-877.
4. Barendolts E.: Gut microbiota, prebiotics, probiotics and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials. *Endod Prac*. 22, 2016, (10):1224-234.

5. Battson, M.L. et al.: Suppression of gut dysbiosis reverses Western diet-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 314, 2018, E468-E477.
6. Beer, K.: The Gut Microbiome in Type 2 Diabetes *Clinician Reviews*. 2018, February; 28, (2):13-14,16.
7. Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., et al.: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS* 2004, 101. 15718-15723. doi:10.1073/pnas.0407076101.
8. Bäckhed, F., Manchester, J.K., Semenkovich, C.F., Gordon, J.I.: Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS* 104, 2007, 979-984. doi:10.1073/pnas.0605374104.
9. Bull, M.J., Plummer, N.T. et al.: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Med*. 13, 2014, 17-22.
10. Demmer, R.T., Jacobs, D.R. Jr., Desvarieux, M.: Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care*. 31, 2008, (7):1373-379.
11. Dietrich, T. et al.: The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 84, 2013, S70-84.
12. Diomedes, M. et al.: Cytotoxin-associated gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains infection increases the risk of recurrent atherosclerotic stroke. *Helicobacter*. 13 2008, (6):525-31.
13. Dotta, F. et al.: Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, ISSN 1091-6490, 104, 2007, (12):511-20.
14. Dukát, A., et al.: Aké sú možné úlohy črevného mikrobiómu v procese vývoja endotelovej dysfunkcie a následnej aterosklerózy? *Interná med*. 18, 2018, (9): 383-85.
15. El Khamisy, A.S.: Effect of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus acidophilus* in diabetic rats, In *Faculty of Specific Education Mansoura University - Egypt* (online) 2010, p. 2426-2439. Dostupné na internete: http://www1.mans.edu.eg/facse/arabic/moktamar/fifth/fourth_folder/88.pdf.
16. Evenepoel, P., Meijers, B.K., Bammens, B.R., Verbeke, K.: Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism, *Kidney Int Suppl*. 2009, S12-S19.
17. Everard, A., Belzer, C., Geurts, L. et al.: Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *PNAS* 110 2013 9066-9071. doi:10.1073/pnas.1219451110.
18. Fernandes, R. et al.: Diabetic gut microbiota dysbiosis as an inflammaging and immunosenescence condition that fosters progression of retinopathy and nephropathy

- hy. BBA - Molec Basis Dis, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.032>.
19. Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T. et al.: Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 528, 2015, (7581):262-66.
20. Gomes, et al.: Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J*. 2014, 13:60 <http://www.nutritionj.com/content/13/1/60>.
21. Grarup, N., Sandholt, C.H., Hansen, T., Pedersen, O.: Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*. 57, 2014, 1528-541. doi: 10.1007/s00125-014-3270-4.
22. Gudi1, R. et al.: Complex dietary-polysaccharide modulates gut immune function and microbiota, and promotes protection from autoimmune diabetes. *Immunology* 157, 2019, (1):70-85. doi: 10.1111/imm.13048.
23. Gueimond, M., Shinji, S., Kalliomäki, M. et al; Effect of Maternal Consumption of *Lactobacillus* GG on Transfer and Establishment of Fecal Bifidobacterial Microbiota in Neonates. *J Pediat Gastroenterol Nutrit*, 42, 2006, (2):166-70. doi: 10.1097/01.mpg.0000189346.25172.f.d.
24. Jeon, C.Y. et al.: *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 35, 2012, (3):520-25.
25. Karlsson, F.H., Tremaroli, V., Nookaew, I. et al.: Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 498, 2013, 99-103. doi:10.1038/nature12198.
26. Koeth, R.A. et al.: Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis, *Nat Med* 19, 2013, 576-85.
27. Kuczynski, J., Lauber, C.L., Walters, W.A. et al.: Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nature Reviews Genetics*. 2012, 1347-58. doi:10.1038/nrg3129.
28. Kwon, Y.E. et al.: The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol*. Sep., 38, 2011, (9):781-86.
29. Le, C.E., Nielsen, T., Qin, J. et al.: Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500 2013 541–546. doi:10.1038/nature12506.
30. Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S. & Gordon J.I.: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 444, 2006, 1022-1023. doi:10.1038/44410.22a.
31. Li, P. et al.: Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J periodontol*, 80, 2009, (4):541-49.
32. Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H. et al.: An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Natur Biotechnol*. 32, 2014, 834-841. doi:10.1038/nbt.2942.
33. Lin, M., Chang, F.: Antioxidative Effect of Intestinal Bacteria *Bifidobacterium longum* ATCC 15708 and *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356. *Dig Dis Sci*, 45, 2000, (8):1617-622.
34. Manco, M., Putignani, L., Bottazzo, G.F.: Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocrin Rev*. 31, 2010, (6):817-44.
35. Mattila, Kimmo, J. et al.: Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*, 298, 1989, (6676): 779-81.
36. Meijers, B.K., Evenepoel P.: The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant*. 26, 2011, 759-61.
37. Meji'a-Leo'n, M.E. et al.: Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 4, 2014, 3814; DOI:10.1038/srep03814.
38. Mutsaers, H.A. et al.: Chronic kidney disease and fibrosis: the role of uremic retention solutes, *Front. Med*. 31 August 2015 <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00060>.
39. NCZI Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2018, dostupné na: http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx.
40. Olsen, I.: The oral microbiome in health and disease. *Oral infect gen health*. Springer, Cham, 2016, 97-114.
41. Olsen, I. et al.: *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*, 8, 2016b, (1):33029.
42. Perera, M. et al.: Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to periodontal pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol*. 8, 2016, 32762.
43. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 490, 2012, 55-60. doi:10.1038/nature11450.
44. Roberts, A.B. et al.: Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential, *Nat. Med*. 24, 2018, 1407-417.
45. Sanchez-Alcoholado, L. et al.: Role of gut microbiota on cardio-metabolic parameters and immunity in coronary artery disease patients with and without type-2 diabetes mellitus, *Front. Microbiol*. 5 October, 2017, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01936>.
46. Shin, N.R., Lee, J.C., Lee, H.Y. et al.: An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 63, 2014, 727-35. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303839.

47. Singhrao, Sim, K, et al.: Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 1, 2019, (11):1563405. doi: 10.1080/20002297.2018.1563405
48. Syrjänen, J. et al.: Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Internal Med*, 225, 1989, (3):179-84.
49. Tabuchi, M. et al.: Antidiabetic effect of Lactobacillus GG in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 67, 2003, (6):1421-424.
50. Von Herrath, M.G., Fujinam, R.S., Whitton, J.L.: Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? In *Nature Rev Microbiol*, 1, 2003, (2):151-57.
51. Weinstock, G.M.: Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012, 489:250-256. doi:10.1038/nature11553.
52. Yamashita, T. et al.: Gut microbiota and coronary artery disease, *Int Heart J.* 57, 2016, 663-71.
53. Zhu, Q. et al.: Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease, *Physiol. Genomics.* 50, 2018, (10): 893-903.
54. Zinöcker, M.K., Lindseth, I.A.: The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease *Nutrients.* 10, 2018, 365. doi:10.3390/nut10030365.

RELATIONSHIP BETWEEN MICROBIOTA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT, DIABETES MELLITUS AND ATHEROTHROMBOGENESIS

Kuchta M., Ďurošková Z.

Introduction Laboratory experiments, clinical trials and major research projects, were conducted throughout the 20th century, to find out about the function of intestinal microbiota and the efficacy of probiotic bacteria, their preventive effects and therapeutic effects, as well as their communication with digestive tract structures and the immune system.

Context The paper presents up-to-date information about possible relationships of microbiome (microbiota) and the origin, development and course of diabetes mellitus. Not only experimental, but also clinical studies, point to the sometimes very "intimate" and varied relationships, that microbiota (especially the intestinal), has with glucose metabolism disorders, either type 1 diabetes or type 2 diabetes mellitus. These relationships and impacts relate not only to the course and development of diabetes, but also to the origin and development of their complications, e.g. athero-thrombogenesis. Some effects of microbiota on achieving and maintaining diabetes compensation have also been identified, e.g. effects on metformin metabolism.

Conclusion Therapeutic interventions - such as dietary modifications, prebiotics, probiotic bacteria, antibiotics, metformin, stool transplantation and bariatric surgery - can effectively alter the composition of the intestinal bacteria. Perhaps in the near future we will see whether these interventions can benefit patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, microbiome, microbiota, dysbiosis

Žiadny z autorov nemá potencionálny konflikt záujmov.

Doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., mim. prof.
Klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN
Tr. SNP 1, 040 11 Košice
E-mail: milan.kuchta@upjs.sk