

# Uloga crijevne mikrobiote u patogenezi i terapiji šećerne bolesti

---

**Weisser, Mirta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:091459>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Mirta Weisser

ULOGA CRIJEVNE MIKROBIOTE U PATOGENEZI I TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Mirta Weisser

ULOGA CRIJEVNE MIKROBIOTE U PATOGENEZI I TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med
2. doc dr. sc. Vanja Licul, dr. med.
3. prof. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.

Rad sadrži 38 stranica i 78 literaturnih navoda.

## Sadržaj rada

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....   | 1  |
| 2. Svrha rada .....  | 2  |
| 3. Općenito o šećernoj bolesti .....   | 3  |
| 3.1. Epidemiologija, klinička prezentacija, dijagnostika šećerne bolesti tip 1.....        | 3  |
| 3.2. Epidemiologija, klinička prezentacija i dijagnostika šećerne bolesti tip 2.....       | 4  |
| 3.3. Genetski i okolišni faktori povezani sa šećernom bolesti.....                         | 5  |
| 4. Humana crijevna mikrobiota i mikrobiom.....   | 6  |
| 4.1. Definicija, struktura i funkcije crijevne mikrobiote i mikrobioma .....               | 7  |
| 5. Šećerna bolest tip 1 i crijevna mikrobiota .....  | 8  |
| 5.1. Uloga crijevne mikrobiote u patogenezi šećerne bolesti tip 1 .....                    | 9  |
| 5.2. Disbioza kao okolišni čimbenik za razvoj šećerne bolesti tip 1 .....                  | 10 |
| 6. Šećerna bolest tip 2 i crijevna mikrobiota .....  | 12 |
| 6.1. Povezanost između intestinalne mikrobiote i debljine .....                            | 12 |
| 6.2. Šećerna bolest tip 2 i crijevna mikrobiota – nastanak inzulinske rezistencije i upale |    |
| 14   |    |
| 7. Modulacija crijevne mikrobiote i njezinih metabolita kao terapija šećerne bolesti ..... | 16 |
| 7.1. Prebiotici, probiotici, sinbiotici.....   | 17 |
| 7.2. Transplantacija fekalne mikrobiote .....  | 20 |
| 8. Rasprava.....   | 22 |
| 9. Zaključci .....   | 24 |
| 10. Sažetak .....  | 25 |
| 11. Summary .....  | 26 |
| 12. Literatura.....  | 27 |
| 13. Životopis.....   | 38 |

## Popis skraćenica i akronima:

BB-DR – dijabetes rezistentni Bio Breeding štakori, engl. *Bio Breeding diabetes resistant*

BB-DP – dijabetes skloni Bio Breeding štakori, engl. *Bio Breeding diabetes prone*

DKA – dijabetička ketoacidoza

FMT – transplantacija fekalne mikrobiote, engl. *fecal microbiota transplant*

FXR - engl. *farnesoid X receptor*

GALT – limfatično tkivo probavnog sustava, engl. *gut-associated lymphoid tissue*

GF – bez klica, engl. *germ-free*

LPS – lipopolisaharid

NOD – nepretili miševi s dijabetesom, engl. *non-obese diabetic*

OGTT – oralni test opterećenja glukozom

SCFA – kratkolančane masne kiseline, engl. *short chain fatty acids*

ŠB – šećerna bolest

## 1. Uvod

Šećerna bolest (ŠB) kronični je metabolički poremećaj karakteriziran hiperglikemijom bilo zbog inzulinske rezistencije ili nedostatka inzulina. Postoje dva glavna tipa šećerne bolesti, ŠB tip 1, koja je autoimuno posredovana, i ŠB tip 2, koja se javlja zbog raznih genskih i okolišnih čimbenika (1). Incidencija i prevalencija ŠB tip 1 i ŠB tip 2 različita je u populaciji na temelju dobi, rase, etničke pripadnosti, geografskog položaja i socioekonomskog statusa (2).

ŠB tip 2 jedna je od najčešćih metaboličkih bolesti na svijetu. Zbog porasta morbiditeta i mortaliteta, postala je globalni zdravstveni problem (3). Dvostruka epidemija pretilosti i ŠB tipa 2 stvorila je obilje literature o složenim mehanizmima ljudskog metabolizma općenito, a posebno o inzulinskoj rezistenciji. Sve je više literature koja svoju pozornost usmjerava na još jednog mogućeg krivca za razvoj same bolesti: crijevnu mikrobiotu (4). Za razliku od ŠB tip 2, ŠB tipa 1 karakterizira autoimuno oštećenje beta stanica gušterače koje proizvode inzulin. Iako se patogeneza ŠB tip 1 razlikuje od ŠB tip 2, neke su studije također uočile izmijenjenu mikrobiotu i kod ŠB tip 1. Naime, pretpostavlja se da se disbioza crijevne mikrobiote javlja rano u životu i pogoršava upalu crijeva, utječući na imunološki sustav, prije kliničke manifestacije bolesti (5).

Gastrointestinalni trakt ima složenu i raznoliku populaciju mikroorganizama koji čine humanu crijevnu mikrobiotu. Kada crijevna mikrobiota promijeni svoj bakterijski sastav, stanje koje nazivamo disbiozom, to stvara predispoziciju za upalu, što istraživanja pokazuju da je početak promijenjene homeostaze crijeva kod pacijenata s dijabetesom (1). Intestinalna disbioza promatrana kod osoba sa ŠB pridonosi smanjenoj osjetljivosti na inzulin i lošoj kontroli glikemije. Liječenje promjenom prehrane, uzimanjem dodataka poput prebiotika/probiotika i transplantacijom fekalne mikrobiote može se pozitivno utjecati na promjene u disbiozi (1).

## 2. Svrha rada

Svrha diplomskog rada je istražiti ulogu crijevne mikrobiote u patogenezi ŠB tipa 1 i tipa 2 te istražiti mogućnosti njenog moduliranja u svrhu liječenja. Kroz pregled relevantne literature, cilj je ustanoviti kako sastav mikrobiote može utjecati na metaboličke procese povezane sa ŠB, uključujući metabolizam glukoze i inzulinsku osjetljivost. Dokazano je da kronično povišene razine glukoze u krvi dovode do razvoja mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija, neuropatija) i makrovaskularnih komplikacija (ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest, moždani udar) sa zahvaćenošću više organa, značajno povezane s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Također, cilj je istražiti kako manipulacija crijevnom mikrobiotom, primjerice putem dodataka kao što su probiotici i prebiotici ili pak transplantacijom fekalne mikrobiote, može imati terapijski potencijal u prevenciji ili liječenju ŠB.



### 3. Općenito o šećernoj bolesti

ŠB tipa 1 uzrokovana je nedostatkom inzulina nakon uništenja beta stanica gušterače koje proizvode inzulin. Najčešće se javlja u djetinjstvu, ali oko jedne četvrtine slučajeva dijagnosticira se u odraslih. ŠB tipa 1 ostaje najčešći oblik dijabetesa u djetinjstvu, unatoč sve većem porastu prevalencije ŠB tipa 2 (6).

ŠB tipa 2 karakterizirana je hiperglikemijom, inzulinskom rezistencijom i relativnim oštećenjem izlučivanja inzulina. Patogeneza je samo djelomično otkrivena, ali je heterogena te uključuje i genetske čimbenike koji utječu na otpuštanje inzulina i odgovor na inzulin te okolišne, poput pretilosti (7).

#### 3.1. Epidemiologija, klinička prezentacija, dijagnostika šećerne bolesti tip 1

ŠB tip 1 čini 5% do 10% ukupnih slučajeva dijabetesa u svijetu. Epidemiologija ŠB tipa 1 iskazana prevalencijom i incidencijom jako varira među pojedinim državama (8). Incidencija varira od 0,1 u Fijiju do 57,6 u Finskoj na 100 000 stanovnika iste dobi. Nakon Finske, Velika Britanija (33/100 000), Švedska (34/100 000), Kanada (35,1/100 000) i Sardinija (40/100 000) imaju najveću incidenciju (8). Dob u kojoj se ŠB tip 1 javlja u djetinjstvu ima bimodalnu distribuciju, s jednim vrhuncem u dobi od četiri do šest godina i drugim u ranom pubertetu, između 10 i 14 godina. Prvi vrhunac incidencije pojavljuje se u dobi polaska djece u školu, što dijete izlaže povećanom broju infektivnih čimbenika. Drugi vršak incidencije, u razdoblju puberteta, rezultat je povećanog izlučivanja spolnih hormona i hormona rasta koji djeluju kao antagonisti inzulina, kao i emocionalnog stresa koji je čest u toj dobi (8). Sveukupno, u oko 45% djece bolest se manifestira prije 10. godine. ŠB tip 1 odgovorna je za gotovo sve slučajeve dijabetesa prije 10. godine života, 90% slučajeva kod djece između 10 i 14 godina te 80% kod mladih od 15 do 19 godina (6). Iako je većina autoimunih bolesti češća kod žena, nema velikih spolnih razlika u ukupnoj incidenciji ŠB tipa 1 u djetinjstvu (6).

U kliničkoj prezentaciji, ŠB tip 1 ima tri početne prezentacije. ŠB tip 1 može se inicijalno prezentirati kao klasična nova pojava polidipsije, poliurije i gubitka tjelesne mase s hiperglikemijom i ketonemijom ili ketonurijom. Također se može prezentirati kao dijabetička ketoacidoza (DKA) ili kao asimptomatsko slučajno otkriće (6). Hiperglikemija bez acidoze

najčešća je manifestacija ŠB tip 1 u djetinjstvu u većini populacija. Poliurija se javlja kada koncentracija glukoze u serumu poraste iznad 10 mmol/L, prekoračujući bubrežni prag za glukozu, što dovodi do povećanog izlučivanja glukoze mokraćom. Glikozurija uzrokuje osmotsku diurezu i hipovolemiju. Poliurija se može manifestirati kao nokturija, mokrenje u krevet ili dnevna inkontinencija u djeteta koje je prethodno imalo kontinenciju. Kod djece koja nisu naučena koristiti toalet, njegovatelji mogu primijetiti povećanu učestalost mokrih pelena i/ili pelena koje su neobično teške (mokre) (6). Polidipsija je posljedica pojačane žeđi zbog povećane osmolalnosti seruma zbog hiperglikemije i hipovolemije. Unatoč hipovolemiji, bolesnici možda neće imati klasične znakove suhe sluznice ili smanjenog turgora kože. Gubitak tjelesne mase rezultat je hipovolemije i pojačanog katabolizma. Nedostatak inzulina u djece s dijabetesom smanjuje iskorištavanje glukoze u skeletnim mišićima i povećava razgradnju masti i mišića. U početku je apetit povećan, no s vremenom su djeca više žedna nego gladna, a ketoza dovodi do mučnine i anoreksije, što pridonosi gubitku mase (6). DKA drugi je najčešći oblik prezentacije ŠB tipa 1 u većini populacija. Simptomi su slični, ali obično teži nego kod pacijenata bez acidoze. Uz poliuriju, polidipsiju i gubitak tjelesne mase, bolesnici s ketoacidozom mogu imati dah s mirisom voća, pojačanu pospanost i letargiju. DKA može se pogrešno protumačiti kao akutna bolest povraćanja jer su klasični simptomi dehidracije (smanjeno mokrenje) maskirani poliurijom koja je povezana s glukozurijom.

Dijagnostički kriteriji za dijabetes su: glukoza u plazmi natašte  $\geq 7$  mmol/L, nasumično mjerena glukoza u plazmi  $\geq 11.1$  mmol/L u bolesnika s klasičnim simptomima dijabetesa, glikirani hemoglobin (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ , glukoza u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L izmjerena dva sata nakon opterećenja glukozom od 1,75 g/kg (maksimalna doza od 75 g) u oralnom testu tolerancije glukoze (OGTT). Većina djece i adolescenata ima simptome i koncentraciju glukoze u plazmi znatno iznad  $\geq 11,1$  mmol/L, stoga je OGTT rijetko potreban za dijagnosticiranje ŠB tip 1 (6).

### 3.2. Epidemiologija, klinička prezentacija i dijagnostika šećerne bolesti tip 2

Procjenjuje se da od ŠB tipa 2 boluje oko 530 milijuna odraslih osoba diljem svijeta, s globalnom prevalencijom od 10,5% među odraslim osobama u dobi od 20 do 79 godina (9). ŠB tipa 2 predstavlja približno 98% globalnih dijagnoza dijabetesa, iako taj udio uvelike varira

među pojedinim zemljama (9). Prema podacima CroDiab Registra o osobama oboljelim od ŠB, u Hrvatskoj je u 2023. godini zabilježeno 395 058 slučajeva, pri čemu se broj oboljelih kontinuirano povećava svake godine (10). Prethodna istraživanja sugeriraju da je samo 60% oboljelih osoba u Hrvatskoj dobilo službenu dijagnozu, što ukazuje da je ukupan broj oboljelih gotovo 600 000 (10). ŠB zauzima četvrto mjesto među uzrocima smrti u Hrvatskoj, s udjelom od 7,8% u 2022. godini (10).

ŠB tipa 2 daleko je najčešći tip dijabetesa u odraslih (>90%) i karakteriziran je hiperglikemijom, obično zbog progresivnog gubitka izlučivanja inzulina iz beta stanica u pozadini inzulinske rezistencije, što rezultira relativnim nedostatkom inzulina. Većina pacijenata je asimptomatska u inicijalnoj prezentaciji, s hiperglikemijom primijećenom u rutinskoj laboratorijskoj procjeni, što potiče daljnje pretrage. Učestalost simptomatskog dijabetesa smanjuje se paralelno s poboljšanim naporima da se dijagnoza dijabetesa ranije dijagnostičira probirom (11). Klasični simptomi hiperglikemije (uključujući poliuriju, polidipsiju, nokturiju, zamagljen vid i gubitak težine) često se primjećuju tek retrospektivno nakon što se dokaže da je vrijednost glukoze u krvi povišena (11).

Postavljanje dijagnoze ŠB ovisi o procjeni razine glukoze u krvi nakon gladovanja (natašte), nakon OGTT-a ili putem slučajnog uzimanja uzorka krvi, uz uzimanje u obzir kliničkih simptoma bolesti ili njihove odsutnosti (12).

### 3.3. Genetski i okolišni faktori povezani sa šećernom bolesti

Incidencija i prevalencija ŠB rapidno raste diljem svijeta. Njegova sve veća prevalencija može se objasniti nepromjenjivim čimbenicima, kao što je starenje stanovništva, i promjenjivim čimbenicima poput prekomjerne težine ili pretilosti te nezdravih životnih navika (13).

Pretilost je sve češće stanje povezano s povećanim rizikom od inzulinske rezistencije, a time i ŠB tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. Uzročna uloga pretilosti u ŠB tipa 2 istaknuta je činjenicom da je preventivno smanjenje tjelesne težine povezano sa smanjenom incidencijom same bolesti u više studija. Štoviše, gubitak tjelesne težine nakon barijatrijske kirurgije u pacijenata sa pretilošću i ŠB tipa 2 dovodi do brzog preokreta patofiziologije i kasnijeg povlačenja dijabetesa (14).

Eksperimentalne i epidemiološke studije sugeriraju da brojni čimbenici, uključujući prehranu, unos vitamina D, infekcije i crijevnu mikrobiotu, mogu pogodovati razvoju ŠB tip 1. Pretpostavlja se da svi ovi čimbenici mogu modificirati ekspresiju gena kroz epigenetske mehanizme tako da induciraju aberantni imunološki odgovor i autoimunitet otočića (15). Kada govorimo o genetskim čimbenicima, više od 50 gena povezanih sa ŠB tip 1 otkriveno je analizom obiteljske povezanosti i studijama povezanosti na cijelom genomu. Naime, ne pridonosi svaki gen podjednako na razvoj ŠB. Konkretno, geni HLA-DR i HLA-DQ odgovorni su za otprilike 40% do 50% rizika od bolesti (16). Drugi geni, uključujući PTPN22, IL2Ra i CTLA4 također su usko povezani sa ŠB tip 1 (16).

#### 4. Humana crijevna mikrobiota i mikrobiom

Crijevna mikrobiota složena je zajednica mikroorganizama koja živi u probavnom traktu ljudi i životinja. Kod ljudi, crijevna mikrobiota ima najveću količinu mikroorganizama i najveću raznolikost pojedinih vrsta u odnosu na ostale organe (17).

Gastrointestinalni trakt dojenčadi prolazi kroz brzu mikrobnu kolonizaciju, ponajprije pod utjecajem načina poroda. Vaginalno rođena dojenčad u početku ima mikrobiotu sličnu majčinoj vaginalnoj flori, dok intestinalna mikrobiota dojenčadi rođene carskim rezom pokazuje skupine mikroorganizama tipično nađenih na koži. Stjecanje mikrobiote nastavlja se tijekom djetinjstva, a crijevni mikrobiom počinje nalikovati mikrobiomu odraslih u dobi od jedne godine (17). Tijekom prve dvije godine života, filogenetska raznolikost stalno se povećava. Značajne promjene u crijevnoj mikrobioti događaju se na ključnim prekretnicama: početkom dojenja, pojavom vrućice, uvođenjem čvrste hrane i liječenjem antibioticima. Svaka promjena prehrane povezana je s promjenama mikrobiote i obogaćivanjem gena, kao što su geni za biosintezu vitamina i probavu polisaharida nakon prelaska djeteta na prehranu za odrasle (18).

Mikrobiota probavnog sustava može pridonijeti prekomjernoj adipoznosti domaćina, zaštititi od razvoja ŠB tipa 1 te izazvati kolitis i metabolički sindrom. Stoga je mikrobiota predložena kao meta za terapijsku intervenciju za neke od kroničnih bolesti (18).

#### 4.1. Definicija, struktura i funkcije crijevne mikrobiote i mikrobioma

Ljudska mikrobiota sastoji se od 10 do 100 trilijuna stanica mikroorganizama u simbiozi koje nosi svaka osoba, prvenstveno bakterija u crijevima. Ljudski mikrobiom sastoji se od gena koje te stanice nose (19). U cjelini, crijevni mikrobiom je više od 100 puta veći od ljudskog genoma te pridonosi cjelokupnom metabolizmu i ima važnu ulogu u pretvaranju hranidbenih namirnica u hranjive tvari i energiju (20). Crijevna mikrobiota sastoji se od više od 1500 vrsta, raspoređenih u više od 50 različitih *phyla* (17). Ovaj sustav sastoji se od mikroorganizama kao što su bakterije, arheje, gljivice i virusi koji su raspoređeni kroz cijeli gastrointestinalni trakt (21). Zabilježeno je da su *Phyla Bacteroidetes* i *Firmicutes*, a zatim *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Actinobacteria* i *Verrucomicrobia* bile najmnogobrojnije skupine, čineći do 90% ukupne populacije mikroorganizama u ljudi (3). Najdominantniji rod u distalnom jednjaku, dvanaesniku i jejunumu je *Streptococcus*. U želucu dominiraju vrste *Helicobacter pylori*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* i *Rothia* (22). Najzastupljeniji rodovi mikroorganizama u debelom crijevu su *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, a osim njih prisutni su i patogeni *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis*, ali brojčano puno manje (22). *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* i *Ruminococcus* su rodovi mikroorganizama prisutni u lumenu gastrointestinalnog trakta i koji se mogu identificirati u stolici, a rodovi *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* i *Akkermansia* prisutni su u mukoznom sloju i epitelnim kriptama tankog crijeva (22).

Oblikovanje i umnažanje crijevnog mikrobioma započinje rođenjem dok modifikacija njihovog sastava ovisi uglavnom o različitim genetskim, prehrambenim i okolišnim čimbenicima. Promjena u sastavu i funkcijama crijevne mikrobiote može promijeniti crijevu propusnost, probavu i metabolizam kao i imunološki odgovor (17). Nakon rođenja, prvi mikroorganizmi koji koloniziraju crijevo potječu s epitela vagine majke, ali i iz okoline. Mikroorganizmi iz okoline uključuju enterobakterije, enterokoke te anaerobne mikroorganizme kao što su *Bifidobacteria*, *Clostridia*, *Bacteroides* te anaerobne streptokoke (23).

Osim ključne uloge u probavi i metabolizmu, crijevna mikrobiota ima mnogo drugih značajnih funkcija u ljudskom tijelu, uključujući podržavanje zaštite od patogena koloniziranjem površina sluznice i stvaranje različitih antimikrobnih tvari, jačanje imunološkog sustava, kontrola

proliferacije i diferencijacije epitelnih stanica, modificiranje inzulinske rezistencije i utjecaj na sekreciju inzulina, utjecaj na komunikaciju između mozga i crijeva, a time i na mentalne i neurološke funkcije domaćina (17). Mikrobiota aktivno sudjeluje u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, bjelančevina i lipida putem različitih mehanizama kao što su ekspresija vlastitih enzima, utjecaj na enzime domaćina te procesom fermentacije. Njezino djelovanje rezultira sintezom kratkolančanih masnih kiselina (SCFA; engl. *short chain fatty acids*) kao što su butirat, propionat i acetat, koji su bogati izvori energije za domaćina (23, 24). Nadalje, crijevna mikrobiota doprinosi modulaciji imunološkog sustava crijeva zajedno s urođenim i stečenim imunološkim sustavom. Imunološki sustav crijevnog sluznice mora biti tolerantan na korisne komenzale dok sprječava prekomjerni rast i umnažanje patogena (24).

Mikrobiota koja promiče zdravlje karakterizirana je određenom razinom mikrobnog obilja i raznolikosti na koju ne utječu prolazne smetnje uzrokovane infekcijama i liječenjem antibioticima, a također je obogaćena genima uključenima u fermentaciju i biosintezu SCFA (25).

## 5. Šećerna bolest tip 1 i crijevna mikrobiota

Budući da se ŠB tipa 1 ne pojavljuje kod mnogih pojedinaca koji su genetski predisponirani za razvoj same bolesti, jasna je važnost drugih determinanti odgovornih za porast incidencije ŠB tip 1. Razni okolišni čimbenici predstavljaju dodatni rizik za autoimunu destrukciju beta stanica Langerhansovih otočića. Smatra se da brojni okidači iz okoliša (npr. virusne infekcije, gestacijske infekcije, cijepljenje u djetinjstvu, prehrana i osobito vrijeme prvog uvođenja hrane) pridonose uništavanju beta stanica gušterače, ali njihovi mehanizmi djelovanja ostaju uglavnom nepoznati (26).

Klinička studija provedena na dojenčadi pokazala je da genetski osjetljiva dojenčad koja razvije ŠB tip 1 tijekom života ima manju raznolikost crijevne mikrobiote od one dojenčadi kod koje se bolest ne razvije (27). Nije poznato kako su te specifične promjene u mikrobnim populacijama povezane s patogenezom dijabetesa tipa 1, ali jedno je uvjerenje da određeni mikrobnog antigeni potiču T-stanice uključene u uništavanje  $\beta$ -stanica. Moguće je da je ovaj proces ubrzan disfunkcionalnom crijevnom barijerom koja je dugo klinički i eksperimentalno povezivana sa ŠB tip 1 (28).

Na temelju dostupne literature može se pretpostaviti da je porast incidencije ŠB tip 1 u posljednjih 50 godina barem djelomično posljedica jednog od dva glavna mehanizma povezana s crijevnim mikrobiomom. Prema prvom mehanizmu, neispravan razvoj i promjena zdrave mikrobiote kod pojedinca s genetskim rizikom za razvoj ŠB tip 1 može dovesti do oslabljene regulacije imunskog odgovora koja posljedično dovodi do autoimunog uništenja beta stanica koje proizvode inzulin u gušterači. Ovu pretpostavku potkrepljuju dokazi koji sugeriraju da se imunološka formacija potrebna za imunoregulaciju u velikoj mjeri razvija rano u životu sazrijevanjem i njegovanjem imunološkog sustava mikrobiotom koja kolonizira gastrointestinalni trakt, živeći u simbiozi s domaćinom (29). Drugi mehanizam predstavlja pojačanu propusnost crijevne epitelne barijere kao rezultat izmijenjene mikrobiote, odnosno disbioze. Ovaj mehanizam može djelovati neovisno o prvom ili paralelno s njim (29).

### 5.1. Uloga crijevne mikrobiote u patogenezi šećerne bolesti tip 1

Dokazi o mogućoj vezi između mikrobiote i ŠB tip 1 proizašli su iz nekoliko studija na životinjama. Primjena pojedinačnih antibiotika (npr. vankomicina) ili kombinacija različitih antibiotika pokrenula je promjene mikrobiote kod nepretilih miševa s dijabetesom (NOD, engl. *non-obese diabetic*) što je dovelo do ubrzanog ili odgođenog napredovanja bolesti (26).

U proučavanju crijevne mikroflore obično se koriste mišji modeli, a funkcija crijevne mikroflore može se modelirati za sisavce. Istraživanja koja su koristila miševe kao modele daju važne uvide i pomažu u razumijevanju odnosa između crijevne mikroflore i nastanka ŠB. Miševi se općenito koriste kao preferirani model u istraživanjima jer su crijevne strukture miševa i ljudi poprilično slične (30).

Crijevnu mikrofloru bolesnika sa ŠB tip 1 karakterizira dominacija soja *Bacteroidetes*, nedostatak bakterija koje proizvode maslačnu kiselinu te smanjenje bakterijske i funkcionalne raznolikosti. Bakterijske vrste koje pripadaju *phyla Bacteroidetes* mogu fermentirati glukozu i laktat u propionat, acetat i sukcinat, dok ne mogu generirati butirat (31, 26). Butirat je ključni metabolit za intestinalnu homeostazu koji stimulira sintezu mucina i također može smanjiti propusnost crijeva omogućavajući formiranje uskih spojeva (engl. *tight junctions*) (26).

Istraživanje u kojoj su nepretili miševi s dijabetesom (NOD) hranjeni specifičnom hranom čime su bakterije debelog crijeva tih miševa otpuštale velike količine octene kiseline ili butirata

otkrila je da su ključne karakteristike bolesti u negativnoj korelaciji s koncentracijama butirata i acetata u krvi i izmetu. Ukratko, istraživanje sugerira da sastav crijevnih bakterija i proizvodnja SCFA poput butirata i acetata mogu utjecati na razvoj ŠB tip 1, pri čemu butirat potencijalno nudi zaštitne učinke povećavanjem broja i funkcije regulatornih T-stanica, a acetat sprječava autoimune procese reduciranjem pojavnosti autoimunih T-stanica u limfoidnom tkivu (32).

Daljnje studije pokazale su da su se *Bacteroides dorei* i *vulgatus* značajno akumulirali u djece s visokim rizikom od ŠB tipa 1 i povezivali s pozitivnošću na autoantitijela (33, 34). Brojnost bakterija koje proizvode SCFA te bakterija koje proizvode laktate smanjena je u bolesnika sa ŠB tip 1. Smanjeni broj *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* također se može uočiti na početku bolesti (16). Slični rezultati ponovljeni su na životinjama, što je ilustrirano činjenicom da se više *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* moglo pronaći u *bio-breeding* štakora otpornih na dijabetes (BB-DR; engl. *bio-breeding diabetes resistant*), ali manje u *bio-breeding* štakorima sklonim dijabetesu tipa 1 (uzgojeni štakori skloni dijabetesu, BB-DP; engl. *bio-breeding diabetes prone*) (35). Bakterije koje proizvode laktat, uključujući probiotičke sojeve (*Lactobacillus rhamnosus* i *L. reuteri*, *L. johnsonii* N6.2, *L. plantarum*, *Bifidobacterium lactis*) mogu sintetizirati butirat i tako sudjeluju u jačanju crijevne barijere (26).

Crijevni mikrobiom može utjecati i na intestinalnu barijeru. Intestinalna barijera održava stupanj propusnosti sluznice i odvaja luminalne antigene od unutrašnjosti tijela. Kada je crijevna barijera poremećena, crijevna propusnost se može povećati te se onda T-stanice limfnih čvorova gušterače, osobito CD8+ T-stanice, aktiviraju i proliferiraju potičući inzulitis (16). Zabilježeno je da je crijevna propusnost u djece sa ŠB tip 1 bila značajno viša nego u kontrolnim skupinama (36).

## 5.2. Disbioza kao okolišni čimbenik za razvoj šećerne bolesti tip 1

Disbioza, odnosno promjene u sastavu crijevne mikroflore kod ŠB tipa 1 rezultiraju promijenjenom raznolikošću crijevnih mikroorganizama. Nekoliko je studija regrutiralo djecu s pozitivnim autoantitijelima na beta stanice otočića kojima je kasnije dijagnosticirana ŠB tipa 1 i otkrili smanjenu raznolikost crijevnih bakterija prije početka bolesti (16). Slično, smanjena raznolikost crijevnih mikroba pronađena je u dijabetičkih Sprague-Dawley štakora injiciranih Streptozotocinom (16). Streptozotocin je najčešće korištena dijabetogena tvar za stvaranje



štakorskih modela s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 (37). Ovi podaci pokazali su da su promjene u crijevnim bakterijama usko povezane sa ŠB tip 1 i kod ljudi i kod životinjskih modela. Nadalje, pretpostavlja se da se disbioza crijevne mikrobiote javlja rano u životu i pogoršava upalu crijeva te da čak utječe i na imunološki sustav prije pojave bolesti. U ljudi koji razviju ŠB tip 1, objavljeno je da je proupalno okruženje u crijevima povezano s kombinacijom povećanog relativnog obilja vrste *Bacteroidetes* i smanjene razine *Firmicutes* (38). U jednom longitudinalnom istraživanju, u uzorcima stolice djece praćene od 3. mjeseca do 5. godine života utvrđeno je da su djeca kojima je na kraju dijagnosticirana ŠB tip 1 sadržavala više razine *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Roseburia hominis* i *Alistipes shahii*, dok su kontrolne skupine bez dijabetesa imale više razine *Streptococcus thermophilus* i *Lactococcus lactis*, obje uobičajene vrste nađene u mliječnim proizvodima. Također, mikrobiomi kontrolne djece sadržavali su više gena koji su bili povezani s fermentacijom i biosintezom SCFA, podupirući spoznaje o zaštitnom učinku SCFA u ranom nastanku ŠB tipa 1 kod ljudi (38).

Daljnje studije pokazale su da bi *Bacillus cereus* mogao odgoditi početak ŠB tip 1 i smanjiti incidenciju bolesti kod GF NOD miševa i BB-DP štakora. Bakterija *A. muciniphila* zaštitila je NOD miševе od ŠB tipa 1, posebno tijekom dojenačke dobi što sugerira da je rani neonatalni period kritično vrijeme za mikrobnu zaštitnu ulogu. Međutim, neki peptidi koje izlučuju određene bakterije u crijevima oponašali su autoantigen gušterače i aktivirali dijabetogene CD8+ T-stanice i time ubrzali inzulitis u NOD miševa. Slično, pokazalo se da *Citrobacter rodentium* potiče razvoj ŠB tip 1. Sve ove studije pokazale su da mikrobiom crijeva može biti modulator u patogenezi ŠB tipa 1 (16). Svi ovi nalazi daju sliku o uključenosti mikrobiote u patogenezi ŠB tip 1, ali unatoč tome, zaključke iz studija na životinjama treba uzeti s oprezom. Nije sigurno prethode li promjene u sastavu crijevne mikrobiote razvoju dijabetesa tipa 1 ili pojava bolesti dovodi do promjena u crijevnoj mikrobioti. Neke su studije izvijestile da su promjene u sastavu mikrobioma bile očite prije razvoja ŠB tip 1. Međutim, to su bile prospektivne studije koje su predstavile vremenski okvir progresije bolesti povezane s mikrobnom disbiozom, a kako bi se istražilo pitanje uzročnog doprinosa mikrobiote ovoj bolesti, potrebne su intervencijske studije (26).

Dokazano je kako je prehrana s visokim udjelom masnoća i šećera utjecala na učestalost dijabetesa uzrokujući disbiozu crijevne mikrobiote, posebice smanjenje *Bifidobacteria* spp. Kod nepretilih miševa, liječenje antibiotikom širokog spektra promijenilo je sastav crijevnih

mikroba i smanjilo udio regulatornih T-stanica u crijevnoj lamini propriji, što je rezultiralo povećanom incidencijom ŠB tip 1 (16).

## 6. Šećerna bolest tip 2 i crijevna mikrobiota

Sve više dokaza ukazuje na to da crijevna mikrobiota ima značajnu ulogu u metabolizmu i statusu bolesti domaćina. Konkretno, ŠB koja ima složenu etiologiju koja uključuje pretilost i kroničnu upalu niskog stupnja, modulirana je mikrobiotom crijeva i metabolitima mikroorganizama. Trenutna literatura podupire da je neuravnotežen mikrobni sastav crijeva (disbioza) faktor rizika za ŠB tip 2 (39).

### 6.1. Povezanost između intestinalne mikrobiote i debljine

Rastuća pojavnost pretilosti diljem svijeta neizbježno pridonosi porastu prevalencije ŠB tipa 2 (40). Pretilost je složena bolest koja odražava interakciju utjecaja okoliša (npr. konzumacija kaloričnije hrane i sjedilački načina života) s različitim biološkim, genetskim i psihosocijalnim čimbenicima (41). Crijevna mikrobiota sudjeluje u tjelesnom metabolizmu utječući na energetske ravnoteže, metabolizam glukoze i upalu niskog stupnja povezanu s pretilošću i drugim metaboličkim poremećajima. Pretilost je povezana s disbiozom u probavnom traktu ljudi i miševa (28). Način prehrane može uvelike utjecati na disbiozu i metabolizam domaćina. Na mišjem modelu, gdje je primarni uzrok pretilosti u tih miševa bila povećana konzumacija hrane zbog nedostatka leptina, pokazalo se da mikrobiom pretilih miševa pokazuje povećanu sposobnost sakupljanja energije iz određenih namirnica u odnosu na mikrobiom nepretilih miševa (42).

*Firmicutes* i *Bacteroidetes* predstavljaju dvije najveće bakterijske vrste u ljudskoj i mišjoj crijevnoj mikrobioti, a promjena u omjeru ovih vrsta povezana je s mnogim bolestima, uključujući pretilost. Kod pretilih ljudi postoji smanjena brojnost vrste *Bacteroidetes* u usporedbi s nepretilim osobama (43), a gubitak tjelesne težine kod pretilih osoba rezultira povećanjem brojnosti *Bacteroidetes* (28, 44).

Treba napomenuti da nisu svi podaci iz opservacijskih studija dosljedni. Na primjer, u jednom istraživanju koje je uspoređivalo značajne razlike u raznolikosti crijevne mikrobiote između osoba sa ŠB i zdravih pojedinaca, uočeno je smanjenje *Clostridia* i povećanje *Bacteroidetes* i *Proteobacteria* dok je ukupna raznolikost crijevne mikrobiote bila u pozitivnoj korelaciji s razinama glukoze u plazmi kod pacijenata sa ŠB tipom 2. Međutim, navedeni rezultati nisu identificirani u tri velike metagenomske analize provedene u Europi i Kini. Smanjenje *Prevotella* primijećeno je kod 50 japanskih ispitanika sa ŠB tip 2 u usporedbi sa zdravim ispitanicima, ali u studijama na 291 nigerijskom i 171 kineskom ispitaniku, povećano obilje *Prevotella* bilo je povezano sa ŠB tip 2 (39). Razlog nepodudarnosti između studija može biti zbog niza promjenjivih varijabli kao što su prehrana, genetika, uporaba lijekova i različite tehnike sekvenciranja (39).

Incidencija ŠB tip 2 obrnuto je povezana s količinom unosa dijetalnih vlakana. Prehrambena vlakna utječu na populaciju crijevne mikroflore, a istraživanja pokazuju da je unos vlakana povezan s povećanjem mikrobne raznolikosti i omjerom *Firmicutes/Bacteroidetes* (45). Povećanje unosa dijetalnih vlakana također povećava brojnost, raznolikost i stabilnost ljudske crijevne mikroflore. Unos prehrambenih vlakana potiče fermentaciju crijevnih mikroba i čini se da to uzrokuje povećanje SCFA koje djeluju protektivno na metabolizam domaćina (45).

Miševi uzgajani u sterilnim uvjetima (GF mice; engl. *germ-free mice*) imaju manji udio tjelesne masti od konvencionalno uzgojenih miševa i pružaju koristan eksperimentalni alat za razumijevanje interakcija mikrobiote i domaćina (46). GF miševi smješteni u aseptičnim uvjetima imaju nerazvijen imunološki sustav. Ti miševi tipično imaju oslabljen razvoj limfoidnog tkiva povezanog s crijevima (GALT; engl. *gut associated lymphoid tissue*), smanjenu razinu imunoglobulina u serumu, manje slezene i mezenterične limfne čvorove s niskim razinama makrofaga rezidentnih u tkivima. Tako uzgajani miševi imaju nedovoljan imunološki odgovor na patogene mikroorganizme. Uvođenjem bakterija u miševе bez klica obnavlja se formiranje i funkcioniranje imunološkog sustava što predstavlja primjer dinamičkog odnosa između imuniteta domaćina i crijevne mikrobiote (47). Kolonizacija miševa bez klica s mikrobiotom dovodi do 60% povećanja ukupne tjelesne masti, u skladu s njihovom većom sposobnošću prikupljanja energije iz hranidbenih namirnica i smanjene osjetljivosti na inzulin (48). U jednom drugom istraživanju pokazalo se da GF miševi koji su primili fekalne mikroorganizme od pretilih ljudi dobivaju više na težini nego miševi koji su primili

mikroorganizme od ljudi zdrave težine (49). Velika studija na blizancima iz Ujedinjenog Kraljevstva otkrila je da je rod *Christensenella* rijedak kod ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom i da, kada se kolonizira u GF miševima, sprječava dobitak na tjelesnoj masi (50). Ova vrsta bakterije, ali i druge, npr. *Akkermansia*, koreliraju s nižim visceralnim masnim naslagama (49). Iako većina potvrđenih dokaza dolazi iz mišjih modela, dugoročno povećanje tjelesne težine kod ljudi u korelaciji je s niskom raznolikošću mikrobiote, a ta je povezanost više izražena u kombinaciji s niskim unosom prehrambenih vlakana (49).

Nedavne studije otkrile su da je raznolikost crijevnih virusa kod pacijenata s tipom 2 ŠB i debljinom smanjena u usporedbi s mršavim kontrolnim skupinama (51). Štoviše, gljivične zajednice bolesnika sa ŠB tip 2 bile su različite od zdravih pojedinaca, pokazujući visoku brojnost *Malessezia firfur* i neklasificirane *Davidiella* kao i nisku zastupljenost neklasificirane *Basidiomycota* (3).

## 6.2. Šećerna bolest tip 2 i crijevna mikrobiota – nastanak inzulinske rezistencije i upale

Mehanizmi koji su temelj povezanosti specifične crijevne mikrobiote i metaboličkih bolesti uključuju povećano uzimanje energije iz hrane, promjene u ekspresiji gena domaćina, potrošnju i skladištenje energije te promjene u propusnosti crijeva što dovodi do metaboličke endotoksemije, upale i inzulinske rezistencije (48). U nekim studijama, modifikacije crijevne mikrobiote izazvane antibioticima, prebioticima i probioticima dovele su do poboljšane upalne aktivnosti paralelno s poboljšanjem osjetljivosti na inzulin i smanjenjem pretilosti. Međutim, ti su učinci uglavnom primijećeni na životinjskim modelima (48).

Osim što je crijevna mikrobiota povezana s patogeneom ŠB tipa 2 i pretilosti, također ima ulogu u nastanku inzulinske rezistencije i kronične upale. Mehanizmi kako crijevna mikrobiota može doprinijeti ŠB tip 2 samo su djelomično shvaćeni. Postoje dokazi da crijevna mikrobiota i metaboliti koje proizvodi mogu potaknuti razvoj inzulinske rezistencije kod pretilosti i ŠB, najvjerojatnije pokretanjem upalnog odgovora (47). Uočeno je da je nekoliko vrsta citokina povećano u cirkulaciji osoba s metaboličkim sindromom što ima negativne učinke na metabolizam perifernog tkiva. Na primjer, ljudi s inzulinskom rezistencijom i netolerancijom

na glukozu imali su jači upalni odgovor i promijenjen odgovor na respiratorne virusne infekcije u usporedbi s osobama osjetljivim na inzulin (52).

Metabolički sustavi usko su povezani s putevima za otkrivanje patogena. Crijevna mikrobiota može utjecati na metabolizam domaćina modulirajući upalne puteve. Specifične promjene u crijevnoj mikrobioti, uz relativno obogaćivanje gram-negativnim vrstama, rezultiraju povećanom apsorpcijom lipopolisaharida (LPS), što dovodi do metaboličke endotoksemije. LPS, najjači pokretač upale, sastavni je dio membrane gram-negativnih bakterija, poput *Bacteroidetes* i *Proteobacteria*, koji se veže na Toll-like receptor-4 (TLR-4)–CD14 kompleks (senzor patogena), aktivirajući imunološki sustav i oslobađajući proupalne citokine, što dovodi do inzulinske rezistencije (48, 14). Zbog prisustva tih gram-negativnih bakterija u probavnom traktu, LPS će se nastaviti proizvoditi unutar crijeva, što bi moglo izazvati upalni odgovor i imati ulogu u razvoju dijabetesa (53). Inhibicija proupalnih citokina i kemokina jedan je od načina koji korisni mikroorganizmi koriste za sprječavanje upale niskog stupnja. Različite vrste *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia* i *Akkermansia* mogu smanjiti proupalne citokine kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 i faktor nekroze tumora (TNF)- $\alpha$  (39).

Ispitanici kod kojih je izlučivanje inzulina bilo nisko imali su manju zastupljenost *Bifidobacterium* za koje se misli da imaju anti-obesogeni ili anti-dijabetički potencijal. U studijama na životinjama i ljudima zabilježeno je da *Bifidobacterium* imaju korisne učinke kod metaboličkog sindroma i upale poboljšavajući funkciju mukozne barijere u crijevima, čime se smanjuju razine intestinalnih endotoksina kao i endotoksemija (54). Pokazalo se da su *Bifidobacterium* manje zastupljene u bolesnika s dijabetesom u usporedbi sa zdravim osobama, u inzulin rezistentnih u odnosu na inzulin osjetljive osobe s debljinom te u trudnica s gestacijskim dijabetesom u usporedbi sa zdravim trudnicama (39).

Žučne kiseline mogu modulirati mikrobni sastav crijeva izravno i neizravno aktivacijom gena urođenog imuniteta u tankom crijevu. Među glavnim funkcijama žučnih kiselina, njihova uključenost u metabolizam glukoze i energetske homeostazu, jedna je od najsloženijih. Žučne kiseline same po sebi imaju antimikrobne učinke i djeluju kao ligandi za FXR (engl. *farnesoid X receptor*), nuklearni receptor uključen u homeostazu žučne kiseline, metabolizam ugljikohidrata, odgovor na inzulin i urođeni imunosni odgovor u crijevima (55). U ileumu, FXR aktiviran žučnim kiselinama pokreće mehanizam negativne povratne sprege inhibirajući *de novo* sintezu žučnih kiselina u jetri i glukoneogenezu te aktivirajući sintezu glikogena u jetri

povećavajući potrošnju energije u mišićima i smeđem masnom tkivu i potičući beta stanice gušterače na proizvodnju inzulina (55). Dakle, disbioza oštećuje homeostazu žučnih kiselina i aktivaciju FXR-a, uzrokujući gubitak probavnih, metaboličkih i bakteriostatskih kontrolnih funkcija dovodeći do dislipidemije i kronične upale niskog stupnja, što vodi do dijabetesa (55).

Prehrana ljudskog domaćina osigurava neprobavljive ugljikohidrate za potporu bakterijskom rastu, a zauzvrat bakterije stvaraju SCFA poput acetata, propionata i butirata, koje djeluju kao energetska supstrat stanicama debelog crijeva, ublažavaju upalu i reguliraju osjećaj sitosti. Probavna mikrobiota od koristi je ljudskim domaćinima zbog sinteze SCFA. Manjak u proizvodnji SCFA povezan je sa ŠB tipa 2. Otkriveno je da konzumiranje hrane bogate vlaknima potiče rast organizama koji proizvode SCFA kod dijabetičara. Prehrana bogata vlaknima izazvala je promjene u cijeloj zajednici crijevnih mikroba i korelirala s povišenim razinama glukagonu sličnom peptidu-1 (GLP-1), padom razine glikiranog hemoglobina i poboljšanom regulacijom glukoze u krvi (56).

Mikrobiotu pojedinaca sa ŠB tip 2 karakterizira povećani omjer *Bacteroidetes/Firmicutes*, kao i povećanje *Bacillus* i *Lactobacillus spp.* (28). Također je uočeno da je omjer *Bacteriodes/Prevotella* i *C. coccoides/E. rectale* pozitivno korelirao s razinama glukoze, ali nije korelirao s indeksom tjelesne mase. To sugerira da mikrobiota može utjecati na ŠB tip 2 zajedno s pretilošću ili neovisno o njoj (28). Ukratko, različiti patofiziološki čimbenici koji objašnjavaju povezanost mikrobiote sa smetnjama metabolizma nisu dubinski proučavane kod ljudi u usporedbi sa životinjskim modelima. Međutim, sve je više dokaza koji povezuju crijevnu mikrobiotu s endotoksemijom i upalom (48).

## 7. Modulacija crijevne mikrobiote i njezinih metabolita kao terapija šećerne bolesti

Poremećaj u populaciji crijevne mikrobiote povezan je s nastankom bolesti kao što su upalne bolesti crijeva, pretilost i dijabetes, alergije, autoimune bolesti i kardiovaskularne bolesti. Postoje brojni pristupi modulaciji sastava i funkcija crijevne mikrobiote kao što su primjena probiotika, prebiotika i tehnika transplantacije fekalne mikrobiote (17).

Promjene u mikrobioti mogu utjecati na ravnotežu imunološkog sustava domaćina i dovesti do povećane translokacije bakterijskih antigena prema metabolički aktivnim tkivima. To rezultira kroničnim upalnim stanjem i oštećenim metaboličkim funkcijama kao što su inzulinska rezistencija, taloženje masnoće u jetri, smanjena osjetljivost na inzulin i pretjerani razvoj masnog tkiva. Ova neravnoteža može se pojaviti na početku metaboličke bolesti. Stoga rano liječenje disbioze može usporiti ili spriječiti epidemiju metaboličkih bolesti, a time i odgovarajuće smrtonosne posljedice (28).

S obzirom na sve veće dokaze povezanosti između dijabetesa tipa 2 i promijenjenog sastava crijevne mikrobiote, metabolički potencijal gastrointestinalnog trakta i crijevne mikrobiote sve se više prepoznaje kao obećavajući terapijski cilj za poboljšanje kontrole same bolesti (57). Istraživanja provedena na mišjim modelima podupiru hipotezu o potencijalnoj uzročnosti između crijevne mikrobiote i razvoja pretilosti i dijabetesa, ali do sada je bilo malo istraživanja koja dokazuju tu uzročnost kod ljudi (30). Ponovljivost eksperimentalnih studija na ljudima također je ponekad ograničena, na što također mogu utjecati varijacije u razlikama u postavkama studije, geografskim lokacijama pripreme uzorka kao i nedosljednostima u analizi podataka. Nadalje, postoje neke studije koje su proizvele kontradiktorna opažanja i podatke u istraživanjima na ljudima. Nejasan je temeljni uzrok ove varijacije, međutim, djelomično se može pripisati različitim prehranbenim navikama te okolišnim i kulturološkim čimbenicima diljem svijeta, kao i različito korištenim metodama istraživanja (30).

Do sada ne postoji terapija utemeljena na dokazima koja modulira crijevni mikrobiom za sprječavanje ili odgađanje napredovanja do ŠB tipa 1. S druge strane, definitivno postoje promjene u crijevnom mikrobiomu povezane s procesom bolesti koje na kraju dovode do simptomatske bolesti, a modulacija takvog crijevnog mikrobioma pruža nove strategije koje se mogu sigurno i učinkovito primijeniti za liječenje takvih aberacija (58).

### 7.1. Prebiotici, probiotici, sinbiotici

Prebiotici su neprobavljivi sastojci hrane koji selektivno stimuliraju rast ili aktivnost anaerobnih/mikroaerofilnih mikroba uključujući *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* u debelom crijevu. Prebiotici uključuju inulin, laktulozu i oligosaharide. Oligosaharidi ljudskog mlijeka najzastupljeniji su prebiotici, a prisutni su u majčinom mlijeku (58). Dovoljno dugo razdoblje

dojenja može imati zaštitni učinak od ŠB tip 1. Jedna je brazilska studija pokazala malu, ali statistički značajnu razliku u trajanju dojenja između djece sa ŠB tipom 1 i njihove braće i sestara. Čak i male razlike u vremenu dojenja od oko 6 tjedana mogu doprinijeti modificiranju razvoja limfoidnog tkiva povezanog s crijevima (GALT). Prehrana dojenčeta u prvim mjesecima života uključena je u pokretanje autoimunog procesa i razvoja ŠB tipa 1, a GALT ima ulogu u razvoju autoimunosti na beta stanice (59). Također se pokazalo da liječenje inulinom obogaćenim oligofruktozom ima korisne učinke u djece sa ŠB tip 1 značajnim povećanjem razine C-peptida (60).

Prebiotička vlakna imaju sposobnost mijenjanja crijevne mikrobiote na pozitivan način, što ukazuje na njihov obećavajući utjecaj u liječenju. Koristeći genetski pretili štakore, jedna je studija otkrila da doziranje prebiotičkih vlakana povećava *Firmicutes* i smanjuje *Bacteroidetes*, što je mikrobni profil pronađen u fenotipovima s normalnom tjelesnom masom, zajedno s povećanjem *Bifidobacteria spp.* i *Lactobacillus spp.* (61). Učinkovitost lijekova poput metformina i sulfonilureje može se povećati pomoću prebiotika. Uz pomoć njih povećava se razina luminalnih SCFA (npr. butirata), poboljšava se crijevna disbioza i integritet crijevne barijere te smanjuje upala (62).

Definicija probiotika glasi da su to živi mikroorganizmi koji, kada se primjenjuju u odgovarajućoj dozi, pružaju zdravstvene dobrobiti domaćinu (63). Sinbiotik je kombinacija probiotika i prebiotika koja potiče metaboličko zdravlje domaćina selektivnom stimulacijom rasta i aktivacijom zdravih mikroorganizama (64). U jednoj meta-analizi otkrilo se da uravnotežena prehrana s dodatkom prebiotika ili sinbiotika može rezultirati poboljšanjima u metabolizmu lipida i homeostazi glukoze u bolesnika sa ŠB tip 2. Uzimajući u obzir ograničenja pojedinačnih ispitivanja, prebiotici/sinbiotici se ne mogu propisati kao alternativna opcija za liječenje dijabetesa, ali ovim bi pacijentima mogli koristiti kao dodatak uz lijekove i promjene načina života (64). Predlaže se više istraživanja s većim uzorcima kako bi se odredila učinkovita i sigurna doza, trajanje i najbolje kombinacije probiotika i prebiotika za postizanje optimalnog pozitivnog učinka (64).

Osim činjenice da probiotici smanjuju šećer u krvi i poboljšavaju razine HbA1c, odabrane studije pokazale su da oni također imaju ulogu u smanjenju upale. Pretilost je čimbenik rizika za razvoj inzulinske rezistencije u bolesnika sa ŠB tip 2, ali zanimljiva je činjenica da probiotici mogu smanjiti inzulinsku rezistenciju bez promjene indeksa tjelesne mase (BMI) (65). U



jednom od istraživanja otkriveno je da su oni ispitanici s predijabetesom i ŠB tip 2 koji su uzimali probiotike i metformin zajedno umjesto samog metformina primijetili značajno smanjenje razine HbA1c (57). *Akkermansia muciniphila* opsežno je proučavana kod metaboličkih bolesti, a nedavno je testirana na ljudima kao probiotik. Ova vrsta u obrnutoj je korelaciji s tjelesnom težinom kod ljudi i glodavaca (47). Primjena *A. muciniphila* u pretilih miševa poboljšala je osjetljivost na inzulin te smanjila metaboličku endotoksemiju i upalu masnog tkiva tako što obnavlja funkciju crijevne barijere (66). Osim značajnog broja studija o učincima primjene pojedinačnih sojeva kod dijabetičara, pokazalo se da je primjena koktela probiotika učinkovitija u poboljšanju glukoze u plazmi natašte i oksidativnog stresa. Iako su podaci iz mišjih modela u velikoj mjeri pokazala korisne učinke, primjena probiotika kod ljudi čini se manje utjecajna na kontrolu glikemije, osobito u usporedbi sa zlatnim standardom, antihyperglikemicima, što sugerira da ova strategija može biti samo adjuvans, ali ne i samostalna terapija (55).

Oralno uzimanje probiotika i prebiotika predstavlja način za izazivanje promjena u mikrobioti i pokazalo se da ima utjecaj na razvoj dijabetesa. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 štiti BB-štakore od ŠB tip 1 posredovanjem u funkciji crijevne barijere i upali (67), a primjenom kombinacije probiotika VSL# 3 dokazalo se smanjenje inzulitisa i dijabetesa kod NOD miševa (28). U kontekstu povećanog rizika od razvoja ŠB tipa 1, rano izlaganje probiotičkim dodacima može dovesti do smanjenja rizika od autoimunskog razaranja otočića  $\beta$ -stanica (68). Uz to, uporaba probiotika u odraslih osoba sa ŠB tip 1 također je povezana s boljom kontrolom glikemije, povećanom sintezom GLP-1 (korisnog inzulotropnog crijevnog hormona) i smanjenom signalizacijom TLR4 (upalna signalizacija). Te su promjene povezane sa smanjenom učestalošću dijabetesa (69). U djece sa ŠB tip 1, pokazalo se da suplementacija *L. rhamnosus* GG i *B. lactis* Bb12 u adekvatnoj dozi jednom dnevno tijekom 6 mjeseci regulira poremećaje crijevne mikrobiote, čime se povoljno moduliraju imunološke stanice i čuvaju broj i proliferacija  $\beta$ -stanica pankreasa (69, 66).

U ispitivanju je i uporaba antibiotika u alteriranju intestinalne mikrobiote u svrhu ublažavanja i liječenja dijabetesa. Upotreba antibiotika u cilju promjene crijevne mikrobiote kod genetski pretilih miševa smanjila je tjelesnu težinu i poboljšala glikemiju natašte i toleranciju glukoze. Istodobno smanjenje LPS-a kao i povećane razine adiponektina pojačali su učinke antibiotika u snižavanju glukoze. Na sastav crijevnih mikroorganizama može se utjecati promjenom

egzogenih prehrambenih čimbenika (npr. dodaci butirata, oligofruktoze) ili transplantacijom fekalne mikrobiote (14, 70).

## 7.2. Transplantacija fekalne mikrobiote

Transplantacija fekalne mikrobiote ili FMT (engl. *fecal microbiota transplant*) privukla je pozornost posljednjih nekoliko godina kao istraživačka metoda koja se koristi za modifikaciju crijevne mikrobiote u bolesnim stanjima. FMT je tretman pri kojem se uzimaju zdrave bakterije iz fecesa donora, obrađuju i zatim unose u probavni sustav bolesnog primatelja. Tako obrađeni pripravci primjenjuju se u obliku kapsule, kroz nazogastičnu ili nazojejunalnu sondu ili metodama poput gastroskopije, enteroskopije ili kolonoskopije (71). Većina kliničkih ispitivanja FMT-a provedena je na pacijentima s infekcijom *Clostridium difficile* i te su studije bile uspješne. Kako bi se proširila istraživanja, uključene su i neke druge bolesti kao što je ŠB (39). Jedinstvena značajka FMT-a je da obnavlja raznolik sastav mikrobioma crijeva primatelja, čime se razlikuje od probiotika kojim se samo jedna ili ograničeni broj vrsta unose u crijevni trakt (72). Nedostatak FMT-a je to što je gotovo nemoguće standardizirati sastav fekalne mikrobiote koja se transplantira, budući da mikrobiota varira između pojedinaca i unutar pojedinaca tijekom vremena (39). U jednoj studiji, dvjema adolescentnim pacijentima sa ŠB tip 1 transplantirana je fekalna mikrobiota, a nakon transplantacije oba su bolesnika pokazala značajno poboljšanje kliničkih pokazatelja povezanih s dijabetesom (71). Štoviše, raznolikost i obilje fekalne mikrobiote povećali su se u odnosu na razdoblje prije transplantacije. Također se otkrila korelacija između poboljšanja nekih kliničkih pokazatelja dijabetesa i promjene fekalne mikrobiote te identificirala rod i vrstu bakterija koje su se povećale i smanjile u oba bolesnika nakon transplantacije (71). Pokazalo se da bi FMT pomogla stabilizirati funkciju beta stanica i poboljšati kontrolu šećera u krvi kod ovih pacijenata. Ova kolonizacija dovela je do značajnih poboljšanja kliničkih ishoda, dopuštajući nekim pacijentima da prestanu uzimati inzulin i oralne antihyperglikemike. Daljnja istraživanja su opravdana za istraživanje FMT kao mogući izbor u liječenju ŠB tipa 1 s obzirom na njegove obećavajuće rezultate (71).

Nadalje, rezultati druge studije ukazali su da FMT može pozitivno utjecati na funkciju beta stanica kod pacijenata s novonastalom ŠB tip 1. Suprotno očekivanjima, autologna FMT pokazala je bolje rezultate u usporedbi s FMT od zdravih donora (73). Nagađa se da su

imunološke prednosti FMT-a značajnije kada mikrobiota donora više odgovara imunološkom sustavu domaćina. Postojalo je nekoliko ograničenja ove studije, uključujući malu veličinu uzorka i potrebu za daljnjim istraživanjem kako bi se otkrio optimalni pristup u FMT. Unatoč tome, studija sugerira da bi FMT mogao biti siguran i potencijalno učinkovit tretman za očuvanje funkcije beta stanica kod ŠB tip 1, potičući daljnja istraživanja u većim randomiziranim ispitivanjima (73).

ŠB tip 2 karakterizira inzulinska rezistencija, a promjene u sastavu crijevne mikrobiote usko su povezane s pretilošću i inzulinskom rezistencijom, što se smatra okolišnim čimbenikom za ŠB tipa 2. U jednom su istraživanju uspostavili životinjske modele sa ŠB tip 2 te im aplicirali fekalnu mikrobiotu normalnih miševa što je rezultiralo smanjenjem inzulinske rezistencije i slabljenjem uništavanja  $\beta$ -stanica otočića gušterače. Također je bilo uočeno smanjenje glukoze u krvi natašte i poboljšanje tolerancije na glukozu kod dijabetičkih miševa (74). U animalnim modelima, osjetljivost na inzulin značajno se poboljšala nakon FMT u NOD miševa s nedostatkom MyD88 proteina. Slično istraživanje u kojem se ljudska mikrobiota iz zdravih ispitanika transplantirala u dijabetičke miševe pokazalo je značajno sniženje koncentracije glukoze u krvi natašte (39). Miševi sa ŠB tip 2 liječeni FMT-om s vremenom su pokazali smanjenje razine HbA1c, smanjenje upalnih čimbenika IL-6 i TNF- $\alpha$  te značajno povećanje broja i veličine otočića kao i povećanje osjetljivosti na inzulin (75).

Nedavno je nekoliko studija počelo promatrati učinke FMT kod bolesnika sa ŠB tip 2. Otkrilo se da su pretili pacijenti s tipom 2 ŠB stekli  $\geq 20\%$  mikrobiote povezane s mršavošću nakon FMT. Druga prospektivna studija također je pokazala da je crijevna mikrobiota u pacijenata sa ŠB tip 2 reorganizirana FMT-om i rezultira značajnim padom glukoze, glikiranog hemoglobina, mokraćne kiseline i povećanjem postprandijalnog C-peptida. Međutim, u ovom slučaju, također su otkrili da su donori s višim razinama *Rikenellaceae* i *Anaerotruncus* (obitelj *Ruminococcaceae*) bili korisni u poboljšanju uspjeha FMT (75). Stoga, povećanje korisnih sojeva bakterija putem FMT-a i promjena sastava crijevne mikrobiote u bolesnika sa ŠB tip 2 mogu regulirati metabolizam (75).

Studije na osobama s metaboličkim sindromom otkrile su da fekalna transplantacija od donora dovodi do približavanja sastava crijevne mikrobiote primatelja mikrobioti donora i poboljšanja inzulinske rezistencije (75). Transplantacija fekalnih uzoraka pacijenata liječenih metforminom u GF miševe poboljšala je toleranciju glukoze. U drugom istraživanju provedenom na malom

uzorku ljudi pokazalo se da je FMT u kombinaciji s metforminom bolja od samog metformina za postizanje poboljšanja kontrole glukoze u krvi, inzulinske rezistencije te smanjenje tjelesne mase, što daje novi pristup u liječenju ŠB u kombinaciji s antihyperglikemijskim lijekovima (76).

## 8. Rasprava

ŠB tipa 1 autoimuna je bolest koju karakterizira uništenje  $\beta$ -stanica otočića u gušterači izazvano genetskim i okolišnim čimbenicima. Proteklih desetljeća, opsežne studije otkrile su više od 50 rizičnih lokusa u genomu. Međutim, genetska osjetljivost ne može objasniti povećanu učestalost ŠB tip 1 u cijelom svijetu, što se vrlo vjerojatno pripisuje sve većem utjecaju okolišnih čimbenika, posebice crijevnom mikrobiomu (16). ŠB tip 1 još je uvijek neizlječiva bolest i unatoč napretku pristupa praćenja glukoze i inzulinskim nadomjesnim terapijama mnogi pacijenti doživljavaju kratkoročne i dugoročne komplikacije stoga je važno intervenirati u prevenciji i patofiziologiji bolesti. Crijevna mikrobiota postaje nova meta intervencije, osobito u ranom stadiju života ili ranoj fazi bolesti (77). Do sada ne postoji niti jedan karakterističan obrazac mikroorganizama koji univerzalno definira mikrobiotu dijabetičara, ali neka od zajedničkih svojstva mikrobioma pacijenata sa ŠB iz različitih zemljopisnih regija uključuju gubitak raznolikosti bakterijskih vrsta, posebice *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Prevotella* i *F. prausnitzii*, smanjen omjer *Firmicutes/Bacteroidetes* i smanjenje sposobnosti proizvodnje zaštitnih SCFA (55). SCFA imaju protektivnu ulogu tako što induciraju T-regulatorne stanice u mukozi i pojačavaju crijevnu epitelnu barijeru.

ŠB tipa 2 progresivna je metabolička bolest koju karakterizira disfunkcija  $\beta$ -stanica gušterače i periferna inzulinska rezistencija, što dovodi do poremećaja u metabolizmu glukoze i kronične upale niskog stupnja. Razvoj ove kronične bolesti usko je povezan s genetskim i okolišnim čimbenicima, a određeni okolišni čimbenici, poput kalorijskog unosa, sastava prehranbenih namirnica i tjelesne neaktivnosti, važni su razlozi stalnog rasta njezine prevalencije (3). Iako farmakoterapija pomaže u kontroli bolesti, intervencije u načinu života, uključujući izmjene u prehrani i razinama tjelesne aktivnosti s gubitkom težine, ostaju temelj u liječenju (78). Probavna mikrobiota osoba sa ŠB tip 2 pokazala je povećan broj nekih vrsta kao što su *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* i *Firmicutes* u usporedbi sa zdravim osobama. Poznato je da lipopolisaharidi ekstrahirani iz vanjskih membrana Gram-negativnih bakterija pojačavaju

metaboličku endotoksemiju promicanjem izlučivanja proupalnih citokina. Nekoliko je studija pokazalo da prehrana bogata mastima može promijeniti sastav crijevne mikrobiote i povećati razine LPS-a u cirkulaciji (17). Smanjene razine bakterija koje proizvode SCFA također su pronađene kod odraslih sa ŠB tipom 2.

Identificiranje specifičnih uzročno povezanih mikrobnih vrsta ili mikrobnih metabolita odgovornih za patogenezu ŠB te bolje razumijevanje interakcija između mikrobiote, načina života i faktora domaćina kao što su genetika i epigenetika moglo bi pružiti nove mogućnosti za dijagnozu, liječenje i prevenciju ŠB (39). Nekoliko terapija usmjerenih na crijevnu mikrobiotu, uključujući transplantaciju fekalne mikrobiote (FMT), prebiotike i probiotike, lijekove i prehranu mogu biti korisne terapijske strategije za kontrolu ŠB. Poremećaj normalne flore gastrointestinalnog trakta temeljni je problem koji pokreće kaskadu u crijevnom mikrobiomu što dovodi do disbioze (1). Upotreba prebiotika i probiotika pokazala je smanjenje upalnih markera i blago poboljšanje inzulinske rezistencije te se pokazalo kao koristan dodatak osnovnoj terapiji ŠB. Transplantacija fekalne mikrobiote je pokazala obećavajuće rezultate, otvarajući put novim terapijskim mogućnostima u budućnosti. (1). Dokazi koji se pojavljuju dosljedno pokazuju da FMT ne samo da može poboljšati osjetljivost na inzulin, već i promijeniti prirodni tijek ŠB tipa 1 modulacijom autoimunosti. Također, dosta je pretkliničkih podataka objavljeno posljednjih godina i pokazuju prednost FMT-a u poboljšanju inzulinske rezistencije, smanjenju tjelesne težine, kardiometabolizma i steatoze jetre, unatoč razlikama vezanim uz modele (55).

## 9. Zaključci

Prikuplja se sve više dokaza da crijevna mikrobiota ima ulogu u patogenezi šećerne bolesti. Rezultati istraživanja sugeriraju da pacijenti s dijabetesom imaju znakove crijevne disbioze. Promjene u crijevnom mikrobiomu utječu na ravnotežu imunološkog sustava putem promijenjenih metabolita, kao što su smanjena proizvodnja SCFA, koje inače djeluju protuupalno i ojačavaju mukoznu barijeru. Poznato je da lipopolisaharidi nađeni na vanjskim membranama Gram-negativnih bakterija pospješuju metaboličku endotoksemiju potičući izlučivanje proupalnih citokina. U skladu s ovim nalazima, čini se da je crijevna mikrobiota pacijenata sa ŠB tipom 2 obogaćena gram-negativnim bakterijama. Mikrobiota utječe na pretilost, inzulinsku rezistenciju i kroničnu upalu, a sva ova stanja povezana su s razvojem ŠB tip 2.

Probavnu mikrofloru bolesnika sa ŠB tip 1 karakterizira dominacija *Bacteroidetes*, nedostatak bakterija koje proizvode SCFA i smanjenje bakterijske i funkcionalne raznolikosti. Međutim, čini se da se ove promjene pojavljuju nakon pojave autoantitijela koja predviđaju ŠB tip 1, što ukazuje da bi crijevna mikrobiota mogla biti uključena u mehanizme razvoja bolesti, od autoimunosti  $\beta$ -stanica do kliničke bolesti, a ne u inicijaciju bolesti.

Izravne ili neizravne manipulacije crijevnog mikrobioma mogu pružiti učinkovite mjere za prevenciju ili odgodu ŠB. Trenutno se istražuju učinak različitih terapijskih metoda kao što su uporaba probiotika i prebiotika te transplantacija fekalne mikrobiote na sastav i raznolikost crijevne mikrobiote.

## 10. Sažetak

Crijevna mikrobiota sastoji se od mnogo različitih vrsta bakterija, ali i virusa, gljiva, arheja i protozoa. Crijevna mikroflora zdravih odraslih osoba uglavnom se sastoji od šest tipova: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia* najčešće su vrste mikroorganizama u ljudskom crijevnom traktu i igraju ključnu ulogu u apsorpciji hranjivih tvari i jačanju integriteta crijevne barijere. Mikrobiom je od velike važnosti za razvoj imunološkog sustava i održavanje homeostaze. Disbioza, odnosno promijenjen sastav zdrave mikrobiote, povezana je s patogeneзом šećerne bolesti i moguć je rizični čimbenik u njenom razvoju.

Šećerna bolest kronični je metabolički poremećaj karakteriziran hiperglikemijom bilo zbog inzulinske rezistencije ili nedovoljne proizvodnje inzulina. Istraživanja na životinjama, ali i brojne studije na ljudima iznijele su zaključke o povećanom ili smanjenom broju specifičnih crijevnih bakterija i njihovih metabolita kod dijabetičara u usporedbi sa zdravim kontrolama. Osnovni mehanizmi koji povezuju specifičnu crijevnu mikrobiotu s metaboličkim bolestima uključuju povećano skladištenje energije iz hrane, promjene u genetskoj ekspresiji domaćina, regulaciju potrošnje i skladištenja energije te promjene u propusnosti crijeva. Navedeno može rezultirati metaboličkom endotoksemijom, upalom i razvojem inzulinske rezistencije.

Manipulacija mikrobioma probioticima, prebioticima, prehranom i transplantacijom fekalne mikrobiote može modulirati rane interakcije između domaćina i mikrobiote omogućavanjem razvojakorisnih mikroorganizama sa zaštitnim potencijalom, a što može imati i ulogu u terapiji ŠB.

Ključne riječi: crijevna mikrobiota, disbioza, šećerna bolest

## 11. Summary

Microbiota of the digestive system consists of many different types of bacteria but also viruses, fungi, archaea, and protozoans. In healthy adults, the gut microbiota is primarily composed of six phyla: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* and *Verrucomicrobia* are the most common phyla of microorganisms in the intestinal tract of humans and play a key role in the nutrient absorption, and support the strengthening of the intestinal barrier. The microbiome is of great importance for the development of the immune system and homeostasis. Dysbiosis, or changed composition of healthy microbiota, is associated with the pathogenesis of diabetes and is a possible risk factor in its development.

Diabetes mellitus is a persistent metabolic condition characterized by high blood sugar levels, resulting from either insufficient production of insulin or the body's resistance to insulin. Along with animal studies, numerous studies on humans have reported increased or decreased numbers of specific gut bacteria and their metabolites in diabetics compared to healthy controls. Basic mechanisms linking specific gut microbiota to metabolic diseases include increased energy absorption from food, changes in host genetic expression, regulation of energy consumption and storage, and changes in gut permeability. This can result in metabolic endotoxemia, inflammation and the development of insulin resistance.

Manipulation of microbiota with probiotics, prebiotics, diet and transplantation of fecal microbiota can modulate early interactions between the host and microbiota by enabling beneficial microorganisms with protective potential and thus be used in treatment for diabetes.

Key words: diabetes mellitus, dysbiosis, gut microbiota



## 12. Literatura

1. Sadagopan, A., Mahmoud, A., Begg, M., Tarhuni, M., Fotso, M., Gonzalez, N.A., Sanivarapu, R.R., Osman, U., Latha Kumar, A. and Mohammed, L. Understanding the Role of the Gut Microbiome in Diabetes and Therapeutics Targeting Leaky Gut: A Systematic Review. *Cureus*. [Internet]. 2023. Dostupno na: <https://doi.org/10.7759/cureus.41559>
2. Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P., & Ratner, R. E. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, [Internet]. 2017. [citirano 10.5.2024.]; 66(2), 241–255. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
3. Zhou, Z., Sun, B., Yu, D. and Zhu, C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, [Internet]. 2022. [citirano 7.5.2024.]; 12. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
4. Vrieze, A., Holleman, F., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M., Hoekstra, J.B.L. and Nieuwdorp, M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. [Internet]. 2010. [citirano 29.4.2024.]; 53(4), pp.606–613. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1662-7>
5. Zhang, S., Cai, Y., Meng, C., Ding, X., Huang, J., Luo, X., Cao, Y., Gao, F., & Zou, M. The role of the microbiome in diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. [Internet]. 2021. [citirano 7.5.2024.]; 172, 108645. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108645>
6. Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. U: UpToDate, Wolfsdorf JI ed. UpToDate [Internet] Waltham MA: UpToDate, 2023 [citirano 28.3.2024.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
7. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*. [Internet]. 2009. [citirano 2.4.2024]; Dostupno na: <https://www.medix.hr/dijagnostika-i-lijecenje-secerne-bolesti-tipa-2>

8. Severinski, S., Butorac Ahel, I., i Božinović, I. Tip 1 šećerna bolest u dječjoj dobi. *Medicina Fluminensis*, [Internet]. 2016. [citirano 15.4.2024.]; 52.(4.), str. 467-476. Dostupno na: [https://doi.org/10.21860/medflum2016\\_4ser](https://doi.org/10.21860/medflum2016_4ser)
9. Robertson RP. Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. U: UpToDate, Nathan DM ed. UpToDate [Internet] Waltham MA: UpToDate, 2024 [citirano 1.4.2024.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
10. www.hzjz.hr. Diabetes. [Internet]. 2023. [citirano 10.5.2024.]; Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
11. Inzucchi SE, Lupsa B, Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. U: UpToDate, Nathan DM, Wolfsdorf JI, ed. UpToDate [Internet] Waltham MA: UpToDate, 2023 [citirano 28.4.2024.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
12. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. [Internet]. 2009. [citirano 29.4.2024.]; 80-81 (2009), 82-88. Dostupno na: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-casopis/150913>
13. Beulens, J.W.J., Pinho, M.G.M., Abreu, T.C. et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes—an exposome approach. *Diabetologia* [Internet]. 2022. [citirano 29.4.2024.]; 65, 263–274 (2022). Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05618-w>
14. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*. [Internet]. 2008. [citirano 29.4.2024.]; 51(10), 1781–1789. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1116-7>
15. Esposito, S., Toni, G., Tascini, G., Santi, E., Berioli, M. G., & Principi, N. Environmental Factors Associated With Type 1 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*. [Internet]. 2019. [citirano 7.5.2024.]; 10, 592. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00592>
16. Zheng, P., Li, Z., & Zhou, Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. [Internet]. 2018. [citirano 29.4.2024.]; 34(7), e3043. Dostupno na: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3043>

17. Gomaa, E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek* [Internet]. 2020. [citirano 29.4.2024.]; 113, 2019–2040. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
18. Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L. T., & Ley, R. E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. [Internet]. 2011. [citirano 30.4.2024.]; 108 Suppl 1(Suppl 1), 4578–4585. Dostupno na: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
19. Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*, [Internet]. 2012. [citirano 29.4.2024.]; 70 Suppl 1(Suppl 1), S38–S44. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
20. Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M., & Relman, D. A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. [Internet]. 2007. [citirano 29.4.2024.]; 449(7164), 811–818. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/nature06245>
21. Cresci, G. A., & Bawden, E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. [Internet]. 2015. [citirano 30.4.2024.]; 30(6), 734–746. Dostupno na: <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>
22. Bokan, M., Hauser, G. Debljina i mikrobiota, *Medicus*. [Internet]. 2018. [citirano 4.5.2024.]; 27(1 Debljina i ...), str. 21-27. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/199414>
23. Antal, I., et al. Ljudska mikrobiota i mikrobiom. *Acta medica Croatica*. [Internet]. 2019. [citirano 5.4.2024.]; 73(1), str. 3-11. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/218931>
24. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*. [Internet]. 2015. [citirano 5.4.2024.]; 21(29), 8787–8803. Dostupno na: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
25. Vatanen, T., Kostic, A. D., d'Hennezel, E., Siljander, H., Franzosa, E. A., Yassour, M., Kolde, R., Vlamakis, H., Arthur, T. D., Hämäläinen, A. M., Peet, A., Tillmann, V., Uibo, R., Mokurov, S., Dorshakova, N., Ilonen, J., Virtanen, S. M., Szabo, S. J., Porter, J. A., Lähdesmäki, H., ... Xavier, R. J. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity

- Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*, [Internet]. 2016. [citirano 6.4.2024.]; 165(4), 842–853. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>
26. Gradisteanu Pircalabioru, G., Corcionivoschi, N., Gundogdu, O., Chifiriuc, M. C., Marutescu, L. G., Ispas, B., & Savu, O. Dysbiosis in the Development of Type I Diabetes and Associated Complications: From Mechanisms to Targeted Gut Microbes Manipulation Therapies. *International journal of molecular sciences*. [Internet]. 2021. [citirano 1.5.2024.]; 22(5), 2763. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/ijms22052763>
27. Giongo, A., Gano, K. A., Crabb, D. B., Mukherjee, N., Novelo, L. L., Casella, G., Drew, J. C., Ilonen, J., Knip, M., Hyöty, H., Veijola, R., Simell, T., Simell, O., Neu, J., Wasserfall, C. H., Schatz, D., Atkinson, M. A., & Triplett, E. W. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *The ISME journal*. [Internet]. 2011. [citirano 1.5.2024.]; 5(1), 82–91. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.92>
28. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients*. [Internet]. 2012. [citirano 2.5.2024.]; 4(8):1095-1119. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/nu4081095>
29. Dunne, J. L., Triplett, E. W., Gevers, D., Xavier, R., Insel, R., Danska, J., & Atkinson, M. A. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clinical and experimental immunology*. [Internet]. 2014. [citirano 2.5.2024.]; 177(1), 30–37. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/cei.12321>
30. Li, W. Z., Stirling, K., Yang, J. J., & Zhang, L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. *World journal of diabetes*. [Internet]. 2020. [citirano 2.5.2024.]; 11(7), 293–308. Dostupno na: <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i7.293>
31. Flint, H. J., Scott, K. P., Duncan, S. H., Louis, P., & Forano, E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut microbes*. [Internet]. 2012. [citirano 2.5.2024.]; 3(4), 289–306. Dostupno na: <https://doi.org/10.4161/gmic.19897>
32. Mariño, E., Richards, J. L., McLeod, K. H., Stanley, D., Yap, Y. A., Knight, J., McKenzie, C., Kranich, J., Oliveira, A. C., Rossello, F. J., Krishnamurthy, B., Nefzger, C. M., Macia, L., Thorburn, A., Baxter, A. G., Morahan, G., Wong, L. H., Polo, J. M., Moore, R. J., Lockett, T. J., ... Mackay, C. R. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T

- cells and protect against type 1 diabetes. *Nature immunology*. [Internet]. 2017. [citirano 3.5.2024.]; 18(5), 552–562. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/ni.3713>
33. Davis-Richardson, A. G., Ardisson, A. N., Dias, R., Simell, V., Leonard, M. T., Kemppainen, K. M., Drew, J. C., Schatz, D., Atkinson, M. A., Kolaczowski, B., Ilonen, J., Knip, M., Toppari, J., Nurminen, N., Hyöty, H., Veijola, R., Simell, T., Mykkänen, J., Simell, O., & Triplett, E. W. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Frontiers in microbiology*. [Internet]. 2014. [citirano 3.5.2024.]; 5, 678. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00678>
34. de Goffau, M. C., Luopajarvi, K., Knip, M., Ilonen, J., Ruohtula, T., Härkönen, T., Orivuori, L., Hakala, S., Welling, G. W., Harmsen, H. J., & Vaarala, O. Fecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. [Internet]. 2013. [citirano 4.5.2024.]; 62(4), 1238–1244. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/db12-0526>
35. Hara, N., Alkanani, A. K., Ir, D., Robertson, C. E., Wagner, B. D., Frank, D. N., & Zipris, D. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. [Internet]. 2013. [citirano 2.5.2024.]; 146(2), 112–119. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.12.001>
36. Li, X., & Atkinson, M. A. The role for gut permeability in the pathogenesis of type 1 diabetes--a solid or leaky concept?. *Pediatric diabetes*. [Internet]. 2015. [citirano 4.5.2024.]; 16(7), 485–492. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/pedi.12305>
37. Ghasemi, A., & Jeddi, S. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI journal*. [Internet]. 2023. [citirano 4.5.2024.]; 22, 274–294. Dostupno na: <https://doi.org/10.17179/excli2022-5720>
38. Shili Zhang, Yulan Cai, Chuzhen Meng, Xinyi Ding, Jiali Huang, Xiangrong Luo, Ying Cao, Fang Gao, Mengchen Zou, The role of the microbiome in diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice*. [Internet]. 2021. [citirano 4.5.2024.]; Volume 172, 2021, 108645, ISSN 0168-8227. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108645>.
39. Huda, M. N., Kim, M., & Bennett, B. J. Modulating the Microbiota as a Therapeutic Intervention for Type 2 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*. [Internet]. 2021. [citirano 6.5.2024.]; 12, 632335. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.632335>

40. Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in endocrinology*. [Internet]. 2023. [citirano 6.5.2024.]; 14, 1161521. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
41. Perreault L, Rosenbaum M, Obesity: Genetic contribution and pathophysiology. U: UpToDate, Swenson S ed. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [citirano 6.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
42. Turnbaugh, P., Ley, R., Mahowald, M. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**. [Internet]. 2006. [citirano 6.5.2024.]; 1027–1031 Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/nature05414>
43. Aronson, D., Bartha, P., Zinder, O., Kerner, A., Markiewicz, W., Avizohar, O., Brook, G. J., & Levy, Y. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. [Internet]. 2004. [citirano 6.5.2024.]; 28(5), 674–679. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802609>
44. Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. [Internet]. 2004. [citirano 6.5.2024.]; 101(44), 15718–15723. Dostupno na: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
45. Li, W. Z., Stirling, K., Yang, J. J., & Zhang, L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. *World journal of diabetes*. [Internet]. 2020. [citirano 5.5.2024.]; 11(7), 293–308. Dostupno na: <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i7.293>
46. Manca, C., Boubertakh, B., Leblanc, N., Deschênes, T., Lacroix, S., Martin, C., Houde, A., Veilleux, A., Flamand, N., Muccioli, G. G., Raymond, F., Cani, P. D., Di Marzo, V., & Silvestri, C. Germ-free mice exhibit profound gut microbiota-dependent alterations of intestinal endocannabinoidome signaling. *Journal of lipid research*. [Internet]. 2020. [citirano 7.5.2024.]; 61(1), 70–85. Dostupno na: <https://doi.org/10.1194/jlr.RA119000424>

47. Scheithauer, T. P. M., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., Vallance, B. A., Verchere, C. B., van Raalte, D. H., & Herrema, H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in immunology*. [Internet]. 2020. [citirano 7.5.2024.]; 11, 571731. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
48. Esteve, E., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiote co-evolve with insulin resistance?. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. [Internet]. 2011. [citirano 6.5.2024.]; 14(5), 483–490. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328348c06d>
49. Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Clinical research ed.)*. [Internet]. 2018. [citirano 7.5.2024.]; 361, k2179. Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
50. Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T., Spector, T. D., Clark, A. G., & Ley, R. E. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. [Internet]. 2014. [citirano 7.5.2024.]; 159(4), 789–799. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>
51. Yang, K., Niu, J., Zuo, T., Sun, Y., Xu, Z., Tang, W., Liu, Q., Zhang, J., Ng, E. K. W., Wong, S. K. H., Yeoh, Y. K., Chan, P. K. S., Chan, F. K. L., Miao, Y., & Ng, S. C. Alterations in the Gut Virome in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*. [Internet]. 2021. [citirano 7.5.2024.]; 161(4), 1257–1269.e13. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.056>
52. Zhou, W., Sailani, M. R., Contrepois, K., Zhou, Y., Ahadi, S., Leopold, S. R., Zhang, M. J., Rao, V., Avina, M., Mishra, T., Johnson, J., Lee-McMullen, B., Chen, S., Metwally, A. A., Tran, T. D. B., Nguyen, H., Zhou, X., Albright, B., Hong, B. Y., Petersen, L., ... Snyder, M. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature*. [Internet]. 2019. [citirano 7.5.2024.]; 569(7758), 663–671. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1236-x>
53. Larsen, N., Vogensen, F. K., van den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J., Hansen, L. H., & Jakobsen, M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS*

- one. [Internet]. 2010. [citirano 8.5.2024.]; 5(2), e9085. Dostupno na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
54. Woting, A., & Blaut, M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients*. [Internet]. 2016. [citirano 8.5.2024.]; 8(4), 202. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/nu8040202>
55. Crudele, L., Gadaleta, R. M., Cariello, M., & Moschetta, A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*. [Internet]. 2023. [citirano 9.5.2024.]; 97, 104821. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104821>
56. Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., Dong, W., ... Zhang, C. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* (New York, N.Y.). [Internet]. 2018. [citirano 9.5.2024.]; 359(6380), 1151–1156. Dostupno na: <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
57. Şahin, K., Şahintürk, Y., Köker, G., Özçelik Köker, G., Bostan, F., Kök, M., Uyar, S., & Çekin, A. H. Metformin with Versus without Concomitant Probiotic Therapy in Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes or Prediabetes: A Comparative Analysis in Relation to Glycemic Control, Gastrointestinal Side Effects, and Treatment Compliance. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. [Internet]. 2022. [citirano 9.5.2024.]; 33(11), 925–933. Dostupno na: <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.211063>
58. Knip, M., & Honkanen, J. Modulation of Type 1 Diabetes Risk by the Intestinal Microbiome. *Current diabetes reports*. [Internet]. 2017. [citirano 9.5.2024.]; 17(11), 105. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0933-9>
59. Alves, J.G.; Figueiroa, J.N.; Meneses, J.; Alves, G.V. Breastfeeding protects against type 1 diabetes mellitus: A case-sibling study. *Breastfeed*. [Internet]. 2012. [citirano 9.5.2024.]; Med. 2012, 7, 25–28. Dostupno na: <https://doi.org/10.1089/bfm.2011.0009>
60. Ho, J., Nicolucci, A. C., Virtanen, H., Schick, A., Meddings, J., Reimer, R. A., & Huang, C. Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.



- [Internet]. 2019. [citirano 10.5.2024.]; 104(10), 4427–4440. Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00481>
61. A. Parnell, Jill, and Raylene A. Reimer. Prebiotic Fiber Modulation of the Gut Microbiota Improves Risk Factors for Obesity and the Metabolic Syndrome. *Gut Microbes* 3. [Internet]. 2012. [citirano 10.5.2024.]; no. 1 (2012): 29–34. Dostupno na: <https://doi.org/10.4161/gmic.19246>
62. Vitetta, L., Gorgani, N. N., Vitetta, G., & Henson, J. D. Prebiotics Progress Shifts in the Intestinal Microbiome That Benefits Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. [Internet]. 2023. [citirano 10.5.2024.]; 13(9), 1307. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/biom13091307>
63. Hill, C., Guarner, F., Reid, G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11. [Internet]. 2014. [citirano 10.5.2024.]; 506–514. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
64. Mahboobi, S., Rahimi, F., & Jafarnejad, S. Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Glycaemia and Lipid Profile in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advanced pharmaceutical bulletin*. [Internet]. 2018. [citirano 11.5.2024.]; 8(4), 565–574. Dostupno na: <https://doi.org/10.15171/apb.2018.065>
65. Ayesha, I. E., Monson, N. R., Klair, N., Patel, U., Saxena, A., Patel, D., & Venugopal, S. Probiotics and Their Role in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus (Short-Term Versus Long-Term Effect): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. [Internet]. 2023. [citirano 11.5.2024.]; 15(10), e46741. Dostupno na: <https://doi.org/10.7759/cureus.46741>
66. Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G. G., Delzenne, N. M., de Vos, W. M., & Cani, P. D. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. [Internet]. 2013. [citirano 11.5.2024.]; 110(22), 9066–9071. Dostupno na: <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
67. Valladares, R., Sankar, D., Li, N., Williams, E., Lai, K. K., Abdelgeliel, A. S., Gonzalez, C. F., Wasserfall, C. H., Larkin, J., Schatz, D., Atkinson, M. A., Triplett, E. W., Neu, J., & Lorca,

- G. L. Lactobacillus johnsonii N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PLoS one*. [Internet]. 2010. [citirano 11.5.2024.]; 5(5), e10507. Dostupno na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010507>
68. Vatanen, T., Franzosa, E. A., Schwager, R., Tripathi, S., Arthur, T. D., Vehik, K., Lernmark, Å., Hagopian, W. A., Rewers, M. J., She, J. X., Toppari, J., Ziegler, A. G., Akolkar, B., Krischer, J. P., Stewart, C. J., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., Gevers, D., Lähdesmäki, H., Vlamakis, H., ... Xavier, R. J. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. [Internet]. 2018. [citirano 11.5.2024.]; 562(7728), 589–594. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0620-2>
69. Mishra, S. P., Wang, S., Nagpal, R., Miller, B., Singh, R., Taraphder, S., & Yadav, H. Probiotics and Prebiotics for the Amelioration of Type 1 Diabetes: Present and Future Perspectives. *Microorganisms*. [Internet]. 2019. [citirano 11.5.2024.]; 7(3), 67. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7030067>
70. Membrez, M., Blancher, F., Jaquet, M., Bibiloni, R., Cani, P. D., Burcelin, R. G., Cortesy, I., Macé, K., & Chou, C. J. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. [Internet]. 2008. [citirano 11.5.2024.]; 22(7), 2416–2426. Dostupno na: <https://doi.org/10.1096/fj.07-102723>
71. He, L., Chen, R., Zhang, B., Zhang, S., Khan, B. A., Zhu, D., Wu, Z., Xiao, C., Chen, B., Chen, F., & Hou, K. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes mellitus. *Frontiers in immunology*. [Internet]. 2022. [citirano 11.5.2024.]; 13, 930872. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930872>
72. Petrof, E. O., & Khoruts, A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology*. [Internet]. 2014. [citirano 11.5.2024.]; 146(6), 1573–1582. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.004>
73. de Groot, P., Nikolic, T., Pellegrini, S., Sordi, V., Imangaliyev, S., Rampanelli, E., Hanssen, N., Attaye, I., Bakker, G., Duinkerken, G., Joosten, A., Prodan, A., Levin, E., Levels, H., Potter van Loon, B., van Bon, A., Brouwer, C., van Dam, S., Simsek, S., van Raalte, D., ... Nieuwdorp, M. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut*. [Internet]. 2021. [citirano 11.5.2024.]; 70(1), 92–105. Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322630>

74. Wang, H., Lu, Y., Yan, Y., Tian, S., Zheng, D., Leng, D., Wang, C., Jiao, J., Wang, Z., & Bai, Y. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. [Internet]. 2020. [citirano 12.5.2024.]; 9, 455. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
75. Zhou X, Chen R, Cai Y, Chen Q. Fecal Microbiota Transplantation: A Prospective Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. [Internet]. 2024. [citirano 12.5.2024.]; 17:647-659. Dostupno na: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S447784>
76. Wu, Z., Zhang, B., Chen, F., Xia, R., Zhu, D., Chen, B., Lin, A., Zheng, C., Hou, D., Li, X., Zhang, S., Chen, Y., & Hou, K. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. [Internet]. 2023. [citirano 11.5.2024.]; 12, 1089991. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1089991>
77. Rampanelli, E. and Nieuwdorp, M. Gut microbiome in type 1 diabetes: the immunological perspective. *Expert Review of Clinical Immunology*. [Internet]. 2023. [citirano 12.5.2024.]; 19(1), pp. 93–109. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/17446666X.2023.2150612>
78. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet (London, England)*. [Internet]. 2014. [citirano 12.5.2024.]; 383(9922), 1068–1083. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)

## 13. Životopis

Mirta Weisser rođena je 15.10.1999. u Zagrebu. Osnovnu školu do 5. razreda pohađa u Osnovnoj školi Augusta Šenoae, a svoje osnovnoškolsko obrazovanje završava u Osnovnoj školi Petra Zrinskog u Zagrebu. Nakon završetka osnovne škole 2014. godine, upisuje opći smjer u Gimnaziji Tituša Brezovačkog, poznatijoj po imenu VIII. gimnazija, koju završava 2018. godine u Zagrebu. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja simultano polazi prvo Osnovnu glazbenu školu Rudolfa Matza pa zatim Osnovnu glazbenu školu Blagoja Berse, koju završava 2015. godine. Po završetku srednje škole, 2018. godine upisuje Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina na Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Rijeci kojeg završava 2024. godine.