

Αντιδιαβητικές αγωγές και εντερικό μικροβίωμα

Ε. Ξουργιά, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παπαντωνίου, Α. Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο ανθρώπινο σώμα συνυπάρχουν πολυάριθμοι μικροοργανισμοί δημιουργώντας μια σχέση συμβίωσης ή δυσβίωσης με τον ξενιστή. Το σύνολο των μικροβιακών αυτών πληθυσμών είναι γνωστό ως μικροβίωμα. Το μικροβίωμα συμβάλλει στον έλεγχο της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου, στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων, στη σύνθεση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, στη ζύμωση των πολυσακχαριτών που προσλαμβάνονται με την τροφή καθώς και στη σηματοδότηση μονοπατιών όπως το FXR/TGR5. Μεταβολές στη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, νησουλινοαντίσταση και παχυσαρκία. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η παθοφυσιολογική σύνδεση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με το εντερικό μικροβίωμα ενώ, παράλληλα, μελετάται η επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο εντερικό μικροβίωμα.



Λέξεις Ευρετηρίου: αντιδιαβητικά φάρμακα, δυσβίωση, συμβίωση, μικροβίωμα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2



Παραπομπή

Ε. Ξουργιά, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παπαντωνίου, Α. Μελιδώνης. Αντιδιαβητικές αγωγές και εντερικό μικροβίωμα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 171-182

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.4>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα (EM) αποτελείται από περίπου 10 δισεκατομμύρια μικροοργανισμούς που ταξινομούνται περαιτέρω σε 500 διαφορετικά μικροβιακά είδη εκ των οποίων τα περισσότερα είναι αναερόβια και δημιουργούν μια συμβιωτική σχέση με τον

ξενιστή [1]. Το EM αποτελείται από 4 βασικά είδη, τα Bacteroidetes, τα Firmicutes, τα Actinobacteria και τα Proteobacteria τα οποία είναι κοινά σε όλα τα άτομα [1]. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του EM είναι η ποικιλομορφία που παρουσιάζει και η οποία διαφέρει από τον οισοφάγο μέχρι το ορθό [1].

Ο οισοφάγος, το δωδεκαδάκτυλο και ο ειλεός αποικίζονται κυρίως από στελέχη του γένους *Streptococcus* ενώ στο στόμαχο κυριαρχούν είδη του γένους *Helicobacter*. Η μεγαλύτερη ετερογένεια παρατηρείται στο παχύ έντερο όπου συνυπάρχουν ποικίλα είδη. Το ΕΜ βρίσκεται σε συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή επηρεάζοντας πολλές λειτουργικές του ανθρώπινου οργανισμού, όπως ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και η πέψη των ολιγοσακχαριτών.[2] Με τη διαδικασία αυτή παράγονται απαραίτητοι μεταβολίτες για τον ανθρώπινο οργανισμό, όπως είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου.3 Επιπλέον, το ΕΜ συμμετέχει στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των λιπιδίων.[1-3]

Το ΕΜ μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική διαφόρων ουσιών είτε ενεργοποιώντας είτε εξουδετερώνοντας αυτές ή ακόμα και τροποποιώντας το χρόνο ημίσειας ζωής τους παρεμβαίνοντας στην αλληλεπίδραση βλεννογόνου εντερικού σωλήνα -φαρμάκου.[4] Οι μεταβολές στο ΕΜ μπορεί να είναι αποτέλεσμα βακτηριακών λοιμώξεων, χρήσης αντιβιοτικών ή αναστολέων αντλίας πρωτονίων, μεταβολών στο τρόπο ζωής ή διατροφικών αλλαγών και χειρουργικών επεμβάσεων.[5-7] Οι αλλαγές που προκαλούνται από τους παραπάνω παράγοντες οδηγούν σε δυσβιωτική σχέση μεταξύ ΕΜ και ξενιστή η οποία έχει συσχετιστεί με την παθογένεια της παχυσαρκίας, της ινσουλινοαντίστασης, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), της καρδιαγγειακής νόσου, των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου, του καρκίνου, του αυτισμού, των ηπατικών νοσημάτων και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας.[8,9]

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΣΔ2 και ΕΜ [10-15] και πολλαπλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τη συσχέτιση αυτή.[16]

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η παθοφυσιολογική σύνδεση του ΣΔ2 με το ΕΜ ενώ, παράλληλα, μελετάται η επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο ΕΜ.

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Πολλαπλά παθοφυσιολογικά μονοπάτια έχουν περιγραφεί ως υπόστρωμα της δυσβιωτικής σχέσης ΕΜ και ΣΔ2, η οποία έχει χαρακτηριστεί ως «μεταβολική ενδοτοξαιμία».[17] Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή οι λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharide, LPS), που αποτελούν συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των gram (-) βακτηρίων, μπορούν να ενεργοποιήσουν τη φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή, οδηγώντας στις μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον ΣΔ2. Οι LPS σε συνδυασμό με το CD [14] το λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 96 (MD-2) και τον υποδοχέα 4 (toll-like receptor 4, TLR4) δημιουργούν ένα μονοπάτι μέγιστης σημασίας για τις μεταβολικές διαδικασίες. [17,18] Τελικά όλα τα μονοπάτια συγκλίνουν στην διαμεσολαβούμενη από τον NF-kB ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο παράγων νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor, TNF)-α, η ιντερλευκίνη (interleukin, IL)-1,IL-6,IL-8, τον

παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και τελικά στην έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας. Οι LPS έχουν συσχετισθεί με την ινσουλινοαντίσταση, καθώς δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης των LPS που με τη σειρά της οδηγεί σε γλυκαιμία, ινσουλιναμία και αύξηση του σωματικού βάρους.[19]

Επιπλέον, όπως έδειξε μελέτη σε ερευνητικό μοντέλο η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου φαίνεται να επηρεάζεται από την υψηλή σε λιπαρά οξέα διαίτα, επάγοντες αλλαγές στο EM και οδηγώντας σε ενδοτοξαμία.[20] Από την άλλη πλευρά, έχει βρεθεί ότι σε παχύσαρκα άτομα το EM παρεμβαίνει στο μεταβολισμό του ξενιστή επιτρέποντας τη συγκομιδή περισσότερης ενέργειας από την πρόσληψη τροφής συγκριτικά με τα λεπτόσωμα άτομα.[16,21,22]

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. Διγουανίδια

Η μετορμίνη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής διαχείρισης των ατόμων με ΣΔ2 και ανήκει στην ομάδα των διγουανιδίων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μετορμίνης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί αλλά φαίνεται ότι η δράση της εκδηλώνεται κυρίως στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στο έντερο.[23] Οι κύριες μεταβολικές δράσεις της μετορμίνης είναι η μείωση της ηπατικής γλυκονεογένεσης και γλυκόλυσης και η αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης στην περιφέρεια.[24] Η μετορμίνη παρουσιάζει πολλαπλές δράσεις

και στη γαστρεντερική οδό μέσω της τροποποίησης του EM, της αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης από τα εντεροκύτταρα, της αυξημένης παραγωγής του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) και γαλακτικού οξέος καθώς και στον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών οξέων.[25]

Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους έδειξαν ότι η μετορμίνη μεταβάλλει το EM ως προς τη σύνθεση του και σε συνδυασμό με τη διαίτα οδηγεί σε μείωση του μικροβιακού του πληθυσμού.[26-28] Συγκεκριμένα, μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με μετορμίνη οδήγησε σε αύξηση του *Akkemansia muciniphila* που έχει σχετιστεί με την παχυσαρκία, τον ΣΔ2, την καρδιαγγειακή νόσο και τη φλεγμονή.[28,29] Επιπλέον, δεδομένα από τους Forslund et al., σε ασθενείς με ΣΔ2 έδειξαν ότι βακτήρια που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού διευκολύνουν τις φαρμακολογικές δράσεις της μετορμίνης ενισχύοντας την παραγωγή βουτυρικού και προπιονικού οξέος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι οι γαστρεντερικές διαταραχές που παρατηρούνται με τη χορήγηση μετορμίνης σχετίστηκαν με αύξηση των συγκεντρώσεων της *E.coli*. [30] Σε μια διπλά τυφλή μελέτη ασθενών με ΣΔ2, οι Wu et al., τυχαιοποίησαν τους συμμετέχοντες σε placebo και μετορμίνη για 4 μήνες.[31] Σε όλα τα άτομα της μελέτης ελήφθησαν δείγματα κοπράνων και έγινε χαρτογράφηση της αλληλουχίας του γονιδιώματος. Στη συνέχεια έγινε τροποποίηση της διαιτητικής αγωγής και στις δύο ομάδες της μελέτης που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του δείκτη μάζας σώματος. Στην ομάδα του

placebo, μείωση του δείκτη μάζας σώματος συνδυάστηκε με μεταβολή σε ένα μόνο είδος βακτηριδίου. Στην ομάδα της μετορμίνης, υπήρξε μεταβολή σε 81 είδη βακτηριδίων μετά από 2 μήνες θεραπείας και σε 86 είδη βακτηριδίων μετά από 4 μήνες θεραπείας. Οι αλλαγές αφορούσαν κυρίως βακτήρια του γένους Firmicutes.[31] Στην ίδια μελέτη υπήρξε αύξηση του είδους *A. muciniphila* στην ομάδα της μετορμίνης όπως έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές.[26,28,29]

2. Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης είναι μια κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων που δρουν στο επιθήλιο του εντέρου, επιβραδύνοντας την πέψη των υδατανθράκων μέσω αναστρέψιμης και συνεργικής αναστολής των εντερικών α-γλυκοσιδασών μειώνοντας με τον τρόπο αυτόν την απορρόφηση της γλυκόζης και την μεταγευματική γλυκαιμία.[32] Στην ουσία οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης είναι βακτηριακά προϊόντα που λειτουργούν ανταγωνιστικά στο μικροβιακό πληθυσμό του εντέρου εξαιτίας της ικανότητάς τους να επηρεάζουν μια σημαντική διατροφική πηγή όπως οι υδατάνθρακες.[33] Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ακαρβόζη, η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη.

Μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή από τους Zhang et al., που περιλάμβανε ασθενείς με προδιαβήτη έδειξε ότι η θεραπεία με ακαρβόζη μεταβάλλει το μικροβιακό πληθυσμό συγκριτικά με το placebo, υποθέτοντας ότι οι προκαλούμενες από το φάρμακο μεταβολές στο EM ενδέχεται να σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα

του.[34] Συγκεκριμένα η θεραπεία με ακαρβόζη οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση των Lactobacilli και Bifidobacteria και μείωση των Bacteroides.[35-37] Σε μία άλλη μελέτη σε τρωκτικά με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σοκρόζη, η θεραπεία με μιγλιτόλη είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και συνέβαλλε στην πρόληψη της ανάπτυξης μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας καθώς και σε μείωση της φλεγμονής.[38] Όμοια με τη μιγλιτόλη, η θεραπεία με βογλιβόζη οδήγησε σε πρόληψη της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης σε πειραματικά μοντέλα. Οι πιθανοί υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη μεταβολή στο πληθυσμό του EM, τη μεταβολή στο μεταβολισμό των χολικών και λιπαρών οξέων και την αύξηση των επιπέδων του GLP-1.[39] Η ανάλυση του EM έδειξε μείωση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroides στην ομάδα που έλαβε βογλιβόζη. Αυτό το εύρημα επισημαίνει τα οφέλη της βογλιβόζης στο EM δεδομένου ότι η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αυξάνει την παραπάνω αναλογία.[40,41]

3. Παράγοντες που δρουν στο ενκρετινικό σύστημα

Το GLP-1 αποτελεί μια ενκρετινική ορμόνη η οποία καθυστερεί την γαστρική κένωση, καταστέλλει την όρεξη και ενεργοποιεί την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης ενώ προκαλεί μείωση της έκκρισης γλυκαγόννης.[42] Το GLP-1 έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής καθώς απενεργοποιείται άμεσα από το ένζυμο διπεπτυλπεπτιδάση (dipeptidyl peptidase,

DPP)-4. Για το λόγο αυτό στην κατηγορία των ινκρετινών ανήκουν και οι αναστολείς της DPP-4 (αλογλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σίταγλιπτίνη και βιλνταγλιπτίνη) οι οποίοι αναστέλλουν το ένζυμο αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό τις συγκεντρώσεις του GLP-1 στο πλάσμα. Στους αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 ανήκουν τα εξής: εξενατίδη, λιραγλουτίδη, λιξιενατίδη, εξενατίδη, ντουλαγλουτίδη, αλμπιγλουτίδη και σεμαγλουτίδη.[42]

4. Αναστολείς τηςDPP-4

Σε μια μελέτη για την επίδραση της σιταγλιπτίνης στο EM σε τρωκτικά που τρέφονταν με υψηλή σε λίπος και υδατάνθρακες διαίτα βρέθηκε ότι τα είδη Firmicutes και Tenericutes αυξήθηκαν ενώ μειώθηκαν τα είδη Bacteroides. Η δράση της σιταγλιπτίνης εκδηλώθηκε μέσω μεταβολής στο πληθυσμό των βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου.[43] Σε παρόμοια πειραματική μελέτη, η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη σχετίστηκε με μείωση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroides με ταυτόχρονη αύξηση τωνBacteroides και μείωση τωνFirmicutes.[44] Σε πρόσφατη μελέτη του Olivares et al., η βιλνταγλιπτίνη σχετίστηκε με μείωση των ειδών Oscillibacter και με αύξηση των ειδών Lactobacillικαθώς και της παραγωγής προπιονικούοξέος.[45] Τα ευρήματα αυτά συνέβαλλαν στην ιδέα της άμεσης δράσης των αναστολέωνDPP-4 στη γαστρεντερική οδό, που υποστηρίχτηκε και περαιτέρω από τα ευρήματα της μελέτης του Olivares et al.,δειχνοντας την απευθείας δράση των αναστολέων DPP-4 στους εντερικούς μικροβιακούς πληθυσμούς.[45,46] Εν αντιθέσει με τους υπόλοιπους αναστολείς

DPP-4, η σαξαγλιπτίνη δεν έδειξε να μεταβάλλει το EM σε μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων σε ποντίκια.[47]

5. ΑγωνιστέςGLP-1

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την ύπαρξη μιας αμοιβαίας συσχέτισης μεταξύ των αγωνιστών GLP-1 και των μεταβολών του EM.[49] Οι Wang et al., χορηγώντας σαξαγλιπτίνη και λιραγλουτίδη σε ποντίκια έδειξαν ότι η λιραγλουτίδη μεταβάλλει τις σχετικές συγκεντρώσεις των μικροβίων επιδρώντας στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, μικρόβια των ειδών Erysipetrichaceae, Lachnospiraceae, Lactobacillaceae και Porphyromonadaceae αυξήθηκαν ενώ μικρόβια των ειδών Clostridiales και Bacteroidales μειώθηκαν.[47] Σε άλλη μελέτη, στην οποία έγινε σύγκριση της λιραγλουτιδης με τη μετφορμίνη σε άτομα με ΣΔ2 έδειξε ότι στην ομάδα της λιραγλουτιδης, τα βακτήρια του γένους Akkermansia αυξήθηκαν ενώ εκείνα του γένους Sutterela μειώθηκαν συγκριτικά με την ομάδα της μετφορμίνης.[50] Το βακτηριακό πρότυπο του EM που παρατηρήθηκε στην ομάδα της λιραγλουτιδης είναι το αντίθετο αυτού που παρατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο.[51] Η αναδιαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας που σχετίζεται με τη θεραπεία με λιραγλουτίδη επιβεβαιώθηκε και στη πειραματική μελέτη του Zhang et al.[52] Η θεραπεία με λιραγλουτίδη σε διαβητικά ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, τη μείωση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes και την αύξηση των Tenericutes.[52]

6. Αναστολείς SGLT-2

Οι αναστολείς του συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose cotransporter, SGLT)-2 (δαπαγλιφλοζίνη, εµπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, τοφογλιφλοζίνη, σοταγλιφλοζίνη, λουσογλιφλοζίνη, ερτουγλιφλοζίνη και υπραγλιφλοζίνη) είναι µια καινούρια κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων που αναστέλλουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης, αναστέλλοντας το συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης στο εγγύς εσπειραµένο σωληνάριο. Με τον τρόπο αυτό ενισχύουν τη γλυκοζουρία ενώ αναστέλλουν την γλυκόζη ορού.[53,54]

Μια µελέτη σε διαβητικά ποντίκια, διάρκειας 8 εβδοµάδων, έδειξε ότι η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη διαίτα βελτίωσε την αγγειακή λειτουργία και το ΕΜ συγκριτικά µε τα πειραµατόζωα που έλαβαν µόνοδίαιτα.[55] Τα ποντίκια που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη παρουσίασαν µείωση του λόγου Firmicutes/Bacteroides κατάτι που δεν παρατηρήθηκε στην οµάδα ελέγχου.[55] Οι Du et al., εξέτασαν την επίδραση της διπλής αναστολής (αναστολή των εντερικών SGLT-1 επιπρόσθετα µε την αναστολή SGLT-2) σε διαβητικά ποντίκια.56Αν και η διπλή αναστολή ήταν ιδιαίτερα αποτελεσµατική

στην πρόκληση γλυκοζουρίας και στην επίτευξη γλυκαιµικού ελέγχου, ωστόσο, δεν είχε καµία επίδραση στη µεταβολή του ΕΜ. Βέβαια, µια πιθανή εξήγηση του ευρήµατος αυτού είναι η µικρή διάρκεια της θεραπείας (6ηµέρες) η οποία πιθανώς ήταν ανεπαρκής για την αναδιαµόρφωση του ΕΜ.[56] Τέλος, οι Mishima et al., εξέτασαν την επίδραση της θεραπείας µε καναγλιφλοζίνη (10mg/kg) διάρκειας 2 εβδοµάδων σε τρωκτικά µε χρόνια νεφρική νόσο και έδειξαν βελτίωση του ΕΜ και µείωση των τοξινών.[57]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδοµένα τεκµηριώνουν την ύπαρξη συσχέτισης µεταξύ ΕΜ και ΣΔ2. Επιπλέον, οι υπάρχουσες αντιδιαβητικές αγωγές φαίνεται να ασκούν την ευνοϊκή επίδραση τους στο ΕΜ µέσω της µείωσης του λόγου Firmicutes/Bacteroidetes. Παρόλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω µελέτες προκειµένου να γίνουν γνωστοί οι ακριβείς µηχανισµοί µέσω των οποίων οι νεότερες αντιδιαβητικές αγωγές, αναστολείς SGLT-2 και αγωνιστές GLP-1, ασκούν την ευνοϊκή δράση τους στο ΕΜ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lepage P. Le microbiome digestif humain: interactions avec l'hôte et dysfonctions. Rev Mal Respir. 2017;34(10):1085-1090.

2. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-8803.
3. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(01):67-72.
4. Enright EF, Gahan CGM, Joyce SA, Griffin BT. The Impact of the gut microbiota on drug metabolism and clinical outcome. *Yale J Biol Med*. 2016;89(3):375-382.
5. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050.
6. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11102.
7. Reveles KR, Ryan CN, Chan L, Cosimi RA, Haynes WL. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition. *Gut*. 2017;gutjnl-2017-315306.
8. Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493-7519.
9. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;14(2):88-98.
10. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9085.
11. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
12. Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(6):514-522.
13. Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 2013;8(8):e71108.
14. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(7):e100778.
15. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
16. Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C, Barbosa J-A, Freitas P. Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *Hormones*. 2015;14(3):358-369.

17. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26191.
18. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology.* 2004;113(2):153-162.
19. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-1772.
20. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470-1481.
21. Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. High-Fat Diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One.* 2010;5(8):e12191.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1131.
23. Song R. Mechanism of metformin: a tale of two sites. *Diabetes Care.* 2016;39(2):187-189.
24. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-1585.
25. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426-435.
26. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63(5):727-735.
27. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(19):5935-5943.
28. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. 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.* 2017;40(1):54-62.
29. Cani PD, de Vos WM. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.* 2017;8:1765.

30. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-266.
31. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850-858.
32. Bischoff H. The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes. *Clin Invest Med*. 1995;18(4):303-311.
33. Wehmeier UF, Piepersberg W. Biotechnology and molecular biology of the α -glucosidase inhibitor acarbose. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004;63(6):613-625.
34. Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):293-307.
35. Gu Y, Wang X, Li J, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017;8(1):1785.
36. Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7(5):729-739.
37. Maruhama Y, Nagasaki A, Kanazawa Y, et al. Effects of a glucoside-hydrolase inhibitor (Bay g 5421) on serum lipids, lipoproteins and bile acids, fecal fat and bacterial flora, and intestinal gas production in hyperlipidemic patients. *Tohoku J Exp Med*. 1980;132(4):453-462.
38. Kishida Y, Okubo H, Ohno H, Oki K, Yoneda M. Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model. *J Gastroenterol*. 2017;52(11):1180-1191.
39. Do HJ, Lee YS, Ha MJ, et al. Beneficial effects of voglibose administration on body weight and lipid metabolism via gastrointestinal bile acid modification. *Endocr J*. 2016;63(8):691-702.
40. Dalby MJ, Ross AW, Walker AW, Morgan PJ. Dietary uncoupling of gut microbiota and energy harvesting from obesity and glucose tolerance in mice. *Cell Rep*. 2017;21(6):1521-1533.
41. Zhang M, Yang X-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8905-8909.
42. Vella A. Mechanism of action of DPP-4 Inhibitors—New insights. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2626-2628.

43. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2093171.
44. Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS One.* 2017;12(10):e0184735.
45. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia.* 2018;61(8):1838-1848.
46. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep.* 2016;6(1):33251.
47. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia.* 2018;61(8):1838-1848.
48. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-742.
49. Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab.* 2017;25(5):1075-1090.e5.
50. Wang Z, Saha S, Van Horn S, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;1(1):e00009.
51. Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut.* 2017;66(6):1031-1038.
52. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp Biol Med.* 2018;243(1):34-44.
53. Jabbour SA. SGLT2 Inhibitors to control glycemia in type 2 diabetes mellitus: a new approach to an old problem. *Postgrad Med.* 2014;126(1):111-117.
54. Pafili K, Maltezos E, Papanas N. The potential of SGLT2 inhibitors in phase II clinical development for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(10):1133-52.
55. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):62.

56. Du F, Hinke SA, Cavanaugh C, et al. Potent sodium/glucose cotransporter SGLT1/2 dual inhibition improves glycemic control without marked gastrointestinal adaptation or colonic microbiota changes in rodents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;365(3):676-687.

57. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y, et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Physiol.* 2018;315(4):F824-F833.

Antidiabetic treatment and gut microbiome

Eleni Xourgia, Athanasia Papazafiropoulou, Styliani Papantoniou, Andreas Melidonis

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Numerous micro-organisms naturally reside in the human body assuming a symbiotic, or, at times, even a dysbiotic relationship with the host. These microbial populations are referred to as the human microbiota. Host microbial populations are an important mediator of gastro-intestinal mucosal permeability, bile acid metabolism, short-chain fatty acids synthesis, fermentation of dietary polysaccharides and FXR/TGR5 signaling. Variations in the composition and function of gut microbiota have been observed in type 2 diabetes mellitus, insulin resistance and obesity, as well as in inflammatory bowel diseases. In this review, we describe the pathophysiological links between type 2 diabetes mellitus and gut microbiota, explore the effect of anti-diabetic drugs on gut microbiota and suggest possible therapeutic targets.



Keywords: Antidiabetic agents, dysbiosis, symbiosis, microbiome, type 2 diabetes mellitus



Παραπομπή

E. Xourgia, A. Papazafiropoulou, S. Papantoniou, A. Melidonis. Antidiabetic treatment and gut microbiome. *Scientific Chronicles* 2019; 24(2): 171-182

doi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.4>

Συγγραφέας επικοινωνίας: Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, E-mail: pathan@ath.forthnet.gr