

# A diabetes mellitus és a bélmikrobiom

Tomasics Gyula dr.<sup>1</sup> ■ Schandl László dr.<sup>1</sup>  
Polyák Annamária dr.<sup>1</sup> ■ Winkler Gábor dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Észak-budai Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

<sup>2</sup>Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

Az intestinális mikrobiom fontos szerepet tölt be a szervezet élettani folyamataiban. Egyik legfontosabb szerepe a rövid szénláncú zsírsavak termelése, ami meghatározó jelentőségű az ép bélbarrier és immunhomeostasis fenntartásában. A mikrobiomban bekövetkező – táplálkozási szokások, rendszeres gyógyszerhasználat, egyéb tényezők okozta – dysbiosis a barrierfunkció károsodásával járhat, ami lipopoliszacharidok portális keringésbe való transzlokációját váltja ki. Ezek szubklinikai gyulladás fenntartásával elhízás, inzulinrezisztencia, zsírmáj kialakulásához vezethetnek. Patogén kórokozók portális keringésbe jutása molekuláris mimikrit, következményes autoimmunitás révén béta-sejt-destrukciót okozhat. Mindkét mechanizmus diabetes mellitushoz vezethet. A dolgozat áttekinti az intestinális mikrobiom 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben bekövetkező változásait, a kísérletes és klinikai adatokat. Kiemeli, hogy noha ismereteink ma még nem elégségesek a napi klinikai gyakorlat segítésére, bővülésük segítheti egyes adatok prognosztikai hasznosítását. Mindehhez azonban még további vizsgálatok és megfigyelések szükségesek. *Orv Hetil.* 2023; 164(25): 981–987.

**Kulcsszavak:** intestinális mikrobiom, szubklinikai gyulladás, inzulinrezisztencia, 1-es típusú diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus

## Diabetes mellitus and the intestinal microbiome

The intestinal microbiome plays an important role in the body's physiological processes. One of its most decisive roles is the production of short-chain fatty acids, which has crucial importance in the maintenance of an intact intestinal barrier and immune homeostasis. Dysbiosis in the microbiome caused by dietary habits, regular medication use, and other factors can result in damage to the barrier function, which triggers the translocation of lipopolysaccharides into the portal circulation. By maintaining subclinical inflammation, these can lead to the development of obesity, insulin resistance, and fatty liver. The entry of pathogenic bacteria into the portal circulation can cause beta cell destruction through molecular mimicry and consequent autoimmunity. Both mechanisms can lead to diabetes mellitus. The paper reviews the changes in the intestinal microbiome in type 1 and type 2 diabetes mellitus, detailing experimental and clinical data. It points out that even though our knowledge is not yet sufficient to help daily clinical practice, the expansion of data can help the prognostic use of some results. All this, however, requires further investigations and observations.

**Keywords:** intestinal microbiome, subclinical inflammation, insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes mellitus

Tomasics Gy, Schandl L, Polyák A, Winkler G. [Diabetes mellitus and the intestinal microbiome]. *Orv Hetil.* 2023; 164(25): 981–987.

(Beérkezett: 2023. február 28.; elfogadva: 2023. március 30.)

### Rövidítések

16S rRNS = 16S riboszomális ribonukleinsav; BCAA = (branched-chain amino acid) elágazó szénláncú aminosav; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; GIP = (glucose-dependent insulintropic polypeptide) glükózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP = (glucagon-like peptide) glükagonszerű peptid; HLA = humán leukocitaantigén; IgA = immunglobulin-A; IGRP = (islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein) szigetspecifikus glükóz-6-foszfát-függő

fehérje; LPS = lipopoliszacharid; NOD = (non-obese diabetic) nem elhízott diabeteses (egér); SCFA = (short-chain fatty acid) rövid szénláncú zsírsav; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; TEDDY = (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) a diabetes kialakulását meghatározó környezeti tényezők a fiatalok körében; Treg = regulátor T-sejt

A cukorbetegség által érintettek száma világszerte évről évre növekszik. A WHO adatai szerint a betegség különböző kórformáiban érintettek száma az 1980-as 108 milliőről 2014-ben 422 millióra növekedett. 2021-es adatok szerint 537 millió felnőtt ember érintett, és ez a szám 2030-ra várhatóan 643 millióra, míg 2045-ben 783 millióra fog emelkedni [1].

A növekedés döntő mértékben – 95%-ban – az elhízással összefüggésbe hozható 2-es típusú diabetes (T2DM) gyakoriságának emelkedéséből ered, az 1-es típusú diabetest (T1DM) kisebb mértékben érinti [1]. Irodalmi adatok alapján mindkét diabetesforma kialakulásában környezeti és genetikai tényezők játszanak szerepet. Az előbbieket között mind több figyelem irányul a gastrointestinalis mikrobiomra, amelynek a cukorbetegség patogenezisében betöltött szerepét az elmúlt években számos, a későbbiekben részletezett humán és állatokkal végzett tanulmány támasztja alá. A továbbiakban használt mikrobiom kifejezést teljes egészében az intestinalis mikrobiomra vonatkoztatjuk.

## A gastrointestinalis mikrobiom

A mikrobiom fogalma a teljes bakteriális genomot és ennek produktumait jelenti [2]. A humán gastrointestinalis traktusban előforduló mikrobiom és az emberi szervezet között fennálló szimbiotikus kapcsolat miatt e baktériumok összességét kommenzális flórának is nevezzük. Ez a „rejtett szerv” különböző élettani feladatokat tölt be, részt vesz a patogének elleni védekezésben, az energia-termelésben, a bélfal integritásának fenntartásában, valamint az immunológiai folyamatok szabályozásában [3]. E folyamatok révén kiemelt szerepet játszik a homeostasis fenntartásában [4].

Az emberi tápcsatornában előforduló mikrobák száma kb. 100 trillióra [5, 6] tehető, ami – a legújabb adatok szerint – közel egyező az emberi szervezetet alkotó sejtek számával, ideértve a haematopoieticus sejteket is (korábbi adatok még a baktériumok számát egy nagyságrenddel nagyobbra, az arányt 10 : 1-nek becsülték) [7]. A mai modern, leginkább székletmintából történő 16S rRNS szekvenálási technológia alapján e mikrobák több mint 95%-a négy fő baktériumtörzsbe: a *Firmicutes*, a *Bacteroidetes*, az *Actinobacteria* és a *Proteobacteria* csoportba tartozik [2]. A felnőttek bélrendszerében a *Firmicutes* és *Bacteroidetes* fajok dominálnak, míg az anyatejvel szoptatott csecsemőknél az *Actinobacteria* fajok – például a *Bifidobacterium* – fordulnak elő a legnagyobb számban [8].

A *Firmicutes* törzsbe több mint 200 különböző faj – *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* és *Ruminococcus* – tartozik. Ezeknek is kb. a 95%-át a *Clostridium* fajok teszik ki. A *Bacteroidetes* törzs képviselői leginkább a *Bacteroides* és *Prevotella* fajok. Az *Actinobacter* törzs arányaiban sokkal kisebb részét teszi ki a mikrobiomnak, legfőbb képviselői a *Bifidobacteriumok* [2].

Az emberi mikrobiom állandóan változó, dinamikus szerveződés. Születéskor a világrajövetel módja nagymértékben meghatározza kezdeti összetételét. A természetes úton született csecsemők mikrobiom-összetétele a leginkább a hüvelyi flórával mutat hasonlóságot, *Lactobacillusok*ban és *Bifidobacteriumok*ban gazdag. Ettől eltérően a császármetszéssel születettekben a leginkább *Clostridium* fajok és az anyai bőrt kolonizáló *Staphylococcus* fajok dominálnak [9]. A szülés módjának az újszülött bélflórájára gyakorolt hatását újabb tanulmányok is megerősítik, bár a baktériumok megoszlása tekintetében némileg eltérnek az adatok [10].

A születés módja nemcsak a bélflóra kezdeti összetételét, hanem diverzitását és módosulását – „érését” – is befolyásolja. Ezt erősítette meg a TEDDY- (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) tanulmány is, amely azt találta, hogy a *per vias naturales* világra jött csecsemők bélflórájában magasabb volt a *Bacteroides* fajok aránya, de ez a későbbiekben gyorsan változott [11].

A születés után további környezeti faktorok, a táplálék összetétele, az ivóvíz pH-ja, egyes gyógyszerek – például protonpumpagátlók, antibiotikumok, felszívódásgátlók, metformin – hosszabb tartamú szedése a mikrobiomot alakító főbb tényezők [12, 13].

## Mikrobiom és 1-es típusú diabetes

A T1DM a pancreas béta-sejtjei autoimmun destruktórájának következménye, amely következményes inzulinhiányhoz vezet. A genetikai hajlamosító tényezők tekintetében több mint 50 hajlamosító gén ismeretes, közöttük kiemelt jelentőségük van a HLA-DR és HLA-DQ locusoknak [14]. A környezeti faktorok közül ismert egyes vírusok – több kísérletes adat szerint elsősorban az entero- és a Coxsackie B-vírusok – kóroki szerepe. Közrehatásuk aktiválja az immunrendszert, következményes insulinitis alakul ki a szigetsejtek antigénjei ellen irányuló molekuláris mimikri miatt. A betegség kialakulásában hasonló mechanizmussal érendi tényezők – például korai glutén- és tehéntej-expozíció – is közrejátszhatnak [12].

Már említettük a születésvezetés és a mikrobiom kapcsolatát. Több tanulmány is megerősítette, hogy a *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* és *Bacteroides* fajok teljesen hiányoznak, vagy csak sokkal később jelennek meg a császármetszéssel született csecsemőknél. A mikrobiális kolonizáció korai szakasza meghatározó szerepű lehet a mikrobiom későbbi összetételében, az ezzel összefüggő metabolikus történésekben és immunfolyamatokban. Így a korai életszakban megjelenő aberráns mikroflóra hosszú távon növelheti az autoimmun kórképek, köztük a T1DM megjelenését [15]. A *Bacteroides* fajok megfigyelések szerint fontos szerepet töltenek be az immunrendszer éréseben és az immunvédekezésben. Stimulálják ugyanis a plasmocyták IgA-szekrécióját. A *Bacteroides thetaiotaomicron* elősegíti a bélbarrier fenntartását, míg a *Bacteroides fragilis* és *Bacteroides subtilis* fajokról kimu-

tatták, hogy elősegítik a bélmucosa-asszociált lymphoid szövetek érését és az antitest-produkciót [16].

Egy Murri és mtsai által 2013-ban végzett eset-kontroll tanulmány 16 egészséges és 16, T1DM-es gyermek mikrobiomját elemezte. Az egészséges gyermekekhez képest a cukorbeteg gyermekeknél a *Firmicutes*: *Bacteroidetes* arány jelentősen csökkent volt [17]. Egy kohorsz tanulmány szintén a *Firmicutes*: *Bacteroidetes* arány időbeli fokozatos csökkenését mutatta azoknál a gyermekeknél, akiknél később szigetsejtellenes autoimmunitás és diabetes jelentkezett [18]. A butiráttermelő *Clostridium* klaszter IV. és XIVa család, valamint a mucindegradáló – és ezáltal mucintermelést elősegítő – *Prevotella* és *Akkermansia* fajok, valamint a *Bifidobacterium* csökkenett előfordulását figyelték meg. Ezenkívül még a *Candida albicans* kolonizáció is fokozta a T1DM későbbi kialakulását [19]. Szembeötlő, hogy más, butirátot (*Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*) és laktátot (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) termelő baktériumfajta csökkenett előfordulása is jól korrelál a betegség incidenciájával [16].

Érdeemes szót ejteni a probiotikumok diabetes-előfordulást befolyásoló hatását alátámasztó adatokról is. Ezek olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben alkalmazva előnyösen hatnak a bélrendszer működésére.

*Calcinaro és mtsai* a VSL#3 nevű probiotikus készítményt alkalmazták T1DM-re genetikailag hajlamos, nem elhízott diabeteses (NOD-) egérmodellekben. Azt találták, hogy az ilyen élőflórás készítmény nőstény NOD-egerekben 4 hetes kortól alkalmazva protektív hatású a betegség kialakulása tekintetében [20]. Egy másik kísérletben *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 adása NOD-egérmodellel szintén elnyomta a cukorbetegség kifejlődését. Ezt a hatását a mikrobiom specifikus modulálása révén fejtette ki, beleértve a *Firmicutes*: *Bacteroidetes* arány növelését, valamint a *Clostridium* és a butiráttermelő fajok számának emelését [21].

Az áttekintett adatok nem adnak választ arra az okozati – vagy szemléletesebben fogalmazva: „tyűktojás” – kérdésre, hogy a mikrobiomban bekövetkező változások megelőzik-e a T1DM kialakulását, vagy annak kísérő jelenségeként alakulnak-e ki. Ennek megválaszolására olyan humán kohorszvizsgálatok lehetnek alkalmasak, amelyekben ismert a mikrobiom kezdeti összetétele.

Ilyen lehet például az anyatejjel táplált, illetve a nem szoptatott csecsemők vizsgálata. Ismert ugyanis, hogy az anyatej mint független protektív faktor önmagában csökkentheti a T1DM incidenciáját. Anyatejjel táplált csecsemők mikrobiom-összetétele a leginkább *Bifidobacterium*okban bővelkedik, a nem szoptatott csecsemőkkel ellentétben [22]. *Unisitalo* a tanulmányában rámutatott, hogy az első négy postnatalis héten történő, korai probiotikumszupplementáció diabetesre genetikailag hajlamos csecsemőkön csökkentette a béta-sejtek elleni autoantitestek megjelenését [23].

### A mikrobiom 1-es típusú diabetes kialakulásában felvethető szerepének tényezői

A kísérletes megfigyelések alapján a mikrobiommal összefüggésben az alábbi patomechanikai tényezők lehetséges szerepe körvonalazódik a T1DM kialakulásában: az intestinalis permeabilitás változása, a molekuláris mimikri, valamint a veleszületett és szerzett immunitásra gyakorolt hatás.

Az intestinalis barrier feladata a mucosapermeabilitás fenntartása, ugyanakkor elkülöníti az intraluminalis antigéneket a szervezetbe jutástól. Ha bakteriális dysbiosis következtében a barrier sérül, az intestinalis permeabilitás fokozódik („leaky gut”, átteresztővé váló bél). Ebben az esetben a hasnyálmirigyet drenáló nyirokcsomókban található diabetogén CD8+ T-sejtek aktiválódását és proliferációját, következményes insulitis kialakulását figyelték meg. A fokozottabb béláteresztés experimentális megfigyelésekben elsősorban a *Dialister invisus*, a *Gemella sanguinis* és a *Bifidobacterium longum* fokozott előfordulásával volt társítható [24, 25]. Valószínűsíthető tehát, hogy a bakteriális dysbiosis talaján kialakuló barrierdiszfunkció a T1DM patogenezisének kezdeti lépése. Ekkor ugyanis a patogén antigének fokozott transzlokációja történhet a bél lumenéből a szervezetbe, következményes szisztémás gyulladást és autoimmunitást létrehozva a béta-sejtek közvetlen károsításával [26].

A bélben előforduló mikrobák bizonyos antigénjei a béta-sejtek antigénjeihez hasonló molekuláris struktúrával rendelkeznek. Például a *Fusobacterium*ok közé tartozó *Leptotrichia goodfellowii* ún. Mgt 267-275 proteinje a szigetsejtekre specifikus IGRP 206-214 (islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein) fehérjével mutat hasonlóságot. Molekuláris mimikri révén a diabetogén NY8.3 CD8+ T-sejtek aktiválódhatnak, béta-sejt-destrukciót és következményes T1DM-et okozva [27]. Az insulitis kialakulásakor számos immunsejt, többek között makrofágok infiltrálják a hasnyálmirigyet, és képesek a szigetsejtantigének CD4+ T-sejtek számára történő bemutatására. A T1DM iránt genetikailag predisponált NOD-egérmodellelben megfigyelték, hogy szisztémás lipopoliszacharid (LPS)-injekció hatására a pancreas rapid gyulladása alakul ki, amelynek kiváltásában a makrofágok szerepe a meghatározó [28].

A veleszületett immunitás mellett a szerzett immunitás is fontos szerepet játszik a T1DM kialakulásában. A béta-sejt-destrukció hátterében felmerült a Th1/Th2 immunválasz eltolódása a Th2 irányába. Az egészséges egyensúly fenntartásában döntő szerepe lehet a komenzális flórának. Csíramentes környezetben nevelt egereknél ugyanis az immunválasz a Th2-irányba tolódik, ám a korai életkorban történő mikroorganizmus-expozíció az eltolódást a Th1-immunválasz irányába tolja [29].

Egyéb tanulmányok a FoxP3+ Treg-sejtek csökkent számát és funkcióját mint hajlamosító tényezőt hozták összefüggésbe a T1DM kialakulásával. Ezen sejtek az immuntolerancia fenntartásában játszanak fontos szere-

pet. Csíramentes NOD-egérmodellekben e sejtek csökkent számát és károsodott funkcióját figyelték meg a mesenterialis nyirokcsomókban. Érdekes módon a *B. fragilis*-al történő monokolonizáció visszaállította e sejtek érését és funkcióját [30]. Hasonló tulajdonságának bizonyult a *Roseburia faecis* (a *Clostridium* klaszter XIV. tagja) és a *Faecalibacterium prausnitzii* (a *Clostridium* klaszter IV. tagja) is. Ezen hatásukat valószínűleg butiráttermelő képességükön keresztül fejtik ki.

Az intestinalis flóra bizonyos tagjai képesek további rövid szénláncú zsírsavak (SCFA-k) – például butirát, acetát, propionát – termelésére, amelyek egyebek mellett a Treg-sejtek aktiválásában játszanak kiemelt szerepet [19]. A T1DM patogenezisében szerepet játszó mikrobiomcsoportokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

## A 2-es típusú diabetes és a mikrobiom

A T2DM patogenezisében az elhízás és a következményes inzulinrezisztencia játssza a legfőbb szerepet [31]. Az elhízás oka a pozitív energiamérleg, amelynek hátterében az energiatartalmában túlzott táplálékfelvétel és a mozgásszegény életmód áll. A nyugati típusú táplálkozásra jellemző, hogy finomított szénhidrátban, cukorban, zsírban és fehérjében gazdag, rostban, az emberi szervezet számára emészthetetlen ballasztanyagokban azonban szegény. Mind több adat utal arra, hogy a túlsúly/elhízás, a következményes inzulinrezisztencia, a zsírmáj és a T2DM kialakulásában a mikrobiom is szerepet játszik [32, 33].

Kísérletes megfigyelések arra utalnak, hogy a nyugati típusú étrendhez alkalmazkodott mikrobiom az amúgy is magasabb kalóriatartalmú táplálékból 5–10%-kal több energia kinyerésére képes, s ez végső soron zsírszöveti hyperplasiát indukál. A zsírdús, cukorban gazdag, ballasztanyagokban szegény étrend emellett a bélbarrier működését megzavarva LPS-ek transzlokációját okozza a bélből a

portalis keringésbe, majd – végül – a májba. Ez és a hyperplasticus zsírsejtekből történő fokozott adipokini-áramlás szubklinikai gyulladást generál és tart fenn, ami zsírmáj kialakulásához vezet. A szubklinikai gyulladás és a zsírmáj együttesen járul hozzá az inzulinrezisztencia és a T2DM kialakulásához [34, 35]. Az inzulinrezisztencia a béta-sejteket többletinzulin kibocsátására serkenti az euglykaemia fenntartásához, ami a sejtek egyidejű apoptózisával együtt a béta-sejtek kimerüléséhez vezet.

*Bäckhed és mtsai* azt találták, hogy csíramentes környezetben felnevelt egerek a nagyobb napi energiabevitel ellenére 40%-kal kevesebb testzsírt halmoztak fel, mint a normálkörülmények között felnevelt egerek [36]. Azok a csíramentesen felnevelt egerek pedig, amelyekbe elhízott egerek vagy túlsúlyos emberek bélflóráját oltják, jobban híznak, mint azok a társaik, amelyekbe sovány egerek vagy emberek bélflóráját juttatták [37].

*Sonnenburg és mtsai* állatkísérletben azt mutatták ki, hogy a mikrobiom diverzitásának „ elvesztése ” – például ballasztanyagban szegény étrend következményeként – helyes táplálkozással még visszafordítható egy életcikluson belül, ám visszafordíthatatlanná válik, ha a diétahiba több generáción keresztül fennáll. Vizsgálatukban a mikrobiomban észlelt változások a negyedik generációtól kezdve irreverzibilisnek bizonyultak annak ellenére, hogy ballasztanyagban dús étrendre tértek át. Ez arra mutat, hogy a mikrobiomban történő változások örökíthetők, és az idő előrehaladtával egyre nehezebben befolyásolhatók [38].

A mikrobiomot alkotó bakteriális genom jelentős része emésztőenzimeket kódol, amelyek segítenek abban, hogy a bevitt táplálékból felvehető energia a lehető legtöbb legyen. Ez az éhségtől fenyegető időkben evolúciós előnnyel járt. Ebben a mikrobiom olyan gyorsan adaptálódó fajai vesznek részt, mint a *B. thetaiotaomicron*, amely 226 különféle glikozidáz enzime révén komplex, az emberi szervezet számára önmagában emészthetetlen

1. táblázat | A T1DM patogenezisében feltételezett szerepet játszó mikrobiom-komponensek

T1DM	
Baktérium/mikrobiom összetétel	Feltételezett hatás
<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i>	Csökkent korai kolonizáció
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ↓	Károsodott bélbarrier
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides subtilis</i> ↓	Bélmucosa-asszociált lymphoid szövetek érése, antitesttermelés ↓
Firmicutes : <i>Bacteroidetes</i> arány ↓	Szigetsejtellenes autoimmunitás ↑
<i>Clostridium</i> klaszter IV. és XIVa ↓	Butiráttermelés ↓
<i>Prevotella</i> , <i>Akkermansia</i> fajok ↓	Mucintermelés ↓
<i>Dialister invisus</i> , <i>Gemella sanguinis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> ↑	Bélpermeabilitás (leaky gut) ↑
<i>Leptotrichia goodfellowii</i>	Molekuláris mimikri
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Roseburia faecis</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	FoxP3+ Treg-sejtek érése és funkciója ↑

Jelölések: ↑: fokozott, ↓: csökkent

T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; Treg = regulátor T-sejt



szénhidrátok, például a cellulóz lebontására is képes. Az ilyen baktériumok jelenléte meghatározhatja, hogy valaki az átlagosnál „jobb energiahasznosító”-e, ami hajlomot teremt túlsúly, elhízás kialakulására [39].

A mikrobiom összetétele gyorsan, akár már órák alatt alkalmazkodik a rendelkezésre álló szubsztrátokhoz, azaz a bevitt táplálék minőségéhez. Ezáltal a táplálkozás a mikrobiom pillanatnyi összetételének legfontosabb szabályozója. A mikrobiom diverzitása egyben minőségi jelző is: minél sokfélébb, annál inkább ki tudja fejteni az emésztés elősegítésére vagy akár az immunvédekezésre kifejtett jótékony hatását [40].

A rövid távú alkalmazkodás mellett megfigyeltek egy hosszabb távú adaptációt is. Eltérő táplálkozási szokású gyermekek mikrobiom-összetételét vizsgálva azt találták, hogy a sokkal archaikusabb étrenden élő Burkina Fasó-i gyermekekben a *Bacteroides* fajok aránya sokkal nagyobb volt (73%), mint a kevesebb összetett szénhidrátot fogyasztó európai gyermekekben (27%). A *Firmicutes* fajok aránya az európai gyermekeknél 51%-ot, míg a Burkina Fasó-iaknál csak 12%-ot tett ki [41]. Emlékeztetőül: T1DM-ben is megfigyelték a *Firmicutes* : *Bacteroidetes* arány eltolódását. A mikrobiom összetételének ilyen különböző volta nagyban kihat az intestinalis zsírsavmintázatra, az enterobaktériumok európai gyermekeknél megfigyelt nagyobb aránya pedig fokozott fertőzésrizikóra utalhat [42].

Egyes, speciálisan differenciálódott bélműködők, az ún. enteroendokrin K-, illetve L-sejtek inkretin hormonokat – kiemelt jelentőséggel GLP1-et, GLP2-t, illetve GIP-et – termelnek, amelyek szerepet játszanak a táplálékfelvétel szabályozásában, emellett fokozzák a béta-sejtek inzulinválasztását is. T2DM-ben károsodik a béta-sejtek inkretinérzékenysége [43]. Egy egereken történt kísérlet során *Lactobacillus reuteri* bevitele fokozta az inzulinérzékenységet, feltételezhetően a megnövekedett inkretinfelszabaduláson keresztül. Ez felveti e baktériumok cukorbetegségeken történő jövőbeli terápiás alkalmazásának lehetőségét [44].

Egy 2016. évi kutatásban arra a megfigyelésre jutottak, hogy az inzulinrezisztenciát a szérumban anyagcsere-termékeinek módosulásai kísérhetik, amelyek háttérben a mikrobiom megváltozott összetétele állhat. Megfigyelték például az elágazó szénláncú aminosavak (BCAA) szérumban koncentrációjának emelkedését és esetenként az ezek termelődésében szerepet játszó *Prevotella copri* és *Bacteroides vulgatus* fokozott jelenlétét [45].

### A mikrobiom 2-es típusú diabetes kialakulásában felvethető szerepének tényezői

Dysbacteriosis, Gram-negatív baktériumok termelte endotoxinok, LPS-ek fokozott jelenléte, valamint a bélnyálkahártya permeabilitásának megváltozása T2DM-ben is szerepet játszhat a kóroki folyamatokban [32, 33, 46, 47]. További tényező a GLP1 és a GIP termelődésének módosulása [48], valamint az SCFA-k termelődésének megváltozása [13].

Az SCFA-k termelését a *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium* és *Megasphaera* törzsek is elősegítik. A T2DM kezelésében bázisszerként alkalmazott metformin egyik lehetséges hatása többek között e baktériumok arányának fokozása lehet. Mint már kitértünk rá, az SCFA-k csökkentik a bélpermeabilitást a bélbarrier ún. 'tight junction'-jainak – a paracelluláris permeabilitást szabályozó intercelluláris adhéziós komplexeknek – a fenntartása révén. A metformin ezen túlmenően fokozza még a gyulladást mérséklő *Bifidobacterium adolescentis* és *Lactobacillus fermentum* arányát is, közvetve hozzájárulva a gyulladással járó reakció általi bélpermeabilitás mérsékléséhez [13]. A T2DM-ben kitüntetett szerepet játszó baktériumfajokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

### A kísérletes megfigyelések klinikai jelentősége

Az intestinalis mikrobiom előzőekben összefoglalt módosulásainak klinikai diagnosztikai célokra történő hasznosítása ma még nem része gyakorlatunknak. Egyes fa-

2. táblázat | A T2DM patogenezisében feltételezett szerepet játszó mikrobiom-komponensek

T2DM	
Baktérium/mikrobiom összetétel	Feltételezett hatás
Gram-negatív baktériumok lipopoliszacharid-transzlokációja	Szubklinikus gyulladás, fokozott adipokinkináramlás, zsírmáj kialakulása ⇒ inzulinrezisztencia
A mikrobiom fokozott diverzitása	Az emésztés elősegítése, immunvédekezés
A <i>Firmicutes</i> : <i>Bacteroidetes</i> arány eltolódása	Az intestinalis zsírsavmintázat befolyásolása
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Inkretinfelszabadulás ↑
<i>Prevotella copri</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i>	Elágazó szénláncú zsírsavak termelése ⇒ inzulinrezisztencia
<i>Butyrivibrio</i> , <i>Bifidobacterium</i> és <i>Megasphaera</i> törzsek	A bélbarrier fenntartása
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> és <i>Lactobacillus fermentum</i>	Az intestinalis gyulladás mérséklése

Jelölések: ↑: fokozott, ↓: csökkent, ⇒ következmény

T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

jok vagy arányuk potenciális biomarkerként történő felhasználása azonban kutatások tárgyát képezi. Érdekes prognosztikai paraméter lehet például az *Akkermansia muciphila*, amelynek kellő csíraszámú jelenlétét általában az egészséges bélrendszerrel társítják. Számuk például gyulladáshoz vezető bélbetegségekben és elhízásban is csökkent, testsúlycsökkenést követően azonban ismét növekszik [49]. A sikeres testsúlycsökkentést végrehajtó elhízottak mikrobiom-összetétele a fogyókúra előtt is jelentősen különbözik azon elhízottaktól, akiknél a fogyókúra végül nem vezet tartós testsúlycsökkenéshez. A mikrobiális genom összetételének sokszínűsége, a mikrobiom diverzitása pozitív prognosztikai jelentőséggel bírhat [50].

A táplálkozási faktorok mellett egyéb környezeti (pre- és probiotikumok, antibiotikumok) és genetikai tényezők is befolyásolják a mikrobiom összetételét. Nemrégiben arra a megfigyelésre jutottak, hogy a *Bacteroides* fajokat leginkább befolyásoló tényező a táplálkozás, míg a *Firmicutes* fajokra inkább genetikai adottságok vannak hatással. Például a *Firmicutes* törzsbe tartozó *Christensenellaceae* fajok jelenléte sovány fenotípussal társul. Egereken végzett kísérlet során ezen baktériumtörzs széklet-transzplantátumhoz adása a recipiensekben testsúlycsökkenést idézett elő [51]. Ez a megfigyelés is arra utal, hogy a jövőben az elhízás mérséklésében akár probiotikus készítmények is szerephez juthatnak.

A T1DM patogenezisében is kimutatták a mikrobiom minőségbeli változását még a klinikai tünetek megjelenése előtt. Ez különösképpen a diverzitás csökkenésében és a *Bacteroides* fajok túlsúlyában nyilvánult meg [15, 52]. A *Bacteroides dorei* fokozott jelenléte például egy finn gyermekeken végzett megfigyelés során prediktív értékkel bírt a betegség kialakulását tekintve. Megjelenése időben nagyjából egybeesett a szilárd táplálék bevezetésével, e megfigyelés kauzális háttere azonban ez idő szerint nem tisztázott [53]. A betegség előrejelzése és megelőzése céljából még számos vizsgálat szükségesnek látszik.

Az áttekintett adatok rávilágítanak a bél baktériumflórájának a cukorbetegség különböző formái megjelenésében játszott szerepére, az ezzel kapcsolatos további kutatások jeletőségére. Ez utóbbiak hozzájárulhatnak a patogenezis újabb részleteinek megismeréséhez, valamint az ismeretek terápiás hasznosításához.

**Anyagi támogatás:** A szerzők a kézirat elkészítéséért anyagi ellenszolgáltatásban nem részesültek.

**Szerzői munkamegosztás:** T. Gy.: A koncepció kidolgozása, irodalomgyűjtés, a kézirat összeállítása. S. L.: A koncepció formálása, irodalomgyűjtés. P. A.: Irodalomgyűjtés. W. G.: A kézirat végleges elkészítése, irodalomgyűjtés, adatkiegészítés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Xie J, Wang M, Long Z, et al. Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults 1990–2019: systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; 379: e072385.
- [2] Bibbò S, Dore MP, Pes GM, et al. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? *Ann Med*. 2017; 49: 11–22.
- [3] Whiteside SA, Razvi H, Dave S, et al. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015; 12: 81–90.
- [4] Yap YA, Mariño E. An insight into the intestinal web of mucosal immunity, microbiota, and diet in inflammation. *Front Immunol*. 2018; 9: 2617.
- [5] Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease. *Front Mikrobiol*. 2018; 9: 1835.
- [6] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65.
- [7] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biol*. 2016; 14: e1002533.
- [8] Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, et al. Bifidobacteria and their health-promoting effects. *Microbiol Spectr Clin Microbiol*. 2017; 5(3) Doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016. (23 June 2017)
- [9] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971–11975.
- [10] Akagawa S, Tsuji S, Onuma C, et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74: 132–139.
- [11] Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562: 583–588.
- [12] Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: a comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34: e3043.
- [13] Winkler G. Metformin – old biker on a stronger engine. [Metformin – régi motoros erősebb motorral.] *Diabetol Hung*. 2022; 30: 337–348. [Hungarian]
- [14] Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 346–353.
- [15] Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, et al. The role of gut microbiota and environmental factors in type 1 diabetes pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 78.
- [16] Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS ONE* 2011; 6: e25792.
- [17] Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*. 2013; 11: 46.
- [18] Giongo A, Gano KA, Crabb DB, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011; 5: 82–91.
- [19] Zhou H, Sun L, Zhang S, et al. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 125.
- [20] Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 2005; 48: 1565–1575.
- [21] Jia L, Shan K, Pan LL, et al. *Clostridium butyricum* CGM-CC0313.1 protects against autoimmune diabetes by modulating

- intestinal immune homeostasis and inducing pancreatic regulatory T cells. *Front Immunol.* 2017; 8: 1345.
- [22] Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun.* 2018; 9: 4169.
- [23] Uusitalo U, Liu X, Yang J, et al. Association of early exposure of probiotics and islet auto-immunity in the TEDDY study. *JAMA Pediatr.* 2016; 170: 20–28.
- [24] Li X, Atkinson MA. The role for gut permeability in the pathogenesis of type 1 diabetes – a solid or leaky concept? *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 485–492.
- [25] Maffei C, Martina A, Corradi M, et al. Association between intestinal permeability and faecal microbiota composition in Italian children with beta cell autoimmunity at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32: 700–709.
- [26] Myers MA, Hettiarachchi KD, Ludeman JP, et al. Dietary microbial toxins and type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 418–422.
- [27] Tai N, Peng J, Liu F, et al. Microbial antigen mimics activate diabetogenic CD8 T cells in NOD mice. *J Exp Med.* 2016; 213: 2129–2146.
- [28] Ferris ST, Zakharov PN, Wan X, et al. The islet-resident macrophage is in an inflammatory state and senses microbial products in blood. *J Exp Med.* 2017; 214: 2369–2385.
- [29] Bowman LM, Holt PG. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infect Immun.* 2001; 69: 3719–3727.
- [30] Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 12204–12209.
- [31] Winkler G, Wittmann I. Fat tissue as the primary target organ of insulin resistance in diabetes mellitus. From antidiabetics to „adipeuticums”. [A zsírszövet mint a 2-es típusú diabest kísérő inzulinrezisztencia egyik célszerve. Az antidiabetikumoktól a fejlesztés alatt álló „adipeutikumokig”.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 3–10. [Hungarian]
- [32] Schwab R, Bán O, Stella P, et al. The role of the microbiome in developing type 2 diabetes and its complications. [A humán mikrobiom kóros szerepe a 2-es típusú diabetes és annak szövődémspektruma kialakulásában.] *Magy Belorv Arch.* 2022; 75: 210–217. [Hungarian]
- [33] Pár A, Wittmann I, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. I. Pathogenesis. [A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség. I. Patogenezis.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 815–825. [Hungarian]
- [34] Halmos T, Suba I. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. [A bélbakteriota élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 13–22. [Hungarian]
- [35] Bischoff SC. Intestinal microbiome and metabolic diseases. [Intestinales Mikrobiom und metabolische Erkrankungen.] *Internist* 2017; 58: 441–448. [German]
- [36] 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: 979–984.
- [37] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241–1244.
- [38] Sonnenburg ED, Smits S, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529: 212–215.
- [39] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242–249.
- [40] Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, et al. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration. *Nutrients* 2019; 11: 2862.
- [41] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691–14696.
- [42] Laxminarayan R, Duse A, Watal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 1057–1098. Erratum: *Lancet Infect Dis.* 2014; 14: 11. Erratum: *Lancet Infect Dis.* 2014; 14: 182.
- [43] Ahn CH, Oh TJ, Kwak SH, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition improves incretin sensitivity of  $\beta$ -cells in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 370–377.
- [44] Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care* 2015; 38: 1827–1834.
- [45] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016; 535: 376–381.
- [46] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* 2020; 51: 102590.
- [47] Ságodi L, Sólyom E, Ságodi L Jr., et al. Relationship between intestinal hyperpermeability and obesity. [Összefüggés a bél-hiperpermeabilitás és az elhízás között.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1261–1267. [Hungarian]
- [48] Zhang X, Ren H, Zhao C, et al. Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial. *Diabetologia* 2022; 65: 1613–1626.
- [49] Louis S, Tappu RM, Damms-Machado A, et al. Characterization of the gut microbial community of obese patients following a weight-loss intervention using whole metagenome shotgun sequencing. *PLoS ONE* 2016; 11: e0149564.
- [50] Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500: 585–588.
- [51] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159: 789–799.
- [52] Gulden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and type 1 diabetes. *Clin Immunol.* 2015; 159: 143–153.
- [53] Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R, et al. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front Microbiol.* 2014; 5: 678.

(Winkler Gábor dr.,  
Budapest, Diós árok 1–3., 1125  
e-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)