



dr hab. Adrianna  
Rackowska 

Kinga Arak,

dr Karolina Jaworska

Zakład Mikrobiologii Molekularnej, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

[https://doi.org/10.18388/pb.2017\\_569](https://doi.org/10.18388/pb.2017_569)

 autor korespondujący: ad.rackowska@uw.edu.pl

**Słowa kluczowe:** mikrobiota jelit, enterotypy, otyłość, cukrzyca typu 2, metformina, *Akkermansia muciniphila*

**Wykaz skrótów:** T2D – cukrzyca typu 2 (ang. *type 2 diabetes*); SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*); GLP-1 – glukagonopodobny peptyd-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1); PYY – peptyd tyrozynowo-tyrozynowy YY (ang. *peptide YY*); BCAA – aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (ang. *branched-chain amino acids*); TMA – trimetyloamina (ang. *trimethylamine*); TMAO – N-tlenek trimetyloaminy (ang. *trimethylamine N-oxide*); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *hemoglobin A1c*); RCT – randomizowane badania kontrolowane (ang. *randomized controlled trial*); HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności wyznaczany na podstawie modelu homeostatycznego (ang. *homeostasis model assessment of insulin resistance*); FBG – glukoza we krwi na czczo (ang. *fasting blood glucose*); AmEV – pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pochodzące z *A. muciniphila* (ang. *A. muciniphila-derived extracellular vesicles*)

## STRESZCZENIE

Mikrobiota układu pokarmowego jest nieodzownym elementem właściwego funkcjonowania organizmu człowieka, bowiem drobnoustroje jelitowe i ich metabolity silnie wpływają na metabolizm gospodarza i funkcje odpornościowe, jak również przyczyniają się do biosyntezy witamin, produkcji hormonów jelitowych, utrzymania integralności bariery jelitowej i ochrony przed patogenami, a także trawienia i wchłaniania składników odżywczych. Coraz częściej podkreśla się istnienie zależności pomiędzy zaburzeniami składu mikrobioty jelit a pojawianiem się chorób metabolicznych, tj. otyłości czy cukrzycy typu 2. Zrozumienie znaczenia mikrobioty, jej składu i aktywności w przebiegu tych chorób może zaoferować nowe podejście do leczenia tych schorzeń. Coraz większą uwagę poświęca się poszczególnym gatunkom bakterii jelitowych, wśród których *Akkermansia muciniphila* zajmuje szczególną pozycję, bowiem spadek liczebności tej bakterii komensalnej w jelicie jest powiązany z wieloma chorobami, w tym otyłością i cukrzycą.

## WPROWADZENIE

Mikrobiota to zespół mikroorganizmów komensalnych, symbiotycznych oraz patogennych, które zasiedlają ciało człowieka. Ze względu na miejsce występowania można wyróżnić mikrobiotę skóry, jamy ustnej, układu pokarmowego, oddechowego oraz moczowo-płciowego. Mikroorganizmy tworzące mikrobiotę potrzebują współdziałania, aby efektywnie funkcjonować i lepiej przystosować się do określonej niszy ekologicznej. Zdolność porozumiewania się oraz prowadzenia dialogu na poziomie molekularnym z komórkami gospodarza tworzy wielokierunkową sieć powiązań. Dzięki temu mikroorganizmy wraz z komórkami gospodarza tworzą kompleksowy interaktywny ekosystem, decydujący o wielu różnych procesach biologicznych, w tym o kondycji gospodarza. Kluczowe znaczenie dla zdrowia gospodarza i homeostazy jelitowej/immunologicznej ma mikrobiota jelit. Skład jakościowy mikrobioty jest złożony i zróżnicowany oraz podlega rozwojowi i zmianom w zależności od wieku człowieka, środowiska w jakim żyje sposobu odżywiania, rodzaju pokarmu, czynników genetycznych, przebytych chorób, warunków socjalno-bytowych oraz kulturowych [1].

## CHARAKTERYSTYKA MIKROBIOTY JELIT CZŁOWIEKA

Jedną z podstawowych funkcji prawidłowej mikrobioty jest ochrona organizmu gospodarza przed patogenami. Rodzaj drobnoustrojów wchodzących w skład mikrobioty uzależniony jest od miejsca występowania w ciele człowieka i jest ściśle do tego miejsca dostosowany. Najbardziej różnorodna mikrobiota występuje w układzie pokarmowym, gdzie liczba mikroorganizmów w 1 g treści pokarmowej może sięgać  $10^{14}$  komórek bakterii [2]. Na mikrobiom zaś, który jest definiowany jako zespół wszystkich genów mikrobioty, składa się aż 100 razy więcej genów niż wchodzących w skład genomu człowieka, dlatego mikrobiota jelitowa jest bardzo często nazywana „zapomnianym organem” [3]. Postrzeganie relacji między mikrobiotą, a gospodarzem szybko się zmienia i obecnie uważa się, że jest to związek mutualistyczny, w którym obie strony czerpią korzyść. Ponadto, obecny stan wiedzy wskazuje, że mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w rozwoju i funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i adaptacyjnej, a także w regulacji motoryki jelit, homeostazy bariery jelitowej, wchłaniania składników odżywczych i dystrybucji tłuszczów [4]. W zdecydowanej większości jest to mikrobiota komensalna, w mniejszym stopniu potencjalnie chorobotwórcza. Układ pokarmowy stanowi dogodny miejsce bytowania, ponieważ zapewnia ciągły napływ substancji odżywczych. Drobnoustroje komensalne odpowiadają za ciągłą stymulację układu immunologicznego, a co za tym idzie utrzymanie go w dobrej kondycji. Mikrobiota wraz z warstwą śluzu chroni nabłonek jelita przed szkodliwym działaniem bakterii patogennych, neutralizuje toksyny i substancje karcenogenne. W chwili narodzin dziecka następuje stopniowa kolonizacja układu pokarmowego, natomiast dojrzała mi-

krobiota jelit pojawia się około 2 roku życia [2]. Szacowana liczba gatunków w mikrobiocie jelitowej znacznie się różni, ale ogólnie przyjmuje się, że mikrobiota dorosłych składa się z ponad 4600 różnorodnych gatunków [5]. *Bacteroidetes* i *Firmicutes* to dwa dominujące typy bakterii w ludzkiej mikrobiocie, przy czym *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia* występują w stosunkowo niskiej obfitości [6]. Dominujące są bakterie z rodzaju: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium* oraz *Streptococcus*, a także gatunki *Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis*. Ważną rolę w jelicie człowieka pełnią również archeony, w szczególności metanogenne oraz zdolne do utleniania mocznika i amoniaku. Również grzyby stanowią ważny element mikrobioty, a należą do nich rodzaje: *Candida*, *Cladosporium*, *Cryptococcus* i *Saccharomyces* [2].

Mikroorganizmy komensalne metabolizują niestrawione węglowodany, kwasy żółciowe i sterole, produkują natomiast witaminy oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acid*, SCFA), łatwo przyswajalne przez komórki nabłonka jelita [7,8]. SCFA są głównymi metabolitami bakteryjnymi wytwarzanymi w wyniku fermentacji błonnika pokarmowego i skrobi odpornej przez określoną grupę bakterii beztlenowych zasiedlających okrężnicę. SCFA to nasycone kwasy tłuszczowe zawierające sześć lub mniej cząsteczek węgla, do których należą przede wszystkim octan (C2), propionian (C3) oraz maślan (C4). Stosunek molowy octanu, propionianu i maślanu w okrężnicy wynosi 60:25:15, chociaż proporcje te mogą się różnić w zależności od takich czynników jak dieta, skład mikrobioty, miejsce fermentacji i genotyp gospodarza [9,10]. Maślan jest wykorzystywany głównie przez kolonocyty (komórki nabłonkowe wyściełające jelito grube), natomiast octan i propionian docierają do wątroby przez żyłę wrotną. Propionian jest następnie metabolizowany przez hepatocyty (komórki strukturalne mięszu wątroby), podczas gdy octan albo pozostaje w wątrobie, albo jest uwalniany ogólnoustrojowo do obwodowego układu żylnego. Zaledwie 5% SCFA jest wydalanych z organizmu z kałem, natomiast aż 95% jest adsorbowanych z jelita [11]. Ponieważ SCFA są słabymi kwasami ( $pK_a \approx 4,8$ ), ponad 90% występuje w postaci anionowej, zdysocjowanej w świetle okrężnicy. Zapropo-

nowano kilka różnych mechanizmów wychwytu SCFA przez kolonocyty, tj. dyfuzja formy niezdisocjowanej, wymiana SCFA/ $HCO_3$  oraz aktywny transport postaci zdysocjowanej przez transportery monokarboksyłanu MCT1 (ang. *monocarboxylate transporter 1*) oraz SMCT1 (ang. *sodium-coupled monocarboxylate transporter 1*) [12,13].

## RODZAJE ENTEROTYPÓW UKŁADU POKARMOWEGO

Badania prowadzone przez międzynarodowe konsorcjum w ramach projektu METAHIT (Metagenomika układu trawiennego człowieka) pozwoliły na wyodrębnienie trzech różnych grup bakterii jelitowych, które nazwano enterotypami (Tab. 1) [14]. Enterotypy zdefiniowano jako trwale układy mikrobioty jelitowej różnicujące gospodarzy. Sposób odżywiania może w ciągu doby zmienić szczegółowy skład mikrobioty, jednak charakterystyczny enterotyp pozostaje stały przez co najmniej 10 dni. Scharakteryzowano trzy enterotypy, różniące się odmiennym sposobem pozyskiwania energii. Enterotypy są wspólne dla wszystkich ludzi, niezależnie od rasy, płci, wieku oraz miejsca zamieszkania [15].

Enterotyp I cechuje się przewagą bakterii z rodzaju *Bacteroides*, które są najczęściej występującymi bakteriami jelitowymi. Współistniejącym rodzajem jest *Parabacteroides*. Mikroorganizmy te czerpią energię głównie z rozkładu węglowodanów na drodze fermentacji, są bowiem nosicielami genów kodujących enzymy biorące udział w degradacji tych substratów, m.in. galaktozydazy, czy heksozaminidazy [14]. Ta cecha enterotypu I może przyczyniać się do większej skłonności organizmu gospodarza do nadwagi. Bakterie tego enterotypu występują najczęściej u osób jedzących spore ilości mięsa i tłuszczu.

W enterotypie II obserwowano przewagę bakterii z rodzaju *Prevotella*, wraz ze współwystępującym rodzajem *Desulfovibrio*. Bakterie te działają synergicznie, rozkładając glikoproteiny mucyny obecne w warstwie śluzowej jelit. Ta grupa bakterii pod wieloma względami stanowi przeciwieństwo rodzaju *Bacteroides*. Enterotyp II najczęściej występuje u wegetarian oraz u osób jedzących mięso sporadycznie.

Tabela 1. Rodzaje enterotypów występujących w jelicie człowieka. Opracowano na podstawie [12].

Enterotyp	I	II	III
Rodzaj bakterii			
Dominujące	<i>Bacteroides</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Ruminococcus</i>
	<i>Parabacteroides</i>	<i>Desulfovibrio</i>	<i>Akkermansia</i>
	<i>Geobacter</i>	<i>Helicobacter</i>	<i>Gordonibacter</i>
	<i>Clostridiales</i>	<i>Leuconostoc</i>	<i>Staphylococcus</i>
	<i>Lactobacillus</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Dialister</i>
	<i>Slackia</i>	<i>Peptostreptococaceae</i>	<i>Symbiobacterium</i>
	<i>Methanobrevibacter</i>	<i>Holdemania</i>	<i>Marvinbryantia</i>
Towarzyszące	<i>Catenibacterium</i>	<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>Ruminococaceae</i>
	<i>Alkaliphilus</i>	<i>Rhodospirillum</i>	<i>Sphingobacterium</i>
		<i>Veillonella</i>	
		<i>Eggerthella</i>	
		<i>Ruminococaceae</i>	
		<i>Akkermansia</i>	

Trzeci enterotyp to przewaga bakterii z rodzaju *Ruminococcus* ze współistniejącym rodzajem *Akkermansia*. Naukowcy potwierdzają istnienie trzeciej grupy bakterii, jednak nie wszyscy są zgodni co do tego, że ta grupa stanowi odrębny enterotyp. Bakterie te produkują wydajnie hem, związek będący źródłem żelaza dla organizmu gospodarza. Również sprawnie rozkładają mucyny wchodzące w skład śluzu oraz wspierają adsorpcję glukozy, tym samym wpływając na poziom cukru we krwi gospodarza.

Mikroorganizmy każdego enterotypu posiadają szlaki metabolizmu witamin, jednakże enterotyp I cechuje się wzmożoną biosyntezą biotyny, ryboflawiny, pantotenianu i askorbinianu, natomiast enterotyp II – tiaminy i kwasu foliowego. Te funkcjonalne różnice między enterotypami odzwierciedlają różne kombinacje mikrobiologicznych łańcuchów troficznych, co prawdopodobnie ma wpływ na synergetyczne wzajemne relacje z ludzkim gospodarzem [14].

## POJĘCIE I PRZYCZYNY CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH

Choroby cywilizacyjne, zwane także chorobami XXI wieku, to schorzenia charakterystyczne dla krajów wysoko rozwiniętych. Ich występowanie jest ściśle związane z postępowaniem cywilizacyjnym, obejmującym rozwój technologiczny, zmiany ekonomiczne, skażenie środowiska, wydłużenie średniej długości życia oraz modyfikacje w stylu życia i nawykach żywieniowych. Choroby te mają charakter przewlekły, wymagają specjalistycznej opieki medycznej, pogarszają jakość życia oraz generują znaczne koszty publiczne, co czyni je istotnym problemem dla całego społeczeństwa. Choroby niezakaźne (ang. *noncommunicable diseases*, NCDs), według raportu z 2023 roku Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), zabijają 41 milionów ludzi rocznie, co stanowi 74% wszystkich zgonów na świecie. Choroby układu krążenia odpowiadają za większość zgonów (17,9 miliona osób rocznie), kolejne miejsca zajmują nowotwory (9,3 miliona), przewlekłe choroby układu oddechowego (4,1 miliona) oraz cukrzyca (2 miliony, wliczając zgony z powodu chorób nerek spowodowanych cukrzycą) (Raport WHO, 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>).

Przyczyny chorób cywilizacyjnych można podzielić na pośrednie i bezpośrednie. Przyczyny pośrednie, takie jak uprzemysłowienie, urbanizacja, stres, skażenie środowiska, hałas, promieniowanie jonizujące oraz chemizacja rolnictwa, nie wywołują chorób bezpośrednio, lecz wpływają na zmianę stylu życia, co może prowadzić do ich rozwoju. Przyczyny bezpośrednie obejmują nieprawidłowe żywienie, siedzący tryb życia prowadzący do niskiej aktywności fizycznej lub jej braku, palenie papierosów, używanie substancji psychoaktywnych, spożywanie niezdrowej i chemicznie przetworzonej żywności oraz diety bogatej w produkty wysokotłuszczowe, zawierającej nadmierne ilości cukrów. Ogromnym sprzymierzeńcem chorób cywilizacyjnych jest przewlekły stres, który prowadzi do osłabienia układu immunologicznego, a w konsekwencji do pojawienia się poważnych chorób, tj. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, otyłości, udaru mózgu, zawału serca, miażdżycy, astmy oskrzelowej, alergii, kamicy nerko-

wej, osteoporozy, choroby wrzodowej, choroby refluksowej przełyku, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, jak również chorób psychicznych. Dodatkowo, zachorowanie na jedną z chorób cywilizacyjnych znacznie podnosi ryzyko zachorowania na następną. Przykładem jest otyłość, na którą cierpi ok. 20% populacji, a w niektórych krajach nawet 65%. Jest to bardzo poważna choroba cywilizacyjna, która uważana jest za szósty czynnik będący przyczyną zgonów na świecie i została w 1997 roku uznana przez WHO za chorobę cywilizacyjną [16]. Otyłość bardzo często prowadzi do pojawienia się nadciśnienia, które jest jedną z przyczyn miażdżycy i choroby wieńcowej. Jednocześnie nadwaga prowadzi również do wzrostu nietolerancji glukozy, a następnie do cukrzycy typu 2 (ang. *type 2 diabetes*, T2D). Z kolei zaburzenia w metabolizmie lipidów oraz uszkodzenie śródbłonna naczyń towarzyszące otyłości pogarszają przebieg chorób układu sercowo-naczyniowego. Wysoki poziom cholesterolu wtórnie napędza miażdżycowe zmiany w tętnicach, powodując dolegliwości sercowe. Nadciśnienie pogłębia miażdżycę i chorobę wieńcową, a ostatecznie prowadzi do udaru lub zawału, które skutkują kalectwem lub śmiercią. Miażdżycy może wywoływać żyłaki kończyn dolnych, które poza dolegliwościami i częściowym kalectwem, mogą spowodować zatory i niedokrwienia narządów lub wylew krwi do mózgu. Nadmiar kilogramów powoduje także choroby stawów i obrzęki. W otyłości często występuje tzw. zespół Pickwicka, objawiający się sennością, niedostateczną wentylacją płuc, niedokrwistością, bólami dławicowymi, kołataniem serca, nadmiernym poceniem się. W taki sposób powikłania i czynniki ryzyka jednej choroby przyczyniają się do wystąpienia lub pogorszenia przebiegu kolejnej. Każda z tych chorób sama w sobie jest groźna i stanowi duże zagrożenie dla życia człowieka.

## ZWIĄZEK WYBRANYCH CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH Z MIKROBIOTĄ CZŁOWIEKA

W związku z rozpowszechnianiem się chorób cywilizacyjnych, medycyna dąży do wyjaśnienia przyczyn ich występowania i ustalenia czynników ich ryzyka. W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje, iż zaburzenia w składzie i funkcjonowaniu mikrobioty człowieka mogą przyczyniać się do wzrostu zachorowań na choroby cywilizacyjne. Wśród nich otyłość, a w konsekwencji cukrzyca typu 2, stanowią jeden z ważniejszych problemów współczesnej medycyny.

### MIKROBIOTA JELIT A OTYŁOŚĆ

Otyłość to złożone zaburzenie metaboliczne spowodowane czynnikami genetycznymi i pozagenetycznymi, tj. czynnikami środowiskowymi. WHO definiuje otyłość jako wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) większy niż 30, chociaż definicja różni się w zależności od kraju. Kompleksowe analizy pokazują, że około jedna trzecia światowej populacji ma nadwagę (BMI w zakresie 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>), a u około 10% definiowana jest otyłość [17]. Przewiduje się, że do 2030 roku liczba osób otyłych na świecie osiągnie 1,12 miliarda [18]. Otyłość dotyczy nie tylko zmian w wyglądzie, ale wiąże się również z zaburzeniami metabolizmu lipidów i glukozy, przewlekłym stanem zapalnym, stresem

oksydacyjnym i zwiększonym ryzykiem wielu chorób, w szczególności chorób układu krążenia i cukrzycy [19,20].

Otyłość to stan będący wynikiem zaburzenia równowagi energetycznej w organizmie, a więc procesów przyswajania, magazynowania jak i wydatkowania energii. Proces trawienia w jelicie człowieka jest ściśle uzależniony od składu mikrobioty jelit. Mikroorganizmy komensalne dostarczają wielu enzymów oraz szlaków metabolicznych, które pomagają pozyskiwać energię z pożywienia oraz magazynować ją w tkance tłuszczowej [21]. U osób z nadwagą wzrasta stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* [22]. Częściej występują bakterie *Fusobacteria* sp., *Proteobacteria* sp. i *Lactobacillus reuteri*, niż takie jak *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus plantarum* czy *Lactobacillus paracasei*. Badania prowadzone na myszach hodowanych w standardowych warunkach oraz w warunkach sterylnych (gnotobiotyczne myszy, *germ-free*) wykazały istotne znaczenie mikrobioty jelit w ilości energii pozyskiwanej z trawionego pożywienia. U zwierząt hodowanych standardowo odnotowano 40% więcej tłuszczu niż u myszy gnotobiotycznych, pomimo spożywanych mniejszych ilości jedzenia. W kolejnym etapie badań przenoszono drobnoustroje ze środowiska dystalnego jelita grubego myszy hodowanych w warunkach standardowych do jelita myszy gnotobiotycznych. Po 2 tygodniach zaobserwowano u nich wzrost zawartości tłuszczu, pomimo braku zmian w ilości zjedanego pożywienia oraz spalanej energii. Wzrostowi wagi u myszy towarzyszyły również zwiększenie poziomu stężenia leptyny oraz glukozy we krwi, jak i insulinooporności [23]. Kolejne badania pokazały możliwość wywołania otyłości na skutek transplantacji mikrobioty jelitowej myszom gnotobiotycznym od myszy otyłych. Myszy po przeszczepie przyswajały zwiększoną liczbę kalorii z pożywienia i kumulowały wzmoczoną ilość tkanki tłuszczowej w porównaniu do myszy z transferem od jednostek szczupłych [24].

Okazało się, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mają kluczowe znaczenie w regulacji homeostazy energetycznej organizmu gospodarza [25]. Octan może wywierać korzystny wpływ na metabolizm energetyczny gospodarza poprzez stymulację wydzielania glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) oraz peptydu tyrozynowo-tyrozynowego YY (ang. *peptide YY*, PYY), jak również zmniejszanie ogólnoustrojowej lipolizy i poziomów cytokin prozapalnych oraz zwiększanie zużycia energii i utleniania lipidów [26,27]. Peptyd YY i GLP-1 odgrywają ważną rolę w regulacji łaknienia i uczestniczą w przekazywaniu informacji na osi jelito-mózg, która umożliwia komunikację pomiędzy mikrobiotą, a mózgiem człowieka w drodze hormonalnej, odpornościowej i neuronalnej [28]. PYY to białko syntetyzowane i uwalniane przez wyspecjalizowane komórki L znajdujące się w dwunastnicy, jak również w dalszej części jelita cienkiego oraz w jelicie grubym. Wydzielanie PYY jest bezpośrednio proporcjonalne do kaloryczności spożytego posiłku. Biologicznie aktywną postacią jest PYY3-36, stanowiący większość wykrywanej w surowicy immunoreaktywnej formy PYY. To skrócony 34-aa peptyd otrzymany przez odłączenie N-końcowych reszt tyrozyny i proliny z peptydu PYY1-36 przez enzym peptydazę dipeptydylową IV (ang. *dipeptidyl peptidase IV*, DPP-IV) [29]. PYY3-36 zmniejsza apetyt i pobór energii, opóźnia

opróżnianie żołądka poprzez stymulację nerwu błędnego i wspomaga wydzielanie insuliny [30]. Z kolei GLP-1 powstaje w wyniku potranslacyjnej modyfikacji proglukagonu w obrębie komórek L jelita krętego, komórek A trzustki, okrężnicy oraz w ośrodkowym układzie nerwowym [31]. Jego funkcja sprowadza się do obniżania poziomu glukagonu, spowalniania opróżniania żołądka, stymulacji syntezy insuliny i zmniejszania łaknienia [32]. Badania wykazały, że u osób otyłych poziom PYY i GLP-1 jest znacząco obniżony [33,34]. Obwodowe podawanie PYY3-36 zmniejsza masę ciała i spożycie pokarmu przez myszy [35,36], podobne obserwacje dotyczyły szczupłych i otyłych ludzi [33,37]. Natomiast podawanie jednocześnie GLP-1 i PYY3-36 wpływa na szybsze pojawianie się uczucia sytości w porównaniu z każdym z tych hormonów osobno [30]. Zarówno u myszy, jak i u ludzi, stwierdzono znaczące działanie addytywne dotyczące tłumienia apetytu i zmniejszonego spożycia pokarmu po łącznym podaniu PYY3-36 i GLP-1 [38,39].

SCFA są dobrze znane ze swoich funkcji przeciwzapalnych poprzez modulowanie chemotaksji komórek odpornościowych, uwalnianie reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*, ROS), a także uwalnianie cytokin. Maślan wywołuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie IL-12 i zwiększenie produkcji IL-10 w ludzkich monocytach [40,41]. Hamuje wytwarzanie cząsteczek prozapalnych TNF- $\alpha$  (czynn timer martwicy nowotworów - ang. *tumor necrosis factor alfa*), IL-1b (interleukina 1b), tlenku azotu i zmniejszenie aktywności NF- $\kappa$ B (jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B - ang. *nuclear factor kappa B*) [42]. SCFA mogą również regulować różnicowanie, rekrutację i aktywację komórek odpornościowych, tj. neutrofilów, limfocytów T, komórek dendrytycznych DC (ang. *dendritic cell*) czy makrofagów. Co więcej, SCFA mogą stymulować wydzielanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (ang. *antimicrobial peptides*, AMP) [43].

## MIKROBIOTA JELIT A CUKRZYCA TYPU 2

Intensywne badania ostatnich lat miały na celu zrozumienie roli mikrobioty jelit w patogenezie cukrzycy typu 2. Choroba ta wynika z przewlekłej hiperglikemii, która z kolei jest efektem insulinooporności tkanek obwodowych. Drugim lub współuczestniczącym czynnikiem hiperglikemii jest niezdolność komórek  $\beta$  trzustki do wytwarzania odpowiedniej ilości insuliny. Obydwa te zaburzenia są wynikiem współdziałania czynników środowiskowych oraz genetycznych. Duży wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2 w przeciągu ostatnich lat wyraźnie spowodowany jest zmianą sposobu stylu życia [44,45]. Cukrzyca typu 2 jest konsekwencją wzmoczonej produkcji glukozy w wątrobie i braku wydzielania (a w konsekwencji i działania) insuliny. Insulinooporność, polegająca na braku odpowiedniej odpowiedzi komórek na prawidłowy poziom insuliny, dotyczy głównie mięśni, wątroby oraz tkanki tłuszczowej. Ponadto funkcje centralnego i autonomicznego układu nerwowego ulegają zmianom, co prowadzi do zakłócenia w wydzielaniu m. in. inkretyny i glukagonu. Cechą łączącą T2D i otyłość jest obecność niskiego poziomu składników aktywujących, takich jak adipokiny i miokiny, które odgrywają kluczową rolę w regulacji metabolizmu wątroby, tkanki tłuszczowej oraz mięśniowej. Te biologicznie czynne substancje, w tym

insulina, leptyna, adiponektyna oraz inne hormony i cytokiny, są odpowiedzialne za kontrolowanie procesów metabolicznych, takich jak glukoneogeneza (enzymatyczny proces przekształcania nie cukrowych prekursorów w glukozę), lipoliza (proces rozkładu tłuszczów na kwasy tłuszczowe i glicerol) oraz wrażliwość na insulinę. Obniżony poziom substancji czynnych prowadzi do zaburzeń w funkcjonowaniu tych tkanek, co w konsekwencji przyczynia się do rozwoju insulinooporności, hiperglikemii oraz nadmiernego odkładania się tkanki tłuszczowej, pogłębiając tym samym objawy zarówno cukrzycy, jak i otyłości [46,47].

Obserwowany metaboliczny stan zapalny charakteryzuje się nadmierną produkcją cytokin: interleukiny 6 (ang. *interleukin 6*, IL-6), interleukiny 1 (ang. *interleukin 1*, IL-1) czy też czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ). Przypuszcza się, że zwiększenie masy ciała może być czynnikiem inicjującym stan zapalny. Podczas gdy organizm spożywa duże ilości pokarmu, powstają nadmierne ilości energii i rozpoczyna się wzrost objętości komórek tłuszczowych. Następnie zwiększa się produkcja TNF- $\alpha$  w tkance tłuszczowej, który powoduje rozpoczęcie wytwarzania czynnika chemotaktycznego, wchłanianego przez prozapalne makrofagi, będące prowodyrem wzmożonej produkcji IL-1 i IL-6 [48–50].

Skład mikrobioty jelit może być niezwykle istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi cukrzycy typu 2. Wykazano, iż osoby chore na T2D cechują się zwiększoną liczbą patogenów oportunistycznych (np. *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, *Blautia*) i zmniejszoną liczbą bakterii wytwarzających krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (np. *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *A. muciniphila*, *Roseburia*) [51–53]. Jak pokazały badania kobiet cierpiących na T2D, będących w wieku 31–72 lat, których BMI wynosił od 23 do 48 (zatem były to kobiety o masie ciała prawidłowej jak i otyłe) ich mikrobiota jelit była znacznie zmieniona w porównaniu do mikrobioty osób zdrowych, nie cierpiących na cukrzycę typu 2. U pacjentek chorujących na T2D zaobserwowano spadek liczebności *Firmicutes* i bakterii z rodzaju *Clostridium* w jelicie cienkim. Dodatkowo stosunek *Bacteroidetes* do *Firmicutes* był pozytywnie skorelowany ze stężeniem glukozy w osoczu krwi [54,55].

Mikrobiota jelitowa jest największym źródłem lipopolisacharydu (ang. *lipopolysaccharide*, LPS) w organizmie człowieka. LPS to endotoksyna, składnik ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, o właściwościach silnie prozapalnych. Zaburzenia składu mikrobioty jelit, będące konsekwencją zaburzeń metabolicznych, skutkują wzrostem przepuszczalności jelit i przedostawaniem się endotoksyny do krwiobiegu [56]. LPS wykazuje powinowactwo do receptora TLR4 (ang. *Toll-like receptor 4*), a oddziaływanie endotoksyny z receptorem indukuje kaskadę sygnałową prowadzącą m. in. do wydzielania cytokin prozapalnych, jak również upośledzania funkcji komórek  $\beta$  trzustki [57].

Kolejne badania wykazały, że zarówno monokultury bakterii jelitowych, jak i SCFA, modulują ekspresję czynnika tkankowego indukowanego głodem/białka podobnego do angiopoetyny 4 (ang. *fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4*, Fiaf/Angptl4), będącego wielo-

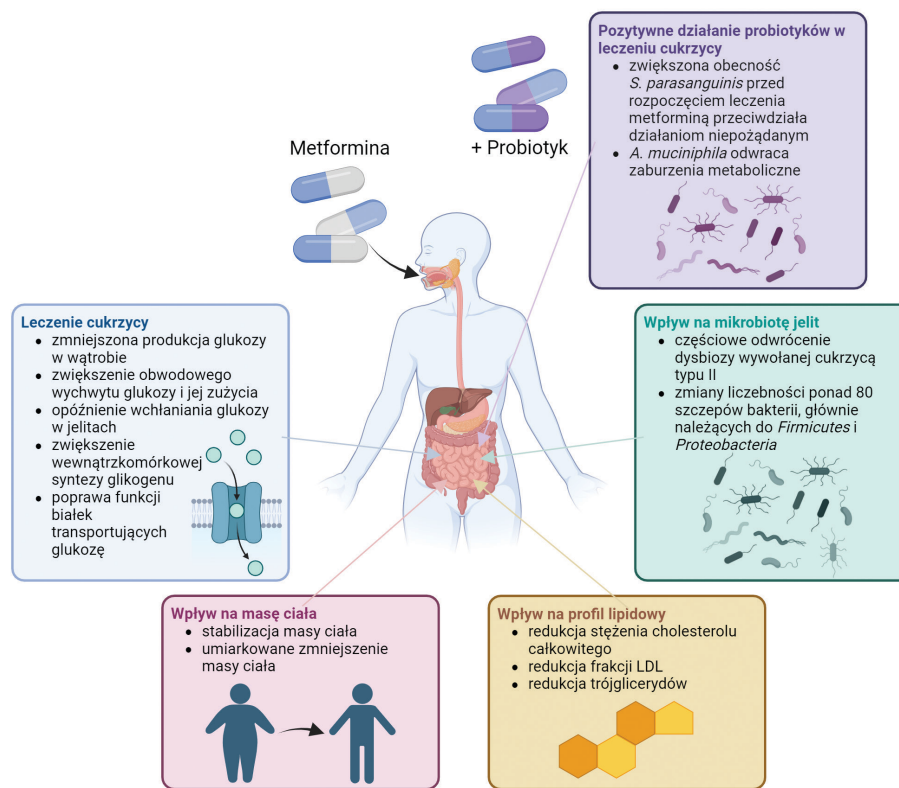
funkcyjnym białkiem sygnałowym ulegającym ekspresji w kilku tkankach, którego poziom ulega zwiększeniu podczas głodzenia, niedotlenienia i różnicowania adipocytów [58,59]. Czynnikiem ten hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej (ang. *lipoprotein lipase*, LPL), która odpowiada za magazynowanie energii w postaci tłuszczu [23,60].

Zaburzenia metaboliczne, w tym T2D, powiązane są ze zwiększonym poziomem krążących w organizmie człowieka egzogennych aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (ang. *branched-chain amino acids*, BCAA), do których zalicza się leucynę, izoleucynę i walinę [61]. Dysbioza mikrobioty jelitowej (stan zaburzenia ilościowego i jakościowego składu mikrobioty) przyczynia się do zwiększonego stężenia szkodliwych związków we krwi, w tym BCAA. 3-hydroksyzizomaślan jest związkiem pośrednim w katabolizmie BCAA. U osób chorych na cukrzycę zwiększone stężenie 3-hydroksyzizomaślanu w osoczu odzwierciedla zwiększony katabolizm białek z powodu względnego niedoboru insuliny [62]. Natomiast poprawa obwodowej wrażliwości na insulinę u pacjentów z T2D wiąże się ze zmniejszeniem krążących BCAA w organizmie [63].

Stosowanie diety bogatej w produkty pochodzenia zwierzęcego, szczególnie w czerwone mięso, dostarcza duże ilości L-karnityny, cholicy oraz betainy, które metabolizowane są przez mikrobiotę jelit do trimetyloaminy (ang. *trimethylamine*, TMA). Związek ten po utlenieniu przez monooksygenazę flawiny (ang. *flavin-containing monooxygenase 3*, FMO3) w wątrobie jest przekształcany do N-tlenku trimetyloaminy (ang. *trimethylamine N-oxide*, TMAO), który z kolei jest następnie wydalany przez nerki [64,65]. Badania prowadzone na ludziach wykazały istnienie korelacji pomiędzy stężeniem TMAO i jego prekursorów w surowicy a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, w tym również T2D [66–68]. Rozkład TMAO jest niezbędny do utrzymania homeostazy glukozy w organizmie gospodarza [69]. U chorych na cukrzycę obserwowano wyższy poziom TMAO w surowicy, co było dodatnio skorelowane z poziomem czynników zapalnych, tj. IL-6 i TNF- $\alpha$  [70]. Natomiast zmiana diety prowadząca do obniżenia poziomu TMAO przyczyniała się do wzrostu wrażliwości na insulinę u osób chorych na cukrzycę [71].

#### WPŁYW METFORMINY NA MIKROBIOTĘ JELIT

Metformina (chlorowodorek 1,1-dimetylobiguanidu) jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, stosowanym w celu redukcji stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2. Metformina zmniejsza produkcję glukozy w wątrobie poprzez inhibicję procesów glukoneogenezy i glikogenolizy, zwiększa obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie oraz opóźnia wchłanianie glukozy w jelitach (Ryc. 1). Ponadto, zwiększa wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu oraz poprawia funkcję białek transportujących glukozę przez błony komórkowe. Metformina nie stymuluje wydzielania insuliny, nie powoduje hipoglikemii. Wpływa również stabilizująco na masę ciała, a w niektórych przypadkach prowadzi do jej umiarkowanego zmniejszenia. Dodatkowo, korzystnie oddziałuje na profil lipidowy, redukując stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu (lipoproteina o niskiej gęstości, ang. *low-densi-*



**Rycina 1.** Działanie metforminy w leczeniu cukrzycy oraz jej wpływ na mikrobiotę jelit. Poza jej oczywistym działaniem w leczeniu cukrzycy, metformina wykazuje inne pozytywne efekty na stan układu pokarmowego człowieka. Ponadto udowodniono, że skład mikrobioty jelitowej człowieka ma wpływ na działanie metforminy, a niektóre bakterie probiotyczne mogą wspomagać leczenie cukrzycy. Rycina została przygotowana przy wykorzystaniu BioRender.com.

ty lipoprotein) oraz trójglicerydów. U dorosłych pacjentów z nadwagą, stosowana jako lek pierwszego wyboru, zmniejsza ryzyko powikłań związanych z cukrzycą.

Badania prowadzone na zwierzętach i ludziach dostarczają dowodów, że metformina może częściowo odwrócić dysbiozę jelit związaną z cukrzycą typu 2 [72–75]. Zmiana składu mikrobioty jelit odpowiada za lepszą kondycję pacjentów cukrzycowych. Zwiększona ilość bakterii *Prevotella copri* wydaje się ograniczać zdolność redukcji hemoglobiny glikowanej (ang. *hemoglobin A1c*, HbA1c), zaś zwiększona liczba *Streptococcus parasanguinis* przed rozpoczęciem leczenia przeciwcukrzycowego pozwala przewidzieć wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metforminy [76, 77]. Ponadto u chorych na cukrzycę leczonych metforminą zaobserwowano większą liczebność *Akkermansia muciniphila*, bakterii rozkładającej mucynę, która, jak wykazano, odwraca zaburzenia metaboliczne w porównaniu z nieleczonymi pacjentami [78,79].

Analizy metagenomiczne ujawniły, że leczenie metforminą w połączeniu z dietą hipokaloryczną powoduje istotne zmiany we względnej liczebności ponad 80 szczepów bakterii, zwłaszcza należących do typu *Firmicutes* i *Proteobacteria*, w porównaniu z grupą placebo [76,80,81].

Wyniki badań *in vivo* na ludziach pokazały, że metformina może hamować wychwyt zwrotny wtórnych kwasów żółciowych (ang. *bile acids*, BAs) w jelitach, najprawdopodobniej poprzez hamowanie transportera kwasów żółci-

wych zależnego od sodu (ang. *apical sodium dependent bile acid transporter*, ASBT). Powoduje to zwiększenie puli jelitowych BAs, a w konsekwencji wydzielanie GLP-1, który reguluje metabolizm glukozy. Ponadto, analizy metagenomiczne i metabolomiczne wykazały, że metformina zwiększa jelitowy poziom kwasu glikoursodeoksychołowego, zmniejszając jednocześnie liczebność *Bacteroides fragilis*, a w konsekwencji aktywność hydrolazy soli żółciowych w jelitach osób chorych na cukrzycę typu 2 [82]. Odkrycia te dostarczają dowodów na to, że drobnoustroje jelitowe mogą przyczyniać się do przeciwcukrzycowego działania metforminy poprzez szlaki obejmujące degradację mucyny i wytwarzanie SCFA [76,83]. Ponieważ obserwowane zmiany w proporcjach składu mikrobioty jelitowej mają wpływ na patogenezę i leczenie T2D, dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw tych procesów są jak najbardziej uzasadnione [84].

#### AKKERMANSIA MUCINIPHILA - BAKTERIA O WYSOKIM POTENCJALE TERAPEUTYCZNYM

Włączenie probiotyków, prebiotyków lub przeszczepu mikrobioty kałowej do strategii leczenia otyłości oraz cukrzycy typu 2 może przynieść potencjalne korzyści pod względem kontroli glikemii, wrażliwości na insulinę i redukcji stanu zapalnego [85]. Przeprowadzono wiele randomizowanych badań kontrolowanych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) w celu oceny skuteczności terapeutycznej probiotyków w leczeniu T2D. Probiotyki podawano krótkoterminowo (8 tygodni lub krócej) lub długoterminowo (12

tygodni lub dłużej). Wyniki RCT zebrano w metaanalizie [85]. Pokazały one znaczącą poprawę w ocenie wartości wskaźnika HOMA-IR (wskaźnik insulinooporności wyznaczany na podstawie modelu homeostatycznego - ang. *homeostasis model assessment of insulin resistance*), znaczne obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c i stężenia glukozy we krwi na czczo (ang. *fasting blood glucose*, FBG) u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo. Badania te dostarczają dowodów na kliniczną skuteczność probiotyków w leczeniu cukrzycy typu 2, a suplementacja probiotykami, w tym szczepami z rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* czy *Streptococcus thermophilus*, wykazuje korzystny wpływ na markery kontroli glikemii [86].

W strategii przeciwcukrzycowej sięga się obecnie po nowe szczepy bakteryjne, jak *Akkermansia muciniphila*, ze względu na jej zdolność do regeneracji bariery jelitowej, zmniejszenia stanu zapalnego i poprawy procesów metabolicznych [87].

*A. muciniphila* jest beztlenową, nieruchliwą, Gram-ujemną i nie tworzącą endospor bakterią. Została wyizolowana i scharakteryzowana w 2004 roku przez naukowców z Uniwersytetu Wageningen w Holandii podczas poszukiwań nowego drobnoustroju rozkładającego mucynę w ludzkich jelitach [88]. *A. muciniphila* jest jedynym przedstawicielem rodzaju *Verrucomicrobia* w organizmie człowieka [89]. *A. muciniphila* może stabilnie kolonizować jelita człowieka w ciągu pierwszego roku życia, a jej liczebność w jelitach ostatecznie osiąga poziom obserwowany u zdrowych dorosłych [90,91]. Jednakże u osób starszych (w wieku 80–82 lata) liczba tych bakterii była istotnie mniejsza (1 jednostka logarytmiczna;  $P < 0,05$ ) w porównaniu do osób w średnim wieku [90]. Analizy filogenetyczne i metagenomiczne wykazały, że *A. muciniphila* jest jednym z 20 najliczniej występujących gatunków wykrywalnych w jelitach człowieka [14,51,90,92–94]. Ponadto, *A. muciniphila* została wykryta w mleku kobiecym, które może pełnić rolę wektora transmisji tej bakterii z matki na niemowlę, co tłumaczy jej obecność w przewodzie pokarmowym noworodków [90,91].

*A. muciniphila* jest zdolna do rozkładu mucyny, ale w przeciwieństwie do patogenów jelitowych funkcjonuje głównie w zewnętrznej warstwie błony śluzowej i nie dociera do jej wewnętrznej warstwy [95]. Chociaż *A. muciniphila*, jako bakteria Gram-ujemna, posiada w błonie zewnętrznej LPS, jego obecność nie jest powiązana z endotoksemią (przewlekły uogólniony stan zapalny w organizmie wywołany przedostaniem się endotoksyn z jelita do krwiobiegu). Badania wykazały że obniżony poziom cytokin przeciwzapalnych IL-10 (interleukina 10) i IL-4 (interleukina 4) oraz podwyższony poziom cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ) są powiązane ze zwiększoną liczebnością *A. muciniphila* [92]. Bakteria ta nie tylko uczestniczy w regulacji mechanizmów odpornościowych gospodarza, ale także zwiększa integralność komórek nabłonka jelit i grubość warstwy śluzu, promując w ten sposób zdrową kondycję jelit [78,96].

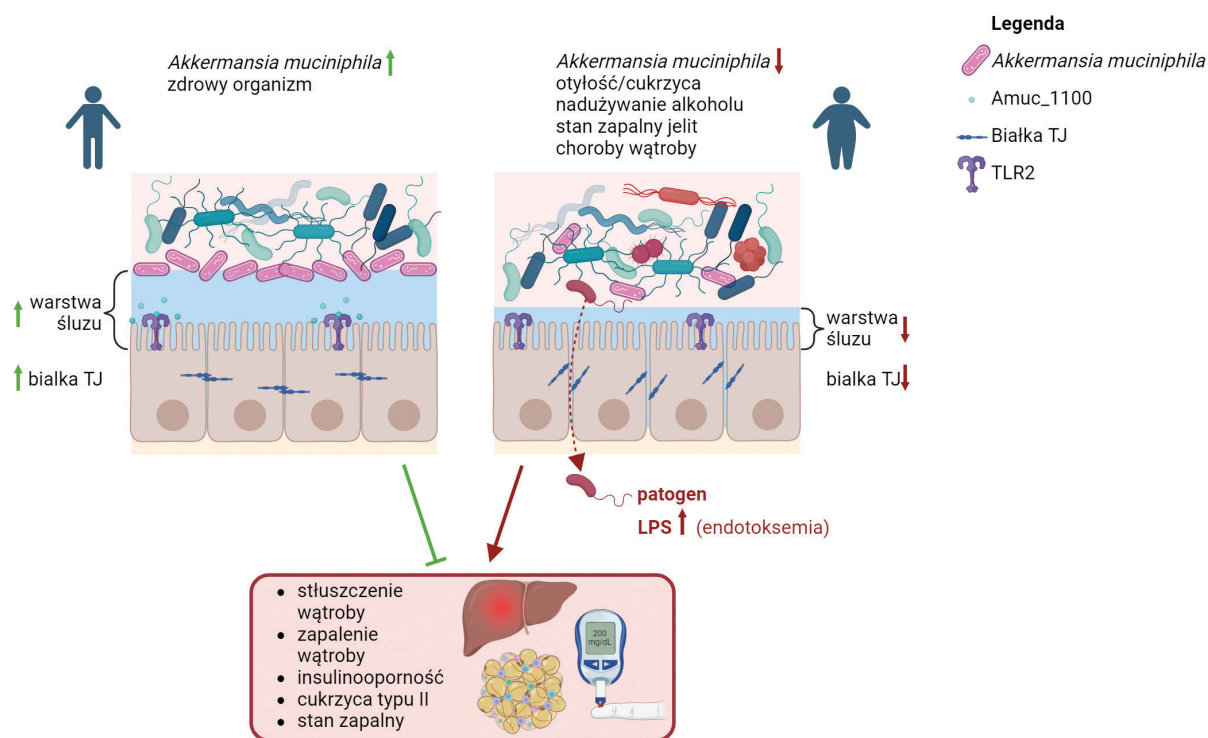
Podawanie żywych kultur bakterii *A. muciniphila* przywraca endogenną produkcję peptydów przeciwdrobnoustrojowych, jak również zwiększa produkcję specyficz-

nych bioaktywnych lipidów należących do rodziny endokannabinoidów. Mają one działanie przeciwzapalne i regulują produkcję peptydów jelitowych GLP-1 i GLP-2 zaangażowanych w regulację poziomu glukozy i tworzenia bariery jelitowej [97]. Ponadto, białko P9 pochodzące z *A. muciniphila* bezpośrednio łączy się z cząsteczką adhezji międzykomórkowej 2 (ang. *intercellular adhesion molecule 2*, ICAM-2) aktywując wydzielanie GLP-1 w komórkach L jelit [98]. Również propionian, metabolit *A. muciniphila*, aktywuje GLP-1, zwiększając w ten sposób wydzielanie insuliny i łagodząc hiperglikemię [99]. Kolejne badania pokazały, że *A. muciniphila* ma zdolność modulowania ekspresji genów, których produkty zaangażowane są w metabolizm lipidów. Obecność tej bakterii ułatwia transport L-asparagianu z jelit do wątroby, aminokwas ten zwiększa zaś ekspresję genów szlaku kinazy wątrobowej B1/kinazy aktywowanej przez AMP (LKB1-AMPK), co z kolei łagodzi proces stłuszczenia wątroby [100]. U osób zdrowych w porównaniu do osób z T2D zwiększona liczba *A. muciniphila* w jelitach powoduje obniżenie poziomu kwasu 3 $\beta$ -chenodeoksycholowego (ang. *3 $\beta$ -chenodeoxycholic acid*,  $\beta$ CDCA), który jest jednym z inhibitorów jądrowego farnesoidowego receptora X (ang. *nuclear farnesoid X receptor*, FXR), zwiększając w ten sposób wydzielanie jelitowych czynników fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF), co m.in. promuje wydzielanie insuliny [101,102].

Analiza transkryptomu tkanki jelitowej człowieka wykazała, że *A. muciniphila* ma wpływ na ekspresję 1005 genów, z czego transkrypcja 503 genów ulega podwyższeniu zaś 502 genów zahamowaniu. W przypadku *Faecalibacterium prausnitzii* efekt był obserwowany dla 190 genów, z czego ekspresja 86 genów ulegała zwiększeniu, a 104 genów obniżeniu. Wyniki tych badań wskazują na udział *A. muciniphila* w regulacji metabolizmu i funkcji odpornościowych organizmu gospodarza [103]. *A. muciniphila* znajduje się więc w czołówce kandydatów na probiotyk nowej generacji stosowany do leczenia zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością oraz cukrzycą.

Wyniki eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na liczne korzyści płynące z doustnego podawania *A. muciniphila* w leczeniu chorób wątroby, schorzeń układu krążenia, zaburzeń funkcji poznawczych oraz procesów związanych ze starzeniem się [104]. Obniżony poziom *A. muciniphila* w jelitach jest powiązany bowiem nie tylko z występowaniem cukrzycy [105,106], ale także chorób pokrewnych, w tym hiperlipidemii [107], niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [108,109] i przewlekłej choroby nerek [110].

Korzystne efekty terapeutyczne obserwowano również podczas stosowania kuracji lizatem *A. muciniphila*, który został zatwierdzony do stosowania przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności w 2021 r. [Panel EFSA ds. żywienia, nowych produktów spożywczych i alergenów pokarmowych (NDA), 108,109]. Podobny efekt obserwowano po zastosowaniu oczyszczonego białka błony zewnętrznej *A. muciniphila*, nazwanego Amuc\_1100\*. Białko to było stabilne podczas pasteryzacji i wchodziło w interakcję z receptorami Toll-podobnymi 2 i 4 (TLR2 i TLR4), zwiększając produkcję IL-10, a tym samym regulując odpowiedź immunologiczną



**Rycina 2.** Wpływ *A. muciniphila* na rozwój chorób układu pokarmowego człowieka. Ilość *A. muciniphila* w mikrobiocie człowieka spada w pewnych warunkach, np. przy otyłości, cukrzycy, nadużywaniu alkoholu, stanach zapalnych jelit, chorobach wątroby. *A. muciniphila* gromadzi się w zewnętrznej warstwie błony śluzowej. *A. muciniphila* w formie probiotyku, jak również oczyszczone białko błony zewnętrznej Amuc\_1100 prowadzą do odbudowania bariery jelitowej oddziałując z receptorami TLR2 oraz przywracając właściwą funkcję białek TJ (ang. *tight junction proteins*). Opracowano na podstawie [83]. Rycina została przygotowana przy wykorzystaniu BioRender.com.

i funkcjonowanie bariery jelitowej (Ryc. 2) [113,114]. Ponadto bakteryjne pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pochodzące z *A. muciniphila* (ang. *A. muciniphila*-derived extracellular vesicles, AmEV) odgrywają istotną rolę w odbudowywaniu bariery jelitowej [105,115] i regulacji poziomu serotoniny [116]. AmEV łagodzą stany zapalne poprzez wzmacnianie połączeń ścisłych i regulują homeostazę metaboliczną poprzez poprawę tolerancji glukozy [105]. Choć AmEV i Amuc\_1100\* wywołują wiele korzystnych odpowiedzi w organizmie gospodarza istnieje potrzeba dalszych badań w celu oceny ich pełnego potencjału jako środka terapeutycznego.

## PODSUMOWANIE

Ciało człowieka jest skomplikowanym organizmem, w którym wiele funkcji jest od siebie zależnych, praca jednego organu wpływa na pozostałe, a pojawiające się choroby są wynikiem zaburzeń homeostazy organizmu człowieka. Zarówno zdrowie, jak i choroba uzależnione są od bardzo wielu czynników, a wśród nich istotne znaczenie ma skład mikrobioty człowieka oraz jej metabolity.

W miarę jak nasza wiedza na temat wpływu mikrobioty jelitowej na choroby cywilizacyjne nieustannie się rozwija, rośnie świadomość potencjału strategii ukierunkowanych na mikrobiotę, które mogą zrewolucjonizować leczenie tych chorób. Jednym z możliwych kierunków przyszłych badań jest opracowanie zindywidualizowanych terapii opartych na preparatach probiotycznych/prebiotycznych, zaleceń dietetycznych czy transplantacja mikrobioty jelitowej [117].

Oprócz podejścia spersonalizowanego, przyszłe badania mogą koncentrować się na opracowaniu farmakoterapii ukierunkowanej, która bezpośrednio oddziałuje na skład i aktywność mikrobioty jelitowej, co może prowadzić do poprawy parametrów metabolicznych u pacjentów z otyłością oraz cukrzycą. Takie terapie mogą obejmować modulatory metabolitów mikrobiologicznych, inhibitory enzymów bakteryjnych oraz antybiotyki selektywnie działające na mikrobiotę. Modulatory mogą wpływać na produkcję i aktywność określonych metabolitów mikrobiologicznych zaangażowanych w dysfunkcje metaboliczne. Podobnie, inhibitory mogą hamować działanie kluczowych enzymów bakteryjnych uczestniczących w szlakach metabolicznych, które przyczyniają się do rozwoju cukrzycy. Natomiast antybiotyki mogą selektywnie eliminować gatunki bakterii zaangażowane w etiologię T2D. Takie podejście ma potencjał przywrócenia równowagi mikrobiologicznej i promowania zdrowia metabolicznego poprzez redukcję liczby szkodliwych bakterii, przy jednoczesnym wspieraniu wzrostu korzystnych mikroorganizmów [118]. Dodatkowo odpowiednio dobrana dieta może wspomóc przywrócenie prawidłowego składu i funkcji mikrobioty jelitowej pacjenta [119].

Kolejnym rozwiązaniem jest zastosowanie szczepionek aktywujących układ odpornościowy w celu wywołania specyficznych odpowiedzi ukierunkowanych na szkodliwe bakterie, przy jednoczesnej ochronie korzystnych mikroorganizmów. Dodatkowo szczepionki mogą zmniejszać stan zapalny i zwiększać tolerancję immunologiczną, co prowadzi do redukcji przewlekłego stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia, związanego z otyłością i cukrzycą.



1. Lynch S V, Pedersen O (2016) The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 375:2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
2. Thursby E, Juge N (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 474:1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE (2006) Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312:1355–1359. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>
4. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrri F (2024) Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med* 19:275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
5. Almeida A, Nayfach S, Boland M, Strozzii F, Beracochea M, Shi ZJ, Polard KS, Sakharova E, Parks DH, Hugenholtz P, Segata N, Kyrpides NC, Finn RD (2021) A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 39:105–114. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3>
6. Bielka W, Przekaz A, Pawlik A (2022) The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes. *Int J Mol Sci* 23:480. <https://doi.org/10.3390/ijms23010480>
7. Turnbaugh PJ, Gordon JI (2009) The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 587:4153–4158. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.174136>
8. Tassoni DS, Macedo RCO, Delpino FM, Santos HO (2023) Gut microbiota and obesity: the chicken or the egg? *Obesities* 3:296–321. <https://doi.org/10.3390/obesities3040024>
9. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ (2008) Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 27:104–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
10. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ (2006) Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 40:235–243. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00015>
11. Rekha K, Venkidasamy B, Samynathan R, Nagella P, Rebezov M, Khayrullin M, Ponomarev E, Bouyahya A, Sarkar T, Shariati MA, Thiruvengadam M, Simal-Gandara J (2024) Short-chain fatty acid: an updated review on signaling, metabolism, and therapeutic effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 64:2461–2489. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2124231>
12. Gupta N, Martin PM, Prasad PD, Ganapathy V (2006) SLC5A8 (SMT1)-mediated transport of butyrate forms the basis for the tumor suppressive function of the transporter. *Life Sci* 78:2419–2425. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.028>
13. Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, Ganapathy V (2017) Short-chain fatty acid transporters: role in colonic homeostasis. *Compr Physiol* 8:299–314. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170014>
14. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borrueal N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium; Antolin M, Arriaguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Foerster KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, Mrini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473:174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
15. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334:105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
16. James WPT (2008) WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)* 32 Suppl 7:S120–6. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.247>
17. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damteaw SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezegebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig VL, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiuie I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL (2017) Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 377:13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
18. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J (2008) Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 32:1431–1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
19. Saltiel AR, Olefsky JM (2017) Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 127:1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
20. Bendor CD, Bardugo A, Pinhas-Hamiel O, Afek A, Twig G (2020) Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovasc Diabetol* 19:79. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01052-1>
21. Feeney A, Sleator RD (2012) The human gut microbiome: the ghost in the machine. *Future Microbiol* 7:1235–1237
22. Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, Ferraz LFC, Darrieux M, Parisotto TM (2018) Childhood obesity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota: a systematic review. *Child Obes* 14:501–509. <https://doi.org/10.1089/chi.2018.0040>
23. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI (2004) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:15718–15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
24. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444:1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
25. Bilotta AJ, Cong Y (2019) Gut microbiota metabolite regulation of host defenses at mucosal surfaces: implication in precision medicine. *Precis Clin Med* 2:110–119. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbz008>
26. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI (2008) Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:16767–16772. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>
27. Tolhurst G, Hefron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM (2012) Short-chain fatty

- acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 61:364–371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
28. Kokkinos A, le Roux CW, Alexiadou K, Tentolouris N, Vincent RP, Kyriaki D, Perrea D, Ghatei MA, Bloom SR, Katsilambros N (2010) Eating slowly increases the postprandial response of the anorexigenic gut hormones, peptide YY and glucagon-like peptide-1. *J Clin Endocrinol Metab* 95:333–337. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1018>
  29. Mentlein R, Dahms P, Grandt D, Krüger R (1993) Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV. *Regul Pept* 49:133–144. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(93\)90435-b](https://doi.org/10.1016/0167-0115(93)90435-b)
  30. De Silva A, Salem V, Long CJ, Makwana A, Newbould RD, Rabiner EA, Ghatei MA, Bloom SR, Matthews PM, Beaver JD, Dhillon WS (2011) The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab* 14:700–706. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.09.010>
  31. Karra E, Batterham RL (2010) The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 316:120–128. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.06.010>
  32. Madsbad S (2014) The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 16:9–21. <https://doi.org/10.1111/dom.12119>
  33. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR (2003) Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 349:941–948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030204>
  34. Jones LA, Sun EW, Lumsden AL, Thorpe DW, Peterson RA, De Fontgalland D, Sposato L, Rabbitt P, Hollington P, Wattchow DA, Keating DJ (2023) Alterations in GLP-1 and PYY release with aging and body mass in the human gut. *Mol Cell Endocrinol* 578:112072. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2023.112072>
  35. Pittner RA, Moore CX, Bhavsar SP, Gedulin BR, Smith PA, Jodka CM, Parkes DG, Paterniti JR, Srivastava VP, Young AA (2004) Effects of PYY[3-36] in rodent models of diabetes and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 28:963–971. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802696>
  36. Vrang N, Madsen AN, Tang-Christensen M, Hansen G, Larsen PJ (2006) PYY(3-36) reduces food intake and body weight and improves insulin sensitivity in rodent models of diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291:R367–75. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00726.2005>
  37. Sloth B, Holst JJ, Flint A, Gregersen NT, Astrup A (2007) Effects of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E1062–8. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00450.2006>
  38. Schmidt JB, Gregersen NT, Pedersen SD, Arentoft JL, Ritz C, Schwartz TW, Holst JJ, Astrup A, Sjödin A (2014) Effects of PYY3-36 and GLP-1 on energy intake, energy expenditure, and appetite in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306:E1248–56. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00569.2013>
  39. Boland BB, Laker RC, O'Brien S, Sitaula S, Sermadiras I, Nielsen JC, Barkholt P, Roostalu U, Hecksher-Sørensen J, Sejthen SR, Thorbek DD, Suckow A, Burmeister N, Oldham S, Will S, Howard VG, Gill BM, Newton P, Naylor J, Hornigold DC, Austin J, Lantier L, McGuinness OP, Trevaskis JL, Grimsby JS, Rhodes CJ (2022) Peptide-YY(3-36)/glucagon-like peptide-1 combination treatment of obese diabetic mice improves insulin sensitivity associated with recovered pancreatic  $\beta$ -cell function and synergistic activation of discrete hypothalamic and brainstem neuronal circuitries. *Mol Metab* 55:101392. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101392>
  40. Säemann MD, Böhmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H, Parolini O, Diakos C, Stöckl J, Hörl WH, Zlabinger GJ (2000) Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 14:2380–2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359jfe>
  41. Chen J, Vitetta L (2020) The Role of Butyrate in Attenuating Pathobiont-Induced Hyperinflammation. *Immune Netw* 20:e15. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e15>
  42. Ni YF, Wang J, Yan XL, Tian F, Zhao JB, Wang YJ, Jiang T (2010) Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respir Res* 11:33. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-33>
  43. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L (2014) The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 121:91–119. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>
  44. Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring H-U (2009) Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev* 30:557–585. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0017>
  45. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V (2021) A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 14:3567–3602. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S319895>
  46. Pickup JC, Crook MA (1998) Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41:1241–1248. <https://doi.org/10.1007/s001250051058>
  47. Lim JY, Kim E (2023) The Role of Organokines in Obesity and Type 2 Diabetes and Their Functions as Molecular Transducers of Nutrition and Exercise. *Metabolites* 13: <https://doi.org/10.3390/metabo13090979>
  48. Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
  49. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116:1793–1801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>
  50. Li X, Ren Y, Chang K, Wu W, Griffiths HR, Lu S, Gao D (2023) Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. *Front Immunol* 14:1153915. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1153915>
  51. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium; Bork P, Ehrlich SD, Wang J (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
  52. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F (2013) Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498:99–103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
  53. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N (2020) Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* 51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
  54. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M (2010) Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 5:e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
  55. Hung WC, Hung WW, Tsai HJ, Chang CC, Chiu YW, Hwang SJ, Kuo MC, Chen SC, Dai CY, Tsai YC (2021) The association of targeted gut microbiota with body composition in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci* 18:511–519. <https://doi.org/10.7150/ijms.51164>
  56. Wang K, Lai W, Min T, Wei J, Bai Y, Cao H, Guo J, Su Z (2024) The effect of enteric-derived lipopolysaccharides on obesity. *Int J Mol Sci* 25: <https://doi.org/10.3390/ijms25084305>
  57. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, Shao W, Kahouli I, Prakash S (2013) Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an *in vitro* study using a human

- colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol* 23:518–526. <https://doi.org/10.4014/jmb.1205.05018>
58. Dutton S, Trayhurn P (2008) Regulation of angiopoietin-like protein 4/fasting-induced adipose factor (Angptl4/FIAF) expression in mouse white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Br J Nutr* 100:18–26. <https://doi.org/10.1017/S0007114507882961>
  59. Murata M, Yudo K, Nakamura H, Chiba J, Okamoto K, Suematsu N, Nishioka K, Beppu M, Inoue K, Kato T, Masuko K (2009) Hypoxia upregulates the expression of angiopoietin-like-4 in human articular chondrocytes: role of angiopoietin-like-4 in the expression of matrix metalloproteinases and cartilage degradation. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* 27:50–57. <https://doi.org/10.1002/jor.20703>
  60. Lichtenstein L, Berbée JF, van Dijk SJ, van Dijk KW, Bensadoun A, Kema IP, Voshol PJ, Müller M, Rensen PC, Kersten S (2007) Angptl4 upregulates cholesterol synthesis in liver via inhibition of LPL- and HL-dependent hepatic cholesterol uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2420–2427. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.151894>
  61. Andersson-Hall U, Gustavsson C, Pedersen A, Malmmodin D, Joelsson L, Holmäng A (2018) Higher concentrations of BCAAs and 3-HIB are associated with insulin resistance in the transition from gestational diabetes to type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018:4207067. <https://doi.org/10.1155/2018/4207067>
  62. Nilsen MS, Jersin RÅ, Ulvik A, Madsen A, McCann A, Svensson PA, Svensson MK, Nedrebø BG, Gudbrandsen OA, Tell GS, Kahn CR, Ueland PM, Mellgren G, Dankel SN (2020) 3-Hydroxyisobutyrate, a strong marker of insulin resistance in type 2 diabetes and besity that modulates white and brown adipocyte metabolism. *Diabetes* 69:1903–1916. <https://doi.org/10.2337/db19-1174>
  63. Chorell E, Otten J, Stomby A, Ryberg M, Waling M, Hauksson J, Svensson M, Olsson T (2021) Improved peripheral and hepatic insulin sensitivity after lifestyle interventions in type 2 diabetes is associated with specific metabolomic and lipidomic signatures in skeletal muscle and plasma. *Metabolites* 11. <https://doi.org/10.3390/metabo11120834>
  64. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, Allayee H, Lee R, Graham M, Crooke R, Edwards PA, Hazen SL, Lusis AJ (2013) Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab* 17:49–60. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.011>
  65. Schugar RC, Shih DM, Warriar M, Helsley RN, Burrows A, Ferguson D, Brown AL, Gromovsky AD, Heine M, Chatterjee A, Li L, Li XS, Wang Z, Willard B, Meng Y, Kim H, Che N, Pan C, Lee RG, Crooke RM, Graham MJ, Morton RE, Langefeld CD, Das SK, Rudel LL, Zein N, McCullough AJ, Dasarathy S, Tang WHW, Erokwu BO, Flask CA, Laakso M, Civelek M, Naga Prasad SV, Heeren J, Lusis AJ, Hazen SL, Brown JM (2017) The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the being of white adipose tissue. *Cell Rep* 19:2451–2461. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.077>
  66. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL (2011) Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 472:57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
  67. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL (2013) Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 368:1575–1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
  68. Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Di Somma C, Laudisio D, Maisto M, de Alteriis G, Tenore GC, Colao A, Savastano S (2018) Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. *Nutrients* 10. <https://doi.org/10.3390/nu10121971>
  69. Leustean AM, Ciociu M, Sava A, Costea CF, Floria M, Tarniceriu CC, Tanase DM (2018) Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications. *J Diabetes Res* 2018:5205126. <https://doi.org/10.1155/2018/5205126>
  70. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, Rewers-Felkins KA, Salguero MV, Al-Obaidi I, Kottapalli KR, Vasylyeva TL (2017) Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J Clin Med* 6. <https://doi.org/10.3390/jcm6090086>
  71. Li SY, Chen S, Lu XT, Fang AP, Chen YM, Huang RZ, Lin XL, Huang ZH, Ma JF, Huang BX, Zhu HL (2022) Serum trimethylamine-N-oxide is associated with incident type 2 diabetes in middle-aged and older adults: a prospective cohort study. *J Transl Med* 20:374. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03581-7>
  72. Lee H, Ko G (2014) Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol* 80:5935–5943. <https://doi.org/10.1128/AEM.01357-14>
  73. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, Rajpal D, Spivak A, Brown JR, Nunez DJ (2014) Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 9:e100778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>
  74. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, Prifti E, Vieira-Silva S, Gudmundsdottir V, Pedersen HK, Arumugam M, Kristiansen K, Voigt AY, Vestergaard H, Herczeg R, Costea PI, Kultima JR, Li J, Jørgensen T, Levenez F, Dore J, MetaHIT consortium; Nielsen HB, Brunak S, Raes J, Hansen T, Wang J, Ehrlich SD, Bork P, Pedersen O (2015) Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 528:262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>
  75. Zhang X, Zhao Y, Xu J, Xue Z, Zhang M, Pang X, Zhang X, Zhao L (2015) Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep* 5:14405. <https://doi.org/10.1038/srep14405>
  76. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, Ståhlman M, Olsson LM, Serino M, Planas-Félix M, Xifra G, Mercader JM, Torrents D, Burcelin R, Ricart W, Perkins R, Fernández-Real JM, Bäckhed F (2017) Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 23:850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
  77. Elbere I, Silamikelis I, Dindune II, Kalnina I, Ustinova M, Zaharenko L, Silamikele L, Rovite V, Gudra D, Konrade I, Sokolovska J, Pirags V, Klovinis J (2020) Baseline gut microbiome composition predicts metformin therapy short-term efficacy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *PLoS One* 15:e0241338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241338>
  78. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD (2013) Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:9066–9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
  79. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW (2014) An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 63:727–735. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>
  80. Cao TTB, Wu KC, Hsu JL, Chang CS, Chou C, Lin CY, Liao YM, Lin PC, Yang LY, Lin HW (2020) Effects of non-insulin anti-hyperglycemic agents on gut microbiota: a systematic review on human and animal studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 11:573891
  81. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, Maruthur NM, Juraschek SP, Miller ER 3rd, Appel LJ, Yeh H (2021) Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: a randomized trial. *Diabetes Care* 44:1462–1471. <https://doi.org/10.2337/dc20-2257>
  82. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, Liu J, Deng Y, Xia J, Chen B, Zhang S, Yun C, Lian G, Zhang X, Zhang H, Bisson WH, Shi J, Gao X, Ge P, Liu C, Krausz KW, Nichols RG, Cai J, Rimal B, Patterson AD, Wang X, Gonzalez FJ, Jiang C (2018) Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med* 24:1919–1929. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4>
  83. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS (2017) Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care* 40:54–62. <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>

84. Petakh P, Kamyshna I, Kamyshnyi A (2023) Effects of metformin on the gut microbiota: a systematic review. *Mol Metab* 77:101805. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101805>
85. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, Mueller NT, Li T (2021) Probiotics contribute to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 12:722–734. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa133>
86. Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Patel U, Saxena A, Patel D, Venugopal S (2023) Probiotics and their role in the management of type 2 diabetes mellitus (short-term versus long-term effect): a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 15:e46741. <https://doi.org/10.7759/cureus.46741>
87. Cani PD, de Vos WM (2017) Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 8:1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>
88. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM (2004) *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* 54:1469–1476. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02873-0>
89. Derrien M, van Passel MW, van de Bovenkamp JH, Schipper RG, de Vos WM, Dekker J (2010) Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes* 1:254–268. <https://doi.org/10.4161/gmic.1.4.12778>
90. Collado MC, Derrien M, Isolauri E, de Vos WM, Salminen S (2007) Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol* 73:7767–7770. <https://doi.org/10.1128/AEM.01477-07>
91. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos WM (2008) The mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Appl Environ Microbiol* 74:1646–1648. <https://doi.org/10.1128/AEM.01226-07>
92. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E (2012) Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res* 72:77–85. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.42>
93. Thomas L V, Ockhuizen T, Suzuki K (2014) Exploring the influence of the gut microbiota and probiotics on health: a symposium report. *Br J Nutr* 112 Suppl:S1–18. <https://doi.org/10.1017/S0007114514001275>
94. Drell T, Larionova A, Voor T, Simm J, Julge K, Heilman K, Tillmann V, Štšepetova J, Sepp E (2015) Differences in gut microbiota between atopic and healthy children. *Curr Microbiol* 71:177–183. <https://doi.org/10.1007/s00284-015-0815-9>
95. Gómez-Gallego C, Pohl S, Salminen S, De Vos WM, Kneifel W (2016) *Akkermansia muciniphila*: a novel functional microbe with probiotic properties. *Benef Microbes* 7:571–584. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0009>
96. Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, Ottman N, Belzer C, Huhtinen H, de Vos WM, Satokari R (2015) *Akkermansia muciniphila* adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer. *Appl Environ Microbiol* 81:3655–3662. <https://doi.org/10.1128/AEM.04050-14>
97. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, Geurts L, Delzenne NM, Druart C, Everard A (2016) Endocannabinoids - at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 12:133–143. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.211>
98. Di W, Zhang Y, Zhang X, Han L, Zhao L, Hao Y, Zhai Z (2024) Heterologous expression of P9 from *Akkermansia muciniphila* increases the GLP-1 secretion of intestinal L cells. *World J Microbiol Biotechnol* 40:199. <https://doi.org/10.1007/s11274-024-04012-z>
99. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zaccarelli SE, MacDougall K, Preston T, Tedford C, Finlayson GS, Blundell JE, Bell JD, Thomas EL, Mt-Isa S, Ashby D, Gibson GR, Kolida S, Dhillon WS, Bloom SR, Morley W, Clegg S, Frost G (2015) Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 64:1744–1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
100. Rao Y, Kuang Z, Li C, Guo S, Xu Y, Zhao D, Hu Y, Song B, Jiang Z, Ge Z, Liu X, Li C, Chen S, Ye J, Huang Z, Lu Y (2021) Gut *Akkermansia muciniphila* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of L-aspartate via gut-liver axis. *Gut Microbes* 13:1–19. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1927633>
101. Sonne DP (2021) Mechanisms in endocrinology: FXR signalling: a novel target in metabolic diseases. *Eur J Endocrinol* 184:R193–R205. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1410>
102. Zhang J, Ni Y, Qian L, Fang Q, Zheng T, Zhang M, Gao Q, Zhang Y, Ni J, Hou X, Bao Y, Kovatcheva-Datchary P, Xu A, Li H, Panagiotou G, Jia W (2021) Decreased abundance of *Akkermansia muciniphila* leads to the impairment of insulin secretion and glucose homeostasis in lean type 2 diabetes. *Adv Sci (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Ger)* 8:e2100536. <https://doi.org/10.1002/advs.202100536>
103. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, Keijsers BJ, de Vos WM, Montijn RC, Roselers G (2014) Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio* 5. <https://doi.org/10.1128/mBio.01438-14>
104. Grajeda-Iglesias C, Durand S, Daillère R, Iribarren K, Lemaitre F, Derosa L, Aprahamian F, Bossut N, Nirmalathasan N, Madeo F, Zitvogel L, Kroemer G (2021) Oral administration of *Akkermansia muciniphila* elevates systemic antiangiogenic and anticancer metabolites. *Aging (Albany NY)* 13:6375–6405. <https://doi.org/10.18632/aging.202739>
105. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, Jeon J, Kim MS, Jee YK, Gho YS, Park HS, Kim YK, Ryu SH (2018) *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med* 50:e450. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.282>
106. Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-López L, Granados-Portillo O, Guevara-Cruz M, Flores-López A, Avila-Nava A, Fernández ML, Tovar AR, Torres N (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* 45:122–131. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.004>
107. Yu Y, Lu J, Sun L, Lyu X, Chang XY, Mi X, Hu MG, Wu C, Chen X (2021) *Akkermansia muciniphila*: a potential novel mechanism of niferine to improve hyperlipidemia. *Biomed Pharmacother* 133:111014. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111014>
108. Kim S, Lee Y, Kim Y, Seo Y, Lee H, Ha J, Lee J, Choi Y, Oh H, Yoon Y (2020) *Akkermansia muciniphila* prevents fatty liver disease, decreases serum triglycerides, and maintains gut homeostasis. *Appl Environ Microbiol* 86. <https://doi.org/10.1128/AEM.03004-19>
109. Zhang L, Wang Y, Wu F, Wang X, Feng Y, Wang Y (2022) MDG, an *Ophiopogon japonicus* polysaccharide, inhibits non-alcoholic fatty liver disease by regulating the abundance of *Akkermansia muciniphila*. *Int J Biol Macromol* 196:23–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijbmac.2021.12.036>
110. Hsu CN, Chang-Chien GP, Lin S, Hou CY, Lu PC, Tain YL (2020) Association of trimethylamine, trimethylamine N-oxide, and dimethylamine with cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. *J Clin Med* 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9020336>
111. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klivink J, Bhattacharjee A, van der Ark KC, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD (2017) A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 23:107–113. <https://doi.org/10.1038/nm.4236>
112. Turck D, Bohn T, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Péláez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Vinceti M, Cubadda F, Frenzel T, Heinonen M, Marchelli R, Neuhäuser-Berthold M, Poulsen M, Prieto Maradona M, Schlatter JR, van Loveren H, Ackert R, Knutsen HK (2021) Safety of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food

pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA journal Eur Food Saf Auth 19:e06780. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6780>

113. Ottman N, Huuskonen L, Reunanen J, Boeren S, Klievink J, Smidt H, Belzer C, de Vos WM (2016) Characterization of outer membrane proteome of *Akkermansia muciniphila* reveals sets of novel proteins exposed to the human intestine. *Front Microbiol* 7:1157. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01157>
114. Wang L, Tang L, Feng Y, Zhao S, Han M, Zhang C, Yuan G, Zhu J, Cao S, Wu Q, Li L, Zhang Z (2020) A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8(+) T cells in mice. *Gut* 69:1988–1997. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320105>
115. Ashrafian F, Keshavarz Azizi Raftar S, Shahryari A, Behrouzi A, Yaghoobfar R, Lari A, Moradi HR, Khatami S, Omrani MD, Vaziri F, Masotti A, Siadat SD (2021) Comparative effects of alive and pasteurized *Akkermansia muciniphila* on normal diet-fed mice. *Sci Rep* 11:17898. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95738-5>
116. Yaghoobfar R, Behrouzi A, Ashrafian F, Shahryari A, Moradi HR, Choopani S, Hadifar S, Vaziri F, Nojoumi SA, Fateh A, Khatami S, Siadat SD (2020) Modulation of serotonin signaling/metabolism by *Akkermansia muciniphila* and its extracellular vesicles through the gut-brain axis in mice. *Sci Rep* 10:22119. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79171-8>
117. Pant A, Das B (2022) Microbiome-based therapeutics: opportunity and challenges. *Prog Mol Biol Transl Sci* 191:229–262. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2022.07.006>
118. Barone M, Rampelli S, Biagi E, Bertozzi SM, Falchi F, Cavalli A, Armirotti A, Brigidi P, Turrone S, Candela M (2021) Searching for new microbiome-targeted therapeutics through a drug repurposing approach. *J Med Chem* 64:17277–17286. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01333>
119. Larroya A, Pantoja J, Codoñer-Franch P, Cenit MC (2021) Towards tailored gut microbiome-based and dietary interventions for promoting the development and maintenance of a healthy brain. *Front Pediatr* 9:705859. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.705859>
120. Lemon KP, Armitage GC, Relman DA, Fischbach MA (2012) Microbiota-targeted therapies: an ecological perspective. *Sci Transl Med* 4:137rv5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004183>

# The role of gut microbiota and its metabolites in obesity and diabetes

Adrianna Raczowska<sup>✉</sup>, Kinga Arak, Karolina Jaworska

Department of Molecular Microbiology, Institute of Microbiology, Faculty of Biology, University of Warsaw

<sup>✉</sup>corresponding author: ad.raczowska@uw.edu.pl

**Key words:** gut microbiota, enterotypes, obesity, type 2 diabetes, metformin, *Akkermansia muciniphila*

## ABSTRACT

The gut microbiota is an essential component of the proper functioning of the human body, as gut microorganisms and their metabolites strongly influence the host's metabolism and immune functions. They also contribute to the biosynthesis of vitamins, production of gut hormones, maintenance of intestinal barrier integrity, protection against pathogens, as well as digestion and absorption of nutrients. There is increasing emphasis on the relationship between disturbances in gut microbiota composition and the onset of metabolic diseases such as obesity and type 2 diabetes. Understanding the significance of the microbiota in the course of these diseases, its composition, and activity may offer new approaches to their treatment. Increasing attention is being paid to individual species of gut bacteria, among which *Akkermansia muciniphila* holds a special position. A decreased number of this commensal bacterium in the gut is associated with many diseases, including obesity and diabetes.

