

Postoji li uloga crijevne mikroflore u kontroli šećerne bolesti?

Saša MAGAŠ, dr. med.,
specijalist interne medicine,
subspecijalist endokrinolog i dijabetolog

Interni odjel, Centar za dijabetes
Opća bolnica Bjelovar

Ključne riječi

crijevna mikroflora
šećerna bolest
pretilost
sustavna upala
glikemija

Key words

gut microflora
diabetes
obesity
systemic inflammation
glycemia

Primljeno: 2011-02-22

Received: 2011-02-22

Prihvaćeno: 2011-06-28

Accepted: 2011-06-28

Pregledni članak

Šećerna bolest je najčešća endokrinološka bolest na svijetu i njena je incidencija u stalnom porastu. Samo dobra regulacija šećerne bolesti može usporiti razvoj kroničnih vaskularnih komplikacija. Stoga svaka mogućnost intervencije u patofiziologiju bolesti, kontrolu debljine ili glikemije pobuđuje klinički interes. Sastav ljudske crijevne mikroflore je različit u zdravih osoba u odnosu na pretilu i dijabetičare. Razlike postoje i u prometu energije, na što također utjecaj može imati crijevna mikroflora. Sustavna upala kao dio patofiziološkog procesa u šećernoj bolesti dijelom može biti uzrokovana antigenima crijevne mikroflore, a intervencija antibioticima i probioticima u sastav crijevne mikroflore možda ima utjecaja na razinu glikemije. Ovaj pregledni rad govori o tome postoji li uloga crijevne mikroflore u kontroli šećerne bolesti.

Is there a role of gut microflora in diabetes control?

Review article

Diabetes is the most common endocrine disease in the world and it's incidence is constantly increasing. Only good diabetes regulation can slow down the development of chronic vascular complications. Therefore, each possible intervention regarding inflammation pathophysiology, weight control or glycemia induces clinical interest. Human gut microflora is different in healthy people compared to overweight/obese persons and diabetics. The difference exists even in energy transport, which can also be influenced by gut microflora. The systemic inflammation as part of the pathophysiological process in diabetes can partly be caused by gut microflora antigens, and the intervention using drugs and probiotics into the gut microflora tract/system might change the level of glycemia.

1. Uvod

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* najčešća je endokrinološka bolest na svijetu. To je istodobno i metabolička bolest višestruke etiologije, obilježena kroničnom hiperglikemijom i poremećajem mijene ugljikohidrata, masti i bjelančevina, što se javlja kao posljedica poremećaja lučenja i/ili djelovanja inzulina.

Procjenjuje se da danas oko 150 milijuna ljudi na svijetu boluje od šećerne bolesti, a da će broj oboljelih do 2030. godine narasti na 370 milijuna. Obzirom na prevalenciju bolesti od 10 %, vidljivo je da se radi o pandemiji ove opasne bolesti. Šećerna bolest, primjerice, šesti je najčešći uzrok smrti u Sjedinjenim Američkim Državama [1].

Postoji nekoliko tipova šećerne bolesti koji se razlikuju, kako po nastanku i kliničkoj slici, tako i po načinu liječenja:

1. **Tip 1** – prema staroj klasifikaciji inzulin ovisna šećerna bolest, "mladenačka" šećerna bolest, IDDM (od engl. *insulin dependent diabetes mellitus*) koja nastaje radi apsolutnog manjka inzulina u organizmu;
2. **Tip 2** – prema staroj klasifikaciji inzulin neovisna šećerna bolest, "staračka" šećerna bolest, NIDDM (od engl. *non-insulin dependent diabetes mellitus*) koja nastaje radi relativnog manjka inzulina odnosno njegove neučinkovitosti;
3. **Šećerna bolest u trudnoći;**
4. **Drugi posebni tipovi.**

Najveći broj oboljelih (preko 90 %) su bolesnici koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, dok svega oko 8 % bolesnika čine bolesnici sa šećernom bolešću koji boluju od šećerne bolesti tipa 1. Ostatak čine bolesnici s ostalim tipovima šećerne bolesti.

Smatra se da je tip 1 zapravo posljedica nedovoljno razjašnjenog autoimunog zbivanja koje za posljedicu ima prestanak lučenja inzulina iz beta stanica Langerhansovih otočića gušterače. Noviji podaci pokazuju da bi sastav intestinalne mikroflore mogao imati utjecaja u razvoju dijabetesa tipa 1. Rad iz 2006. godine pokazuje da je razlika u sastavu crijevne flore u BB-DP štakora (koji inače služe kao eksperimentalni model za tip 1 dijabetesa) vidljiva puno prije nego što dođe do razvoja bolesti. Štakori koji nisu razvili bolest imali su manji udio *Bacteroides* spp. u crijevnoj mikroflori. Isto tako na pojavnost dijabetesa u BB-DP štakora moglo se utjecati primjenom antibiotika (sulfometoksazola sa trimetoprimom i kolistin sulfata). Dodatak hidroliziranog kazeina prehrani štakora uz navedene antibiotike potpuno je zaštitio eksperimentalne životinje od nastanka šećerne bolesti tipa 1. To ukazuje na mogućnost postojanja uloge crijevne mikroflore u razvoju autoimunog poremećaja u šećernoj bolesti tipa 1 [2].

S druge strane, šećerna bolest tipa 2 je posljedica nasljedne predispozicije koja uz čimbenike rizika za šećernu bolest, odnosno čimbenika okoline (prehrana, debljina, nedostatak tjelesne aktivnosti) dovodi do otpornosti na inzulin, sve veće potrebe za inzulinom, posljedičnog relativnog nedostatka inzulina, što sve na koncu rezultira disfunkcijom beta stanica odnosno poremećajem mijene ugljikohidrata, masti i bjelancevina [3].

Debljina je svakako jedan od značajnijih čimbenika rizika za nastajanje šećerne bolesti tipa 2, međutim vrlo veliki porast prevalencije debljine širom svijeta, a time i posljedično dijabetesa tipa 2 te komplikacija dijabetesa, prvenstveno ubrzane ateroskleroze, ne može se pripisati samo lošim prehrambenim navikama ili smanjenoj tjelesnoj aktivnosti [4]. Čini se da je debljina također povezana sa stalnom promjenom u sastavu i funkciji crijevne flore te se čini da crijevna mikroflora i čimbenici crijevnog okoliša koji povećavaju iskorištavanje energije iz hrane upravljaju perifernim metabolizmom; stoga mogu imati utjecaja na promjenu tjelesne mase [4].

Ovu pretpostavku potvrđuje i činjenica da bolesnici s morbidnom debljinom podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji (postupak kojim se kirurškim intervencijama na želucu ograničava količina uzete hrane) poboljšavaju svoje metaboličke parametre i prije nego što zapravo izgube na tjelesnoj težini [5]. Isto je tako pokazano da su unutar istih obitelji neki članovi skloniji debljanju, što sugerira da u nastanku debljine, osim genetskih, sudjeluju i drugi čimbenici. Crijevna mikroflora je, stoga, najozbiljniji kandidat za objašnjavanje ovih razlika [4].

2. Humana crijevna mikroflora

Probavni trakt čovjeka sadrži veliku količinu raznih mikroorganizama, a najdominantnije su bakterije. Zajednicom od najmanje 10^{14} bakterija dominiraju anaerobi s

najmanje 500–1000 različitih vrsta [4]. Ove vrste dijele se u tri glavne skupine koje dominiraju crijevom odraslog čovjeka: *Firmicutes* (Gram-pozitivni), *Bacteroidetes* (Gram-negativni) i *Actinobacteria* (Gram-pozitivni). Najveća skupina su *Firmicutes* koja sadrži više od 200 rodova uključujući rodove *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* i *Clostridium* [4].

Probavni trakt fetusa u uterusu je sterilan, ali tijekom prvih dana života započinje kolonizacija probavnog sustava od strane mnogobrojnih mikroba. Do 4 godine života kolonizacija i sazrijevanje crijevne mikroflore su završeni [4]. Na konačni sastav mikroflore utječu genotip domaćina i čimbenici okoliša [6].

Utjecaj prehrane kao čimbenika okoliša na sastav mikroflore nije jasan, a dostupni su podaci kontradiktorni. Neke studije pokazuju smanjeni udio bifidobakterija u djece hranjene umjetnom prehranom u odnosu na djecu hranjenu dojenjem [4]. U djece hranjene na prsima bakterije mliječno kiselinskog vrenja dominiraju u fecesu. Crijevna flora djece hranjene gotovim pripravcima je složenija i razvija se brže [7].

Sastav crijevne flore ostaje manje više stabilan do 7. desetljeća života mijenjajući se povremeno pod utjecajem vanjskih čimbenika, najčešće antibiotika uzetih na usta. Po prestanku uzimanja antibiotika, potrebno je oko mjesec dana da se sastav crijevne flore normalizira, tj. vrati na uobičajeni [4].

3. Promjena mikroflore u debljini

Poznato je da oko 85 % bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 ima prekomjernu tjelesnu težinu (indeks tjelesne mase $>25 \text{ kg/m}^2$), a oko 55 % ih se smatra pretilima (indeks tjelesne mase $>30 \text{ kg/m}^2$). Povećanje tjelesne težine i pretilost su značajni čimbenici porasta učestalosti šećerne bolesti tipa 2. Stoga svaki čimbenik koji na bilo koji način može utjecati na tjelesnu težinu postaje objekt zanimanja [8].

Mnoge su metagenomičke studije pokazale promjenu sastava crijevne mikroflore u debelih životinja i ljudi. Posljednje analize dijelova 16sRNA pokazuju da je udio *Firmicutes* povišen u pretilih sisavaca [9]. Postoji veliki broj dokaza i podataka iz industrije koji pokazuju da probiotički sojevi laktobacila i enterokoka mogu djelovati na povećanje tjelesne težine u eksperimentalnih životinja [10]. Osim toga, zamijećeno je da je udio laktobacila povišen u stolici debelih bolesnika [9]. Dodatni dokaz povišenju udjela *Firmicutes* donosi studija Leya i sur. Podaci iz iste studije istodobno ukazuju na 50 % smanjenje *Bacteroidetes* u pretilih Ob/Ob miševa [11].

Studija Armougoma i sur. na ljudima također ukazuje na povećani udio *Lactobacillus* u debelih kao i povećanje metanogena *M. smithii* u anoreksičnih osoba [12]. S druge

strane, postoje studije koje ne potvrđuju koncept povišenja *Firmicutes* i smanjenja *Bacteroidetes*. Dapače, izviješteno je da nema razlike u proporcijama bakterijskih rodova u stolicama pretilih i mršavih bolesnika [13]. Također nije pronađena poveznica između udjela *Bacteroidetes* i indeksa tjelesne mase (ITM) [13].

4. Utjecaj crijevne mikroflore na promet energije i upalu

Mnoge bakterijske vrste u crijevima metaboliziraju hranu, a čini se da su neke u tome učinkovitije od drugih. Obzirom da svaki pojedinac ima jedinstven sastav crijevnih bakterija, čini se da mikrobi u nekih ljudi "žanju" više energije nego u drugih, pridonoseći tako njihovoj prekomjernoj tjelesnoj težini i upali [4].

Mnogobrojne studije, pretežito eksperimentalne na životinjskim modelima, otkrivaju specifične odnose između crijevne mikroflore i metabolizma [4]. Crijevna mikroflora značajan je čimbenik u probavi složenih ugljikohidrata, odnosno dobivanju energije. Studija Bäckheda i sur. iz 2005. godine pokazala je da u miševima oslobođenima mikroba dolazi do povećanja tjelesne masti do 60 % te do pojave otpornosti na inzulin, usprkos smanjenom unosu hrane, nakon što se takvim životinjama u crijevo presadi normalna crijevna flora drugih miševa [14]. Također je zanimljiva i činjenica da su veći prirast masnoga tkiva dobili miševi kojima je presađena mikroflora debelih Ob/Ob miševa. U ovih eksperimentalnih životinja zabilježeno je ubrzanje metabolizma, povećanje potrošnje kisika, proporcionalno povećanje razine leptina, povećanje otpornosti na inzulin i glikemije na tašte [15].

Povećana razina inzulina i glukoze povećavaju i proizvodnju triglicerida u jetri. To je dijelom posljedica povećane aktivnosti lipoprotein lipaze koja nakon kolonizacije mišjeg crijeva bakterijama iz normalne životinje više nije suprimirana FIAF (od engl. *fasting-induced adipose factor*) čimbenikom [14].

Čini se da crijevna mikroflora utječe i na ubrzanje motiliteta crijeva, na taj način smanjujući apsorpciju kratkolančanih masnih kiselina te složenih i jednostavnijih ugljikohidrata iz hrane, te na taj način smanjujući unos energenata. To se događa tako što se kratkolančane masne kiseline vežu na GPR41 receptor enteroendokrinih stanica crijeva što smanjuje proizvodnju peptida YY koji usporava motilitet crijeva [4].

Debljina i posljedično dijabetes tipa 2 uzrokovani su povećanom otpornošću perifernih tkiva na inzulin. Ulogu u tome ima povećana razina upalnih citokina, kao što je npr. TNF alfa [4].

Crijevna mikroflora odgovorna je za sustavnu izloženost organizma lipopolisaharidima, što tvori "metaboličku endotoksemiju" koju karakterizira niska razina upale

i povećana otpornost na inzulin. Time bakterijski lipopolisaharidi započinju proinflatornu kaskadu koja se upliće u metabolizam glukoze, inzulina, ubrzava aterosklozu te pogoduje pojavi steatohepatitisa [16]. Dokaz ovoj teoriji pruža studija Cani i suradnika koji su kontinuiranom subkutanom infuzijom bakterijskih lipopolisaharida miševima znatno povećali i otpornost na inzulin te pridonijeli značajnom dobitku na tjelesnoj težini eksperimentalnih životinja [17]. Isti su autori pronašli povišenu razinu metaboličke endotoksemije u ljudi hranjenih prehranom s visokim udjelom masti, a dokazali su i povećanu razinu upalnih citokina (IL6 i TNF- α) u inače zdravih dobrovoljaca koji su imali metaboličku endotoksemiju [18].

U literaturi se razmatra još jedna moguća poveznica crijevne mikroflore i kronične upale. Poznato je da pretili pacijenti imaju nižu razinu butirata u plazmi. Butirat je kratkolančana masna kiselina, proizvod mikrobne fermentacije prehrambenih vlakana u crijevima. Služi kao izvor energije za epitelne stanice debelog crijeva. Butirat pokazuje snažan učinak na mnogobrojne funkcije crijevne sluznice, kao što je smanjenje upale, smanjenje karcinogeneze, obnavljanje crijevne mukozne barijere i smanjenje oksidativnog stresa. Nadalje, pridonosi i osjećaju sitosti. Dva mehanizma koji doprinose ovoj ulozi butirata su inhibicija nuklearnog faktora kappa B i aktivacija deacetilacije histona. Butirat i ostale kratkolančane masne kiseline služe kao signalne molekule preko specifičnih GPR 41 i GPR 43 receptora za kratkolančane masne kiseline na polimorfonuklearnim leukocitima koji se u velikom broju nalaze u sluznici debelog crijeva. Ovaj mehanizam objašnjava imunomodulatorni i protuupalni učinak crijevne mikroflore [19]. Dvije naznačajnije grupe bakterija koje proizvode butirata su *Roseburia/Enterobacter rectale* i *F. prausnitzii* (obje pripadaju *Firmicutes*) [4].

5. Utjecaj crijevne mikroflore na razinu glikemije

Iz dosadašnjeg razmatranja i literature vidljivo je da sastav bakterijske mikroflore možda ima ulogu u regulaciji tjelesne težine, prometu energije te razini upale [20]. Stoga bi sastav mikroflore neizravno mogao imati učinak i na razinu glikemije. Studije na životinjama i ljudima na tragu su ove hipoteze. U studiji Membreza i suradnika iz 2008. godine pokušalo se utjecati na glikemiju davanjem antibiotika norfloksacina i ampicilina miševima s otpornošću na inzulin [20]. Trideset i dvije eksperimentalne životinje randomizirane su u tri grupe. Kontrolna grupa je imala slobodan pristup sterilnoj hrani i vodi, grupa tretirana antibioticima dobivala je norfloksacin i ampicilin u vodi uz slobodni pristup sterilnoj vodi i hrani. Treća grupa je dobivala istu količinu nesterilne hrane kao i grupa tretirana antibioticima. Osjetljivost crijevnih grupa bakterija izoliranih iz fecesa eksperimentalnih životinja (laktoba-

cili, bifidobakterije, bakteroidi, enterobakterije) testirana je pomoću određivanja minimalne inhibitorne koncentracije amoksisicilina, ampicilina i norfloksacina. Norfloksacin je jedini mogao ubiti fekalne enterobakterije dok je ampicilin bio najefikasniji u uništavanju bakteroida. Ampicilin i amoksisicilin pokazuju jednaku učinkovitost na laktobacile i bifidobakterije [20].

Podaci pokazuju da kombinacija norfloksacina i ampicilina djeluje maksimalno supresivno na crijevne aerobe i anaerobe u debelih eksperimentalnih miševa. Nakon dva tjedna davanja antibiotika zabilježeno je značajno poboljšanje u glikemiji na tašte i rezultatima OGTT testa. Poboljšanje kontrole glikemije bilo je neovisno o debljini ili unosu hrane [20].

Recentna studija Larsenove i suradnika iz 2010. godine, koja je uključila 36 odraslih muškaraca različitih dobi i ITM, od kojih je 18 imalo dijagnosticiranu šećernu bolest tipa 2, proučavala je sastav crijevne mikroflore u tih osoba pomoću kvantitativne lančane reakcije polimeraze (PCR, od engl. *polymerase chain reaction*) analizom 16sRNA gena [21]. Rezultati ukazuju na značajno manji udio *Firmicutes* i *Clostridia* u grupi bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti u usporedbi s kontrolnom grupom. Nadalje odnos *Bacteroidetes* prema *Firmicutes*, kao i odnos grupe *Bacteroidetes-Prevotella* prema *C. coccoides-E. rectale*, pozitivno korelira s koncentracijom glukoze u plazmi, ali ne i s ITM. Također razred *Betaproteobacteria* pokazuje porast u bolesnika sa šećernom bolešću i u pozitivnoj je korelaciji s razinom glukoze u plazmi.

Dodatnu potvrdu teoriji da je koncentracija crijevnih bifidobakterija u pozitivnoj korelaciji s poboljšanom tolerancijom glukoze kao i sniženom razinom dijabetičke endotoksemije te upalnih citokina, pruža i studija Cani i suradnika iz 2007. Laboratorijski miševi hranjeni su prehranom s visokim udjelom masnoća, što je smanjilo populaciju korisnih bifidobakterija. Miševi hranjeni prehranom s visokim udjelom masnoća, a koji su istodobno dobivali i prebiotik oligofruktozu, potpuno su obnovili populaciju bifidobakterija, što je smanjilo razinu endotoksemije odnosno upale, te poboljšalo toleranciju glukoze i izlučivanje inzulina [22].

Ranije je navedeno da je razina laktobacila u pretilih bolesnika sa šećernom bolešću povišena, ipak intervencija na crijevnoj mikroflori pomoću probiotika budi nadu da bi probiotici u kombinaciji s već ustaljenim lijekovima za liječenje dijabetesa tipa 2 (npr. gliklazida) mogli polučiti i pozitivne učinke u kontroli bolesti [12, 23].

Čini se da davanje probiotika (*L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*) zdravim eksperimentalnim životinjama nema utjecaja na razinu glukoze u krvi, a bioraspodivnost gliklazida je čak i smanjena. Objašnjenje za ovu pojavu je prisutnost bakterijskih metabolita koji povećavaju nazočnost Mrp2 transportera za sekreciju gliklazida u ileum. Suprotno, u eksperimentalnih životinja

sa šećernom bolešću davanje probiotika povećava bioraspodivnost gliklazida i snižuje nivo glukoze u krvi inzulini neovisnim mehanizmom, odnosno obnovljenim prolazom lijeka kroz sluznicu crijeva sugerirajući da dodatak probiotika gliklazidu može imati dodatan povoljan učinak u kontroli bolesti [23, 24].

6. Zaključak

Trenutno se nalazimo usred pandemije šećerne bolesti i brzog rasta broja novooboljelih. Najveća potencijalna opasnost takvog razvoja događaja leži u porastu broja kroničnih makro i mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, što stavlja velike zahtjeve pred zdravstvenu službu i zdravstvene fondove cijelog svijeta. Stoga svaka naznaka mogućeg novog ili dodatnog načina liječenja ove opasne bolesti mora biti predmet najšireg znanstvenog i stručnog interesa.

Očigledne razlike u sastavu crijevne mikroflore između zdravih pojedinaca i bolesnika sa šećernom bolešću, odnosno pretilih, te njezina uloga u prometu energije i patofiziologiji upale, pobuđuju nadu da će se u budućnosti intervencijom na sastav crijevne mikroflore moći utjecati i na prognozu dijabetesa, odnosno na bolju regulaciju glikemije, a time i na odlaganje neminovnih kroničnih komplikacija ove bolesti. Daljnja istraživanja će pokazati da li ova hipoteza ima nedvojbeno znanstveno uporište.

Literatura

- [1] Pham AQ, Kourlas H, Pham DQ. Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacother* 2007; 27: 595–9.
- [2] Brugman S, Klatter FA, Visser JT i sur.: Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2006; 49: 2105–8.
- [3] Magaš S. Development of chronic complications in diabetics and potential role of food antioxidants. *Kardio list* 2010; 69–75.
- [4] Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606–13.
- [5] Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008; 51: 1781–9.
- [6] Xu J, Gordon JI. Inaugural Article: honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10452–9.
- [7] Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr* 2002; 88; Suppl 1: 511–8.
- [8] Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 45.
- [9] Thuny F, Richet H, Casalta JP, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One* 2010; 5: 9074.

- [10] Angelakis E, Raoult D. The Increase of *Lactobacillus* Species in the Gut Flora of Newborn Broiler Chicks and Ducks Is Associated with Weight Gain. *PLoS One* 2010; 5: 10463.
- [11] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070–5.
- [12] Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One* 2009; 23: 7125.
- [13] Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G i sur. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008; 32: 1720–4.
- [14] Bäckhed F, Ding H, Wang T, i sur: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718–23.
- [15] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 1027–31.
- [16] Manco M, Putignani L, Bottazzo GF: Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. *Endocr Rev* 2010. (E pub ahead of print).
- [17] Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 729–34.
- [18] Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546–58.
- [19] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 104–19.
- [20] Membrez M, Blancher F, Jaquet M, i sur. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J* 2008; 22: 2416–26.
- [21] Larsen N, Finn K, Vogensen, Frans WJ, van den Berg, i sur. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One* 2010; 5.
- [22] Cani P, Neyrinck AM, Fava F, Knauf K, Burcelin RG, Tuohy KM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improves high-fat diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetol* 2007; 50: 2374–83.
- [23] Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, Tucker IG, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 33: 101–6.
- [24] Al-Salami H, Butt G, Tucker I, Skrbic R, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Probiotic Pre-treatment Reduces Gliclazide Permeation (ex vivo) in Healthy Rats but Increases It in Diabetic Rats to the Level Seen in Untreated Healthy Rats. *Arch Drug Inf* 2008; 1: 35–41.