

УДК: 616.34-008.87:616.379-008.64

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

З.А.Нурузова

З.Н.Эргашева

Н.А.Срымбетова

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10429345>

*Аннотация.* При анализе данной литературы анализируются причины возникновения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Значительную роль факторов окружающей среды, таких как кишечные колонизирующие бактерии при сахарном диабете его роль и значение в развитии и прогрессировании данного заболевания, а также роль в регуляции обмена веществ, системного и местного иммунитета. Микрофлора кишечника играет важную роль в усвоении пищи и регуляции иммунной системы. Нарушения микробиома могут привести к воспалению и сопутствующим заболеваниям, включая сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом может наблюдаться дисбаланс микрофлоры кишечника, а также низкое разнообразие бактерий. Это может привести к более высокому уровню воспаления, который в свою очередь усиливает инсулинорезистентность и способствует развитию сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, микрофлора кишечника, иммунная система, дисбактериоз кишечника.

## GUT MICROBIOTA IN DIABETES MELLITUS

*Abstract.* When analyzing this literature, the causes and prevention of diabetes mellitus and its complications are analyzed. The significant role of environmental factors, such as intestinal colonizing bacteria in diabetes mellitus, its role and significance in the development and progression of this disease, as well as its role in the regulation of metabolism, systemic and local immunity. Intestinal microflora plays an important role in food absorption and regulation of the immune system. Disturbances in the microbiome can lead to inflammation and related diseases, including diabetes. Patients with diabetes may have an imbalance in their gut microflora, as well as low bacterial diversity. This can lead to higher levels of inflammation, which in turn increases insulin resistance and contributes to the development of diabetes.

**Key words:** diabetes mellitus, intestinal microflora, immune system, intestinal dysbiosis.

Сахарный диабет стал первым неинфекционным заболеванием, всемирная угроза которого побудила ООН в 2006 году принять резолюцию, призывающую все страны объединиться в борьбе против диабета, и в том числе «создавать национальные программы по предупреждению, лечению и профилактике сахарного диабета и его осложнений и включить их в состав государственных программ по здравоохранению». Ежегодно этот день проводится под девизом «Диабет: образование и профилактика», целью которого является улучшение здоровья путем стимулирования и принятия эффективных мер по профилактике и борьбе с диабетом и его осложнениями. Актуальность проблемы обусловлена тем, что сахарный диабет входит в тройку заболеваний, после атеросклероза и рака, наиболее часто приводящих к инвалидизации населения и смерти. По данным ВОЗ,

сахарный диабет увеличивает смертность в 2-3 раза и значительно сокращает продолжительность жизни. Еще 25 лет назад (по данным ВОЗ) количество людей с диагнозом «сахарный диабет» на нашей планете не превышало 30 млн. К 2030 году диабет станет седьмой ведущей причиной смерти в мире. Предполагается, что в последующие 10 лет общее число случаев смерти от диабета увеличится более чем на 50%.

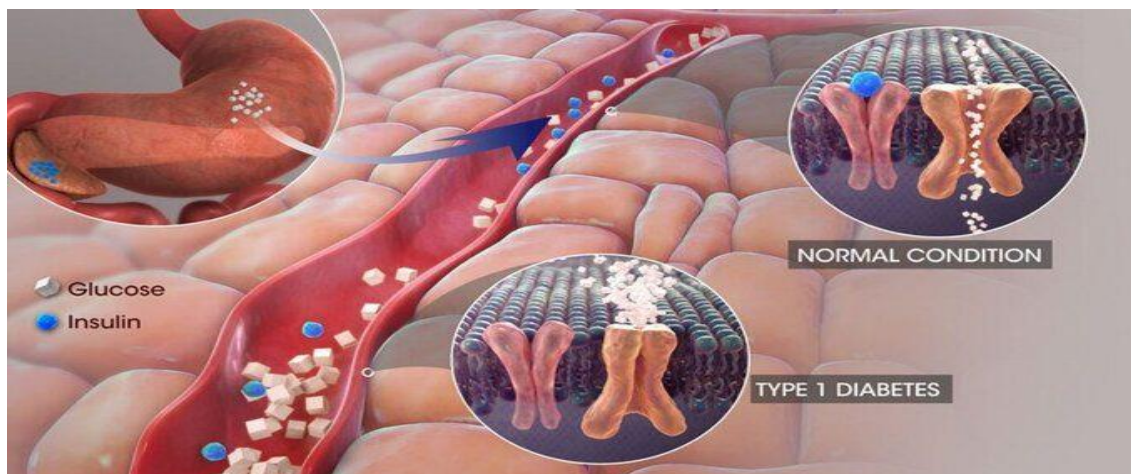
Каждая форма сахарного диабета, при отсутствии лечения, может привести к серьезным осложнениям. Обычно осложнения развиваются в течении десятилетий, но могут быть и первым симптомом в случае, если диагноз не был вовремя поставлен.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) возникает в результате нарушения работы поджелудочной железы, при котором она не вырабатывает достаточное количество инсулина из-за потери бета-клеток. При диабете 1-го типа иммунная система ошибочно атакует клетки поджелудочной железы, производящие инсулин. В результате концентрация инсулина в крови падает, а уровень глюкозы растет (Рис.1). Хотя точная причина СД1 остается не известной, ученые считают, что некоторые люди с особым набором генов больше подвержены развитию заболевания. Новые исследования показывают, что кишечные бактерии тесно связаны с развитием диабета.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) возникает в случае, когда клетки организма перестают правильно реагировать на вырабатываемый поджелудочной железой инсулин. Причины сахарного диабета еще довольно плохо изучены, но уже есть и значительные успехи. СД2 - это метаболическое заболевание, которое проявляется нарушением обмена углеводов. Организм не производит достаточного количества инсулина для надлежащей функции, или клетки в теле не реагируют на инсулин (устойчивость к инсулину или инсулинорезистентность). Приблизительно 90% всех случаев диабета во всем мире - это СД2. В результате приобретения инсулинорезистентности, то есть невосприимчивости клеток организма к этому гормону, - развивается гипергликемия (увеличение концентрации глюкозы в крови). Простыми словами, в организме - нормальный уровень инсулина и повышенный уровень глюкозы, которая по каким-то причинам не может попасть в клетки (Рис.2).

Так или иначе, 1-й и 2-й тип сахарного диабета возникает под воздействием не одного, а множества факторов.

Рис.1



Белок микробиома стимулирует бета-клетки поджелудочной железы

СД1 - это хронический аутоиммунный воспалительный процесс, который поражает инсулинпродуцирующие бета-клетки поджелудочной железы, приводит к снижению выработки инсулина. Предыдущие исследования на животных и людях показали роль генетических факторов, таких как человеческий лейкоцитарный антиген DQ и DRB в патогенезе заболевания, но недавние исследования предполагают значительную роль факторов окружающей среды, таких как кишечные колонизирующие бактерии [1]. Микробиота кишечника играет важную роль в регуляции обмена веществ, системного и местного иммунитета [2,15]. От рождения до 3-летнего возраста микробиота кишечника претерпевает множество изменений, и состав микробиоты 3-летнего ребенка аналогичен составу микробиоты взрослого человека. К наиболее важным факторам, влияющим на микробиоту кишечника, относятся тип родоразрешения, грудное вскармливание или искусственное вскармливание, состав материнской микробиоты, рацион матери во время беременности, контакт со сверстниками, окружающая среда и применение антибиотиков [1,2,3,4,6,15,42]. Дисбактериоз кишечника, дисбаланс микробных сообществ, может быть связан с метаболическими нарушениями, ожирением, инсулинорезистентностью, СД2, воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией и дисфункцией иммунитета [5,6,7,8]. В последнее время появились данные, свидетельствующие о корреляции между дисбактериозом и патогенезом СД1. Профессора Jayne Danska (Канада) и Andrew Macpherson (Швейцария) в своих исследованиях показали, что бактерии, обитающие в тонком кишечнике, влияют на степень вероятности развития у их хозяина сахарного диабета. Благодаря специальному оборудованию из Университета Берна и Канады исследовательские команды на модели на мышах смогли продемонстрировать, что бактерии, обитающие в тонком кишечнике, могут синтезировать биохимические соединения и гормоны, предотвращающие развитие сахарного диабета. Поддержание нормального баланса микрофлоры за счет регулирования соотношения штаммов полезных микроорганизмов, является крайне важным фактором в профилактике данного заболевания. Эндрю Макферсон и другие ученые надеются, что полученные результаты расширят представления ученых о механизмах, позволяющих бактериям, обитающим в тонком кишечнике, защищать организм от развития сахарного диабета. Он считает, что новые данные о причинах развития диабета и о роли здоровой кишечной микрофлоры, препятствующей его появлению путем продукции определенных веществ, помогут создать инновационные методы лечения пациентов и предотвратить развитие заболевания у детей.

Но такие исследования малочисленны и требуют дальнейшего изучения [5,9,10,11,12,13,16,35,39].

Большинство авторов подтвердили связь СД1 и дисбактериоза кишечной микробиоты. Наиболее распространенные бактериальные изменения в группе пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми людьми включали виды *Bacteroides*, виды *Streptococcus*, виды *Clostridium*, виды *Bifidobacterium*, виды *Prevotella*, виды *Staphylococcus*, виды *Blautia*, виды *Faecalibacterium*, виды *Roseburia* и *Lactobacillus spp.*

Существуют сообщения о доказательствах связи между уровнем гликогеоглобина и бактериальными группами, такими как *Blautia spp.*, а также соотношением *Firmicutes* /

*Bacteroidetes* (соотношение F:B) Статистический анализ также показал, что *Bifidobacterium spp.* И *Lactobacillus spp.* может влиять на уровень гликогемоглобина [11,12,35,36]. Но по сообщениям других авторов *Alkanani et al.* [1], бактериальные изменения в группе пациентов не были связаны с уровнем Hb<sub>A1C</sub>.

Некоторые исследователи отмечают повышенный уровень экспрессии ФНО- $\alpha$  в собственной пластинке (*propria*) кишечной биопсии у больных СД1 по сравнению со здоровыми лицами [18]. *Higuchi et al.* [26] сообщили об отрицательной корреляции между уровнем ФНО- $\alpha$  в плазме крови и обилием протеобактерий и кластридий. В другом исследовании приращение *Bacteroides spp.* и уменьшение *Roseburia spp.* коррелировали с уровнем ФНО- $\alpha$  [33].

Корреляционную связь между интерлейкин-6 и обилием *Ruminococcaceae* сообщают в своем исследовании *Higuchi et al.* [26]. Увеличение *Bacteroides spp.* и уменьшение содержания *Roseburia spp.* коррелирует с уровнем сывороточного ИЛ-6 [12,33,38].

По данным *Levy-Gea et al.* [33] увеличение *Bacteroides spp.* и *Veillonella spp.* и уменьшение количества *Bifidobacterium spp.*, *Roseburia spp.* И *Faecalibacterium spp.* были связаны с сывороточным ИЛ-1; кроме того, сообщалось, что наблюдаемое увеличение количества *Streptococcus spp.* и уменьшение количества *Bifidobacterium spp.* связано с сывороточными уровнями ИЛ-10 и ИЛ-13.

Уровень сывороточного зонулина играет значительную роль в патогенезе СД1. *Levy-Gea et al.* [33] показали, что увеличение *Bacteroides spp.* И *Veillonella spp.* и снижение *Faecalibacterium spp.* и *Roseburia spp.* были коррелированы с повышенным уровнем сывороточного зонулина.

Таким образом, в изученных нами литературных источниках большинство авторов отмечают прямую корреляцию между микробиотой и диабетом; однако так и не удалось прояснить, индуцирует ли микробиота СД1 или СД2 изменяет микробиом кишечника. Если в одной статье упоминалось, что изменение микробиома происходит после диабета, то в других статьях просто показывались различия в кишечной микробиоте здоровых и диабетических людей и не обсуждался тип связи между ними. Но, в большинстве статей был предложен точный механизм, который приводит к аутоиммунным заболеваниям путем изменения микробиома кишечника [14,20,21,26,27,28,41,43,45].

Были выдвинуты различные предположения о роли кишечной микробиоты в патогенезе СД1, которые в основном вытекают из результатов большого количества статей. Более подробно можно отметить следующие моменты:

- У пациентов с СД1 некоторые бактерии усиливают деградацию муцина, что приводит к снижению целостности и повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к проникновению бактерий. Проникновение бактерий в слизистую оболочку кишечника приводит к стимуляции иммунной системы и выработке антител против них. Перекрестная реакция этих антител и поверхностных антигенов бета-клеток поджелудочной железы, а также перекрестная реактивность Т-клеток приводит к разрушению бета-клеток и образованию СД1 [33,37,40,43].

- Бутират является одним из важнейших побочных продуктов метаболизма микробиоты и играет важную роль в индукции Т-регуляции толстой кишки, снижении

регуляции провоспалительных макрофагов и повышении целостности кишечных барьеров за счет увеличения продукции муцина [34,44, 45].

- Зонулин - это белок, который можно считать важным показателем целостности слизистой оболочки и проницаемости кишечника. Этот белок модулирует межклеточные соединения и прохождение через них макромолекул. Некоторые бактериальные группы могут изменять целостность слизистой оболочки, воздействуя на зонулин; увеличение *Bacteroides spp.* и *Veillonella spp.* или снижение *Faecalibacterium spp.* и *Roseburia spp.* коррелирует с повышенным уровнем сывороточного зонулина у пациентов с СД1. Однако, по данным *Leiva-Gea et al.* нарушение проницаемости кишечника у пациентов с СД1 может быть в большей степени связано со связыванием Вейлонеллы (*Veillonella*) с клетками крипты толстой кишки, а не с изменением уровня зонулина. Лактат, вырабатываемый Вейлонеллой, выталкивается на поверхность просвета и ослабляет плотные соединения [25, 33].

- Микробиота кишечника поглощает и ферментирует волокна и производит короткоцепочечные жирные кислоты [18,19,21,41]. Они входят в кровообращение и модулируют дифференцировку регуляторных Т-клеток, таким образом предотвращается аутоиммунитет [20,21].

По результатам исследований вышеуказанных авторов некоторые бактерии (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*) имели влияние на механизм СД.

Род *Bacteroides* и *Prevotella* являются двумя важными подгруппами в типе *Bacteroidetes*, которые были увеличены в большинстве образцов пациента с СД1 и могут влиять на микробный состав кишечника с помощью нескольких механизмов. Сукцинат и ацетат являются основными побочными продуктами анаэробного метаболизма в этом типе, которые нарушают плотные эпителиальные соединения, снижают целостность слизистой оболочки кишечника, блокируют дифференцировку Treg клеток и активируют воспалительные пути [19,42, 25, 32, 33].

Эти бактерии также продуцируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (GAD) которая может стимулировать GAD-аутоиммунитет посредством молекулярной мимикрии [24, 32].

Тип *Actinobacteria*, включая род *Bifidobacterium*, - это бутират-продуцирующие таксоны, которые обладают противовоспалительным действием и увеличивают кишечный барьер путем модуляции цитокинов. Эти бактерии также индуцируют развитие клеток Treg, что приводит к подавлению иммунного ответа путем регуляции продукции ИЛ-10 [18].

Третий важный тип, *Firmicutes*, состоит из восьми известных подгрупп: *Veillonella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Blautia*, *Streptococcus*, *Faecalibacterium* и *Staphylococcus*.

Ассоциация СД1 и *Veillonella* вызывает споры. В исследованиях есть сообщения о снижении *Veillonella* у пациентов с СД1 и предложили следующий механизм: снижение уровня питохолевой кислоты приводит к стимуляции воспаления кишечника за счет повышения уровня активных форм кислорода (АФК), активных форм азота и активности ядерного фактора-кВ в эпителиальных клетках. Увеличение сфингомиелина также ингибирует функцию Т-клеток, что предотвращает воспаление [35,38,39].

*Ruminococcaceae* - это бутират-продуцирующие таксоны, которые, согласно сообщениям, в одних исследованиях снижались, а в других - увеличивались. Механизм снижения *Ruminococcaceae* у пациентов с СД1 такой же, как и механизм сокращения *Veillonella* [17,24,26].

*Faecalibacterium* и *Roseburia* обладают противовоспалительным действием, их присутствие может усиливать барьерную функцию кишечника, модулируя выработку цитокинов и синтез бутирата [24, 33, 36]. Эти роды уменьшились почти у всех обследованных пациентов.

Род *Blautia* – это также бутират-производящие таксоны, которые в большинстве рассмотренных статей уменьшились. Они играют важную роль в регуляции глюкозы в крови, липидном обмене и регуляции дифференцировки Т-клеток [18, 33].

Род *Lactobacillus* устраняет пероксидазные радикалы с помощью супероксиддисмутазы и пероксидазы, таким образом, обеспечивая подходящее условие для размножения *Bifidobacterium* [28]. *Lactobacillus* подавляет воспаление и предыдущие исследования показали, что дендритные клетки, совместно культивируемые с видами лактобацилл, индуцируют поляризацию Т-клеток [5, 35].

*Staphylococcaceae* может стимулировать рост *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Bacteroides*, что приводит к увеличению созревания кишечника новорожденного. *Streptococcaceae* продуцируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты, поэтому они обладают теми же эффектами, что и бактероиды [22,23,24]

Таким образом, исследования показали значительную связь между изменениями микробного состава кишечника и СД1, однако до конца неясно, какое из них происходит первым. Исследование измененной микробиоты кишечника может помочь в раннем выявлении СД1 до серопозитивности к классическим аутоантигенам.

Исследования в понимании патогенеза СД2 выявили роль дисбактериоза кишечной микробиоты в развитии этого заболевания. Это предполагает возможность того, что подходы к восстановлению здоровых взаимоотношений хозяина и микробиоты могут быть средством улучшения СД2. действительно, недавние исследования показывают, что многие используемые в настоящее время методы лечения СД2, как сообщается, влияют на состав микробиоты кишечника.

СД2 характеризуется потерей гликемического контроля, приводящей к гипергликемии, особенно постпрандиальной, из-за гипореактивности к инсулину, т. е. инсулинорезистентности. Представление о том, что кишечная микробиота может играть определенную роль в этом расстройстве, в значительной степени связано с общим признанием, исходящим из работы Патрисом Кани и его коллег, что кишечная микробиота вносит широкий вклад в энергетический баланс и продукты микробиоты, такие как ЛПС (липополисахарид), могут стимулировать низкосортное воспаление [10], которое уже давно было признано потенциальной причиной инсулинорезистентности.

Рис.2



Гипотеза о том, что низкосортное воспаление приводит к инсулинорезистентности, характеризующей СД2, возникла в результате работ, которые показали, что увеличение жировой ткани, характерное для ожирения, обычно сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, которые продуцируются самими адипоцитами и макрофагами, которые рекрутируются в жировую ткань по мере развития ожирения [10,11,34,35,36,37]. В то время как *Хотамислигил* выдвинул гипотезу, что такая экспрессия провоспалительного гена является результатом внутриклеточного стресса адипоцитов, перегруженных липидами, *Кани* обнаружил, что такое воспаление и последующая инсулинорезистентность могут быть вызваны транслокацией липополисахарида из просвета кишечника в порталное кровообращение, что приводит к активации экспрессии провоспалительного гена через toll-подобный рецептор-4 [10]. Этот сценарий предполагает целый ряд средств, с помощью которых изменения в составе микробиоты могут повлиять на СД2, включая изменение численности видов, продуцирующих ЛПС и/или другие микробные продукты с сильным провоспалительным потенциалом. Он также подчеркивает ключевую роль барьерной функции эпителия в ограничении поступления микробных продуктов в просвет кишечника. В этом контексте барьерная функция кишечника включает в себя не только межклеточные соединения, которые непосредственно препятствуют прохождению бактериальных продуктов, но и системы разворачивания слизи хозяина и врожденного иммунитета, которые удерживают сами бактерии на безопасном расстоянии от эпителия и помогают поддерживать стабильный состав микробиоты. Эти последние моменты показаны в нашем исследовании мышей с дискретным дефектом врожденного иммунитета, а именно отсутствием рецептора 5, подобного рецептору флагеллина. LR5-дефицитным мышам не удастся управлять своей микробиотой, что приводит к изменению состава, в том числе к повышению уровня *γ-Proteobacteria*, и, кроме того, к проявлению нарушения микробиоты, которое определяется как уменьшение бактериально-эпителиального расстояния [12,13,15,18]. Такие изменения приводят к тому, что у мышей с

дефицитом TLR5 развивается резистентность к инсулину, которая может быть перенесена на безмикробных мышей WT (дикого типа) посредством трансплантации микробиоты.

Общее представление, полученное в результате этих исследований, а именно, что изменение микробиоты может влиять на метаболический фенотип, обеспечивает рациональную основу для нацеливания на микробиоту с целью лечения и профилактики СД2.

Некоторые авторы наблюдали различия на уровне типов, а именно то, что соотношения *Bacteroidetes* / *Firmicutes* и группы (*Bacteroides* – *Prevotella*) к (*Clostridium coccoides* – *Eubacterium rectal*) положительно коррелировали с концентрацией глюкозы в плазме. Другие наблюдаемые различия включали уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, включая *Clostridiales spp.*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* и *R. inulinivorans* и увеличение численности видов *Lactobacillus*. Также наблюдалась повышенная распространенность бактерий типов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Протеобактерии содержат много патобионтов, которые, как можно предположить, играют роль в индуцировании слабого воспаления у пациентов с диабетом через их ЛПС, жгутики и/или другие поверхностные компоненты [16,23]. В целом, эти исследования поддерживают идею о том, что изменения в составе микробиоты являются особенностью СД2, но помимо предположения о роли низкосортного воспаления, механизмы, лежащие в основе таких различий, и истинная сигнатура микробиома СД2 у людей остаются неясными.

Уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что биохимические реакции, протекающие в нашем теле и фактически определяющие наше здоровье, напрямую зависят от состояния желудочно-кишечного тракта и взаимодействия его микрофлоры с клетками нашего организма.

Исследования, некоторые из которых изложены выше, показывают, что нерегулируемая или неправильно управляемая микробиота, может способствовать резистентности к инсулину, что приводит к предположению, что широкое подавление уровней микробиоты может быть средством ослабления этого расстройства.

## REFERENCES

1. Alkanani, A. K., Hara, N., Gottlieb, P. A., Ir, D., Robertson, C. E., Wagner, B. D., Zipris, D. (2015). Alterations in intestinal microbiota correlate with susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*, 64(10), 3510–3520.
2. Anastasovska, J., Arora, T., Sanchez Canon, G. J., Parkinson, J. R., Touhy, K., Gibson, G. R., Thomas, E. L. (2012). Fermentable carbohydrate alters hypothalamic neuronal activity and protects against the obesogenic environment. *Obesity*, 20(5), 1016–1023.
3. Arnoldussen, I. A. C., Wiesmann, M., Pelgrim, C. E., Wielemaker, E. M., van Duyvenvoorde, W., Amaral-Santos, P. L., ... Kiliaan, A. J. (2017). Butyrate restores HFD-induced adaptations in brain function and metabolism in mid-adult obese mice. *International Journal of Obesity (Lond)*, 41(6), 935–944.
4. Arora, T., Loo, R. L., Anastasovska, J., Gibson, G. R., Tuohy, K. M., Sharma, R. K., Frost, G. (2012). Differential effects of two fermentable carbohydrates on central appetite



- regulation and body composition. PLoS ONE, 7(8), Article e43263.
5. Asmat, U.; Abad, K.; Ismail, K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharm. J.* 2016, 24, 547–553, doi:10.1016/j.jsps.2015.03.013.
  6. Benjamin, J. L., Hedin, C. R. H., Koutsoumpas, A., Ng, S. C., McCarthy, N. E., Hart, A. L., Forbes, A. (2011). Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructooligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*, 60(7), 923–929.
  7. Bernard, H., Desseyn, J.-L., Bartke, N., Kleinjans, L., Stahl, B., Belzer, C., ... Husson, M.-O. (2015). Dietary pectin-derived acidic oligosaccharides improve the pulmonary bacterial clearance of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice by modulating intestinal microbiota and immunity. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(1), 156–165.
  8. Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., & Lu, K. (2017). Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Frontiers in Physiology*, 8, 487.
  9. Bindels, L. B., Dewulf, E. M., & Delzenne, N. M. (2013). GPR43/FFA2: Physiopathological relevance and therapeutic prospects. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(4), 226–232.
  10. Cani, P. D., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., Delzenne, N. M. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58(8), 1091–1103. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>.
  11. Cantarel, B. L., Vincent, L., & Bernard, H. (2012). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. PLoS ONE, 7(6), Article e28742.
  12. Carmody, R.N.; Turnbaugh, P.J. Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J. Clin. Investig.* 2014, 124, 4173–4181.
  13. Casellas, F., Borruel, N., Torrejon, A., Varela, E., Antolin, M., Guarner, F., & Malagelada, J.-R. (2010). Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(9), 1061–1067.
  14. Catry, E., Bindels, L. B., Tailleux, A., Lestavel, S., Neyrinck, A. M., Goossens, J. F., ... Delzenne, N. M. (2018). Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: Preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut*, 67(2), 271–283. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313316>.
  15. Chang, C. J., Lin, C. S., Lu, C. C., Martel, J., Ko, Y. F., Ojcius, D. M., & Lai, H. C. (2017). *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota (vol 6, 7489, 2015). *Nature Communications*, 8.
  16. Chakraborti, C.K. New-found link between microbiota and obesity. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2015, 6, 110, doi:10.4291/wjgp.v6.i4.110.
  17. Chassard, C., Delmas, E., Robert, C., Lawson, P. A., & Bernalier-Donadille, A. (2012). *Ruminococcus champanellensis* sp. nov., a cellulose-degrading bacterium from human gut microbiota. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 62(Pt 1), 138–143.
  18. Chen, Q., Ren, Y., Lu, J., Bartlett, M., Chen, L., Zhang, Y., ... Liu, C. (2017). A novel prebiotic blend product prevents irritable bowel syndrome in mice by improving gut

- microbiota and modulating immune response. 1341–1323 *Nutrients*, 9(12), <https://doi.org/10.3390/nu9121341>.
19. Cheng-Kuang, H., Jiunn-Wang, L., Yun-Chin, C., Chia-Pei, H., & Yin-Ching, C. (2004). Xylooligosaccharides and fructooligosaccharides affect the intestinal microbiota and precancerous colonic lesion development in rats. *Journal of Nutrition*, 134(6), 1523.
  20. Chen, X.; Yang, W. Branched-chain amino acids and the association with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2015, 6, 369–370, doi:10.1111/jdi.12345.
  21. Czajkowska, A.; Szponar, B. Short Chain Fatty Acids (SCFA), the Products of Gut Bacteria Metabolism and Their Role in the Host. Available online: (accessed on 9 May 2021).
  22. Dai, J.; Yang, X.; Yuan, Y.; Jia, Y.; Liu, G.; Lin, N.; Xiao, H.; Zhang, L.; Chen, J. Toxicity, gut microbiota and metabolome effects after copper exposure during early life in SD rats. *Toxicology* 2020, 433–434, 152395
  23. El Hage, R.; Hernandez-Sanabria, E.; Calatayud Arroyo, M.; Props, R.; Van de Wiele, T. Propionate-Producing Consortium Restores Antibiotic-Induced Dysbiosis in a Dynamic in vitro Model of the Human Intestinal Microbial Ecosystem. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 1206
  24. Ercolini, A.M.; Miller, S.D. The role of infections in autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2009, 155, 1–15.
  25. Gobaru, M.; Ashida, K.; Yoshinobu, S.; Nagayama, A.; Kabashima, M.; Iwata, S.; Hasuzawa, N.; Tsuruta, M.; Wada, N.; Nakayama, H.; et al. Human Leukocyte Antigen (HLA) Subtype-Dependent Development of Myasthenia Gravis, Type-1 Diabetes Mellitus, and Hashimoto Disease: A Case Report of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 3. *Am. J. Case Rep.* 2019, 20, 1709–1714.
  26. Higuchi B. S., Rodrigues N., Gonzaga M. I., et al. Intestinal Dysbiosis in Autoimmune Diabetes Is Correlated With Poor Glycemic Control and Increased Interleukin-6: A Pilot Study. *Immunol.* 2018 Jul 25;9:1689. doi: 10.3389/fimmu.2018.01689.
  27. Hoskins, L.C.; Agustines, M.; McKee, W.B.; Boulding, E.T.; Kriaris, M.; Niedermeyer, G. Mucin degradation in human colon ecosystems. Isolation and properties of fecal strains that degrade ABH blood group antigens and oligosaccharides from mucin glycoproteins. *J. Clin. Investig.* 1985, 75, 944–953.
  28. Hosseini, A.M.; Majidi, J.; Baradaran, B.; Yousefi, M. Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Adv. Pharm. Bull.* 2015, 5, 605–614.
  29. Jandhyala, S.M.; Talukdar, R.; Subramanyam, C.; Vuyyuru, H.; Sasikala, M.; Reddy, D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 8836–8847, doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
  30. Kang, D.-W.; Park, J.G.; Ilhan, Z.E.; Wallstrom, G.; LaBaer, J.; Adams, J.B.; Krajmalnik-Brown, R. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. *PLoS ONE* 2013, 8, e68322.
  31. Koppel, N.; Rekdal, V.M.; Balskus, E.P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 2017, 356, eaag2770
  32. Lee, H.; Ko, G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014, 80, 5935–5943, doi:10.1128/AEM.01357-14.
  33. Levy, M.; Thaïss, C.A.; Elinav, E. Metabolites: Messengers between the microbiota and the

- immune system. *Genes Dev.* 2016, 30, 1589–1597
34. Natividad, J.M.M.; Verdu, E.F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013, 69, 42–51.
  35. Nordmann, T.M.; Dror, E.; Schulze, F.; Traub, S.; Berishvili, E.; Barbieux, C.; Boni-Schnetzler, M.; Donath, M.Y. The Role of Inflammation in  $\beta$ -cell Dedifferentiation. *Sci. Rep.* 2017, 7, doi:10.1038/s41598-017-06731-w.
  36. Pedersen, H.K.; Gudmundsdottir, V.; Nielsen, H.B.; Hyotylainen, T.; Nielsen, T.; Jensen, B.A.; Forslund, K.; Hildebrand, F.; Prifti, E.; Falony, G.; et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016, 535, 376–381, doi:10.1038/nature18646.
  37. Pessin, J.E.; Kwon, H. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrinol.* 2013, 4, 71, doi:10.3389/fendo.2013.00071.
  38. Petersen, C.; Round, J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell. Microbiol.* 2014, 16, 1024–1033, doi:10.1111/cmi.12308.
  39. Rothschild, D.; Weissbrod, O.; Barkan, E.; Kurilshikov, A.; Korem, T.; Zeevi, D.; Costea, P.I.; Godneva, A.; Kalka, I.N.; Bar, N.; et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018, 555, 210–215.
  40. Saad, M.J.A.; Santos, A.; Prada, P.O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* 2016, 31, 283–293, doi:10.1152/physiol.00041.2015.
  41. Smith, P.M.; Howitt, M.R.; Panikov, N.; Michaud, M.; Gallini, C.A.; Bohlooly-Y, M.; Glickman, J.N.; Garrett, W.S. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science* 2013, 341, 569–573.
  42. Thomas, F.; Hehemann, J.H.; Rebuffet, E.; Czjzek, M.; Michel, G. Environmental and gut Bacteroidetes: The food connection. *Front. Microbiol.* 2011, 2, 1–16, doi:10.3389/fmicb.2011.00093.
  43. Tsalamandris, S.; Antonopoulos, A.S.; Oikonomou, E.; Papamikroulis, G.A.; Vogiatzi, G.; Papaioannou, S.; Deftereos, S.; Tousoulis, D. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *Eur. Cardiol. Rev.* 2019, 14, 50–59, doi:10.15420/ecr.2018.33.1.
  44. Zheng, D.; Liwinski, T.; Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020, 30, 492–506
  45. Zwickey, H.; Horgan, A.; Hanes, D.; Schiffke, H.; Moore, A.; Wahbeh, A.; Jordan, J.; Ojeda, L.; Wahbeh, H.; Purnell, J.Q.; et al. Effect of the Anti-Inflammatory Diet in People with Diabetes and Pre-Diabetes: A Randomized Controlled Feeding Study. *J. Restor. Med.* 2019, 8, doi:10.14200/jrm.2019.0107.