№1 (XIV) | СІЧЕНЬ ЛЮТИЙ | 2025

Зміни у складі мікробіоти кишечника у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу та без діабету: пілотне дослідження

Xiaojing Wang, Qinli Guo, Zhaoxiang Liu, Yanlei Wang, Chenxiang Cao, Lixia Jin, Caihong Li, Jianzhong Xiao, Wenhui Zhao

Резюме

Ціль дослідження: *ожиріння стало основною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, збільшуючи ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Зростає кількість доказів того, що дисбіоз кишкової мікробіоти пов'язаний з метаболічними порушеннями. Ми мали на меті вперше дослідити композиційні та функціональні особливості мікробіому кишечника у пацієнтів з ожирінням з ЦД 2-го типу та без нього в китайській популяції. Усього було обстежено 32 особи з ожирінням та з ЦД 2-го типу та 18 осіб з ожирінням та з нормальною толерантністю до глюкози (НТГ), які відповідали за віком та статтю. Були зібрані зразки фекалій, профіль мікробіоти кишечника визначався за допомогою платформи Illumina MiSeq на основі бактеріального гена V3-V416S рРНК.*

Результати: *порівняно з пацієнтами з ожирінням та НГТ, у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу було виявлено значно більше альфа-різноманіття. Аналіз головних координат на основі показника Брея-Куртіса та зваженого показника Unifrac показав, що глобальний мікробний склад суттєво відрізнявся між двома групами (p=0,007 та p=0,005, відповідно). На рівні філуму у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу спостерігалося значне зменшення кількості бактерій роду Bacteroidetes та виражене збільшення кількості бактерій роду Firmicutes. На рівні роду було виявлено значне збільшення Bacteroides та Escherichia-Shigella, в той час у пацієнтів з ЦД 2-го типу було менше Prevotella_9 та Sutterella. Крім того, кореляційний аналіз Спірмена показав, що Prevotella_9 та Sutterella негативно пов'язані з HbA1c та рівнем глюкози в крові натщесерце. Було виявлено чіткі відмінності у складі мікробіоти кишечника при ожирінні з ЦД 2-го типу порівняно з ожирінням без ЦД 2-го типу. Ожиріння, що супроводжується ЦД 2-го типу, може погіршити асоційовану з ожирінням мікробіоту кишечника, а мікробіота кишечника, як очікується, буде перспективною мішенню для нових втручань для лікування ожиріння. Однак для цього потрібні більший розмір вибірки та глибші дослідження таксономічної ідентифікації.*

Ключові слова: *мікробіота кишечника, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.*

Xiaojing Wang
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Qinli Guo
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Zhaoxiang Liu
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Yanlei Wang
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Chenxiang Cao
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Lixia Jin
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Вступ

Поширеність ожиріння серед дорослих і дітей у всьому світі стрімко зростає, і ожиріння стало основною проблемою охорони здоров'я [1]. У зв'язку зі стрімким соціально-економічним розвитком і зміною способу життя в Китаї кількість людей, які страждають на ожиріння, збільшилася більш ніж у чотири рази за останні чотири десятиліття [2]. Останнє національне дослідження показало, що 16,4 % дорослого населення Китаю страждає на ожиріння [2]. Безсумнівно, що ожиріння, яке переважно підвищує ризик цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних захворювань, інсульту та раку, є значним тягарем для системи охорони здоров'я [3].

Ожиріння спричинене дисбалансом між споживанням та витратою енергії. Зокрема, надлишок енергії та накопичення жиру спричиняють хронічне запалення низького ступеня, що є важливим фактором розвитку ЦД 2-го типу внаслідок прогресуючої втрати секреції інсуліну β-клітинами та інсулінорезистентності [4, 5]. Однак не у всіх людей з ожирінням розвивається ЦД 2-го типу.

Зростає кількість доказів того, що дисбактеріоз мікробіоти кишечника пов'язаний з широким спектром метаболічних порушень, включаючи ожиріння та ЦД 2-го типу [6]. Кишкова мікробіота регулює метаболізм глюкози в організмі, виробляючи метаболічно активні продукти, такі як коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) та жовчні кислоти [7]. Крім того, ліпополісахарид (ЛПС), компонент клітинних стінок грамнегативних бактерій, бере безпосередню участь у запальному процесі шляхом активації сигнального шляху TLR-4/NF-κB [8]. Порушення мікробіоти підвищує проникність кишечника, що дозволяє транслокації ЛПС індукувати системне запалення та порушення метаболізму глюкози [7, 9]. Метааналіз також показав значні відмінності у складі мікробіому кишечника у дорослих з ожирінням та без ожиріння [10]. Крім того, трансплантація фекальної мікробіоти від осіб з ожирінням підвищує ризик гіперглікемії [11]. Разом ці спостереження дозволяють припустити, що мікробіом кишечника може відігравати вирішальну роль у розвитку ЦД 2-го типу, пов'язаного з ожирінням. На противагу цьому, дослідження, проведене на німецькій популяції, показало, що мікробіом кишечника суттєво не відрізнявся у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу і без ЦД [12]. Ці суперечливі результати підкреслили важливість вивчення мікробіому кишечника в популяціях з різною етнічною приналежністю та харчовими звичками [13].

Таким чином, докази щодо порушення мікробіоти кишечника при ожирінні, що супроводжується ЦД 2-го типу, є обмеженими. У цьому дослідженні ми мали на меті вперше дослідити композиційні та функціональні особливості кишкового мікробіому у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу та ЦД у китайській популяції. Результати нашого дослідження можуть бути застосовні до інших популяцій з дієтичними звичками з високим споживанням вуглеводів, подібними до китайської.

Матеріали і методи дослідження

Популяція дослідження

До дослідження «випадок-контроль» було включено 50 осіб з ожирінням, у тому числі 32 з ЦД 2-го типу і 18 з нормальною толерантністю до глюкози (НТГ), яким було заплановано проведення баріатричної операції в Пекінській лікарні Цінхуа Чангунг у період з червня 2019 року по грудень 2021 року. Учасників включали, якщо вони відповідали наступним критеріям: вік від 18 до 60 років; ІМТ ≥ 28 кг/м^2 (ожиріння діагностували на основі китайських критеріїв);

Caihong Li
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Jianzhong Xiao
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Wenhui Zhao
Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

ЦД 2-го типу був діагностований відповідно до діагностичних критеріїв ВООЗ для діабету 1999 року. Критеріями виключення були: ожиріння внаслідок будь-якого ендокринного захворювання, такого як синдром Кушинга, гіпотиреоз тощо; прийом антибіотиків, пробіотиків, пребіотиків та симбіотиків протягом останніх 3 місяців; будь-яке шлунково-кишкове захворювання або шлунково-кишкова хірургія в анамнезі. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації та було схвалено місцевим Комітетом з питань етики Пекінської лікарні Цінхуа Чангунг, а від усіх учасників було отримано письмову інформовану згоду.

Клінічна оцінка

Кваліфікована медсестра вимірювала зріст, масу тіла та окружність талії (ОТ). Зразки венозної крові збирали після 12 годин нічного голодування. Кожному учаснику проводили пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ). Глюкозу та ліпіди аналізували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора (Roche C702, Німеччина). Рівень інсуліну та С-пептиду в сироватці крові визначали за допомогою прямого хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (Roche E801, Німеччина). Крім того, глікозильований гемоглобін (HbA1c) вимірювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (BIO-Rad VARIANT II). Гомеостатична модель оцінки функції острівцевих В-клітин (HOMA-B) та базальної інсулінорезистентності (HOMA-IR) розраховувалася наступним чином: HOMA-B = інсулін сироватки крові натще (мОд/л) × 20/(глюкоза плазми крові натще в ммоль/л — 3,5), HOMA-IR = інсулін сироватки крові натще (мОд/л) × глюкоза плазми крові натще (ммоль/л)/22,5.

Зразки мікробіоти кишечника для секвенування та аналізу

Зразки фекалій збирали в стерильні контейнери відповідно до стандартного протоколу і зберігали безпосередньо перед обробкою при -80° С. Мікробну ДНК екстрагували за допомогою методу CTAB/SDS. Концентрацію та чистоту ДНК оцінювали за допомогою спектрофотометрії (Nanodrop ND1000). Варіабельні ділянки V3-V4 бактеріальної 16s рРНК ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням прямого праймера 341F (CCTAYGGGRBGCASCAG) та зворотного праймера 806R (GGACTACNNGGGTATCTAAT). Продукти ПЛР очищали за допомогою набору для гель-екстракції Qiagen Gel Extraction Kit (Qiagen, Німеччина). Бібліотеки для секвенування були створені з використанням набору TruSeq® DNA PCR-Free Sample Prep Kit (Illumina, США) відповідно до рекомендацій виробника. Нарешті, бібліотеки секвенували на платформі Illumina NovaSeq 6000, генеруючи парні кінцеві зчитування довжиною 250 п.н. Сирі зчитування були відфільтровані за допомогою програмного забезпечення QIIME. Відфільтровані високоякісні зчитування були віднесені до оперативних таксономічних одиниць (Operational taxonomic unit, OTU) на основі порогу подібності 97 %, а потім алгоритм класифікатора RDP версії 2.2 анотував репрезентативні послідовності. Альфа-різноманіття, що відображає внутрішньоіндивідуальне бактеріальне різноманіття, оцінювали за допомогою індексів Шеннона, Сімпсона, Chao1 та ACE. Бета-різноманіття аналізували за допомогою аналізу головних координат (PCoA) на основі шкали Брея-Куртіса та зваженого Unifrac. Лінійний дискримінантний аналіз розміру ефекту (LEfSe) був застосований для оцінки відмінностей у складі мікробіоти. Крім того, кореляції між відносною чисельністю бактеріальних таксонів і клінічними параметрами проводили за допомогою кореляції Спірмена. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0{,}05$. Для корекції значущих p-значень застосовували показник помилкового виявлення (FDR).

Статистичний аналіз

Нормально розподілені безперервні змінні виражали як середнє ± стандартне відхилення, а для оцінки відмінностей у клінічних параметрах у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу і НТГ використовували незалежні вибіркові t-критерії. Викривлені дані представлені з медіаною та інтерквартильним розмахом і порівнювалися за допомогою U-критерію Манна-Уітні. Для категоріальних змінних був проведений тест Хі-квадрат для категоріальних змінних. Статистичний аналіз проводили за допомогою SPSS версії 20.0.

Результати

Антропометричні та біохімічні параметри

Усього в дослідження було включено 50 пацієнтів з ожирінням. Вік, розподіл за статтю, ІМТ та ОТ були подібними між групами ожиріння+ЦД 2-го типу та ожиріння+НТГ. Рівні HbA1c, глюкози крові натще, загального холестерину та тригліцеридів у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу були значно вищими, ніж у учасників з ожирінням та без діабету, тоді як рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) були значно нижчими. Детальні характеристики учасників наведені в таблиці 1.

Мікробне різноманіття у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу і нормальною толерантністю до глюкози

Усього в обох групах спостерігали 3745 OTU. У групі ожиріння+ЦД 2-го типу було виявлено більшу кількість OTU, а також 1911 спільних OTU з групою ожиріння+НТГ (рис. 1). При аналізі альфа-різноманіття, незважаючи на значно вищий індекс ACE у групі ожиріння+ЦД 2-го типу порівняно з групою ожиріння+НТГ (рис. 1), не було виявлено достовірних відмінностей в індексах Шеннона, Сімпсона та Chao1 між двома групами. Загальний склад бактеріальної спільноти (тобто бета-різноманіття) було проаналізовано за допомогою зваженого UniFrac і PCoA з відстанню Брея-Куртіса з подальшим перестановочним багатофакторним дисперсійним аналізом (PERMANOVA). Ми виявили, що бактеріальне бета-різноманіття у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу суттєво відрізняється від такого у пацієнтів з ожирінням та НТГ (p=0,007 та p=0,005 відповідно) (рис. 1), що вказує на те, що профіль мікробіоти кишечника при ожирінні та ЦД 2-го типу суттєво відрізняється від профілю мікробіоти при ожирінні та НТГ.

Різниця у складі мікробіоти в групах пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу і нормальною толерантністю до глюкози

Домінуючими в обох групах були Bacteroidetes та Firmicutes, за ними йшли Proteobacteria, Fusobacteria та Actinobacteria. У пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу спостерігалося до-

Таблиця 1. *Загальна характеристика учасників дослідження з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу та з ожирінням та без діабету*

	Ожиріння-ЦД	**Ожиріння-НГТ**	**Р значення**
N (Жінки)	32 (16)	18 (12)	0,37
Вік (років)	40±11,91	35,78±9,37	0,202
ІМТ (кг/м^2)	36,37±7,88	40,28±5,64	0,071
ОТ (см)	111,25 (103,00, 126,50)	111,00 (102,25, 132,00)	0,986
HbA1c (%)	7,90±1,71	5,59±0,39	**<0,001**
ГПН (ммоль/л)	8,64±3,83	5,24±0,57	**0,001**
Глюкоза плазми на 2 год ПТТГ (ммоль/л)	14,14±4,49	6,09±1,25	**<0,001**
Інсулін плазми натще (ммоль/л)	22,00 (14,40, 28,60)	17,95 (11,55, 32,02)	0,713
Інсулін плазми крові на 2 год ПТТГ (ммоль/л)	95,25 (33,81, 173,00)	80,93 (48,76, 145,61)	0,842
FCP (нг/мл)	2,68±0,93	2,35±1,13	0,32
PCP (нг/мл)	7,56±4,42	7,30±3,16	0,837
ЗХ (ммоль/л)	5,12±1,18	4,48±0,72	**0,043**
ТГ(ммоль/л)	2,82±2,2	1,34±0,73	**0,008**
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,35±1,20	3,01±0,71	0,275
ЛПВЩ(ммоль/л)	0,97±0,14	1,13±0,30	**0,012**

Примітки: p <0,05 виділено жирним шрифтом. ОТ — окружність талії; HbA1c — глікований гемоглобін; ГПН — глюкоза крові натще; ЗХ — загальний холестерин; ТГ — тригліцериди; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ПТТГ — пероральний тест толерантності до глюкози, ЦД — цукровий діабет.

№1 (XIV) | СІЧЕНЬ ЛЮТИЙ | 2025

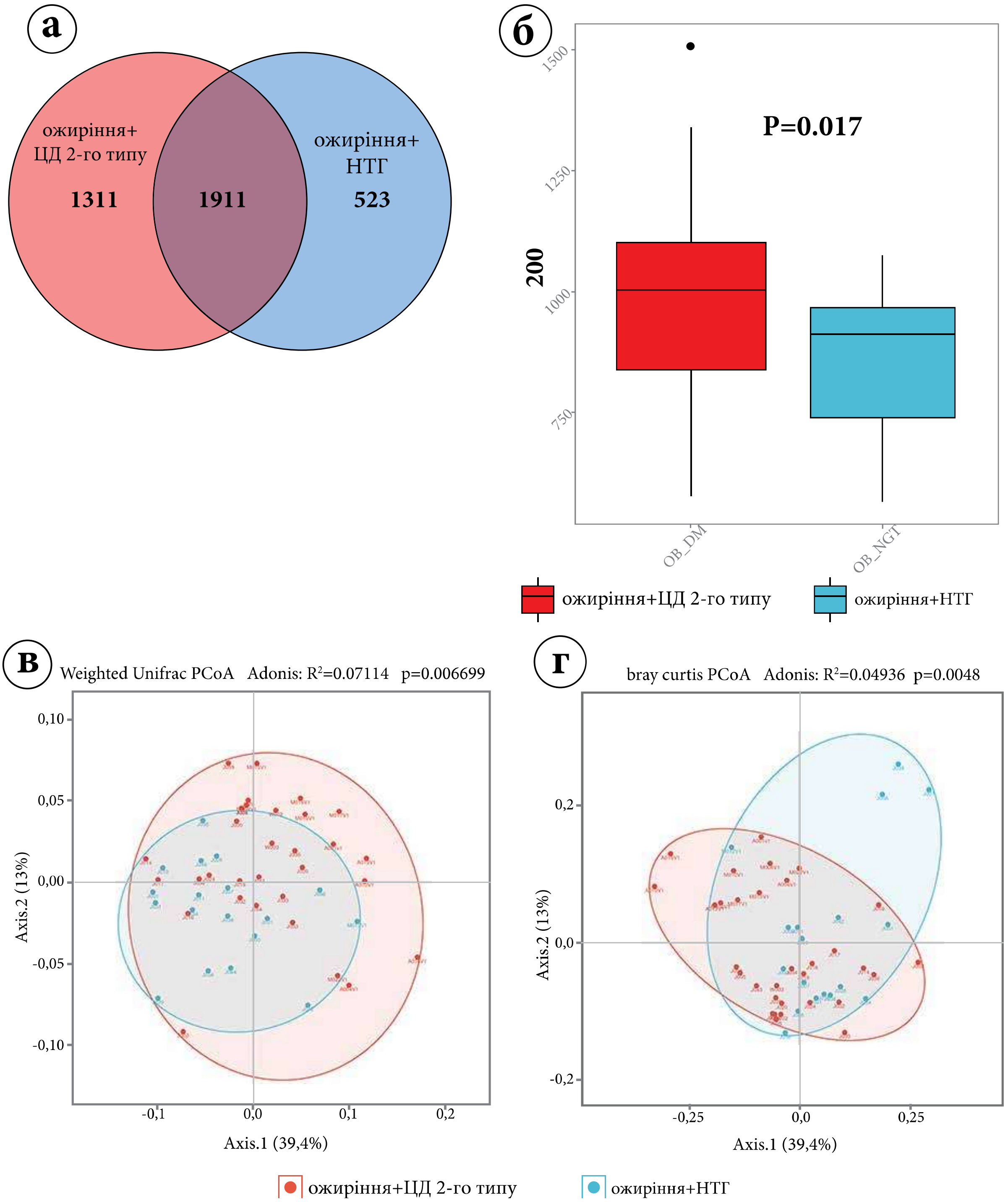

Рис. 1. *Різноманітність та багатство мікробіоти кишечника в групі ожиріння+ЦД та групі ожиріння+НТГ:*

(а) Діаграми Венна, що показують розподіл OTU;
(б) альфа-різноманіття, оцінене за індексом ACE;
(в і г) аналіз головних координат на основі зваженого UniFrac і відстані Брея-Куртіса

Примітки: НТГ — нормальна толерантність до глюкози, ЦД — цукровий діабет, OTU — оперативні таксономічні одиниці (Operational taxonomic unit).

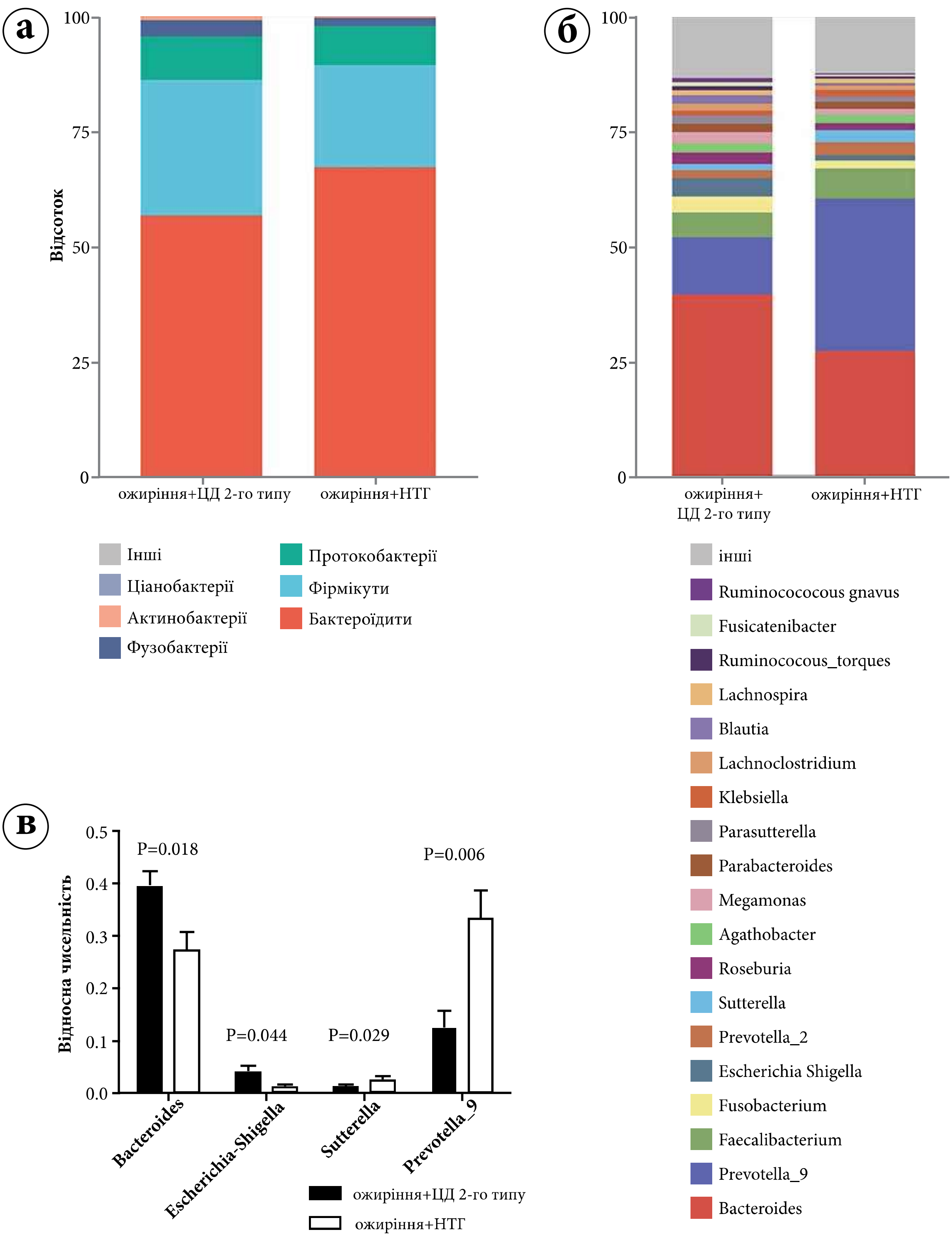

Рис. 2. *Склад мікробіоти кишечника в групі ожиріння+ЦД 2-го типу та групі ожиріння+НТГ:*
(а і б) Відносна чисельність бактерій на рівні філуму та на рівні роду;
(в) Порівняння диференційованої чисельності значущих родів.

Примітки: НТГ — нормальна толерантність до глюкози, ЦД — цукровий діабет.

№1 (XIV) | січень лютий | 2025

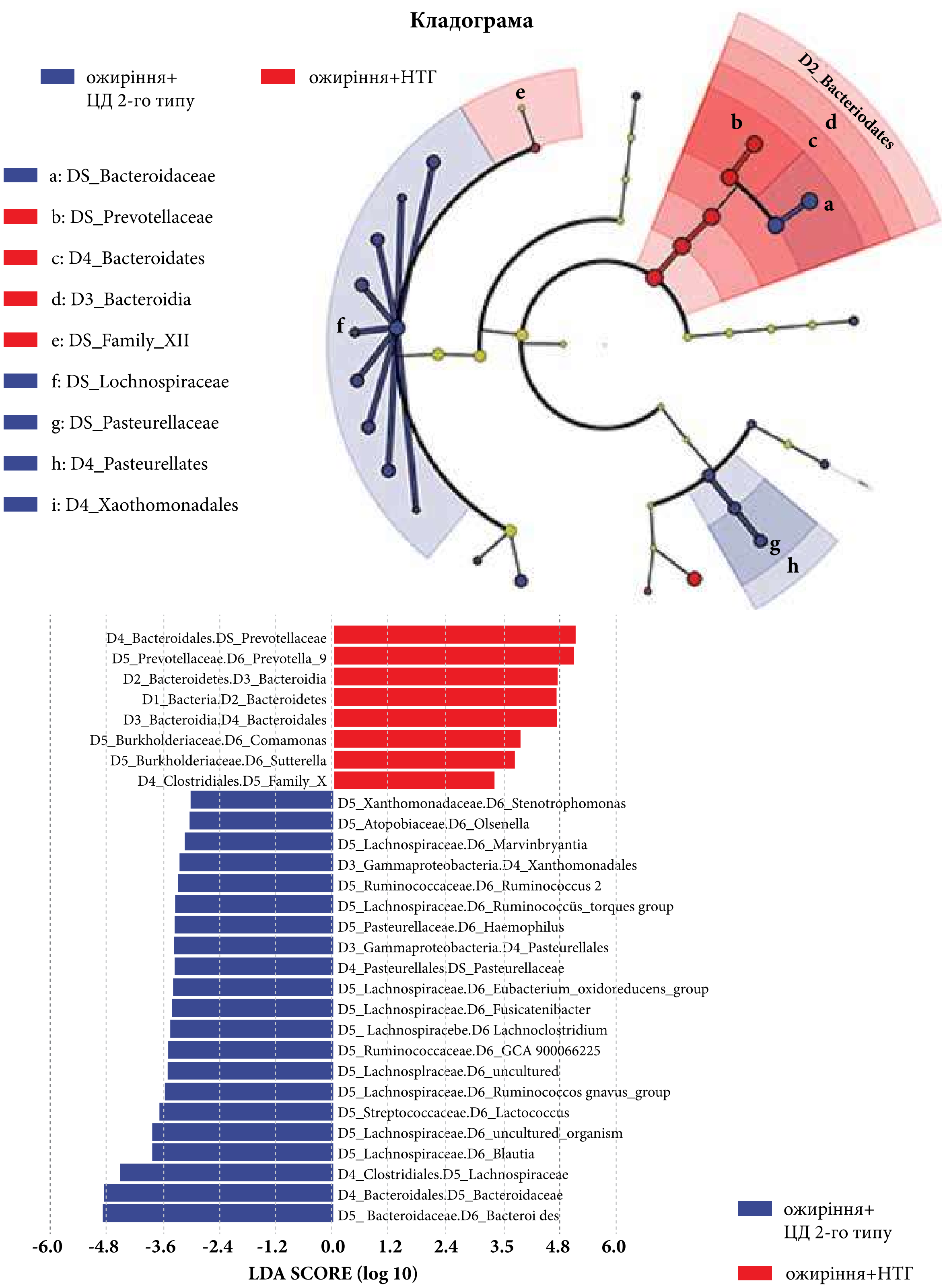

Рис. 3. Аналіз розміру ефекту кладограми та лінійного дискримінантного аналізу в групах ожиріння+ЦД2 та ожиріння+НТГ

Примітки: НТГ — нормальна толерантність до глюкози, ЦД — цукровий діабет.

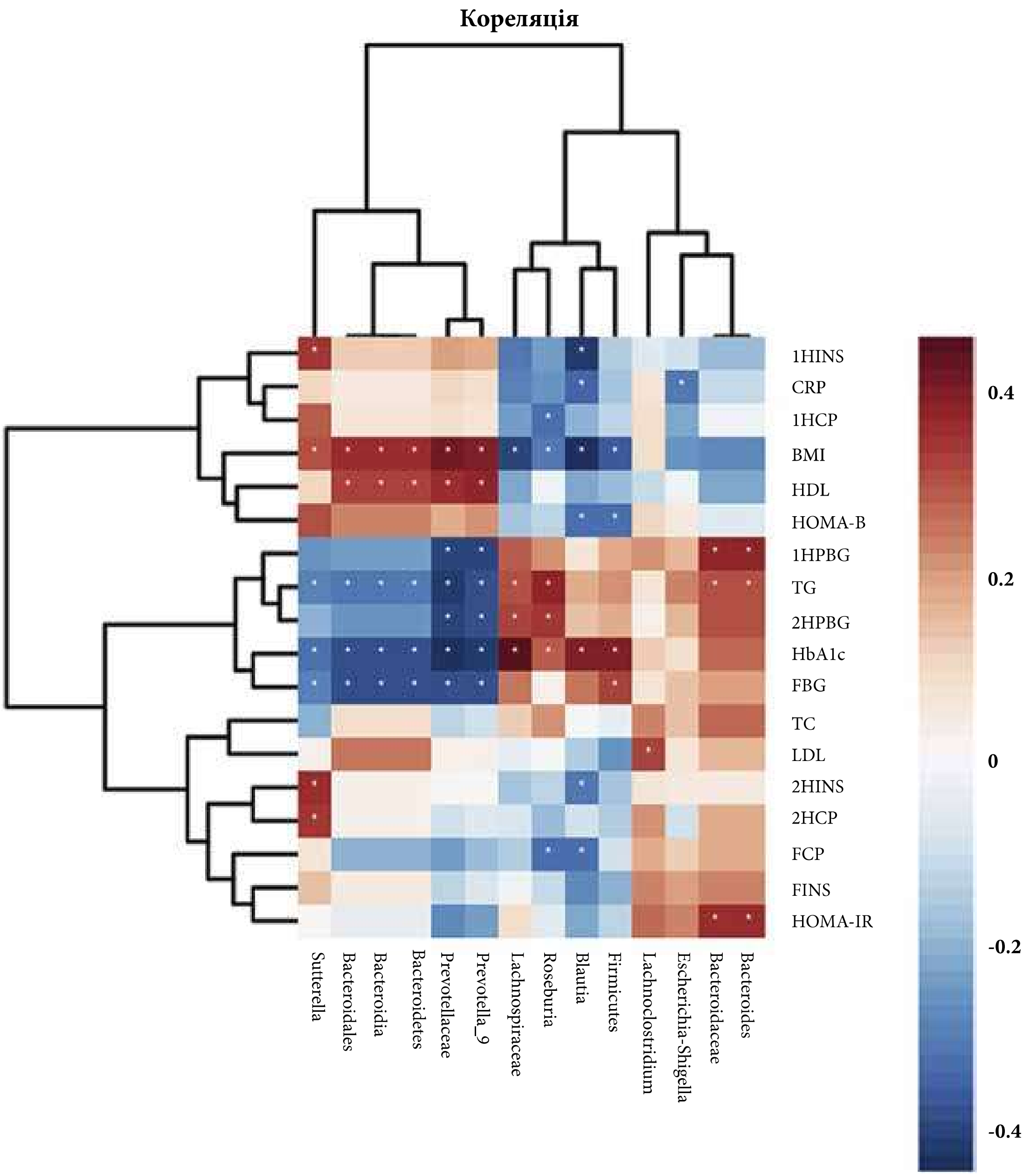

Рис. 4. *Кореляції Спірмена між мікробіотою кишечника та показниками метаболізму глюкози і ліпідів*

Примітка: * — p <0,05.

стовірне зниження чисельності Bacteroidetes та достовірне збільшення чисельності Firmicutes і Actinobacteria порівняно з пацієнтами з ожирінням з НТГ. Щодо родового рівня, Bacteroides, Escherichia-Shigella та Roseburia значно збільшилися в групі ожиріння+ЦД 2-го типу, проте Prevotella_9 та Sutterella мали явне зменшення в групі ожиріння+ЦД 2-го типу порівняно з ожирінням+НТГ (рис. 2). Аналіз Лефсе (оцінка LDA >3,0) був проведений для подальшого визначення різних таксонів між групами ожиріння+ЦД 2-го типу та ожиріння+НТГ. Результати показали, що 16 родів, 3 родини та 1 порядок, включаючи Bacteroides та Bacteroidaceae, були збагачені в групі ожиріння+ЦД 2-го типу, тоді як Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales, Prevotella_9 та Sutterella були збагачені в групі ожиріння+НТГ (рис. 3).

Кореляція між мікробіотою кишечника та показниками глюкози і ліпідів

Кореляція Спірмена була проведена для оцінки зв'язку між відносною чисельністю різних експресуючих таксонів та показниками глюкози і ліпідного обміну. Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales, Prevotella_9 і Sutterell показали достовірно негативні кореляції з HbA1c, рівнем глюкози в крові натще і тригліцеридів. Крім того, Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales та Prevotella_9 показали позитивну кореляцію з рівнем ХС ЛПВЩ. Крім того, Lachnospiraceae, Firmicutes, Blautia та Roseburia були позитивно пов'язані з HbA1c та глюкозою на 2 год в ПТТГ. Крім того, позитивні кореляції були виявлені між Bacteroides, Bacteroidaceae та HOMA-IR (рис. 4).

Обговорення

Хоча велика кількість досліджень продемонструвала зміни мікробіому кишечника при ожирінні або ЦД 2-го типу, існує обмежена кількість доказів, що дозволяють порівняти кишкові бактеріальні відмінності у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу та ожирінням з НТГ. Це дослідження вперше продемонструвало, що профіль мікробіоти кишечника осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу суттєво відрізняється від профілю мікробіоти осіб з ожирінням без діабету у китайській популяції. Важливо, що ми виявили, що кишкові бактерії, які сприяють метаболізму глюкози, такі як Sutterella і Prevotella_9, значно зменшуються у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу, в той час як Bacteroides, що чинять прозапальну дію та індукують інсулінорезистентність, збільшуються.

Альфа-різноманіття відображає внутрішньоіндивідуальне бактеріальне різноманіття. У попередніх дослідженнях було виявлено нижчу альфа-різноманітність при ожирінні та ЦД 2-го типу [10, 14], але все ще дискусія на цю тему триває [15]. Цікаво, що в даному дослідженні вперше було виявлено, що індекс ACE, який відображає багатство бактеріальної спільноти, був вищим при ожирінні+ЦД 2-го типу, ніж при ожирінні+НТГ. Відповідно до наших результатів, метформін і берберин значно знижували альфа-різноманіття і багатство мікробіоти кишечника у щурів з ожирінням [16]. Також спостерігалося більше бактеріальне різноманіття у японців з ожирінням порівняно з особами без ожиріння [17]. На противагу цьому, Thingholm LB та співавт. повідомили, що альфа-різноманіття несуттєво відрізнялося у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу і з НТГ [12]. Неузгодженість результатів може бути пов'язана з відмінностями в прийомі цукрознижувальних засобів (жоден з учасників дослідження не приймав цукрознижувальних препаратів), харчових звичках, генетичних та інших чинниках. Коротше кажучи, зв'язок між більшим альфа-розмаїттям і розладами є складним. Можливо, має значення не лише бактеріальне багатство, а й специфічний склад мікробіоти кишечника. Надлишок потенційно патогенних бактерій може сприяти підвищенню альфа-різноманіття при ожирінні та ЦД 2-го типу. Необхідні подальші дослідження для вивчення взаємозв'язку між зниженим альфа-різноманіттям та метаболічними захворюваннями.

Наші результати свідчать про чіткі відмінності в мікробному складі кишечника у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу порівняно з особами з ожирінням без ЦД 2-го типу. Зокрема, при ожирінні з ЦД 2-го типу спостерігалося значне зниження відносної чисельності Sutterella та Prevotella_9. Рід Sutterella — грамнегативна, анаеробна, неспороутворююча бактерія. Подібно до наших результатів, знижена кількість Sutterella також була продемонстрована при ЦД 1-го та 2-го типу порівняно зі здоровими людьми [18]. Крім того, нещодавнє дослідження показало, що мікробіота кишечника вагітних жінок з нормальним рівнем глікемії була пов'язана з підвищеною кількістю бактерій роду Sutterella [19]. Важливо, що підвищена чисельність Sutterella спостерігалася в сліпій кишці щурів з ЦД 2-го типу після операції шунтування шлунка Roux-en-Y, що може сприяти поліпшенню глюкозообміну після операції [20]. Інше дослідження на тваринах продемонструвало, що застосування метформіну може вибірково збільшувати чисельність Sutterella [21]. Таким чином, ці дослідження свідчать про те, що рід Sutterella має позитивний вплив на глікометаболізм. Це також узгоджується з тим фактом, що в нашому дослідженні Sutterella негативно впливала на рівень HbA1c та глюкози в крові натщесерце. Однак, основний механізм, за допомогою якого Sutterella впливає на метаболізм глюкози, залишається нез'ясованим. Попередні дослідження показали, що Sutterella позитивно корелює з глюкагоноподібним пептидом (ГПП-1) і негативно асоціюється з прозапальними цитокінами [21, 22]. ГПП-1 може сприяти секреції інсуліну та інгібувати вивільнення глюкагону, що призводить до антигіперглікемічної дії. Вважається, що хронічне запалення низького ступеня призводить до розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу. Тим не менш, для кращого розуміння потенційної ролі Sutterella в метаболізмі глюкози необхідні подальші дослідження.

Накопичені дані свідчать про те, що КЖК (тобто ацетат, пропіонат і бутират) сприятливо впливають на системний гомеостаз глюкози та енергії, зменшуючи вироблення глюкози в печінці та запускаючи кишковий глюконеогенез [22]. Крім того, КЖК регулюють імунну функцію слизової оболонки, забезпечують паливом епітеліальні клітини кишечника та покращують функцію епітеліального бар'єру, запобігаючи тим самим транслокації ЛПС з кишкового бар'єру [7, 23]. Нещодавні дослідження також показали, що мікробіота при ожирінні послаблює кишкові бар'єри та провокує проникність кишечника і запалення, викликаючи таким чином порушення метаболізму глюкози за віссю етаноламін/ARID3a/miR-101A/Zo1 [24]. Важливо зазначити, що Prevotella_9 належить до бактерій, що продукують КЖК. Таким чином, вона позитивно впливає на запалення кишечника, індукуючи секрецію протизапальних цитокінів та сприяючи реакції Th [17, 25]. Більше того, сукцинат, що виробляється цим родом бактерій, покращує глікемічний контроль за рахунок активації кишкового глюконеогенезу [26]. Повідомлялося, що Prevotella_9 погано представлена у зразках калу при діабеті та діабетичній нефропатії [18, 27, 28]. Відповідно до попередніх повідомлень, наше дослідження показало, що зменшення кількості Prevotella_9 при ожирінні з ЦД 2-го типу негативно корелювало з рівнем HbA1c та глюкози в крові. Зокрема, відомо, що Prevotella_9 виробляє пропіонат, який стимулює вивільнення ГПП-1 і знижує внутрішньогепатоцелюлярний вміст ліпідів [29]. Однак повідомлялося про суперечливі результати щодо впливу Prevotella на контроль глікемії. Ентеротип Prevotella був пов'язаний з дієтою, багатою на вуглеводи та клітковину [13]. Значне зниження загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності також спостерігалося після прийому пропіонату [30]. Відповідно, наше дослідження показало, що Prevotella_9 негативно пов'язана з рівнем тригліцеридів і позитивно — з рівнем ЛПВЩ. Безумовно, вимірювання рівнів КЖК у кишечнику та в культурі бактерій, що продукують КЖК, допоможуть краще зрозуміти їх роль у модулюванні метаболізму хазяїна.

З іншого боку, ми виявили, що Bacteroides та Escherichia-Shigella домінують у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу. Грамнегативні бактерії Bacteroides та Escherichia-Shigella вважаються умовно-патогенними мікроорганізмами, які продукують ЛПС і порушують бар'єрну функцію епітеліального шару кишечника, індукуючи хронічне запалення низького ступеня [31, 32]. Кілька досліджень також продемонстрували помітне збільшення кількості кишкових бактерій Bacteroides та Escherichia-Shigella при ЦД 2-го та 1-го типу, а Bacteroides позитивно корелювали з рівнем глюкози [28, 33]. Ці результати певною мірою узгоджуються з нашим дослідженням. Крім того, на підтримку наших висновків, метагеномне дослідження асоціацій мікробіоти кишечника в Китаї показало, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу збільшується кількість різних умовно-патогенних мікроорганізмів, включаючи сімейство Lachnospiraceae [34]. Наші результати показали, що кількістьLachnospiraceae збільшується при ожирінні та ЦД 2-го типу і достовірно позитивно асоціюється з HbA1c і рівнем глюкози в плазмі крові. У сукупності, порушення мікробіоти кишечника може відігравати фундаментальну роль у переході ожиріння в ЦД 2-го типу. Все більше досліджень підкреслюють значну і складну роль бактеріальних метаболітів, таких як амінокислоти, жовчні кислоти і КЖК, у порушенні глюкометаболізму [35]. Взаємодія між мікробіотою та метаболітами потенційно впливає на гомеостаз глюкози в організмі в цілому. Модуляція мікробіоти та метаболітів

№1 (XIV) | СІЧЕНЬ ЛЮТИЙ | 2025

кишечника вважається перспективним і новим підходом у профілактиці та лікуванні ожиріння і ЦД 2-го типу. Застосування пробіотиків, пребіотиків та трансплантація фекальної мікробіоти можуть бути потенційними способами відновлення мікробних порушень [35]. Доведено, що пероральний прийом амінокислоти гістидину, отриманої з мікробіоти, має метаболічні переваги [36]. Необхідні подальші дослідження для подальшого визначення цих втручань та найбільш ефективних штамів і метаболітів для боротьби з ожирінням та контролю глікемії.

Це дослідження має кілька обмежень, про які варто згадати. По-перше, розмір включеної вибірки був відносно невеликим. Відмінності між малопоширеними мікроорганізмами, можливо, не вдасться виявити. Таким чином, для подальшого підтвердження наших висновків необхідна більша когорта. По-друге, щоб мінімізувати фактори, які можуть вплинути на результати, ми включили в дослідження осіб з ожирінням, які проживають у Північному Китаї, з однаковим віком, статтю та ІМТ. Однак не можна виключити незначні відмінності в харчуванні між групами ожиріння+ЦД 2-го типу і ожиріння+НТГ. Зокрема, помітний вплив дієтичного заліза на мікробіом кишечника спостерігався як у когорті людей, так і в дослідженні на мишах [12], але в нашому дослідженні споживання заліза не оцінювалося. Крім того, це перехресне дослідження. Причинно-наслідковий зв'язок між мікробіотою кишечника та розвитком ЦД 2-го типу у пацієнтів з ожирінням встановити неможливо. Нарешті, було проведено лише секвенування 16s рРНК. Таким чином, для дослідження функції мікробіоти кишечника слід застосовувати метагеномічний аналіз.

Висновки

Таким чином, наше дослідження вказує на значні відмінності у складі мікробіоти кишечника пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу порівняно з ожирінням та НТГ. Збагачення потенційних патогеноподібних бактерій та зменшення бактерій, що продукують КЖК, може бути пов'язане з прогресуванням від ожиріння до ЦД 2-го типу. Важливо, що ці результати свідчать про те, що мікробіота кишечника може стати перспективною мішенню для нових втручань для лікування ожиріння. Однак, у майбутніх дослідженнях необхідний більший розмір вибірки та глибша таксономічна ідентифікація.

Література

1. Mahase E. Obesity: no European country is on track to halt rising levels by 2025, WHO warns. *BMJ*. 2022;377:o1107. doi:10.1136/bmj.o1107
2. Zeng Q, Li N, Pan XF, Chen L, Pan A. Clinical management and treatment of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(6):393–405. doi:10.1016/S2213-8587(21)00047-4
3. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev*. 2011;12(2):131–141. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x
4. Mandrup-Poulsen T. Type 2 diabetes mellitus: a metabolic autoinflammatory disease. *Dermatol Clin*. 2013;31(3):495–506. doi:10.1016/j.det.2013.04.006
5. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic beta-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):349–362. doi:10.1038/s41574-020-0355-7
6. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4050–4057. doi:10.1172/JCI129194
7. Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(5):258–271. doi:10.1038/s41574-022-00794-0
8. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology*. 2016;31(4):283–293. doi:10.1152/physiol.00041.2015
9. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. doi:10.2337/db06-1491
10. Pinart M, Dotsch A, Schlicht K, et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;14(1):12. doi:10.3390/nu14010012
11. Li Z, Chen L, Sepulveda M, et al. Microbiota-dependent and -independent effects of obesity on transplant rejection and hyperglycemia. *Am J Transplant*. 2023;23(10):1526–1535. doi:10.1016/j.ajt.2023.06.011
12. Thingholm LB, Ruhlemann MC, Koch M, et al. Obese Individuals with and without Type 2 Diabetes Show Different Gut Microbial Functional Capacity and Composition. *Cell Host Microbe*. 2019;26(2):252–264e210. doi:10.1016/j.chom.2019.07.004
13. Ejtahed HS, Hoseini-Tavassol Z, Khatami S, et al. Main gut bacterial composition differs between patients with type 1 and type 2 diabetes and non-diabetic adults. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):265–271. doi:10.1007/s40200-020-00502-7
14. Le chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–546. doi:10.1038/nature12506
15. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(3):317–332. doi:10.1007/s13679-019-00352-2
16. Zhang X, Zhao Y, Xu J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep*. 2015;5(1):14405. doi:10.1038/srep14405
17. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next generation

sequencing. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(100):1–10. doi:10.1186/s12876-015-0330-2
18. Gaike AH, Paul D, Bhute S, et al. The Gut Microbial Diversity of Newly Diagnosed Diabetics but Not of Prediabetics Is Significantly Different from That of Healthy Nondiabetics. *mSystems.* 2020;5(2). doi:10.1128/mSystems.00578-19.
19. Vavreckova M, Galanova N, Kostovcik M, et al. Specific gut bacterial and fungal microbiota pattern in the first half of pregnancy is linked to the development of gestational diabetes mellitus in the cohort including obese women. *Front Endocrinol.* 2022;13:970825. doi:10.3389/fendo.2022.970825
20. Wang C, Zhang H, Liu H, et al. The genus Sutterella is a potential contributor to glucose metabolism improvement after Roux-en-Y gastric bypass surgery in T2D. *Diabet Res Clin Pract.* 2020;162:108116. doi:10.1016/j.diabres.2020.108116
21. Liu G, Bei J, Liang L, Yu G, Li L, Li Q. Stachyose Improves Inflammation through Modulating Gut Microbiota of High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(6):e1700954. doi:10.1002/mnfr.201700954
22. Liang YY, Liu LY, Jia Y, et al. Correlation between gut microbiota and glucagon-like peptide-1 in patients with gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2022;13(10):861–876. doi:10.4239/wjd.v13.i10.861
23. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes.* 2020;11(5):411–455. doi:10.3920/BM2020.0057
24. Mishra SP, Wang B, Jain S, et al. A mechanism by which gut microbiota elevates permeability and inflammation in obese/diabetic mice and human gut. *Gut.* 2023;72(10):1848–1865. doi:10.1136/gutjnl-2022-327365
25. Larsen JM. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology.* 2017;151(4):363–374. doi:10.1111/imm.12760
26. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of Prevotella. *Cell Metab.* 2015;22(6):971–982. doi:10.1016/j.cmet.2015.10.001
27. Zhao X, Zhang Y, Guo R, et al. The Alteration in Composition and Function of Gut Microbiome in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:8842651. doi:10.1155/2020/8842651
28. Tao S, Li L, Li L, et al. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut microbiota composition. *Acta Diabetol.* 2019;56(5):581–592. doi:10.1007/s00592-019-01316-7
29. Chen T, Long W, Zhang C, Liu S, Zhao L, Hamaker BR. Fiber-utilizing capacity varies in Prevotella- versus Bacteroides-dominated gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;7(1):2594. doi:10.1038/s41598-017-02995-4
30. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744–1754. doi:10.1136/gutjnl-2014-307913
31. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Kozakova H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):110–120. doi:10.1038/cmi.2010.67
32. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):822–880. doi:10.1128/CMR.00022-13
33. Leiva-Gea I, Sanchez-Alcoholado L, Martin-Tejedor B, et al. Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children With Type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: a Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2385–2395. doi:10.2337/dc18-0253
34. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55–60. doi:10.1038/nature11450
35. Sasidharan Pillai S, Gagnon CA, Foster C, et al. Exploring the Gut Microbiota: key Insights into Its Role in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024. doi:10.1210/clinem/dgae499
36. Warmbrunn MV, Attaye I, Aron-Wisnewsky J, et al. Oral histidine affects gut microbiota and MAIT cells improving glycemic control in type 2 diabetes patients. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2370616. doi:10.1080/19490976.2024.2370616

Alterations in the Gut Microbiota Composition in Obesity with and without Type 2 Diabetes: A Pilot Study

Xiaojing Wang, Qinli Guo, Zhaoxiang Liu, Yanlei Wang, Chenxiang Cao, Lixia Jin, Caihong Li, Jianzhong Xiao, Wenhui Zhao

Department of Endocrinology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing, People's Republic of China

Abstract
Obesity has become a major public health concern worldwide, increasing the risk of T2DM. Growing evidence indicates gut microbiota dysbiosis is related to metabolic disorders. We aimed to firstly investigate the compositional and functional features of the gut microbiome between obesity with and without T2DM in the Chinese population.
Methods: A total of 32 obese individuals accompanied with T2DM and 18 age and gender-matched obesity with normal glucose tolerance (NGT) were enrolled. Fecal samples were collected, and the gut microbiota profile was determined using the Illumina MiSeq platform based on V3-V4 bacterial 16S rRNA gene.
Results: Compared with obesity- NGT, obesity-T2DM showed a significantly higher alpha diversity. Principal coordinates analysis based on both Bray-Curtis distance and weighted Unifrac revealed that the global microbial composition was significantly different between the two groups ($P = 0.007$ and $P = 0.005$, respectively). At the phylum level, Obesity-T2DM patients exhibited a significant decrease in Bacteroidetes, and a pronounced increase in Firmicutes. Regarding the genus level, Bacteroides and Escherichia-Shigella were found to increase considerably, while Prevotella_9 and Sutterella had an evident decrease in Obesity-T2DM. Furthermore, Spearman correlation analysis revealed that Prevotella_9 and Sutterella were negatively associated with HbA1c and fasting blood glucose.
Conclusion: We found clear differences in the gut microbiota composition in obesity-T2DM compared with obesity-NGT. Obesity accompanied with T2DM may aggravate the obesity-associated gut microbiota, and gut microbiota is expected to be a promising novel intervention target for obese management. However, larger sample size and more in-depth taxonomic identification studies are warranted.
Key words: gut microbiota, obesity, type 2 diabetes