

Grażyna Bodalska¹, Karolina Kłosowska-Buryło², Monika Birska²,
*Katarzyna Karłowicz-Bodalska³

Mikrobiota jelitowa jako wsparcie terapii cukrzycy typu 2

Gut microbiota as support for type 2 diabetes therapy

¹Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Dziekan Wydziału: dr hab. n. med. Robert Zymliński, prof. UMW

²Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Dziekan Wydziału: dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW

³Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny,

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Katedry: dr hab. n. farm. Bożena Karolewicz, prof. UMW

SUMMARY

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is recognized as a lifestyle-related disease, with its development largely dependent on lifestyle factors. The primary causes of the T2DM epidemic include the global rise in obesity, low physical activity, high-calorie diets, and an aging population. This article summarizes current scientific data regarding the impact of gut microbiota on the progression of type 2 diabetes and its potential role in the treatment of this condition. It describes the associations between alterations in gut microbiota composition and the development of diabetes, including the mechanisms through which microbiota influences insulin sensitivity, inflammation, and intestinal barrier integrity.

Gut microbiota plays a crucial role in the functioning of the body. Its disturbances are linked to the pathogenesis of type 2 diabetes. It has been demonstrated that individuals with T2DM show reduced microbial diversity, leading to the development of chronic inflammation and insulin resistance. Research confirms the influence of gut microbiota and its metabolites on the course of type 2 diabetes, with bacteria such as *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, and *Roseburia*. Conversely, the negative impact of bacteria from the *Fusobacteria*, *Ruminococcus*, and *Blautia* groups has been noted, contributing to dysbiosis, worsening glycemia, and increased insulin resistance. It has also been shown that adjunctive therapy with probiotics and prebiotics can positively influence the microbiota, improving metabolic balance and glycemic control in patients with T2DM.

A literature analysis was conducted, drawing from databases such as Scopus, PubMed, and Google Scholar, covering the years 2007 to 2024, focusing on the impact of microbiota and its metabolites on the development and risk of type 2 diabetes.

Keywords: microbiome, type 2 diabetes, probiotics, prebiotics, intestinal barrier, plant raw materials

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 (T2DM) uznana jest za chorobę cywilizacyjną, której rozwój w dużej mierze zależy od stylu życia. Głównymi przyczynami epidemii T2DM są: globalny wzrost otyłości, niska aktywność fizyczna, wysokokaloryczna dieta i starzenie się populacji. W niniejszym artykule podsumowano aktualne dane naukowe dotyczące wpływu mikrobioty jelitowej na przebieg T2DM oraz jej potencjalnego wsparcia w leczeniu tej choroby. Opisane są zależności między zmianami w składzie mikroflory jelitowej a rozwojem cukrzycy, w tym mechanizmów, poprzez które mikrobiota wpływa na wrażliwość na insulinę, stan zapalny oraz integralność bariery jelitowej.

Mikroflora jelitowa pełni kluczową rolę w funkcjonowaniu organizmu, a jej zaburzenia są związane ze wzrostem ryzyka rozwoju T2DM. Wykazano, że osoby z T2DM wykazują mniejszą różnorodność mikrobioty, co prowadzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz występowania insulinooporności. Obecność bakterii, takich jak: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* i *Roseburia*, oraz ich metabolitów, m.in. estrów lub soli krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octowego, masłowego, propionowego) poprawia wrażliwość na insulinę. Stwierdzono negatywny wpływ bakterii z grupy *Fusobacteria*, *Ruminococcus* i *Blautia* prowadzący do rozwoju dysbiozy, pogorszenia glikemii oraz wzrostu insulinooporności. Wykazano także, że wsparcie terapii cukrzycowych probiotykami i prebiotykami korzystnie wpływa na mikrobiotę, poprawia równowagę metaboliczną i kontrolę glikemii u pacjentów z T2DM.

Dokonano analizy danych literaturowych pochodzących z baz Scopus, PubMed, Google Scholar, obejmującej lata 2007-2024, dotyczącej wpływu mikrobioty i jej metabolitów na rozwój i ryzyko wystąpienia T2DM.

Słowa kluczowe: mikrobiom, cukrzyca typu 2, probiotyki, prebiotyki, bariera jelitowa, surowce roślinne

Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną charakteryzującą się podwyższonym poziomem glukozy we krwi, która z czasem prowadzi do uszkodzenia serca, naczyń krwionośnych, oczu, nerek i nerwów. W ostatnich latach obserwowany jest znaczny wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2 (ang. *type 2 diabetes mellitus* – T2DM). Prognozy Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (International Diabetes Federation – IDF) wskazują, że do 2045 roku 1 na 8 dorosłych, czyli około 783 mln osób, będzie chorować na cukrzycę. Według IDF 10,5% dorosłej populacji w wieku 20-79 lat choruje na cukrzycę, a około 50% nie ma świadomości, że żyje z tą chorobą (1). Dane te dotyczą cukrzycy ogółem, przy czym obecnie 90% przypadków stanowi T2DM.

Mikrobiota jelitowa jest uważana za złożony ekosystem środowiska przewodu pokarmowego, który składa się z bakterii, archeonów, grzybów, wirusów i pierwotniaków (2). Ludzki organizm jest zasiedlony przez około 100 bilionów bakterii, które kolonizują nie tylko jelita, ale również skórę, błony śluzowe narządów płciowych, jamę ustną oraz drogi oddechowe – zarówno górne, jak i dolne. Szczególnie ważną rolę, zwłaszcza z punktu widzenia medycyny, odgrywa mikrobiota jelitowa, która cechuje się największym zróżnicowaniem gatunkowym (3). Mikrobiota jelitowa wpływa na prawidłowe funkcjonowanie ludzkiego organizmu. Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej przyczyniają się do patogenezy zaburzeń, takich jak: otyłość, cukrzyca i niewydolność serca, których częstość występowania na świecie wciąż rośnie (4). Stosunek liczebności bakterii *Bacteroides* do *Firmicutes* zmienia się w różnych etapach życia człowieka, wzrost liczby *Firmicutes* może powodować rozwój insulinooporności (ang. *insulin resistance* – IR) i otyłości (5). Poprzez fermentację błonnika bakterie jelitowe wytwarzają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acid* – SCFA), m.in.: kwas octowy, propionowy, masłowy (6). Mikrobiota jelitowa została uznana za marker chorób metabolicznych, w tym T2DM.

Dysbioza, czyli zaburzenie równowagi mikrobiologicznej jelit, objawia się zmniejszoną różnorodnością bakterii oraz wzrostem liczby mikroorganizmów patogennych. Powiązana jest z rozwojem otyłości i dyslipidemii, indukuje przewlekły stan zapalny niskiego stopnia w jelicie prowadzący do wystąpienia IR i T2DM (6). Przyczyniają się do niej: długotrwała, nie zrównoważona dieta, niedobór błonnika oraz spożywanie pokarmów bogatych w tłuszcz i węglowodany proste (7). Probiotyki, czyli żywe, niepatogenne

szczepy bakterii o udokumentowanych korzyściach zdrowotnych, wspierają równowagę mikrobioty jelitowej, poprawiają trawienie, wzmacniają układ odpornościowy oraz są stosowane w profilaktyce i wspomagająco w leczeniu zaburzeń metabolicznych, infekcji jelitowych czy stanów zapalnych (8). Na funkcjonowanie i równowagę metaboliczną mikrobioty jelitowej duży wpływ ma stan błony śluzowej jelit. Śluz pokrywający jelita pełni funkcje ochronne, oddziela środowisko światła jelita, ksenobiotyki, od komórek nabłonkowych i odpornościowych gospodarza. Nadmierna degradacja mucyny, składowej śluzu produkowanego przez błonę śluzową jelit, zaburza integralność warstwy błony śluzowej i ułatwia dostęp bakterii i/lub antygenów do komórek nabłonka jelitowego i układu odpornościowego, czego następstwem może być powstanie lub zaostrzenie stanu zapalnego (9). Komórki nabłonka jelitowego wytwarzają białko chemoatrakcyjne (ang. *chemoattractant protein*) dla makrofagów, które poprzez sygnały przesyłane do komórek układu immunologicznego aktywują układ odpornościowy błony śluzowej jelit. Proces ten powoduje wzrost liczby immunoglobulin A+ w jelitach, oskrzelach i gruczołach sutkowych oraz aktywuje limfocyty T, które rozpoznają antygeny i kierują odpowiedzią immunologiczną poprzez aktywację mechanizmów obronnych organizmu (10, 11). Żywność funkcjonalna podawana jako prebiotyki i/lub probiotyki prowadzi do korzystnych zmian mikrobioty jelitowej w T2DM oraz kontroli glikemii (2, 12). Według Ghorbani i wsp. prebiotyki to niestrawne włókna, które są fermentowane przez mikrobiotę jelitową i korzystnie wpływają na rozwój niektórych bakterii (13). Prebiotyczne węglowodany składają się głównie z inuliny, fruktooligosacharydów oraz galaktooligosacharydów i są odporne na trawienie w jelicie cienkim. Ulegają fermentacji w jelicie grubym i wpływają na rozwój szczepów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* (14). Probiotyki promują eubiozę, łagodzą patologiczne zmiany spowodowane dysbiozą, zwiększają liczebności szczepów *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* i *Bacteroides* (15). Wskazuje się na zastosowanie prebiotyków i probiotyków w celu kontroli glikemii u pacjentów ze zdiagnozowaną T2DM (16). Tao i wsp. przeprowadzili metaanalizę oceniającą wpływ suplementacji probiotykami na poziom hemoglobiny glikowanej (ang. *glycated haemoglobin A1c* – HbA1c), stężenie glukozy we krwi na czczo (ang. *fasting blood glucose* – FBG) i IR u pacjentów z T2DM. Wyniki wykazały, że probiotyki zawierające m.in. *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* czy *Bifidobacterium bifidum* obniżały poziom HbA1c, FBG i IR w stosunku do wartości

wyjściowych (13). Z kolei badanie przeprowadzone na myszach z T2DM przez Wu i wsp. wykazało, że bakterie *L. rhamnosus* LRA05 obniżają poziom FBG i IR poprzez regulację składu mikroflory jelitowej (17).

U pacjentów z T2DM zaobserwowano korzystny wpływ suplementacji probiotycznej bakteriami *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* czy *Fusobacterium* (2) na struktury jelitowe: komórki nabłonka jelitowego i komórki odpornościowe związane z blaszką właściwą, receptory Toll-podobne (ang. *toll-like receptors* – TLR), które indukują wytwarzanie cytokin i chemokin o aktywności prozapalnej (10).

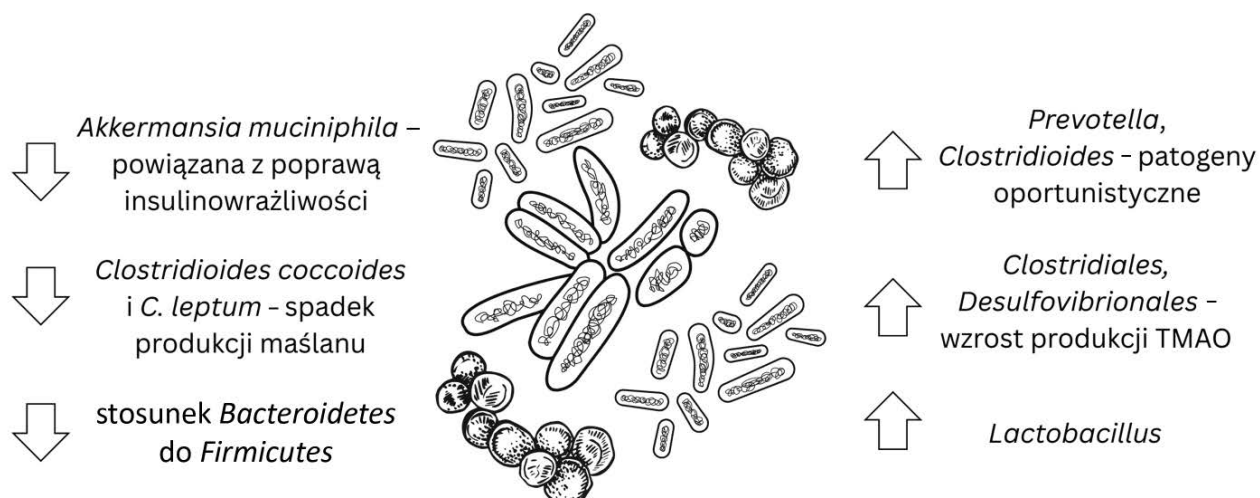
Mikrobiota u ludzi zdrowych i pacjentów z cukrzycą typu 2

Mikrobiota jelitowa zdrowych osób dorosłych składa się głównie z 6 typów bakterii: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia*. Obejmuje ona wiele gatunków (około od 500 do 1000), co sprawia, że mikrobiota każdego człowieka jest specyficzna i niepowtarzalna. Różnorodność i homeostaza flory jelitowej ma zasadnicze znaczenie dla utrzymania zdrowia, a dysbioza może przyczyniać się do rozwoju chorób metabolicznych, takich jak otyłość lub cukrzyca. Wyniki badań dotyczących mikrobioty pacjentów z T2DM dowodzą, że do typów bakterii korzystnie

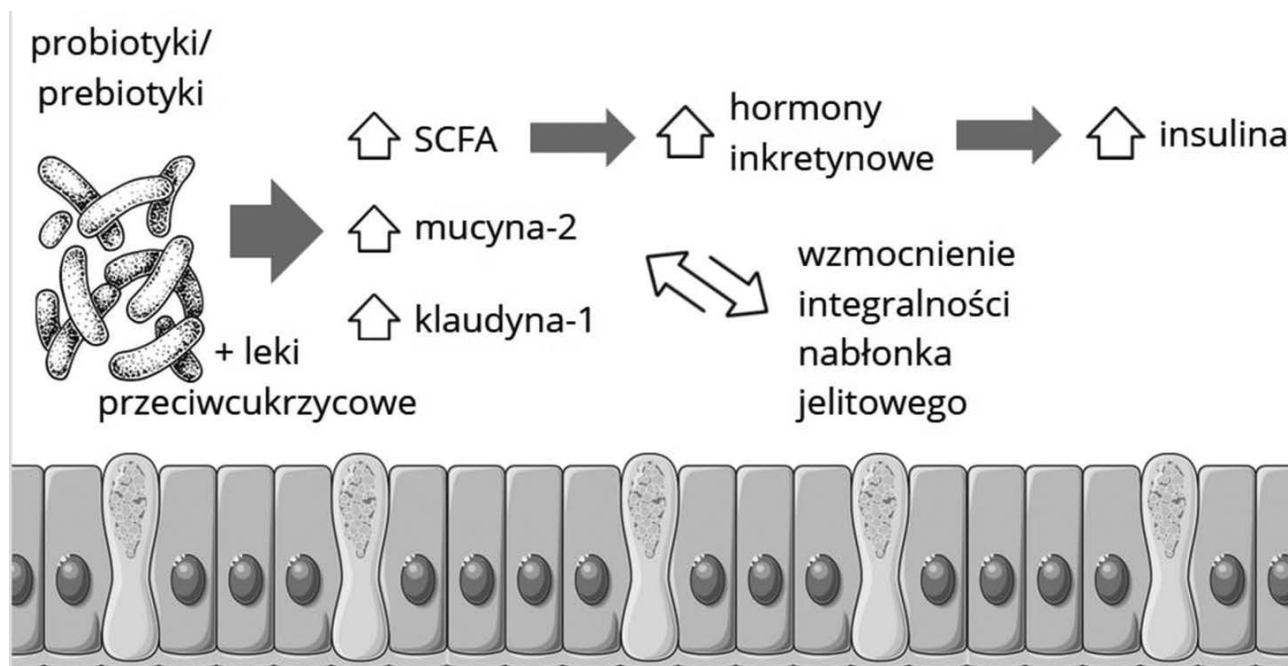
wpływających na przebieg T2DM należą: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* i *Roseburia*, natomiast bakterie należące do typu *Fusobacteria*, *Ruminococcus* i *Blautia* niekorzystnie wpływają na przebieg cukrzycy. Zależności te przedstawiono na rycinie 1 (4).

Przegląd badań wykazał, że skład i liczebność mikrobioty jelitowej u osób zdrowych znacznie różni się od składu i liczebności mikrobioty jelitowej pacjentów z T2DM. W warunkach fizjologicznych *Firmicutes* stanowią największą część mikrobioty jelitowej (64%), następnie *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) i *Actinobacteria* (3%) (17). Przeprowadzono badanie z udziałem 30 osób otyłych, w tym 7 cierpiących na T2DM, u których zaobserwowano zmniejszoną liczebność *F. prausnitzii* – bakterii należących do typu *Firmicutes*, które naturalnie występują w mikroflorze jelitowej (18). Badanie przeprowadzone przez Larsen i wsp. Potwierdziło zmniejszenie liczebności *Firmicutes* i *Clostridia* u pacjentów z T2DM (19). Badanie przeprowadzone w Chinach wykazało, że u pacjentów z T2DM występowały głównie bakterie *Escherichia coli*, niektóre gatunki *Clostridium*, *Bacteroides caccae* i *Eggerthella lenta*, podczas gdy liczba bakterii produkujących maślan, w tym *Eubacterium rectale*, *Clostridiales* sp. SS3/4, *F. prausnitzii* i *Roseburia intestinalis* była zmniejszona (20). W badaniu z udziałem europejskich pacjentek z T2DM wykazano zwiększenie liczebności *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*

Mikrobiota jelitowa osób chorych na cukrzycę



Ryc. 1. Schemat przedstawia wpływ korzystnych i niekorzystnych bakterii jelitowych na przebieg choroby u osób chorych na T2DM. Opracowanie własne na podstawie (4)



Ryc. 2. Schemat przedstawia wpływ probiotyków i prebiotyków we wsparciu terapii T2DM. Opracowanie własne na podstawie (6)

oraz niektórych gatunków *Clostridiales* i *Lactobacillus*, zaobserwowano spadek liczebności bakterii produkujących maślan, w tym *Roseburia*, *Eubacterium eligens*, *Bacteroides intestinalis* i niektórych gatunków *Clostridium* (21).

Badania z udziałem pacjentów ze zdiagnozowaną T2DM wykazały, że liczba bakterii produkujących kwas masłowy u pacjentów z T2DM jest znacznie obniżona w porównaniu z osobami zdrowymi (20). W badaniach na zwierzętach uzyskano podobne wyniki – liczebność bakterii wytwarzających SCFA w modelu T2DM jest znacznie obniżona w porównaniu z grupą kontrolną (22).

Poprzez fermentację błonnika bakterie jelitowe wytwarzają SCFA (m.in. maślan) oraz metabolity, które wpływają na wrażliwość na insulinę. Udowodniono, że spadek stężenia maślanu jest dodatnio skorelowany z cukrzycą, dlatego wzrost liczebności bakterii produkujących maślan lub poprawa zdolności jego syntezy może być skuteczną metodą zapobiegania rozwojowi i wspomagania terapii cukrzycy (23). Wykazano, że bakterie produkujące SCFA (głównie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*) mogą promować wydzielanie GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*) poprzez regulację aktywności białka GPR43/41 (ang. *protein-coupled receptor 43/41*) w jelicie, a następnie wydzielanie insuliny indukowane przez GLP-1, co reguluje i kontroluje metabolizm glukozy we krwi (24). Prebiotyki stymulują wytwarzanie maślanu i propionianu, zwiększają uwalnianie hormonów jelitowych (są to tzw. hormony inkretynowe, odpowiedzialne za poposiłkowe

wydzielanie insuliny): GLP-1, GIP (ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide*) (25), obniżają uczucie głodu, poprawiają tolerancję glukozy, przyczyniają się do zmniejszenia przyrostu masy ciała (26). Stosowanie probiotyków wpływa na poprawę parametrów glukozy, zwiększa wrażliwość na insulinę i obniżenie poziomu lipidów we krwi (cholesterolu i trójglicerydów), co opóźnia rozwój powikłań T2DM. Efekt wspomagający terapię spowodowany jest zwiększonym stężeniem SCFA, ekspresją kładyny-1 i mucyny-2, poprawą funkcji bariery jelitowej, zmniejszeniem liczebności bakterii *E. coli* i lipopolisacharydu (LPS) (6). Zależności te przedstawiono na rycinie 2.

Badania na zwierzętach potwierdzają, że rodzaj i zróżnicowanie bakterii jelitowych ma wpływ na rozwój cukrzycy. Modyfikacja wytwarzanych bioaktywnych metabolitów, z których najważniejsze to SCFA (octowy, propionowy i masłowy), łagodzi rozwój choroby. Eksperyment na myszach z T2DM poddanych przeszczepowi mikrobioty kałowej (ang. *fecal microbiota transplant* – FMT) od zdrowych osobników wykazał normalizację poziomu glukozy i insuliny, poprawę funkcji bariery jelitowej, redukcję stanu zapalnego i regulację liczby komórek odpornościowych. Obserwowana poprawa była związana ze zmianami w składzie mikrobioty jelitowej (27). Wyniki innych badań potwierdziły skuteczność metody FMT, wykazały dodatkowo zmniejszenie IR, zwiększenie liczby i hamowanie apoptozy komórek – wysp trzustkowych (28).

Warstwy: śluzowa, naczyniowa i nabłonkowa jelit tworzą barierę oddzielającą jelita od światła przewodu

pokarmowego. Śluz jelitowy wytwarzany przez komórki kubkowe stanowi główny element bariery jelitowej i jest niezbędny do obrony ściany jelita przed infekcjami. W jelicie grubym śluz tworzy dwie warstwy – zewnętrzną i wewnętrzną, gdzie osiedlają się bakterie jelitowe (29). Warstwy te zawierają peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *anti-microbial peptides* – AMP), wydzielają IgA, zapewniają dodatkową ochronę przed szkodliwymi mikroorganizmami. Komórki odpornościowe, w tym makrofagi, komórki dendrytyczne i limfocyty obecne w nabłonku jelita, uwalniają AMP, z kolei IgA i cytokiny aktywnie uczestniczą w utrzymywaniu homeostazy immunologicznej jelit. Komórki nabłonka jelit uszczelnione są przez kompleksy połączeń: przylegające, szczelinowe i ścisłe, które dodatkowo umożliwiają komórkom nabłonkowym selektywne wchłanianie związków chemicznych (30, 31).

W eksperymencie z udziałem ludzi dowiedziono, że białko błony zewnętrznej bakterii probiotycznej *A. muciniphila* (Amuc_1100) zwiększało ekspresję okludyny i białka ścisłego połączenia 1 (ang. *tight junction protein-1* – Tjp-1), poprawiało integralność nabłonka jelit, wykazywało hamujący wpływ na receptory kannabinoidowe typu 1 (ang. *cannabinoid receptor type 1* – CB1) obecne w jelitach oraz zmniejszało przepuszczalność jelit i ograniczało przenikanie LPS do organizmu (32).

Chelakkot i wsp. w badaniu z udziałem myszy z cukrzycą indukowaną dietą wysokotłuszczową (ang. *high-fat diet* – HFD) i myszy zdrowych ocenili rolę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzących z *A. muciniphila* (ang. *A. muciniphila-derived extracellular vesicles* – AmEV) w regulacji przepuszczalności jelit. Autorzy stwierdzili, że w próbkach kału zdrowych myszy występowała większa liczba AmEV w porównaniu z osobnikami z cukrzycą. Podawanie AmEV poprawiało tolerancję glukozy, funkcję połączeń ścisłych między komórkami jelit, zmniejszało przyrost masy ciała. Wykazano, że AmEV wykazuje aktywność funkcjonalną cząsteczki kontrolującej przepuszczalność jelit oraz udowodniono korzystny wpływ integralności bariery jelitowej na funkcje metaboliczne. Metabolity wytwarzane przez bakterie jelitowe stanowią cel w leczeniu T2DM, a liczne doniesienia naukowe przeprowadzone na modelach zwierzęcych podkreślają ich zalety terapeutyczne (33).

Skład i aktywność drobnoustrojów jelitowych, a także wytwarzane przez nie metabolity (tj. SCFA, LPS, N-tlenek trimetyloaminy) oraz oddziaływania z kwasami żółciowymi mogą znacząco wpływać na rozwój cukrzycy. Powstające SCFA oraz produkty metabolizmu kwasów żółciowych stymulują wydzielanie

glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1* – GLP-1) i insuliny oraz hamują glukoneogenezę (34), poprawiają glikemię i łagodzą rozwój T2DM. Rola SCFA w łagodzeniu objawów T2DM polega na stymulacji wydzielania GLP-1 przez komórki enteroendokrynne. GLP-1 zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, chroni je przed apoptozą i wzmacnia ich proliferację. Ponadto, SCFA zwiększają ekspresję białek transportujących glukozę do mięśni, co obniża jej poziom we krwi. Zwiększone stężenie aminokwasów rozgałęzionych (ang. *branched-chain amino acid* – BCAA) zaburza równowagę metaboliczną i jelitową gospodarczą. Trimetyloamina, produkt metabolizmu bakterii, przekształcana jest przez enzymy wątrobowe do N-tlenku trimetyloaminy, którego podwyższone poziomy są związane z powstawaniem stanu zapalnego, IR oraz stresem oksydacyjnym. LPS, składnik strukturalny ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, ma charakter endotoksyny i wykazuje silne powinowactwo do receptorów immunologicznych, m.in. TLR (30). Przyłączanie LPS do TLR na komórkach odpornościowych prowadzi do polaryzacji makrofagów w kierunku fenotypu M1 i wzrostu syntezy cytokin prozapalnych. Wykazano również, że LPS powoduje rozszerzenie nabłonka jelitowego, upośledzenie tolerancji glukozy i nasilenie IR (35, 36).

Mikrobiota jelitowa u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniu mikrobioty jelitowej pacjentów z T2DM stwierdzono, że liczebność bakterii klasy *Clostridia* i typu *Firmicutes* była znacznie obniżona, podczas gdy liczebność bakterii klasy *Betaproteobacteria* była wyższa. Ustalono, że stosunek liczebności bakterii typu *Bacteroidetes* do *Firmicutes* i stosunek liczby bakterii z rodzajów *Bacteroides* i *Prevotella* do *C. coccoides* i *E. rectale* korelował ze wzrostem stężenia glukozy w osoczu, co sugeruje, że na przebieg T2DM ma wpływ skład mikrobioty jelitowej (19).

Badanie mikrobioty jelitowej przeprowadzone przez Karlsson i wsp. z udziałem pacjentek z T2DM wykazało wyższą liczebność czterech gatunków z rodziny *Lactobacillaceae* (*L. gasseri*, *L. oris*, *L. antri*, *Lactobacillus salivarius*) i niższą liczebność pięciu gatunków *Clostridium* (*C. methylpentosum*, *C. thermocellum* DSM 1313, *C. botulinum* E3 str. Alaska E43, *C. botulinum* B str. Eklund 17B, *C. beijerinckii*) (21). Z kolei w holenderskim badaniu z udziałem pacjentów z normoglikemią wyjaśniono zależność między mikrobiotą jelitową a ryzykiem zachorowania i rozwoju T2DM. Przeanalizowano genom i metagenom jelitowy uczestników oraz określono stężenie SCFA obecnych w kale pacjentów. Stwierdzono, że wzrost stężenia

maślanu zależny od genomu gospodarza był związany z poprawą odpowiedzi insulinowej po doustnym teście tolerancji glukozy, a zbyt niski poziom syntezy lub wchłaniania propionianu ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na T2DM. Dodatkowo odnotowano wzrost liczby korzystnych bakterii z gatunku *E. rectale* i *R. intestinalis* (37).

Badanie przeprowadzone przez Chen i wsp. poddało analizie skład mikrobioty jelitowej osób zdrowych oraz chorych z nowo zdiagnozowaną i nieleczoną T2DM. Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą liczba bakterii z rodzaju *Lactobacillus* spp. w kale była istotnie wyższa, podczas gdy liczba bakterii *C. coccoides* i *C. leptum* była istotnie niższa w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Bakterie należące do *Lactobacillus* spp. były dodatnio skorelowane z poziomem glukozy, HbA1c i wskaźnikiem HOMA-IR, podczas gdy bakterie *C. coccoides* i *C. leptum* były ujemnie skorelowane z parametrami cukrzycowymi. Ponadto u nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą odnotowano znaczący spadek liczby bakterii *C. coccoides* i *C. leptum* po 3 miesiącach terapii przeciwcukrzycowej w porównaniu z okresem przed leczeniem (39).

Badanie duńskiej populacji wykazało, że osoby z ubogą mikrobiotą charakterystyczną dla osób otyłych częściej narażone były na dyslipidemię i IR w porównaniu z osobami szczupłymi z dużą liczbą bakterii jelitowych (40).

Zwiększona przepuszczalność jelit jest obserwowana w dysbiozie mikrobioty jelitowej i jest przyczyną endotoksemii metabolicznej. Wyniki badania wskazują na korzystny wpływ żywności funkcjonalnej u pacjentów z T2DM na FMT poprzez zmniejszenie endotoksemii metabolicznej (41).

W randomizowanym badaniu oceniono wpływ diety na endotoksemię metaboliczną. Jedna grupa pacjentów otrzymywała dietę o obniżonej wartości energetycznej z żywnością funkcjonalną o wysokiej zawartości błonnika, bogatą w polifenole i białka roślinne, druga przyjmowała placebo. Interwencja dietetyczna w postaci zwiększonej zawartości spożywanego błonnika modyfikowała mikroflorę kałową, obniżyła liczebność bakterii *Prevotella copri*, natomiast zwiększyła liczebność bakterii *F. prausnitzii* i *A. muciniphila* (gatunków o działaniu przeciwzapalnym). Zaobserwowano obniżenie stężenia LPS, zwiększającego przepuszczalność ścisłych połączeń nabłonka jelitowego. Chen i wsp. ocenili wpływ diety bogatej w błonnik na zmiany mikroflory jelitowej. Zaobserwowano obniżenie stężenia chemokin zapalnych w surowicy (IL-1, IL-6, MCP-1, TNF- α), co skutkowało zmniejszeniem ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Dieta wysokobłonnikowa

zwiększyła liczebność korzystnych bakterii z rodzaju *Akkermansia*, *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* spp., a obniżyła liczbę patogenów oportunistycznych *Desulfovibrio* i *Klebsiella*. U pacjentów zaobserwowano wzrost liczebności bakterii korzystnie wpływających na utrzymanie homeostazy immunologicznej oraz funkcji ochronnych bariery jelitowej, co wskazuje na korzystne efekty diety bogatej w błonnik u pacjentów z T2DM (42).

Panwar i wsp. udowodnili, że szczepy bakterii *Lactobacillus plantarum*, *L. fermentum*, *L. casei* i *L. rhamnosus* wyizolowane z kału niemowląt wykazują szerokie spektrum działania hamującego jelitowe enzymy α -glukozydazy, a także potencjał obniżający poziom glukozy we krwi (43). W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu Hsieh i wsp. zaobserwowali u pacjentów z T2DM obniżenie poziomu HbA1C i cholesterolu w surowicy podczas trzymiesięcznej kuracji probiotykiem *Lactobacillus reuteri* (szczep ADR-1) w dawce 4×10^9 CFU (44). Ponadto Kobyliak i wsp. stwierdzili zmniejszenie wskaźnika HOMA-IR i markerów stanu zapalnego (TNF- α , IL-1 β) podczas przyjmowania probiotyku wieloskładnikowego zawierającego 14 rodzajów bakterii probiotycznych, m.in. *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* (45). Z kolei Mobini i wsp. wykazali u pacjentów z T2DM poprawę insulinowrażliwości podczas 12-tygodniowej suplementacji *L. reuteri* DSM 17938 w dawce 10^{10} CFU na dobę u tych pacjentów, których mikrobiota jelitowa wykazywała większą różnorodność przed rozpoczęciem badania (46).

Wpływ leków przeciwcukrzycowych na mikrobiotę jelitową i przebieg leczenia T2DM

Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę nie tylko w procesach trawiennych i immunologicznych, ale także w modulowaniu efektów farmakoterapii. Badania na zwierzętach i z udziałem pacjentów wykazują wpływ mikrobioty jelitowej na mechanizm działania oraz skuteczność terapeutyczną leków stosowanych w terapii T2DM. Zależności te potwierdzono podczas terapii metforminą, analogami GLP-1 (np. liraglutyd) czy inhibitorami kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors* – SGLT2) (np. empagliflozyną). W badaniu Zhang i wsp. z udziałem szczurów z cukrzycą leczonych liraglutylem zaobserwowano zwiększenie liczby bakterii produkujących SCFA (*Bacteroides*, *Lachnospiraceae* i *Bifidobacterium*) (46). Podobne wyniki uzyskano podczas badania zmian składu mikrobioty szczurów w trakcie terapii dapagliflozyną.

Badanie przeprowadzone wśród pacjentów leczonych inhibitorami SGLT (empagliflozyną) również wykazało zwiększenie liczby bakterii produkujących SCFA oraz zmniejszenie liczby niekorzystnych bakterii *Escherichia-Shigella*, *Bilophila* oraz *Hungatella* (47).

Liczne badania potwierdziły korzystny wpływ metforminy na skład mikrobioty spowodowany wzrostem liczby bakterii wytwarzających SCFA (48).

W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Mueller i wsp. oceniano wpływ metforminy na skład mikroflory jelitowej oraz stężenia SCFA (maślan, octan, walerian). Wykazano, że metformina zwiększała liczbę bakterii *E. coli* i *Ruminococcus torques* oraz zmniejszała liczbę bakterii *Intestinibacter bartlettii* i *Roseburia faecis*. Obserwowano wzrost stężenia maślanu, octanu i walerianu. Szczepy bakterii *E. coli* korelowały ze wzrostem stężenia SCFA (octanu) oraz spadkiem stężenia insuliny na czczo, co sugeruje zdolność *E. coli* do poprawy wrażliwości na insulinę. Po kilku miesiącach stosowania metforminy zwiększyły się stężenia SCFA, a po upływie roku nie były już obserwowane (49).

Modulacja mikrobioty jelitowej przez leki przeciwcukrzycowe jest dodatkowym wsparciem terapii ze względu na korzystne efekty działania SCFA na gospodarkę insulinową i metabolizm węglowodanów.

Do działań niepożądanych metforminy należą często zgłaszane zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą być przyczyną nieregularnego przyjmowania leku lub zaniechania terapii. Burton i wsp. ocenili łagodzący wpływ modulatora mikrobioty przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal microbiome modulator* – GIMM) składającego się z inuliny, beta-glukanu i polifenoli na terapię metforminą. U uczestników badania zaobserwowano złagodzenie dolegliwości żołądkowo-jelitowych i wykazano, że stosowanie łącznie metforminy oraz GIMM redukuje występowanie działań niepożądanych metforminy (50). W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym przez Wu i wsp. analizowano wpływ mikrobioty uzyskanej od uczestników badania leczonych metforminą na mikrobiotę biorców z T2DM. Podawana myszom mikrobiota izolowana z kału poprawiała tolerancję glukozy u myszy biorców. Potwierdza to fakt, że zmieniona mikroflora jelitowa wspiera działanie przeciwcukrzycowe metforminy (51).

Zmiany w składzie mikrobioty mogą również modyfikować wchłanianie, metabolizm i biodostępność leków, a także ich działanie na organizm (52). Zrozumienie wzajemnych interakcji między mikrobiotą a lekami może prowadzić do indywidualnego podejścia w leczeniu chorób metabolicznych, takich jak T2DM.

Wpływ wybranych surowców roślinnych i wyizolowanych substancji aktywnych na mikrobiotę jelitową i przebieg cukrzycy

Surowce roślinne o udokumentowanych właściwościach przeciwcukrzycowych zawierają związki regulujące poziom glukozy we krwi oraz mają charakter probiotyczny. Działanie hipoglikemizujące surowców roślinnych, takich jak: owoców morwy białej, nasion kozieradki, kłącza ostryżu długiego wynika z udziału substancji bioaktywnych w procesach metabolicznych przemian węglowodanów i lipidów, zwiększenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych, ograniczenia powstawania interleukin powiązanych z apoptozą komórek trzustki. Pozytywny wpływ na przebieg T2DM związany jest również z probiotycznym charakterem związków zwiększającym różnorodność mikrobioty oraz ich ochronnym działaniem na barierę jelitową.

Ganoderma lucidum mycelium – grzybnia lakownicy żółtawej

W badaniu przeprowadzonym przez Chang i wsp. zbadano wpływ polisacharydów i triterpenów obecnych w wodnym ekstrakcie z grzybni *Ganoderma lucidum* (M. A. Curtis) P. Karst. (ang. *water extract of Ganoderma lucidum mycelium* – WEGL). U myszy karmionych HFD, poddanych suplementacji, odnotowano zmniejszenie masy ciała, stanu zapalnego, IR, endotoksemii metabolicznej oraz poprawę integralności bariery jelitowej w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano, że ekstrakt z grzybni zapobiega dysbiozie jelit wywołaną HFD poprzez obniżenie stosunku liczebności bakterii typu *Firmicutes* do *Bacteroidetes* i liczby bakterii należących do typu *Proteobacteria* produkujących endotoksyny. Ponadto udowodniono, że polisacharydy o wysokiej masie cząsteczkowej (> 300 kDa) wyizolowane z ekstraktu WEGL zapobiegają otyłości i modulują skład mikrobioty. Polisacharydy o wysokiej masie cząsteczkowej pozyskane z *G. lucidum* mogą być stosowane jako prebiotyki w celu zapobiegania dysbiozie jelit i zaburzeniom metabolicznym (53).

Curcuma longae rhizoma – kłącze ostryżu długiego

Huang i wsp. udowodnili, że kurkumina (związek polifenolowy) wpływa na progresję T2DM, łagodziła wywołaną przez HFD dysbiozę mikroflory jelitowej u szczurów z cukrzycą. Wykazano, że kurkumina wpływa ochronnie na barierę śluzówkową jelit, zmniejsza IR i obniża poziom glukozy we krwi (54). Z kolei badanie przeprowadzone przez Zhong i wsp. wykazało, że kurkumina zwiększa ekspresję czynnika wzrostu fibroblastów 15 (ang. *fibroblast growth factor 15*

– FGF15) odpowiedzialnego za zwiększenie wrażliwości na insulinę i łagodzenie zaburzeń metabolizmu glukozy i lipidów (55). W badaniu przeprowadzonym przez Xiao i wsp. udowodniono, że kurkumina poprawia wydzielanie insuliny i poziom glukozy we krwi w przebiegu T2DM. Poprzez wpływ na równowagę komórek Th17/Treg ogranicza apoptozę komórek β trzustki indukowaną prozapalną aktywnością limfocytów Th17. Zwiększenie poziomu Treg (limfocyty T regulatorowe) wydzielających antyzapalną IL-10 działa ochronnie na błonę śluzową okrężnicy i poprawia wrażliwość komórek na insulinę. Kurkumina wpływa również na homeostazę mikrobioty jelitowej, zmniejszając liczbę niekorzystnych bakterii z gatunku *Candidatus saccharimonas* i *Eubacterium xylanophilum* przyczyniających się do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powikłanego cukrzycą (56).

***Coptis chinensis rhizoma* – kłącze cynowodu chińskiego**

W badaniu przeprowadzonym przez Zhang i wsp. myszom z T2DM podawano berberynę (związek z grupy alkaloidów izochinolinowych) lub metforminę. Oznaczano skład mikrobioty jelitowej z próbek kału i parametry biochemiczne z surowicy krwi. Wykazano, że oba preparaty obniżają poziom LPS, glukozy oraz HbA1c we krwi. Korzystne efekty wywołane były zmianami w składzie i zróżnicowaniu mikrobioty jelitowej. Zarówno berberyna, jak i metformina zwiększały liczbę bakterii jelitowych wytwarzających SCFA (*Butyricimonas*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*) i zmniejszały liczebność bakterii oportunistycznych (*Prevotella*, *Proteus*). W grupie otrzymującej berberynę odnotowano wzrost stężenia kwasu octowego, a w grupie otrzymującej metforminę wzrost kwasu octowego i kwasu masłowego. Potwierdzono rolę SCFA w tłumieniu stanu zapalnego sprzyjającym poprawie funkcji bariery jelitowej (57). W innym badaniu na myszach z cukrzycą wykazano, że terapia berberyną w połączeniu z oryzanolem i witaminą B₆ obniżyła poziom FBG i HbA1c u myszy, co było korzystniejsze niż leczenie berberyną. Wykazano również wzrost liczebności bakterii z rodziny *Bacteroidaceae* i *Clostridiaceae*, które promują konwersję pierwotnego kwasu żółciowego, kwasu cholowego do wtórnego kwasu żółciowego i kwasu dezoksycholowego, co zwiększa ekspresję receptora błonowego sprzężonego z białkiem G (ang. *G protein-coupled bile acid receptor* – TGR5) w okrężnicy oraz wydzielanie GLP (58). Z kolei badanie z udziałem otyłych szczurów karmionych HFD wykazało, że 8-tygodniowa suplementacja berberyną (200 mg/kg mc.) znacząco obniżyła poziom glukozy na czczo, trójglicerydów, cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości i IR. Długotrwałe HFD

wpływał niekorzystnie na skład mikrobioty poprzez zmniejszenie liczby bakterii ochronnych, takich jak *Bifidobacterium* i zwiększenie liczby bakterii Gram-ujemnych, m.in. *E. coli*, co spowodowało wyższe stężenie LPS w osoczu. Badanie wykazało korzystny wpływ berberyny na oceniane parametry, ograniczenie indukowanej przez LPS aktywacji TLR4/TNF- α (receptor toll-like 4, ang. *toll-like receptor 4*/czynniki martwicy nowotworów α , ang. *tumor necrosis factor α*), zwiększenie ekspresji receptora insuliny i substratu receptora insuliny-1 w wątrobie oraz zmniejszenie IR (59, 60).

***Ginseng radix* – korzeń żeń-szenia**

Ginsenozydy Rg5, Rb1, T19 (25-hydroksyprotopanaksatriol) zawarte w korzeniu żeń-szenia są wsparciem w leczeniu T2DM. W badaniu przeprowadzonym na myszach przez Wei i wsp. wykazano, że ginsenozyd Rg5 moduluje liczebność taksonów bakterii należących do typu *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*. Wyniki eksperymentu wskazują, że ginsenozyd Rg5 obniżał hiperglikemię, wpływał korzystnie na funkcje bariery jelitowej, łagodził metaboliczny stan zapalny związany z endotoksemią oraz zapobiegał dysbiozie mikrobioty jelitowej w okrężnicy (61). Natomiast w badaniu z udziałem otyłych myszy wykazano, że stosowanie połączenia ginsenozydu Rb1 i kwasu salwianolowego wyizolowanego z korzenia szalwii czerwonejkorzeniowej (*Salviae miltiorrhizae radix*) znacząco obniżyło poziom glukozy na czczo, HbA1c i poprawiały profil lipidowy krwi. Wyniki doustnego testu tolerancji glukozy w 8. tygodniu badania wykazały, że tolerancja glukozy uległa znacznej poprawie we wszystkich trzech grupach terapeutycznych. Podczas suplementacji Rb1 wzrosła liczebność bakterii gromady *Firmicutes* i *Bacteroidetes* (62). Z kolei w badaniu oceniającym wpływ ginsenozydu T19 na poziom glukozy i profil lipidowy u myszy karmionych HFD stwierdzono obniżenie poziomu glukozy i lipidów we krwi oraz poprawę insulinowrażliwości w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie histopatologiczne wykazało zmniejszenie stłuszczenia wątroby oraz regenerację komórek β trzustki. Wywołane zmiany powiązano ze zmniejszeniem stosunku liczebności bakterii typu *Firmicutes/Bacteroidetes* i zwiększeniem liczby korzystnych bakterii *Lachnospiraceae* regulujących metabolizm węglowodanów i lipidów (63).

***Morus alba fructus* – owoc morwy białej**

Li i wsp. wyizolowali galaktooligosacharyd z owoców morwy białej (ang. *mulberry galacto-oligosaccharide* – MGO), który wykazywał modulujący wpływ na skład mikrobioty jelit myszy, zwiększał rozwój szczepów bakterii

z rodzaju *Lactobacillus* spp. i rodziny *Prevotellaceae*, których liczebność jest niższa u myszy z T2DM. Ponadto MGO stabilizował glikemię poprzez wpływ na białka ścieżki sygnałowej zaangażowanej w wychwyt glukozy z krwi oraz ograniczenie stresu oksydacyjnego niszczącego komórki β trzustki (64). Natomiast Wan i wsp. wykazali, że związki polifenolowe i polisacharydowe pochodzące z owoców *Morus alba* L. stosowane u myszy z zespołem metabolicznym karmionych HFD spowodowały zmniejszenie masy ciała i ograniczenie odkładania tkanki tłuszczowej, zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, normowały dyslipidemię oraz obniżyły stres oksydacyjny. Wykazano większą skuteczność suplementacji u myszy karmionych HFD, podczas której podawano łącznie związki polifenolowe i polisacharydowe w porównaniu z grupą myszy przyjmujących oddzielnie polifenole i polisacharydy. Zaobserwowano wzrost liczebności korzystnych bakterii *Muribaculum* i *Lachnospiraceae* NK4136 oraz spadek liczebności szkodliwych bakterii, takich jak: *Prevotella* 2, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* i *Fusobacterium* (65).

***Ilex paraguariensis* folium – liść ostrokrzewu paragwajskiego (Yerba mate)**

Związki fenolowe (kwas fenolowy, flawonoidy, lignany, katechiny) obecne również w liściach ostrokrzewu paragwajskiego pełnią funkcję prebiotyku oraz wykazują hipoglikemizujące właściwości poprzez ograniczenie stresu oksydacyjnego i poprawę insulino-wrażliwości. Ze względu na słabą biodostępność, niezmienione trafiają do jelita grubego i w procesach enzymatycznych (m.in. dekarboksylacji, dihydroksylacji, demetylacji) z udziałem mikrobioty jelitowej powstają z nich bioaktywne kwasy fenolowe i laktony, korzystnie wpływające na skład mikrobioty jelitowej. Obserwowano obniżenie stosunku *Firmicutes* do *Bacteroidetes*, zwiększenie liczby *Lactobacillus* oraz poprawę ich adhezji do nabłonka jelitowego pod wpływem kwasu hydroksycynamonowego. Kwasy chinowy i kawowy wykazują właściwości przeciwutleniające, a kwasy kawoilochoinowe poprzez inhibicję α -glukozydazy działają hipoglikemizująco (66). W badaniach na szczurach, podczas stosowania 3,29 mg związków fenolowych dziennie (kwasu chlorogenowego i jego izomerów) wykazano zmiany w mikrobiocie jelitowej (zwiększenie liczebności *Lactobacillus*, *Prevotella*) oraz potwierdzono antyoksydacyjne właściwości yerba mate (67).

***Trigonella foenum-graecum* semen – nasiona kozieradki pospolitej**

Za efekt hipoglikemiczny nasion kozieradki pospolitej odpowiedzialny jest galaktomannan hamujący

absorpcję glukozy w przewodzie pokarmowym (68). W badaniu przeprowadzonym przez Hannan i wsp. oceniono właściwości przeciwcukrzycowe rozpuszczalnej frakcji błonnika pokarmowego (ang. *soluble dietary fibre* – SDF) *T. foenum-graecum*. Podawanie SDF zdrowym szczurom, szczurom z cukrzycą typu 1 oraz T2DM znacząco poprawiło tolerancję glukozy, zmniejszało aktywność disacharydazy jelitowej i wchłanianie glukozy, zwiększało motorykę przewodu pokarmowego. Przeciwcukrzycowa aktywność SDF spowodowana była przez hamowanie trawienia i wchłaniania węglowodanów oraz nasilenie aktywności insuliny (69). W badaniu Gupta i wsp. oceniali wpływ nasion kozieradki na kontrolę glikemii i IR u pacjentów z T2DM. W podwójnie ślepych badaniu 25 pacjentów podzielono na grupę otrzymującą ekstrakt z nasion kozieradki (1 g/dzień) i grupę placebo. Po 2 miesiącach trwania badania wykazano istotne zmniejszenie IR, poprawę wrażliwości na insulinę oraz korzystny wpływ na profil lipidowy (spadek stężenia trójglicerydów i wzrost stężenia HDL) u grupy kontrolnej w porównaniu z grupą placebo. Wyniki sugerują, że nasiona kozieradki pospolitej mogą wspierać kontrolę glikemii i metabolizm lipidów w T2DM (68). Wpływ działania wodno-alkoholowego ekstraktu z nasion kozieradki (TGF) został zbadany przez Hamza i wsp. na grupie myszy z cukrzycą indukowaną HFD. U zdrowych myszy karmionych HFD oraz ekstraktem TGF odnotowano niższe średnie poziomy glukozy, insuliny, trójglicerydów oraz wykazano mniejszą IR na podstawie wskaźnika HOMA-IR w porównaniu z grupą kontrolną nieprzyjmującą ekstraktu TGF. Ponadto u myszy, które rozwinęły cukrzycę pod wpływem HFD, poziomy glukozy na czczo, insuliny w osoczu oraz wskaźnik HOMA-IR były niższe w grupie myszy poddawanych suplementacji TGF. Badanie wykazuje korzystny wpływ ekstraktu z nasion kozieradki zarówno na zahamowanie rozwoju cukrzycy, jak i na przebieg rozwiniętej już choroby (70).

Dla utrzymania i rozwoju prawidłowej mikrobioty szczególnie istotne są surowce bogate w inulinę, takie jak korzeń cykorii podróżnik czy bulwa słonecznika bulwiastego. Inulina jako prebiotyk sprzyja rozwojowi korzystnych bakterii jelitowych, zwłaszcza z rodzaju *Bifidobacterium*, co korzystnie wpływa na metabolizm glukozy (71); ponadto jest potencjalnym modulatorem szlaków biochemicznych związanych z aktywacją receptorów insulinowych (72).

***Helianthus tuberosus* tuber – bulwa słonecznika bulwiastego**

Byung-Sung przeprowadził badanie mające na celu zbadanie wpływu inuliny ekstrahowanej z bulwy

Helianthus tuberosus na obniżenie poziomu lipidów i glukozy we krwi u szczurów z T2DM indukowaną streptozotocyną. Doustne podawanie inuliny obniżyło poziom lipidów i glukozy we krwi, co sugeruje przydatność inuliny w zapobieganiu chorobom metabolicznym związanym ze zwiększonym stężeniem lipidów i podwyższonym poziomem glukozy we krwi u ludzi (73). Z kolei Li i wsp. badali wpływ inuliny na T2DM związaną z nieprawidłowym metabolizmem lipidów wątrobowych i dysfunkcją mikrobioty jelitowej u myszy z cukrzycą indukowaną HFD i streptozotocyną. Stwierdzono, że wzbogacenie diety w inulinę znacząco poprawiło parametry biochemiczne i wskaźniki związane z T2DM, w tym: obniżenie poziomu glukozy we krwi, HbA1c, trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i lipoprotein o niskiej gęstości, a także cytokin prozapalnych w surowicy (74).

***Cichorium intybus radix* – korzeń cykorii podróżnik**

Korzeń cykorii zawiera inulinę oraz pochodne kwasu kawowego (m.in. kwas cykoriowy, chlorogenowy). Inulina wykazuje właściwości przeciwcukrzycowe, przeciwzapalne oraz hepatoprotekcyjne (75). W podsumowującej metaanalizie oceniającej wyniki badań klinicznych mikrobioty jelitowej po stosowaniu suplementacji inuliną wykazano wzrost liczebności korzystnych bakterii z rodzaju *Anaerostipes*, *Faecalibacterium* oraz *Lactobacillus*, a także spadek *Bacteroides* (76). Kolejne badanie oceniające wpływ na mikrobiotę suplementacji suszonym korzeniem cykorii (dawka 15 g/dobę przez pierwsze 2 tygodnie badania, następnie 30 g/dobę przez kolejne 3 tygodnie) wykazało wzrost liczebności korzystnych bakterii *Anaerostipes* i *Bifidobacterium* przy jednoczesnym spadku liczebności *Blautia*. Zaobserwowano wzrost stężeń SCFA w osoczu oraz w kale oraz spadek HOMA-IR w porównaniu z grupą placebo. Wyniki badania wykazały modulujący wpływ suplementacji korzeniem cykorii na gospodarkę węglowodanową oraz korzystny wpływ na skład mikrobioty (77). Spadek stężenia glikowanej hemoglobiny HbA1c wykazano w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu, podczas którego uczestnicy przyjmowali przez 4 tygodnie 300 ml ekstraktu z palonego korzenia cykorii podróżnik zawierającego 0,75 g inuliny (78). Podobne rezultaty uzyskano w randomizowanym, potrójnie ślepyim badaniu z udziałem kobiet z T2DM. Przyjmowanie 10 g inuliny dziennie przez 2 miesiące trwania eksperymentu obniżyło poziom HbA1c oraz glukozy w osoczu na czczo (ang. *fasting plasma glucose* – FPG). Zaobserwowano obniżenie parametrów stresu oksydacyjnego, co może mieć wpływ na łagodzenie postępu choroby i rozwoju powikłań cukrzycowych (79).

Ferrare i wsp. w badaniu z udziałem szczurów z T2DM, którym przez 7 dni podawano roztwór zawierający kwas cykoriowy i chlorogenowy, wykazano zwiększenie insulinowrażliwości oraz poprawę tolerancji glukozy. Zaobserwowano zwiększony wychwyt glukozy przez komórki mięśni, ograniczenie wątrobowej glikogenolizy oraz potwierdzono właściwości przeciwutleniające warunkujące korzystny wpływ na przebieg T2M (80).

Badaniom poddano również ekstrakt z nasion cykorii, który podawany dootrzewnowo szczurom w dawce 125 mg/kg m.c. przez 28 dni powodował obniżenie stężenia HbA1c, FPG, trójglicerydów oraz cholesterolu całkowitego, co korelowało z wolniejszym rozwojem choroby (81). Wyniki sugerują wpływ ekstraktu z nasion cykorii na spowolnienie rozwoju cukrzycy i występowania jej powikłań.

Podsumowanie

Dokonany przegląd podkreśla rolę bakterii jelitowych w rozwoju i przebiegu T2DM. Regulacja mikrobioty jelitowej poprzez dietę, prebiotyki i probiotyki może stanowić skuteczną i bezpieczną strategię wspierania terapii T2DM. Warto pamiętać, że skuteczność może się różnić w zależności od indywidualnych cech pacjenta oraz składu mikrobioty jelitowej, dlatego też ważne jest wcześniejsze skonsultowanie się z lekarzem lub dietetykiem przed wprowadzeniem zmian w diecie lub suplementacji probiotykami i prebiotykami.

Szczególną uwagę warto zwrócić na znane i stosowane w fitoterapii surowce roślinne, takie jak: owoce morwy białej, nasiona kozieradki, kłącze ostryżu długiego, cynowodu chińskiego, bulwy słonecznika bulwiastego i korzeń cykorii podróżnik. Ich pozytywny wpływ na mikrobiotę jelitową przyczynia się do zwiększenia liczebności korzystnych bakterii, takich jak *Bifidobacterium*, oraz ograniczenia liczby bakterii oportunistycznych, co skutkuje poprawą metabolizmu węglowodanów i tłumieniem stanu zapalnego.

Inne substancje aktywne, takie jak polisacharydy zawarte w grzybn *Ganoderma lucidum* i ginsenozydy z korzenia żeń-szenia wykazują działanie ochronne na barierę jelitową oraz wykazują korzystny wpływ na skład mikroflory, zmniejszenie IR i poprawę gospodarki lipidowej. Badania naukowe dowodzą, że kurkumina i berberyna wykazują zdolność do regulacji ekspresji genów związanych z metabolizmem glukozy i lipidów, co czyni je obiecującymi związkami wspierającymi terapię T2DM. Zastosowanie przedstawionych w niniejszej pracy surowców i ekstraktów w diecie lub w formie suplementacji może stanowić cenne wsparcie w prewencji i leczeniu T2DM, jednak ich skuteczność i bezpieczeństwo wymagają dalszych badań klinicznych.

Ze względu na postępujący wzrost zachorowań na T2DM bardzo ważna jest edukacja społeczeństwa w zakresie konsekwencji zdrowotnych, czynników ryzyka oraz nielekceważenia objawów choroby. Istnieje potrzeba przeprowadzenia szerszych analiz, aby w pełni

stwierdzić, czy skład i funkcje mikrobioty jelitowej są związane z ryzykiem rozwoju chorób metabolicznych. Zrozumienie i wyjaśnienie powiązań między mikrobiotą a T2DM pozwoli na dobranie optymalnej suplementacji probiotycznej jako wsparcie terapii przeciwcukrzycowej.

Piśmiennictwo

1. The International Diabetes Federation (IDF). Diabetes facts and figures. 2024.
2. Zhou Z, Sun B, Yu D i wsp. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12:834485.
3. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G i wsp. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *Biomed Res Int* 2017; 2017:9351507.
4. Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes. *Int J Mol Sci* 2022; 23(1):480.
5. Magne F, Gotteland M, Gauthier L i wsp. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients* 2020; 12(5):1474.
6. Wang Y, Dilidaxi D, Wu Y i wsp. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomed Pharmacother* 2020; 125:109914.
7. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V i wsp. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(22):4742-9.
8. Palmnäs-Bédard MS, Costabile G, Vetrani C i wsp. The human gut microbiota and glucose metabolism: a scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. *Am J Clin Nutr* 2022; 116(4):862-74.
9. Pan M, Barua N, Ip M i wsp. Mucin-degrading gut commensals isolated from healthy faecal donor suppress intestinal epithelial inflammation and regulate tight junction barrier function OPEN ACCESS EDITED BY. *Front Immunol* 2022; 13:1021094.
10. Vitetta L, Gorgani NN, Vitetta G i wsp. Prebiotics progress shifts in the intestinal microbiome that benefits patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules* 2023; 13(9):1307.
11. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, María J i wsp. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Review Article Ann Nutr Metab* 2019; 74:115-24.
12. Tao Y-W, Gu Y-L, Mao X-Q i wsp. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med* 2020; 18(1):30.
13. Ghorbani Y, Schwenger KJP, Allard JP. Manipulation of intestinal microbiome as potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *Eur J Nutr* 2021; 60(5):2361-79.
14. Robertson MD. Probiotics and type 2 diabetes: targeting the gut microbiota for improved glycaemic control? *Practical Diabetes* 2020; 37(4):133-7.
15. Sharma BR, Jaiswal S, Ravindra PV. Modulation of gut microbiota by bioactive compounds for prevention and management of type 2 diabetes. *Biomed Pharmacother* 2022; 152:113148.
16. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog* 2021; 13(1):50.
17. Wu T, Zhang Y, Li W i wsp. *Lactobacillus rhamnosus* LRA05 ameliorate hyperglycemia through a regulating glucagon-mediated signaling pathway and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *J Agric Food Chem* 2021; 69(31):8797-806.
18. Frank DN, Amand AL St, Feldman RA i wsp. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings Nat Acad Sci* 2007; 104(34):13780-5.
19. Larsen N, Vogensen FK, Berg FWJ van den i wsp. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5(2):e9085.
20. Qin J, Li Y, Cai Z i wsp. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418):55-60.
21. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I i wsp. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498(7452):99-103.
22. Garcia-Mazcorro JF, Lage NN, Mertens-Talcott S i wsp. Effect of dark sweet cherry powder consumption on the gut microbiota, short-chain fatty acids, and biomarkers of gut health in obese db/db mice. *PeerJ* 2018; 6:e4195.
23. Zhang L, Chu J, Hao W i wsp. Review article gut microbiota and type 2 diabetes mellitus: Association, mechanism, and translational applications. *Mediators Inflamm* 2021; 2021:5110276.
24. Aoki R, Kamikado K, Suda W i wsp. A proliferative probiotic *Bifidobacterium* strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Sci Rep* 2017; 7(1):43522.
25. Stenman LK, Waget A, Garret C i wsp. Probiotic B420 and prebiotic polydextrose improve efficacy of antidiabetic drugs in mice. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:75.
26. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2018; 31(1):35-51.
27. Chen L, Guo L, Feng S i wsp. Fecal microbiota transplantation ameliorates type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota in db/db mice. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023; 11(3):e003282.
28. Wang H, Lu Y, Yan Y i wsp. Promising treatment for type 2 diabetes: Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance and impaired islets. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 9:455.
29. Johansson ME V, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(6):352-61.
30. Fu Y, Li S, Xiao Y i wsp. A metabolite perspective on the involvement of the gut microbiota in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2023; 24(19):14991.
31. Olivares-Villagómez D, van Kaer L. Intestinal intraepithelial lymphocytes: Sentinels of the mucosal barrier. *Trends Immunol* 2018; 39(4):264-75.
32. Gurung M, Li Z, You H i wsp. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* 2020; 51:102590.
33. Chelakkot C, Choi Y, Kim D-K i wsp. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med* 2018; 50(2):e450-e450.
34. Vos WM de, Tilg H, Hul M Van i wsp. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022; 71(5):1020-32.
35. Vetrani C, Nisio A Di, Paschou SA i wsp. From gut microbiota through low-grade inflammation to obesity: Key players and potential targets. *Nutrients* 2022; 14(10):2103.

36. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J i wsp. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: A Narrative Review. *Cells* 2021; 10(11):3164.
37. Sanna S, Zuydam NR van, Mahajan A i wsp. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet* 2019; 51(4):600-5.
38. Chen P-C, Chien Y-W, Yang S-C. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2019; 63-64:51-6.
39. Chatelier E Le, Nielsen T, Qin J i wsp. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464):541-6.
40. Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-López L i wsp. 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* 2019; 45(2):122-31.
41. Chen L, Liu B, Ren L i wsp. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13:1069954.
42. Panwar H, Calderwood D, Grant IR i wsp. *Lactobacillus* strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential. *Eur J Nutr* 2014; (7):1465-74.
43. Hsieh M-C, Tsai W-H, Jheng Y-P i wsp. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Sci Rep* 2018; 8(1):16791.
44. Kobylak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G i wsp. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12(5):617-24.
45. Mobini R, Tremaroli V, St hman M i wsp. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(4):579-89.
46. Zhang Q, Xiao X, Zheng J i wsp. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp Biol Med* 2018; 243(1):34-44.
47. Deng X, Zhang C, Wang P i wsp. Cardiovascular benefits of empagliflozin are associated with gut microbiota and plasma metabolites in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(7):1888-96.
48. Vich Vila A, Collij V, Sanna S i wsp. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun* 2020; 11(1):362.
49. Mueller NT, Differding MK, Zhang M i wsp. Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: A randomized trial. *Diabetes Care* 2021; 44(7):1462-71.
50. Burton JH, Johnson M, Johnson J i wsp. Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9(4):808-14.
51. Wu H, Esteve E, Tremaroli V i wsp. 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):850-8.
52. Dikeocha IJ, Al Kabsi AM, Miftahussurur M i wsp. Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. *FASEB J* 2022; 36(6):e22350.
53. Chang C-J, Lin C-S, Lu C-C i wsp. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun* 2015; 6(1):7489.
54. Huang J, Guan B, Lin L i wsp. Improvement of intestinal barrier function, gut microbiota, and metabolic endotoxaemia in type 2 diabetes rats by curcumin. *Bioengineered* 2021; 12(2):11947-58.
55. Zhong Y, Xiao Y, Gao J i wsp. Curcumin improves insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice through gut microbiota. *Nutr Metab (Lond)* 2022; 19(1):76.
56. Xiao Q, Zhong Y, Kang Z i wsp. Curcumin regulates the homeostasis of Th17/Treg and improves the composition of gut microbiota in type 2 diabetic mice with colitis. *Phytother Res* 2022; 36(4):1708-23.
57. Zhang W, Xu J-H, Yu T i wsp. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 118:109131.
58. Li M, Zhou W, Dang Y i wsp. Berberine compounds improves hyperglycemia via microbiome mediated colonic TGR5-GLP pathway in db/db mice. *Biomed Pharmacother* 2020; 132:110953.
59. Zhang Q, Piao X-L, Piao X-S i wsp. Preventive effect of *Coptis chinensis* and berberine on intestinal injury in rats challenged with lipopolysaccharides. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(1):61-9.
60. Liu D, Zhang Y, Liu Y i wsp. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway. *Experim Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126(08):513-20.
61. Wei Y, Yang H, Zhu C i wsp. Hypoglycemic effect of ginsenoside Rg5 mediated partly by modulating gut microbiota dysbiosis in diabetic db/db mice. *J Agric Food Chem* 2020; 68(18):5107-17.
62. Bai Y, Bao X, Mu Q i wsp. Ginsenoside Rb1, salvianolic acid B and their combination modulate gut microbiota and improve glucolipid metabolism in high-fat diet induced obese mice. *PeerJ* 2021; 9:e10598.
63. Xu J, Li T, Xia X i wsp. Dietary ginsenoside T19 supplementation regulates glucose and lipid metabolism via AMPK and PI3K pathways and its effect on intestinal microbiota. *J Agric Food Chem* 2020; 68(49):14452-62.
64. Li E, Long X, Liao S i wsp. Effect of mulberry galacto-oligosaccharide isolated from mulberry on glucose metabolism and gut microbiota in a type 2 diabetic mice. *J Funct Foods* 2021; 87:104836.
65. Wan M, Li Q, Lei Q i wsp. Polyphenols and polysaccharides from *Morus alba* L. fruit attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome modifying the gut microbiota and metabolite profile. *Foods* 2022; 11(12):1818.
66. Vasconcellos AC de, Frazzon J, Zapata Noreña CP. Phenolic compounds present in Yerba Mate potentially increase human health: A critical review. *Plant Foods Hum Nutr* 2022; 77(4):495-503.
67. Santos D, Vargas BK, Frota EG i wsp. Gut Microbiota Modulation by Bioactive Compounds from *Ilex paraguariensis*: an In Vivo Study. *Plant Foods Hum Nutr* 2023; 78(4):796-802.
68. Gupta A, Gupta R, Lal B. Effect of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seeds on glycaemic control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a double blind placebo controlled study. *J Assoc Physicians India* 2001; 49:1057-61.
69. Hannan JMA, Ali L, Rokeya B i wsp. Soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed improves glucose homeostasis in animal models of type 1 and type 2 diabetes by delaying carbohydrate digestion and absorption, and enhancing insulin action. *Br J Nutr* 2007; 97(3):514-21.
70. Hamza N, Berke B, Cheze C i wsp. Preventive and curative effect of *Trigonella foenum-graecum* L. seeds in C57BL/6J models of type 2 diabetes induced by high-fat diet. *J Ethnopharmacol* 2012; 142(2):516-22.

71. Mitchell CM, Davy BM, Ponder MA i wsp. Prebiotic Inulin Supplementation and Peripheral Insulin Sensitivity in adults at Elevated Risk for Type 2 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2021; 13(9):3235.
72. Ning C, Wang X, Gao S i wsp. Chicory inulin ameliorates type 2 diabetes mellitus and suppresses JNK and MAPK pathways in vivo and in vitro. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61(8).
73. Okada N, Kobayashi S, Moriyama K i wsp. Helianthus tuberosus (Jerusalem artichoke) tubers improve glucose tolerance and hepatic lipid profile in rats fed a high-fat diet. *Asian Pac J Trop Med* 2017; 10(5):439-43.
74. Li J, Jia S, Yuan C i wsp. Jerusalem artichoke inulin supplementation ameliorates hepatic lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus mice by modulating the gut microbiota and fecal metabolome. *Food Funct* 2022; 13(22):11503-17.
75. Birsa ML, Sarbu LG. Health Benefits of Key Constituents in *Cichorium intybus* L. *Nutrients* 2023; 15(6):1322.
76. Nasimi Doost Azgomi R, Karimi A, Tutunchi H i wsp. A comprehensive mechanistic and therapeutic insight into the effect of chicory (*Cichorium intybus*) supplementation in diabetes mellitus: A systematic review of literature. *Int J Clin Pract* 2021; 75(12):e14945.
77. Puhlmann M-L, Jokela R, Dongen KCW van i wsp. Dried chicory root improves bowel function, benefits intestinal microbial trophic chains and increases faecal and circulating short chain fatty acids in subjects at risk for type 2 diabetes. *Gut Microbiome* 2022; 3:e4.
78. Nishimura M, Ohkawara T, Kanayama T i wsp. Effects of the extract from roasted chicory (*Cichorium intybus* L.) root containing inulin-type fructans on blood glucose, lipid metabolism, and fecal properties. *J Tradit Complement Med* 2015; 5(3):161-7.
79. Pourghassem Gargari B, Dehghan P, Aliasgharzadeh A i wsp. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2013; 37(2):140.
80. Ferrare K, Bidet LPR, Awwad A i wsp. Increase in insulin sensitivity by the association of chicoric acid and chlorogenic acid contained in a natural chicoric acid extract (NCRAE) of chicory (*Cichorium intybus* L.) for an antidiabetic effect. *J Ethnopharmacol* 2018; 215:241-8.
81. Ghamarian A, Abdollahi M, Su X i wsp. Effect of chicory seed extract on glucose tolerance test (GTT) and metabolic profile in early and late stage diabetic rats. *DARU* 2012; 20(1):56.

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 7.04.2023

zaakceptowano/accepted: 28.04.2023

Adres/address:

*dr n. farm. Katarzyna Karłowicz-Bodalska

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku,

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

tel. (+48 71) 784 05 77

e-mail: katarzyna.karlowicz-bodalska@umw.edu.pl