

Ожирение как причина сахарного диабета 2-го типа (понятие «diabesity»).

Роль кишечной микробиоты в терапии сахарного диабета (реферат)

Оригинальная статья: Ortega MA, Fraile-Martínez O, Naya I et al. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2749. Published 2020 Sep 9. DOI:10.3390/nu12092749

Аннотация

Публикуется реферат по статье «Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications». В данном материале авторы рассматривают ожирение не только с точки зрения растущей проблемы здравоохранения, социально-экономического бремени, но и как серьезный фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа, акцентируя внимание на понятии «diabesity» (diabetes + obesity). Кроме того, изучается вопрос о роли микробиоты кишечника у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, diabesity, кишечная микробиота, дисбактериоз.

Для цитирования: Ожирение как причина сахарного диабета 2-го типа (понятие «diabesity»). Роль кишечной микробиоты в терапии сахарного диабета (реферат). *FOCUS Эндокринология*. 2021; 3: 24–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0031

Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications (abstract)

Abstract

The "Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications" paper abstract is published. In this paper, the authors consider obesity not only from the perspective of the growing health problem, social and economic burden, but also as an important risk factor for type 2 diabetes mellitus by focusing on the term "diabesity" (diabetes + obesity). Furthermore, consideration is being given to the role of gut microbiota in obese patients with T2D.

Key words: obesity; type 2 diabetes mellitus; "diabesity"; gut microbiota; dysbiosis.

For citation: Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications (abstract). *FOCUS Endocrinology*. 2021; 3: 24–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0031

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Ожирение представляет собой одну из самых серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире, поскольку рассматривается как важный фактор риска развития хронических или неинфекционных заболеваний (НИЗ). Кроме того, его экономические последствия также являются серьезной нагрузкой для системы здравоохранения [2].

Несколько фактов об избыточной массе тела и ожирении, согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3].

- В 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела. Из них свыше 650 млн страдали ожирением.
- По данным 2016 г., 39% взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточную массу тела.

- В 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением.
- С 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое.

Ожидается, что в Европе к 2025 г. до 20% населения будет иметь ожирение; ученые даже не исключают, что этот процент может оказаться значительно выше. Детское ожирение повышает вероятность ожирения, преждевременной смерти и инвалидности во взрослом возрасте. Помимо повышенного риска в будущем, страдающие ожирением дети также испытывают одышку, подвержены повышенному риску переломов, склонны к гипертонии, раннему проявлению признаков ССЗ, инсулинорезистентности (ИР) и могут испытывать психологические проблемы [3].

Локализация и объем накопленного жира – два ключевых фактора, обратно пропорциональных здоровью и благополучию пациентов, значительно снижающих качество жизни.

Основным критерием постановки диагноза «ожирение» является индекс массы тела (ИМТ) [3]:

ИМТ – простое отношение массы тела к росту, часто используемое для диагностики ожирения и избыточной массы тела у взрослых. Индекс рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

У взрослых, согласно ВОЗ, диагнозы «избыточная масса тела» или «ожирение» ставятся в следующих случаях:

- ИМТ больше или равен 25 – избыточная масса тела;
- ИМТ больше или равен 30 – ожирение.

ИМТ является наиболее удобной мерой оценки уровня ожирения и избыточной массы тела в популяции, поскольку он одинаков для обоих полов и для всех возрастных категорий взрослых. Однако ИМТ следует считать приблизительным критерием, так как у разных людей он может соответствовать разной степени полноты.

При определении избыточной массы тела и ожирения у детей следует учитывать возраст.

Генетическая предрасположенность является основным фактором риска возникновения ожирения. Ученые предполагают, что с эволюционной точки зрения существует «ген бережливости», который способствовал адаптации организма к нехватке ресурсов во время тяжелых периодов в истории человечества. Кроме того, эпигенетическая регуляция может играть ключевую роль в восприимчивости к ожирению. Благодаря открытиям в области генетики, ученые изучили более сотни генов, напрямую связанных с ожирением, которые могут влиять на контроль аппетита. Отсутствие физической активности, чрезмерное неконтролируемое потребление калорийной пищи, нерегулярный режим питания или употребление алкоголя являются наиболее репрезентативными примерами факторов риска развития ожирения. Отсутствие образования в области культуры питания, подверженность влиянию маркетинга крупных компаний – производителей «вредных» продуктов, низкая цена нездоровой пищи, даже наличие определенных стандартов красоты, отношений или низкой самооценки, могут также участвовать в возникновении и становлении ожирения в нашей культуре.

В связи с этим возникла потребность в создании научных сообществ, которые взяли бы на себя обязанности по разработке стратегии мультидисциплинарного подхода в обследовании и терапии пациентов с ожирением и прежде всего прописали бы алгоритм профилактики данного заболевания. Примером такой организации является Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO).

Огромное влияние имеет просветительская работа с населением, в которой врачи-эндокринологи, диетологи привлекают внимание общественности к изменению образа жизни, призывая пересмотреть рацион питания, употреблять в пищу свежие фрукты и некрахмалистые овощи, орехи и сократить потребление красного или обработанного мяса, продуктов с высоким содержанием сахара и соли.

Средства массовой информации, а также медийные личности могут оказывать помощь врачебному сообществу и привлекать внимание к данной проблеме.

Сахарный диабет 2-го типа и его корреляция с ожирением

Ожирение часто связано с широким спектром осложнений, включая ССЗ, метаболические нарушения, такие как СД 2, хроническую обструктивную болезнь легких, артрит, рак и даже психоэмоциональные нарушения. Избыточная масса жировой ткани и перераспределение жира у пациентов с ожирением напрямую коррелируют с гипергликемией, гиперлипидемией, ИР, эндотелиальной дисфункцией и хроническим воспалением. СД 2, который часто идет рука об руку у пациентов с ожирением, некоторые авторы рассматривают как уникальное явление «diabesity». Достоверно установлено, что до 85,2% людей с СД 2 имеют проблемы с избыточной массой тела или ожирение [4], а к 2025 г. более 300 млн человек будут иметь СД 2, связанный с ожирением [5].

Для объяснения взаимосвязи между этими состояниями выдвинуты три гипотезы.

1. Хроническое воспаление, связанное с ожирением, и производимые при этом провоспалительные цитокины влияют на инсулинзависимые ткани и бета-клетки.
2. Липотоксичность – увеличение эктопических запасов липидов у пациентов с ожирением, способствует повреждению и цитотоксичности в периферических тканях.
3. Гипотеза адипокинов: подвергнутые стрессу адипоциты выделяют набор аутокринных и паракринных продуктов-метаболитов, которые в конечном итоге приводят к потере чувствительности к инсулину и способности к его продукции бета-клетками поджелудочной железы.

Не стоит умалять значение лептина. Лептин – гормон, контролирующий потребление пищи. С другой стороны, употребление гиперкалорийной пищи и диеты с высоким содержанием жиров связано с митохондриальной дисфункцией и стрессом эндоплазматического ретикулума в гипоталамусе. Интересны результаты исследований, в которых продемонстрировано, что повышение уровня лептина и более высокое его соотношение с адипонектином связаны с увеличением уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)- α и интерлейкин (ИЛ)-6, которые, в свою очередь, связаны с ИР и СД 2.

С эволюционной точки зрения СД 2 возник как следствие дисбаланса двух ключевых факторов: «метаболической способности», которая заключается в контроле уровня глюкозы («антидиабетическая»), и «метаболической нагрузки» («продиабетическая»). Борьба с гипергликемией направлена на снижение метаболической нагрузки, которая усугубляется наличием у пациента ожирения или избыточным потреблением калорийной пищи.

Таким образом, складывается логическая цепочка событий: воздействие генетических факторов и факторов окружающей среды способствует развитию ожирения. Ожирение участвует в сложном кластере состояний, таких как центральное ожирение, ИР, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, вместе известных как метабо-

лический синдром, или синдром X. Наличие метаболического синдрома напрямую коррелирует с СД 2 и другими заболеваниями, например с ССЗ. СД 2 – серьезный фактор риска микро- и макрососудистых событий, нефропатии, офтальмопатологии, когнитивных и метаболических нарушений.

Клинические стратегии терапии «diabetes»

В первую очередь необходимо добиться снижения массы тела у пациентов с ожирением и СД 2. Существуют различные тактики нормализации веса: изменение образа жизни, фармакотерапия, бариатрическая хирургия. Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела необходимо не только для улучшения самочувствия и самого процесса «похудения», но и для улучшения компенсации СД 2, в том числе для улучшения качества и продолжительности жизни.

Коррекция питания и образа жизни. Наиболее эффективным режимом питания для пациентов из группы «diabetes» оказалась средиземноморская диета. Исследование PREDIMED (PREvención con DIetaMEDiterránea) [6] наиболее точно демонстрирует, насколько употребление в пищу продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами, которые как раз входят в состав продуктов средиземноморской диеты, способствует снижению массы тела, профилактике осложнений СД 2 и даже снижению глобальной смертности. Кроме того, результаты PREDIMED-Plus показали, насколько важно для полноценной качественной терапии не забывать о мониторинге когнитивных симптомов, качестве сна, соблюдении режима труда и отдыха.

В других исследованиях описаны дополнительные ключевые элементы, такие как фактор транскрипции TCF7L2, который может быть рассмотрен в качестве потенциального прогностического биомаркера у пациентов с СД 2 и ожирением.

С другой стороны, несколько клинических исследований продемонстрировало эффективность других режимов питания у пациентов с СД. Интересным примером является диета с низким содержанием углеводов. Основа такого питания, впервые высказанная Аткинсом в 1970-х гг., заключается в снижении количества углеводов в рационе, поскольку высокое их потребление способствует выработке инсулина, основной причины повышенного аппетита и замедления метаболизма. Следовательно, соблюдение диеты Аткинса способствует снижению секреции инсулина, что приводит к снижению массы тела, благоприятно влияет на профиль гликемии, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также липидный профиль. Результаты исследования G. Voden и соавт. [7] продемонстрировали преимущества соблюдения низкоуглеводной диеты в течение 2 нед в группе пациентов с ожирением и СД 2, что подтверждается снижением потребления пищи, массы тела, уровня гликемии, повышением чувствительности к инсулину.

Рандомизированное клиническое исследование с участием 34 пациентов с избыточной массой тела и СД 2 показало значительное снижение веса и HbA_{1c}. С. Johnston и

соавт. [8] провели сравнительное исследование, в котором оценивались режимы питания с низким содержанием углеводов и повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот. Оба режима оказались одинаково эффективны в снижении массы тела и ИР.

Другие диетические рационы, такие как палеолитическая диета или интервальное голодание, демонстрируют многообещающую эффективность у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2, но требуют дополнительных наблюдений. Важно помнить, что дело не только в питательных веществах, но и в происхождении и переработке/термической обработке пищевых продуктов.

Клинические стратегии контроля СД. Бариатрическая хирургия представляет собой интересную альтернативу ведению пациентов с ожирением и СД 2. Открытое рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало потенциальные преимущества бариатрической хирургии в когорте пациентов с СД, однако потребовало постоянного мониторинга уровня глюкозы крови. В настоящее время бариатрическая хирургия показана при ИМТ > 35 кг/м² (это значение соответствует ожирению 2-го типа), и ее необходимо включать в надлежащий контекст ухода и постоянной медицинской помощи. Тем не менее другие исследования продемонстрировали, что данная операция может дать более высокие результаты у пациентов с ИМТ ≥ 27 по сравнению с интенсивной медикаментозной терапией с точки зрения контроля гликемии и снижения массы тела, сообщая о лучших результатах даже в отношении качества их жизни, что указывает на возможность рассмотрения такой терапии пациентов «diabetes». С другой стороны, несмотря на доказанную эффективность, высокая стоимость, возможные осложнения и инвазивность процедуры – это факторы, которые следует принимать во внимание при выборе подходящей терапии для каждого пациента.

Лекарственная терапия остается основным способом контроля гликемии и снижения массы тела. Согласно рекомендациям EASO, фармакотерапия должна рассматриваться как часть клинического лечения диабета, но не как исключительный и окончательный вариант. Кроме того, уместно провести оценку динамики снижения массы тела и профиля гликемии после 3 мес терапии. Таким образом, очевидно, что существуют две основные тактики ведения «diabetes»-пациентов: стратегии, направленные на снижение массы тела с положительным влиянием на профиль глюкозы крови, и препараты, специфичные для контроля гликемии, которые снижают или, по крайней мере, не способствуют набору массы тела.

В последнее время появляется все больше данных о том, что микробиота кишечника может играть ключевую роль в развитии СД 2 и ожирения, сообщая о многообещающем использовании этой мишени в персонализированной терапии пациентов.

Разнообразие микробиоты кишечника

Термин «микробиота» включает в себя совокупность микроорганизмов, образуя единый сложный организм, известный как холобионт. Подсчитано, что количество

микроорганизмов в организме человека составляет около $3,8 \times 10^{13}$.

Хотя микробиота состоит в основном из бактерий, известно, что есть археи или вирусы (особенно бактериофаги) и более сложные организмы (грибы, паразиты, простейшие и некоторые гельминты). Эти микроорганизмы сосуществовали и развивались вместе с человеческим организмом, адаптируясь для выполнения определенных функций, играя ключевую роль в поддержании здоровья. Именно в желудочно-кишечном тракте, а точнее, в кишечнике, находится основная часть микробиома, составляющая более 70% всей микробиоты человека.

P. Hugon и соавт. [9] выделили 2172 различных вида микроорганизмов внутри кишечника, разделенных на 12 различных типов. *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют до 93,5% от общей популяции микробов. Группа *Proteobacteria*, в основном, состоит из представителей рода *Escherichia* и *Enterobacter*, тогда как *Bifidobacterium* преобладает в типе *Actinobacter*. Фирмикуты широко представлены *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Lactobacillus*, а *Bacteroides*, *Prevotella* и *Xylanibacter* являются основными компонентами *Bacteroidetes*.

Существует переменная часть микробиома, которая является индивидуальной для каждого человека в зависимости от фенотипа хозяина, его физиологического и патофизиологического статуса, образа жизни, окружающей среды. Фактически необходимо подчеркнуть: существует огромная микробная изменчивость, поскольку каждый человек представляет собой особый микробный след.

Разнообразие микробиоты во многом зависит от условий ее обитания. Некоторые локализации, такие как кожа, демонстрируют более высокую изменчивость в сравнении с другими областями, такими как кишечник или полость рта. Первоначально считалось, что первые микроорганизмы колонизируют кишечник человека сразу после родов. В настоящее время установлено, что перенос микробиома матери во время беременности происходит, возможно, через плаценту, пуповину или амниотическую жидкость. Первоначальный микробиом новорожденного может быть связан с микробиотой влагалища и фекалий матери, если были естественные роды, а в случае кесарева сечения, он будет аналогичен микробиоте кожи.

Лактация – одна из наиболее важных детерминант передачи микроорганизмов от матери, содержащих антигена или биоактивные соединения – олигосахариды, которые вносят основной вклад во взаимодействие «микроорганизм–хозяин», рост и становление микробиоты младенца. Любопытно, что сообщалось о различиях в составе кишечной микробиоты у детей, которых кормили молочными смесями, по сравнению с группами детей грудного вскармливания, что указывает на влияние лактации на состав микробиоты. Впоследствии твердая пища способствует увеличению *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, облегчая переваривание углеводов, стимулируя разнообразие бактериальной экосистемы, губительной для *Bifidobacterium*.

Внешние и внутренние факторы окружающей среды способны подвергать микробиоту кишечника изменениям в определенный период жизни человека. Диета и образ жизни, ИМТ, гормональный профиль и даже страна проживания, этническая принадлежность являются одними из наиболее важных факторов, связанных с сохранением или потерей микробного разнообразия.

Основные функции микробиоты кишечника

Микробиота кишечника выполняет множество важных функций, которые играют ключевую роль для сохранения здоровья. Микробиота участвует в широком спектре биологических процессов, таких как переваривание питательных веществ, гомеостаз энергетического баланса за счет выработки биоактивных метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), которые представляют собой бутират, пропионат и ацетат. Данные метаболиты считаются сигнальными молекулами в кишечнике и внекишечных тканях. Синтез SCFA происходит в результате ферментации в толстой кишке доступных для микробиоты углеводов (МАС) – неперевариваемых полисахаридов, присутствующих в диетических волокнах. Бутират, в основном, вырабатывается микроорганизмами *Firmicutes*, тогда как пропионат и ацетат – *Bacteroidetes*.

Микробиота кишечника также участвует в транспорте и метаболизме углеводов и аминокислот, таких как триптофан, участвует в производстве жирорастворимых витаминов (витамин К) и водорастворимых витаминов, входящих в комплекс витаминов группы В. Микробиота участвует в преобразовании и метаболизме желчных кислот, а также в биотрансформации и элиминации ксенобиотиков и лекарственных средств.

Еще один момент, который следует выделить, – это ее решающая миссия по поддержанию целостности барьера слизистой оболочки кишечника, не говоря уже о предотвращении колонизации патогенными микроорганизмами. В конце концов, было также доказано, что микробиота кишечника регулирует неврологические и психологические процессы через ось «микробиота–кишечник–мозг».

Микробиота кишечника и ее связь с заболеваниями

В условиях стресса (изменение образа жизни, неправильное использование антибиотиков) или при изменениях в иммунной системе в слизистой оболочке кишечника происходит снижение микробного разнообразия. То есть эубиоз сменяется дисбиозом. Более того, данная ситуация может усугубляться наличием окислительного стресса, действием бактериофагов или выработкой бактериальных токсинов со всеми вытекающими последствиями. В результате нарушения жизнедеятельности микробиоты увеличивается проницаемость стенок кишечника для бактерий и их производных, таких как липополисахариды (ЛПС), которые способны проникать в кровотоки и вызывать эндотоксемию с системным поражением органов.

Дисбиоз связан с широким спектром кишечных патологий, таких как синдром раздраженного кишечника или

целиакия, а также внекишечных заболеваний: нарушением обмена веществ, СД 2, ожирением, раком или поражением нервной системы, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и даже аутизмом.

Появляется все больше клинических исследований, в которых подробно изучается терапевтическая ценность микробиоты для лечения некоторых заболеваний.

Микробиота кишечника и сахарный диабет

Изменения в составе микробиоты кишечника связаны с широким спектром метаболических заболеваний, таких как ожирение, дислипидемия и СД 2. Эти нарушения вызывают повышенную проницаемость кишечника, нарушая метаболизм желчных кислот, уровень ЛПС в сыворотке крови и влияя на продукцию и функцию SCFA.

Соотношение микроорганизмов *Firmicutes/Bacteroidetes* – параметр, который наиболее важен для пациентов с «diabesity». Небольшой процент популяции *Bacteroidetes* не только снижает микробное разнообразие, но и может влиять на энергетический метаболизм, поскольку бактерии этого типа необходимы для обеспечения своего хозяина энергией за счет выработки пропионата, что может составлять 10% дневных калорий при диете с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, уменьшение *Bacteroidetes* подразумевает значительное снижение производства ацетата и пропионата, и, несмотря на большое соотношение *Firmicutes*, было обнаружено, что имеет место сокращение производства бутирата и его продуцирующих видов, связанное с диабетом.

Бутират участвует в уменьшении проницаемости кишечника, снижении аппетита через ось «кишечник–мозг», улучшает чувствительность к инсулину и энергетический обмен, а также участвует в окислении жира, активируя коричневую жировую ткань.

Пропионат или бутират способствуют кишечному глюконеогенезу, влияя на энергию и гомеостаз глюкозы.

Ацетат – это SCFA, который выделяется в основном в периферические ткани и играет решающую роль в снижении аппетита, связываясь с рецепторами гипоталамуса. SCFAs также регулируют поддержание кишечного эпителиального барьера с того момента, как они воздействуют на рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), способствуя высвобождению GLP-1, воспалительной реакции и чувствительности адипоцитов к инсулину. Следовательно, незначительные доли SCFA и связанных с ними продуцирующих бактерий будут важны в патофизиологии диабета. Кроме того, было описано, как дисбактериоз при ожирении и СД 2 способствует нарушению кишечного барьера, что, в свою очередь, предполагает вход грамотрицательных ЛПС.

Интересно, что В. Vergès и соавт. [10] продемонстрировали, что у пациентов с СД 2 наблюдается задержка роста деградации ЛПС, поэтому само заболевание способствует или поддерживает ассоциированную эндотоксемию, что указывает на потенциальную терапевтическую мишень для лучшего клинического ведения у этих пациентов. Повышенные уровни ЛПС в сыворотке также связаны с повышенными концентрациями ИЛ-6 и ФНО-α в

адипоцитах. Более того, известно, что ЛПС, SCFA, метаболиты триптофана и другие бактериальные продукты способны стимулировать нервную систему иммунологическими или нейроэндокринными путями, такими как передача сигналов лептином или инсулином. Эндоканнабиноидная система в настоящее время становится все более актуальной для оси «кишечник–мозг», а также играет важную роль в метаболизме энергии и глюкозы. Известно, что различные продукты и бактериальные сообщества могут регулировать эту систему, и в то же время ею могут управлять бактериальные сообщества благодаря их системному распространению. Было высказано предположение, что эндотоксемия может иметь решающее значение в гиперактивации эндоканнабиноидной системы в гипоталамусе с орексигенными эффектами или стимулированием поступления из-за увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера, что также вызывает нейровоспаление из-за воздействия ЛПС на глию через рецепторы TLR4. Кроме того, было обнаружено, что, вмешиваясь в эти бактериальные сообщества, можно модулировать эндоканнабиноидную систему; в качестве замечательного примера – *Akkermansia muciniphila* – бактерия, функция которой заключается в предотвращении СД. Она считается особенно важной для поддержания целостности кишечника, а также для липидного и гликемического метаболизма и для уменьшения устойчивой эндотоксемии.

Роль микробиоты кишечника в терапии сахарного диабета

Питание – один из основных модуляторов состава кишечной микробиоты. Например, западная диета, изобилующая продуктами ультрапереработки, с сахаром, жирами и другими рафинированными компонентами, с низким содержанием растительной пищи ускоряет рост культуры *Firmicutes*, в частности класса *Erysipelotrichia*, при снижении *Bacillus* и *Bacteroidetes*. Кроме того, такое питание способствует более высокому производству хиломикрон, что, в свою очередь, приводит к значительной постпрандиальной эндотоксемии из-за их роли в транспортировке ЛПС.

Некоторые исследования показали, что гипокалорийная диета с низким содержанием жиров или углеводов может способствовать увеличению *Bacteroidetes*, а также уменьшению *Firmicutes*.

Ученые обнаружили, что специфические продукты, такие как какао или корица, из-за высокого содержания в них полифенола, основного модулятора микробиоты кишечника, могут оказывать благоприятное влияние на течение СД. Полифенол усиливает чувствительность к инсулину, улучшает гомеостаз глюкозы. Другим подтвержденным фактом является то, что избытие полиненасыщенных жиров в средиземноморской диете, особенно эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, способствует росту популяций рода *Roseburia* и *F. prausnitzii*, оказывая протективный эффект против СД 2. Влияние других диет, таких как безглютеновая или кетогенная диета, на микробиоту кишечника еще предстоит выяснить.

Средиземноморская диета – одна из самых интересных стратегий управления составом микробиоты у пациентов с СД. Успех этой диеты в коррекции дисбактериоза кишечника во многом объясняется ее пребиотическими соединениями. Пребиотики – это вещества, содержащиеся в определенных продуктах питания, которые могут регулировать состав микробиоты кишечника, тем самым влияя на энергетический гомеостаз, чувство сытости и контроль массы тела, выработку SCFA, подавляя рост патогенов и усиливая иммуномодулирующее действие. Описано большое количество пребиотиков, таких как инулин и фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, полидекстроза, лактулоза, циклодекстрины, ксилоолигосахариды или трифала.

Механизмы, с помощью которых пробиотики способствуют этим процессам, заключаются в их способности модулировать микробиоту кишечника, конкурируя в адгезии к слизистой оболочке и эпителию кишечника, стимулируя выработку слизи и укрепляя кишечный барьер. Создание эффективных формул и поиск подходящей дозы, продолжительности, метода введения и изучение долгосрочных эффектов являются основными задачами для клинического применения пробиотиков у пациентов с СД 2. Тем не менее пребиотики и пробиотики представляют собой многообещающее направление для исследований. Недавно было проведено интервенционное клиническое исследование у 41 пациента с СД 2 для оценки использования пребиотиков и пробиотиков по сравнению с группой плацебо, изучены некоторые факторы, такие как состав микробиоты кишечника, эндотоксемия, активация нейтрофилов, функция бета-клеток, проницаемость кишечника и качество жизни, у этих пациентов. В целом эти исследования показывают, как использование пребиотиков и пробиотиков может играть важную роль не только в лечении, но и в профилактике ожирения и СД 2 в группах риска.

Микробиота кишечника и бариатрическая хирургия

Бариатрическая хирургия – процедура, с помощью которой можно не только снизить массу тела, но и улучшить гликемический контроль. Известно, что бариатрическая хирургия напрямую влияет на продукцию и энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Микробиота кишечника играет ключевую роль в биосинтезе и биотрансформации желчных кислот, которые, в свою очередь, регулируют микробные популяции с помощью различных сигнальных путей. Одно исследование, проведенное Н. Zhang и соавт. [11], продемонстрировало значительное сокращение количества *Firmicutes* и метаногенных архей, в то время как был обнаружен рост *Gamma*proteobacteria. Рост протеобактерии стимулируется присутствием желчных кислот в просвете кишечника, что снижает содержание вторичных желчных кислот и увеличивает количество первичных желчных кислот. Более высокие уровни желчных кислот в сыворотке крови возникают из-за их воздействия на рецептор фарнезоида X (FXR) и рецептор G-сопряженного белка TGR5.

Также изучение микробиоты и ее метаболитов представляет интерес с точки зрения прогностики ремиссии СД. Например, V. Ceperuelo-Mallafré и соавт. [12] обнаружили, что более низкие уровни циркулирующего базального сукцината важны для прогнозирования ремиссии СД через 1 год после оперативного вмешательства. Уровень циркулирующего сукцината все еще снижался в течение 1 года после операции. Роль сукцината при ожирении и нарушениях обмена веществ остается неясной. Считается, что при СД 2 он может действовать как маркер дисбактериоза кишечника, действуя в качестве сигнальной молекулы в периферических тканях. Уровни сукцината коррелируют с нарушением метаболизма глюкозы, что связано с изменением соотношения *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Odoribacteraceae* и *Clostridaceae*.

Микробиота кишечника и фармакотерапия

Метформин остается терапией 1-й линии у пациентов с СД 2. Помимо его хорошо известных эффектов на снижение глюконеогенеза в печени и выработки инсулина, некоторые исследования подтвердили его потенциальное использование для снижения массы тела, в основном, из-за воздействия метформина на центры приема пищи и в качестве регулятора микробиоты кишечника.

А вот роль антибиотиков при диабете еще не выяснена. Злоупотребление этими лекарственными средствами напрямую связано не только с образованием устойчивых микроорганизмов, но и с развитием некоторых патологических состояний, таких как ожирение, что подтверждается многочисленными исследованиями на животных. Это связано с их влиянием на микробиоту кишечника. Конечно, необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования на людях.

К. Mikkelsen и соавт. опубликовали результаты исследования, согласно которым использование некоторых антибиотиков, таких как пенициллин узкого спектра действия, связано с более высоким отношением шансов развития СД 2 [13], тем самым сделав вывод, что чрезмерное воздействие антибиотиков может играть важную роль в возникновении СД.

Заключение

Ожирение представляет собой глобальную угрозу, которая определяется взаимодействием множества факторов и влечет за собой тяжелое экономическое бремя, поскольку оно связано со многими осложнениями, такими как СД 2. Собранные учеными данные подтверждают важность терапии обеих патологий как единого целого для максимальной пользы для пациента.

Изменения микробиоты кишечника – общая характеристика широкого спектра заболеваний, в том числе и СД 2. Дисбактериоз кишечника и нарушение жизнедеятельности микроорганизмов могут быть связаны с этим состоянием, хотя необходимы дополнительные исследования, чтобы окончательно убедиться в корреляции «микробиом – СД 2» и, возможно, найти новые точки приложения терапии СД.

В любом случае нельзя отрицать, что сосредоточение внимания на микробиоте кишечника свидетельствует о существенных улучшениях в клиническом лечении диабета, особенно с помощью диеты. Более того, это может быть важным подходом при рассмотрении других терапевтических вариантов терапии СД 2, таких как бариатрическая хирургия или фармакотерапия. Тем не менее одновременно открывается больше направлений исследований, таких как трансплантация фекальной микробиоты или фаговая терапия.

Бактерии микробиоты кишечника также могут использоваться в качестве биомаркеров у пациентов с СД 2, хотя данный факт только начинает изучаться. *Akkerman-*

sia muciniphila также представляет собой многообещающий вариант терапии СД 2.

Микробиота кишечника считается многообещающим объектом клинических исследований для полного понимания развития, установления и патофизиологии основных процессов, участвующих в развитии СД и других метаболических нарушений. Микробиота кишечника может быть связующим звеном и следствием значительного воздействия изменения образа жизни у пациентов с СД 2, что помогает понять важность здорового образа жизни для предотвращения этого заболевания.

Наконец, микробиота кишечника действительно представляет собой многообещающую мишень для диагностики заболевания на ранних стадиях.

Литература / References

1. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO, 1997.
2. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Naya I et al. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2749. Published 2020 Sep 9. DOI: 10.3390/nu12092749
3. World Health Organization. *Fact sheets. Obesity and overweight*. 09.06.2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Access date: 18.09.2021].
4. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414 (6865): 782–7. DOI: 10.1038/414782a. PMID: 11742409.
5. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res* 2016; 118 (11): 1723–35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825. PMID: 27230638; PMCID: PMC4887150.
6. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDITerránea) trial. *Br J Nutr* 2015; 113 (6): 984–95. DOI: 10.1017/S0007114514004401. PMID: 25720588; PMCID: PMC4870040.
7. Boden G, Sargrad K, Homko C et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 142 (6): 403–11. DOI: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00006. PMID: 15767618.
8. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD et al. Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (5): 1055–61. DOI: 10.1093/ajcn/83.5.1055. PMID: 16685046.
9. Hugon P, Dufour JC, Colson P et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (10): 1211–19. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00293-5. PMID: 26311042.
10. Vergès B, Duvalard L, Lagrost L et al. Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (7): E1245–53. DOI: 10.1210/jc.2013-3463. PMID: 24694333.
11. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2365–70. DOI: 10.1073/pnas.0812600106
12. Ceperuelo-Mallafré V, Llauradó G, Keiran N et al. Preoperative Circulating Succinate Levels as a Biomarker for Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2019; 42 (10): 1956–65.
13. Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M et al. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (10): 3633–40.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2021