

Mikrobiální flóra trávicího traktu a diabetes

Štěpán Svačina

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Mikrobiální flóra trávicího traktu je v poslední době zkoumána ve vztahu k metabolickým onemocněním. Existují vztahy jak k diabetu 1. typu, tak k diabetu 2. typu. Střevní flóra je ovlivňována dietou, fyzickou aktivitou a výrazně se mění po bariatrických chirurgických výkonech. Porod císařským řezem ovlivňuje vývoj střevní flóry a zvyšuje v dalším životě dítěte riziko diabetu 1. typu. Pacientům s obezitou a diabetem 2. typu mohou chybět mikroby protektivní, které v experimentu zlepšují glykoregulaci, nebo naopak přibývat mikroby patogenní, o kterých bylo prokázáno, že mohou dokonce pronikat do abdominální tukové tkáně a podílet se mimo jiné na poruše funkcí jater a systémovém zánětu. Zvažována je i vakcinace proti těmto mikrobům. Pozitivně může mikrobiom ovlivňovat i léčba metforminem. Přenos střevní flóry tzv. transplantací stolice může zlepšovat glykoregulaci. Je pravděpodobné, že ovlivnění střevní flóry se stane novým mechanismem léčby diabetu.

Klíčová slova: diabetes 1. typu – diabetes 2. typu – metformin – mikrobiom – obezita – riziko diabetu – transplantace stolice – tuková tkáň – vakcinace

The microbial flora in the digestive tract and diabetes

Summary

The microbial flora in the digestive tract has been recently studied in relation to metabolic diseases. There are relations to both type 1 diabetes and type 2 diabetes. The intestinal flora is affected by diet, physical exercise and it significantly changes after bariatric surgeries. Giving birth by caesarean section affects the gut flora development and increases the risk of type 1 diabetes in further life of the child. Obese patients with type 2 diabetes may lack protective microbes which improve glucoregulation in the experiment or on the contrary their pathogenous microbes may grow which have been proven to even be able to penetrate into abdominal adipose tissue and play a role, inter alia, in the hepatic impairment and systemic inflammation. Also vaccination against these microbes is under consideration. Microbiome can be also positively affected by metformin treatment. The transfer of intestinal flora by means of fecal transplantation can improve glucoregulation. The influencing of intestinal flora is likely to become a new mechanism of diabetes treatment.

Key words: type 1 diabetes – type 2 diabetes – metformin – microbiome – obesity – risk of diabetes – fecal transplantation – adipose tissue – vaccination.

Úvod

V posledních letech přibyla zcela nová teorie patogenese složek metabolického syndromu včetně diabetu, a tou je vztah mikrobiální střevní flóry a těchto onemocnění. Nejvíce vztahů je popsáno k obezitě a diabetu 2. typu (DM2T) a méně k dalším složkám metabolického syndromu.

Jde o vlivy:

- primárně podmíněné střevní flórou konkrétního jedince, která se u něho fixovala během individuálního vývoje
- o vlivy diety a lékové měnící střevní flóru
- o změny střeva jako orgánu (např. propustnost a adherence enterocytů, receptorová výbava)
- další vlivy, např. genetika, pohyb, interakce s jinými orgánovými systémy (sval, tuk, játra)

Relativně méně je prozkoumán vztah střevní flóry k diabetu 1. typu (i zde hraje roli individuální vývoj střevní flóry a propustnost a adherence enterocytů).

Stručně o mikrobiální střevní floře

V lidském těle je 10krát více buněk bakteriálních než eukaryotních buněk lidských. Bakterie jsou tradičně spojovány s tlustým střevem, ale jejich výskyt je mnohem širší. Vyskytují se na mnoha slizničních površích a také v orgánech a tkáních, o kterých jsme se ještě nedávno domnívali, že jsou zcela sterilní, jako je např. tuková tkáň (viz dále) nebo placenta (pojem placentální mikrobiom), nebo v mateřském mléce [1–4].

Člověk se rodí s epitelálními povrchy bez mikrobů, proces kolonizace začíná během několika hodin po porodu. V průběhu prvních let života se jedná o velice

dynamický proces, ale nakonec vede k vytvoření zralého souboru střevních mikrobů zvaného mikrobiota, resp. mikrobiom. V novorozeneckém období působí nejružnější vlivy prostředí (např. strava, horečka, antibiotika), a dokonce i v nejranějším stadiu způsob porodu (tj. vaginální porod nebo porod císařským řezem) a zdroj výživy (tj. kojení vs umělá výživa).

U novorozenců porozených vaginálně vzniká mikrobiom, jenž odráží poševní flóru, zatímco u dětí porozených císařským řezem převládají kmeny osidluující typicky kůži. Tento rozdíl vede k opožděné mikrobiální kolonizaci rodu *Bacteroides*, *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*. Následuje pak přirozený průběh vývoje mikrobioty u novorozenců a dětí. U dospělých je doloženo, že mikrobiota představuje poměrně stabilní společenství charakterizované v průběhu celého dospělého života mnohem menšími odchylkami. Přítomen je mírný vliv stárnutí.

Diabetes 1. typu a střevní flóra

Rozvoj diabetu 1. typu (DM1T) souvisí s dietními vlivy. Známy je vliv zkrácení kojení, prudkého přechodu z mateřského mléka na smíšenou stravu nebo příjmu kravského mléka [5]. Rozdíl ve výskytu DM1T podle typu porodu (tab. 1) je dán pravděpodobně právě různým osídlením střeva mikrobiální flórou [6].

Dále je dnes známo [7], že ve střevech pacientů s DM1T jsou přítomné strukturální změny těsných spojení a mikrokllků. U pacientů s DM1T jsou nadregulovány koncentrace zonulinu, molekuly přítomné v těsných spojiích, a to je spojeno se zvýšenou propustností střev. Zvýšené je i množství prozánětlivých a snížené množství protizánětlivě působících T buněk. Mikrobiom u finských jedinců s DM1T má kmeny, které se liší od párově přiřazených (nediabetických) zdravých kontrol, zvýšené procento je *Bacteroides* společně se sníženým podílem *Firmicutes*. Tato fakta se mohou podílet na systémovém zánětu a atherogenezi u DM1T a jsou diskutována i jako možný terapeutický cíl v prevenci a léčbě DM1T [7,8].

Diabetes 2. typu a střevní flóra

Dnes není pochyb o tom, že pacienti s DM2T mají změněnou střevní flóru [9]. Nejčastěji se popisuje zvýšený poměr *Firmicutes/Bacteroides* ve srovnání s obézními

bez diabetu a štíhlými. Kvantum laktobacilů je vyšší u diabetiků 2. typu, nižší u obézních bez diabetu a nejnižší u štíhlých. Střevní flóra u obézních a diabetiků štěpí pravděpodobně tuk a polysacharidy efektivněji, a tím zvyšuje energetický příjem. Zároveň vzestup bakteriálních endotoxinů vede k systémovému zánětu a koreluje také se zvýšením triacylglycerolů.

U diabetiků a obézních se zatím nedaří změnit střevní flóru probiotiky a prebiotiky. Je ale známo, že bariatrická chirurgie je schopna navodit remisi diabetu až u 90 % pacientů. Bariatrická chirurgie je přitom zatím téměř jediným terapeutickým opatřením, které dokáže změnit střevní flóru u dospělého jedince. To platí pro restriktivní i bypassové výkony. Po bariatrickém výkonu pak významně vzroste zastoupení *Bacteroides* již při kontrole ve 3. měsíci. Zastoupení laktobacilů se po výkonu snižuje. Dále stoupá např. *Faecalibacterium prausnitzii* [10,11].

Velmi zajímavé výsledky přinesly experimenty s mikrobiy, u kterých se předpokládá patogenní nebo ochranné působení ve vztahu k DM2T.

Pozitivně na glykoregulaci působí *Eubacterium halli* a *Akkermansia muciphila*. *Eubacterium halli* z kmene *Firmicutes* je schopno v experimentálním podání zlepšit inzulinovou senzitivitu i sekreci a zvýšit energetický výdej a citlivost na inzulin [12]. Podobně *Akkermansia muciphila* u zvířat snižuje systémový zánět, působí pozitivně na glykoregulaci a koreluje negativně s výskytem obezity a diabetu [13,14]. Ve střevě zvířat se zatím usídí tito mikrobi při podání jen dočasně. Překvapivé jsou však zprávy o vztahu *Akkermansia muciphila* a metforminu. U metforminu se předpokládalo, že působí hepatálně a periferně, tlumí jaterní tvorbu glukózy a zvyšuje inzulinovou senzitivitu. Překvapivé výsledky přinesly nejprve experimenty s intravenózně podaným metforminem, který neměl plný účinek. Mnoho let bylo známo, že metformin u části pacientů vyvolává dyspeptické obtíže a působí tedy nějak i ve střevu. Recentně bylo prokázáno, že podávání metforminu zvyšuje ve střevu přítomnost *Akkermansia muciphila*, která pak působí na střevní buňky a vyvolává výše uvedené protiatterosklerotické, protizánětlivé a antidiabetické efekty [15,16]. Při podání metforminu se tak mění flóra pozitivním směrem k vyššímu výskytu bakterií *Firmicutes* a *Eubacteroides*. Po jeho vysazení klesne plazmatická hladina GLP1 a stoupne hladina žlučových kyselin. Efekt metforminu na sekreci GLP1 je pravděpodobně způsobován střevní flórou.

Zlepšenou citlivost na inzulin lze také přenést tzv. transplantací stolice. Pod tímto kuriózním názvem jsou ve vědecké literatuře obvykle uváděny experimenty s přenosem stolice mezi pacienty či experimentálními zvířaty např. mezi obézními, diabetiky 2. typu a štíhlými jedinci. Několikatydenní infundování střevních bakterií ze střeva štíhlých osob s BMI < 23 vedlo k výraznému zlepšení inzulinové senzitivity [17] (tab. 2).

Překvapivým zjištěním poslední doby je, že v tukové tkáni, zejména abdominální, se vyskytují mikrobi. Ty

Tab. 1. Výskyt DM1T podle typu porodu.
Upraveno podle [6]

typ porodu	RR vzniku DM1T (signif. na p 0,01)
císařský řez	1,15
instrumentální porod vaginální	1,14
neasistovaný porod vaginální	1,0

Švédská populace narozená od roku 1982 sledována do roku 2009 (N = 2 638 083)

RR – relativní riziko

byly molekulárně genetickými metodami zachyceny nejprve u zvířat a později i u lidí [18]. Jeden typ tzv. *Ralstonia pickettii* proniká pravděpodobně ze střeva do periportálního tuku i dále a podílí se na rozvoji metabolického syndromu, jaterní steatózy, diabetu a dalších onemocnění. Experimentálně je zkoušena vakcinace proti *Ralstonii* a je zkoumán efekt na metabolický syndrom a diabetes [19]. Její přítomnost v mezenterálním tuku podle dosud nepublikovaných výsledků koreluje pozitivně s přítomností ve stolici a také s CRP a negativně s hladinou ochranného adipokininu adiponektinu. *Ralstonia pickettii* je známa jako příčina infekce u imunokompromitovaných včetně sepse či endokarditidy a její význam u nemocí, jako je obezita, diabetes a metabolický syndrom, je překvapivý. Autor přednášky [19] na loňském EASD ve Vídni dokonce uzavřel myšlenkou, že *Ralstonia pickettii* u DM2T dokonce splňuje stařícké Kochovy postuláty o definici infekčního onemocnění: je znám mikrob, koreluje se symptomy a je přenositelný na jiného jedince. Přenos *Ralstonie* experimentálním zvířatům zhoršuje glukózovou toleranci a zvyšuje hmotnost [19].

Další složky metabolického syndromu a střevní flóra

Střevní flóra se podle výše uvedeného podílí na patogenezi obezity, steatózy jaterní, DM2T, dyslipidemie metabolického syndromu, systémového zánětu, a tím aterosklerózy.

Méně je ze složek metabolického syndromu zmiňován vztah střevní flóry a hypertenze. Ojedinelé jsou zprávy, že spontánně hypertenzní krysy mají jinou střevní flóru [20] a že střevní flóra, a tím i vztah k hypertenzi, je ovliv-

ňována fyzickou aktivitou. Střevní flóra je vztahována dále k nealkoholické jaterní steatóze a k portální hypertenzi [21,22]. Z výše uvedeného vyplývá i vztah jaterní steatózy k systémovému zánětu a rozvoji složek metabolického syndromu. V poslední době jsou zdůrazňovány vzájemné vztahy a hormonální interakce mezi orgány (cross talk). Je nepochybné, že existují osy tuková tkáň – sval – střeva a součástí těchto vztahů je i ovlivnění střevní flóry [23–25].

Přibývá zpráv i o dietních faktorech ovlivňujících střevní flóru. Překvapivé jsou zprávy, že umělá sladidla mohou působit inzulinovou rezistenci a působit diabetogenně právě ovlivněním střevní flóry [26]. Striktně vegetariánská dieta je také schopna změnit střevní flóru a působit protizánětlivě a antidiabeticky [27].

Faktorů vysvětlujících vliv střevní flóry na patogenезi metabolických onemocnění je mnoho. Jsou shrnuty v tab. 3 podle [28–30] a dalších zde uvedených citací.

Závěr

Staré a novější pokusy ukázaly, že zvířata vyrostlá ve sterilním prostředí jsou rezistentní k obezitě a metabolickému syndromu včetně diabetu [31,32]. To, že mikrobů prostá zvířata neztloustnou ani po vysokokalorické dietě, bylo prvním dokladem, že střevní flóra hraje roli v patogenezi metabolických onemocnění. Mnoho výše uvedených prací dnes dále dokládá, že střevní flóra může vyvolávat nejen DM2T, ale i DM1T a celou řadu složek metabolického syndromu. Překvapivé je zjištění, že tak staré léky, jako je metformin, mohou působit i změnami střevní flóry. Jinak však o léčebném využití našich znalostí o střevní flóře víme zatím málo. Víme například, že bariatrická chirurgie mění střevní flóru, a tím působí antidiabeticky. Tak mohou působit i některé diety ovlivňující střevní flóru, např. vegetariánská dieta. Tak překvapivě působí i metformin. Přes rozsáhlé pokusy s tzv. transplantací stolice i přes pokusy s vakcinací proti střevní flóře, zatím jinak léčit diabetes ovlivněním střevní flóry neumíme. Do budoucna je to však postup velmi nadějný a ovlivnění střevní flóry se stane novým principem v léčbě metabolického syndromu a diabetu.

Tab. 2. Citlivost na inzulin po transplantaci stolice štíhlých. Upraveno podle [17]

	změna	p
periferní inzulinová senzitivita	+ 61 %	< 0,05
jaterní inzulinová senzitivita	+19 %	0,08

Tab. 3. Mechanizmy, jak střevní mikrobiom ovlivňuje metabolická onemocnění

1.	změny trávení zejména tuku a polysacharidů – vyšší příjem energie
2.	metabolická endotoxemie (lipopolysacharidy) – systémový zánět
3.	porucha střevní bariéry, pronikání mikrobů do mezenterálního tuku a oběhu, endotoxemie
4.	zánět střevní stěny, uvolnění adherence střevních buněk; produkce cytokinů a zánět mezenterické tukové tkáně
5.	ovlivnění střevního inkretinového systému (glucagon-like peptide-1, peptide YY a glucagon-like peptide-2)
6.	ovlivnění dalších střevních receptorů mikrobi, jejich produkty a produkty jejich působení: endokanabinoidní systém, apelinergní systém, tzv. toll-like receptor 5 (TLR5), čichové a chuťové buňky střeva, receptory pro mastné kyseliny s krátkým řetězcem
7.	vliv nestavitelných a dalších komponent stravy (látky inulinového typu, fruktany, arabinoxylany, chitinové glukany a polyfenoly)
8.	kvalitativní změny mikrobiomu navozené dietou (jen omezeně a po dlouhém působení změny), např. vegetariánstvím
9.	změny navozené bariatrickou chirurgií, inkterakce mikrobů se žlučovými kyselinami, rychlá pasáž u restriktivních výkonů, absence kyseliny
10.	dietou navozené změny střevní flóry – tuk, umělá sladidla, vegetariánství

Literatura

1. Relman DA. Microbiology: Learning about who we are. *Nature* 2012; 486(7402): 194–195.
2. Institute of Medicine (US) Food Forum: The Human Microbiome, Diet, and Health. Workshop Summary. National Academies Press (US): Washington (DC) 2013. ISBN 978–0–309–26585–0.
3. Fernández L, Langa S, Martín V et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69(1): 1–10.
4. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med* 2014; 32(1): 68–73.
5. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Triton: Praha 2008. ISBN 978–80–7387–178–9.
6. Khashan AS, Kenny LC, Lundholm C et al. Mode of obstetrical delivery and type 1 diabetes: a sibling design study. *Pediatrics* 2014; 134(3): e806–e813. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1542/peds.2014–0819>.
7. Vaarala O. Leaking gut in type 1 diabetes. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(6): 701–706.
8. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2014; 177(1): 30–37.
9. Remely M, Aumüller E, Jahn D. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity. *Benef Microbes* 2014; 5(1): 33–43.
10. Fried M (ed). Bariatriká a metabolická chirurgie: nové postupy v léčbě obezity a metabolických poruch. Mladá Fronta: Praha 2011. ISBN 978–80–204–2424–2.
11. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Mladá Fronta: Praha 2010. ISBN 978–80–204–2247–7.
12. Udayappan SD, Hartstra AV, Dallinger-Thie GM et al. Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 2014; 177(1): 24–29.
13. Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(22): 9066–9071.
14. Cani PD, Everard A. Akkermansia muciniphila: a novel target controlling obesity, type 2 diabetes and inflammation? *Med Sci (Paris)* 2014; 30(2): 125–127.
15. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014; 9(7): e100778. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1371/journal.pone.0100778>.
16. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63(9): 1513–1521.
17. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143(4): 913–916.
18. Amar J, Chabo C, Waget A et al. 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(9): 559–572.
19. Nieuwdorp M et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes. Zvaná přednáška na EASD 2014 Vídeň září 2014. Ústní sdělení, dosud nepublikováno.
20. Petriz BA, Castro AP, Almeida JA et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics* 2014; 15: 511. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471–2164–15–511>.
21. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014; 20(44): 16452–16463.
22. Moschen AR, Kaser S, Tilg H. Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(11): 537–545.
23. Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH et al. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; e-pub. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2617>.
24. Konrad D, Wueest S. The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. *Physiology (Bethesda)* 2014; 29(5): 304–313.
25. Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH et al. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; e-publikace. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2617>.
26. Greenhill C. Gut microbiota: not so sweet – artificial sweeteners can cause glucose intolerance by affecting the gut microbiota. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(11): 637.
27. Kim MS, Hwang SS, Park EJ et al. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep* 2013; 5(5): 765–775.
28. Pekkala S, Munukka E, Kong L et al. Toll-like receptor 5 in obesity: The role of gut microbiota and adipose tissue inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(3): 581–590.
29. Pluznick J A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5(2): 202–207.
30. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Triton: Praha 2013. ISBN 978–80–7387–678–4.
31. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(3): 979–984.
32. Moghaddamrad S, McCoy KD, Geuking MB et al. Attenuated portal hypertension in germ-free mice: Function of bacterial flora on the development of mesenteric lymphatic and blood vessels. *Hepatology* 2015; e-publikace v tisku. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27698>.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

✉ stepan.svacina@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 15. 3. 2015

Přijato po recenzi 23. 3. 2015