

# Tarmbakterier som årsak til diabetes?

Frida van Megen  
Klinisk ernæringsfysiolog

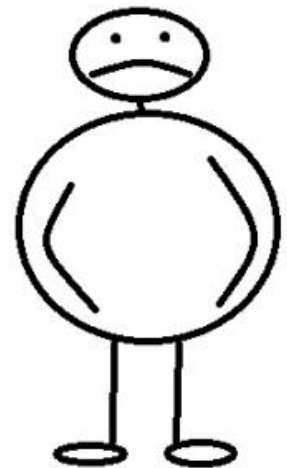


# Innhold

- Diabetes og metabolsk syndrom
- Mikrobeimperium
- Samspill mellom mikrobe og vert
- Endringer i mikrobiomet som årsak til metabolsk syndrom og diabetes type 2
- Dysbiose
- Lavgradig inflammasjon
- «Lekk tarm» og LPS
- Kostholdets betydning
- Prebiotika, probiotika og antibiotika
- Korte fettsyrer
- Fremtidens behandling

# Diabetes og metabolsk syndrom

- Fedme og diabetes type 2 øker dramatisk i hele den vestlige verden
- >24 millioner Amerikanere har diabetes
- På verdensbasis var det 285 millioner diabetikere i 2010 og estimert antall er 439 millioner i 2030
- Flere risikofaktorer for å få diabetes 2
  - Fedme gir 20-40 ganger høyere risiko for diabetes



American Diabetes A. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030

Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women

# Verden er et mikrobeimperium!

- Mikrobiota= økosystemet av mikroorganismer i kroppen vår
- De vanligste slektene:
  - Bacteroides (f.eks. *Bacteroides spp*)
  - Firmicutes (f.eks. *Clostridium* og *Bacillus spp*)
  - Aktinobakterier (f.eks. *Bifidobacterium spp*)
- Vi er mer bakterie enn menneske!
  - >100 millioner mikroorganismer i tarmen
  - >1000 ulike bakteriearter
  - Bakteriefloreaen veier ca. 1,5 kg hos et menneske
  - Vi består av > 10 ganger flere bakterieceller enn menneskeceller
  - 150 ganger flere mikrobielle gener enn humane gener



# Tarmflora: kroppens største organ?

- Tarmbakterier er ikke passive medpassasjerer i kroppen vår!
  - Like mange kjemiske reaksjoner som leveren
  - Påvirker metabolske, immunologiske, endokrinologiske og nevrologiske signalsystemer
- Tarmbakteriene påvirker verten på utallige måter:
  - Celledeling og dannelse av blodkar i tarmen
  - Utvikling og modning av immunsystemet
  - Beintetthet
  - Beskyttelsen mot sykdomsfremkallende bakterier
  - Nedbrytning av kompliserte karbohydrater
  - Produksjon av vitaminer
  - Opptak av legemidler
  - Metthetsfølelsen i hjernen
  - Fettdannelsen i leveren (kolesterol)
  - Dannelsen av hormoner i tarmen
  - Kommunikasjonen mellom tarmen og hjernen
  - Produksjonen av GLP1



# Samspill mellom mikrobe og vert

- Størsteparten av immuncellene og de hormonproduserende cellene i kroppen finnes i tarmen
- Vi har like mange nerveceller i tarmen som i ryggmargen
  - Tarmbakteriene og hjernen snakker faktisk med hverandre
  - Tarmbakteriene kan slå av og på opptil 400 menneskelige gener!
- Alle har ulik tarmflora
- Tarmens mikrobiota påvirkes blant annet av vår egen genetikk, maten vi spiser, husdyr, bruk av antibiotika og fødselsmåte



# Forstyrrelse i kommunikasjonen og samspillet mellom tarmbakterier og verten

- Endret sammensetning av tarmfloraen = dysbiose
- De snille bakteriene står i fare ved en vestlig livsstil
  - Forstyrrelser i bakterieflora kobles til en rekke sykdommer: fedme, diabetes, nedsatt glukosetoleranse, IBD, aterosklerose, astma, allergi, MS, schizofreni, autisme, Parkinsons sykdom, leddgikt, metabolsk syndrom, kreft, fettlever
- Blir man syk av forstyrrelser i bakteriefloraen, eller skjer endringene i bakterieflora på grunn av sykdom?

# Tarmens mikrobiota som årsak til diabetes type 2?

- Tarmens mikrobiota påvirker metabolske tilstander som overvekt og diabetes type 2
  - Flere mekanismer er involvert: LPS, fermentering, permeabilitet
- Musestudier viser at det er en direkte sammenheng mellom tarmens mikrobiota og metabolske sykdommer
  - Vanskeligere å fastslå årsakssammenhenger ved humane studier
- Hypotese: tarmens mikrobiota påvirkninger livsstilsfaktorer som trigger utvikling av diabetes type 2
- Intervensjon som påvirker tarmens mikrobiota er et spennende område for å forebygge metabolske sykdommer



# Fedme, diabetes og mikrobiota

- Flere studier viser en sammenheng mellom endringer i tarmflora og risiko for diabetes type 2
- Mikrobiota påvirker effektiviteten av energiutnyttelse fra maten
- Bakteriefrie mus har lavere kroppsvekt og fettmasse , uavhengig av kostholdet
- Transplantasjon av avføring fra “vanlige” mus fører til normal vekt hos bakteriefrie muse
- Transplantasjon av avføring fra fete mus øker fettmassen hos bakteriefrie mus

Backhed et al. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage.

Ding et al. (2010). High fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse.

Turnbaugh et al. (2006). An obesity- associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest.

Karlsson et al. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control.

Qin et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes

Caecar et al. (2012).. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice.

# Fedme, diabetes og mikrobiota

- En dobbelblindet randomisert studie på insulinresistente menn med metabolsk syndrom viste at deltakerne hadde økt insulinfølsomhet og større mikrobiotisk diversitet 6 uker etter fecestransplantasjon fra en slank donor
  - Forklares hovedsakelig av en bedre perifer insulinfølsomhet
  - Økt antall byturat-produserende bakterier
  - Ikke alle hadde effekt
  - Effekten avtok over tid
- Mer LPS og makrofager og færre byturat-produserende bakterier hos diabetikere (sammenheng med inflammasjon)

# Dysbiose

Dysbiose = Forstyrrelse i balansen av bakterier

Dysbiose → immunologisk ubalanse → inflammasjon

## Studier viser:

- Diabetikere har endringer i tarmflora
  - Ugunstig mikrobiota kan indusere overvekt
  - Lavere diversitet gir høyere risiko for overvektsrelatert komorbiditet
  - Endret forhold mellom de to største bakterierekkene (flere Firmicutes og færre Bacteroideter) ved overvekt og redusert glukosemetabolisme
  - Redusert antall Bifidobakterier og *F.prausnitzii* ved fedme
- Andre studier har ikke kunnet bekreftet dette, eller gitt motsatt funn
  - Er dysbiose årsak til metabolske sykdommer, eller fører metabolske sykdommer til dysbiose?

Turnbaugh et al. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest.

Duncan et al. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss

Schwartz et al. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects.

Ley et al. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity

Le et al. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers

Jumpertz et al. (2008). Energy- balance studies reveal associations between microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans.

# Lavgradig inflammasjon

- Utviklingen av metabolske sykdommer ved overvekt karakteriseres av lavgradig inflammasjon
- Tarmens mikrobiota antas å spille en rolle
  - Bakterielle toksiner (LPS) transporteres over i blodsirkulasjonen og dermed aktiveres inflammatoriske prosesser
- Svekket tarmbarriere kan skyldes inflammatoriske cytokiner fra fettvevet eller økt translokasjon av LPS pga et kosthold med mye fett

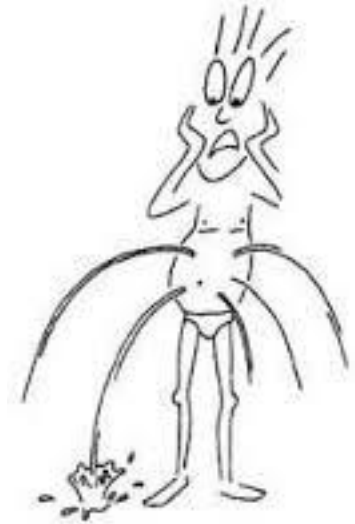
Sun et al. (2010). A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese.

Pussinen et al. (2011) Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes

Ghoshal et al. (2009) Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides

# «Lekk tarm»

Permeabiliteten i mukosa i tarmen er finregulert for å kunne ha optimal absorpsjon uten å påvirke barrierefunksjonen



Endringer i mikrobiota → økt permeabilitet → metabolsk endotoksemi (økt LPS)  
→ lavgradig inflammasjon → forstyrrelser i lipid- og glukosemetabolisme

Cani et al. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability.

Allin et al. (2015). Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus.

# Lipopolysakkarider (LPS)

- Kan føre til metabolsk endotoksemi
  - Økt utskillelse av proinflammatoriske cytokiner → lavgradig inflammasjon → redusert insulinfølsomhet
- Høy-fett diett endrer tarmflora og øker nivået av LPS
  - Skyldes flere chylomikroner eller økt tarmpermeabilitet
- LPS-infusjon trigger fedme og insulinresistens hos mus
- LPS korrelerer med intraabdominalt fett hos pasienter med fedme og gir økt risiko for utvikling av diabetes
- En studie fant økt forekomst av E.coli hos diabetespasienter
  - E.coli produserer LPS → inflammasjon → redusert insulinfølsomhet

Qin et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes

Erridge et al. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation

Harte et al. (2012). High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects

Cani et al. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance

Trøseid M et al, Diabetes Care 2013

Pussinen PJ et al., Diabetes Care 2011

Furet et al. (2010). Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers.

# Kostholdets betydning

- Overvekt-relaterte metabolske sykdommer ledsages av endringer i sammensetningen av tarmbakterier, både type bakterier og antall bakterier
  - Kostintervensjon rettet mot mikrobiota har derfor blitt foreslått som behandling for å bedre metabolsk helse
- Ulike studier styrker teorien om at kostholdet former tarmens mikrobiota
  - Usikkerheter pga ulike kostsammensetninger, endringer ved mye sukker, fett og sammenheng med kroppsvekt



David et al (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome.

Wu et al (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes.

Jumpertz et al (2011). Energy- balance studies reveal associations between microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans.

# Kostholdets betydning

- Studier viser:
  - Mye fiber og lite fett gir større diversitet i tarmflora
  - Økt antall kalorier (3400kcal vs 2400 kcal) i 3 dager gir økt antall Firmicutes og redusert antall Bacteroidetes
  - Lav-fett eller lav-kaloridiett gir redusert antall Firmicutes og økt antall Bacteroidetes
  - Kalorirestriksjon gir et lavere antall Firmicutes men ingen endringer i Bacteroides
- Tarmens mikrobiota tilpasser seg raskt endringer i kostholdet:
  - 2-4 dager for tilpasning fra plantebasert til kjøttbasert eller omvendt
  - Bacteroides assosieres med et kosthold med mye protein og animalsk fett, mens *Prevotella* er mer tallrik hos de som har et karbohydratbasert kosthold. Men 10 d kontrollert fett- eller fiberrik kost endret ikke ratioen
    - Kanskje dag-til-dag-variasjoner i kostholdet kun gir forbigående endringer i mikrobiotaen?

Claesson et al (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.

Duncan et al. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss

Russell et al. (2011). High-protein, reduced carbohydrate weight-loss diets promotes metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health.

David et al. (2014) Diet rapidly alters the human gut microbiome.

Ley et al. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity

Cani et al. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance



# Kostholdets betydning

- Høyt energiinntak øker kroppsvekt og insulinresistens, og kan gi økt utskillelse av endotoksiner (LPS)
  - Appelsinjuice kan nøytralisere den proinflammatoriske effekten av et måltid med mye fett og karbohydrater





# Prebiotika



- Prebiotika= ufordøyelig kostfiber som blir fermentert av tarmbakteriene
  - Næring til de «snille» bakteriene
- Kilder: fruktaner, inulin, laktulose, FOS, GOS
  - F.eks. løk, jordskokk, banan, fullkorn, asparges, melkeprodukter, morsmelk
- Musestudier viser:
  - Oligofruktose samtidig med høy-fettdiett ga økt forekomst av Bifidobakterier, mindre endotoksemi og bedre glukosetoleranse
  - Prebiotika reduserte plasmanivået av LPS og proinflammatoriske cytokiner hos fete mus
    - Mekanisme: økt antall gram-positive bakterier og byturat
  - Fete mus som ble gitt inulin fikk lavere økning i vekt og fettmasse, bedre insulinsensitivitet, forbedret glukosetoleranse og insulinresistens, redusert inflammasjon og bedre funksjon av tarmbarrieren enn mus som fikk placebo

Cani et al. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia.

Neyrink et al. (2011). Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides/Prevotella in diet-induced obese mice.

Neyrinck et al. (2012). Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice.

Cani et al. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability.



# Prebiotika



- Humane dobbel-blindede randomiserte studier viser:
  - 16 g inulin+oligofruktose daglig i 3 mnd hos overvektige kvinner gir:
    - Økt antall Bifidobakterier og *F. prausnitzii*
    - Små endringer i metabolismen
  - Tilskudd av galactooligosakkarider påvirker markører for metabolsk syndrom, tarmflora og immunfunksjon hos overvektige deltakere:
    - Økt antall Bifidobakterier
    - Lavere fekal IgA, fekal calprotectin og CRP
    - Lavere insulinnivåer, mindre total kolesterol og lavere triglycider
  - Daglig tilskudd av *Lactobacillus paracasei* F19 og linfrø over 6 uker førte til bedre insulinsensitivitet og endringer i mikrobiota.
  - Tilskudd av oligofruktose hos overvektige voksne ga raskere vektnedgang, bedre regulering av blodsukker og en endring i peptider som påvirker energiinntak (mindre ghrelin og økt PYY)

Dewulf et al. (2013). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women

Vulevic et al. (2013). A Mixture of trans-Galactooligosaccharides Reduces Markers of Metabolic Syndrome and Modulates the Fecal Microbiota and Immune Function of Overweight Adults

Parnell et al. (2009). Weight loss during oligofruktose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults.

Lena K. Brahe et al. British Journal of Nutrition (2015), 114, 406–417. Dietary modulation of the gut microbiota – a randomised controlled trial in obese postmenopausal women.

# Probiotika



- Probiotika: levende mikroorganismer
- Mulige funksjoner: bidrar til en gunstig bakterieflora, kan bekjempe patogener i tarmen, kan forkorte varigheten ved diaré, stimulerer immunforsvaret i tarmen
- Kilder: yoghurt, kefir, surdeigsbrød, surkål, ost, spekepølse, melkeprodukter tilsatt ulike typer *Lactobacillus* (Biola, BioQ) og tilskudd
- Musestudier har vist anti-diabetisk effekt av tilskudd *Lactobacillus*



# Er antibiotika årsaken til den økende fedmeepidemien?



- Eksponering for antibiotika tidlig i livet gir økt risiko for overvekt senere i livet
- Studier på bruk av antibiotika hos mennesker viser:
  - Redusert perifer insulinsensitivitet og endringer i mikrobiota hos overvektige menn etter 1-ukes behandling med Vancomycin
  - 4-dagers bredspektret antibiotikakur hos friske menn ga en endring i mikrobiota, men dette hadde ikke klinisk relevans for glukosemetabolismen
  - Økt forekomst av fedme hos pasienter som tidligere har fått behandling med Vancomycin for en infeksjons endokarditt
- Vancomycin førte til redusert antall Firmicutes (som *F. prausnitzii*) og redusert diversitet generelt
  - Styrker teorien om at byturat-produserende bakterier har en gunstig effekt på insulinsensitivitet

Vrieze et al (2014). Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity.

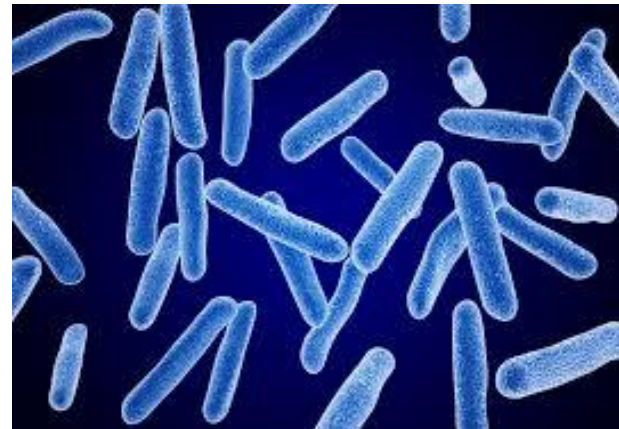
Thuny et al. (2015) Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity.

Cho et al. (2012). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity

Mikkelsen et al. (2015) Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism.

# Faecalibacterium prausnitzii

- Forekommer i større mengde hos friske enn hos diabetikere
- Prebiotika kan gi økt antall F. prausnitzii og bedre insulinsensitivitet ved fedme
  - En annen studie fant imidlertid en lavere andel F. prausnitzii etter inntak av linfrø, men likevel en forbedret insulinsensitivitet
- Effekten F. prausnitzii har på insulinsensitivitet kan muligens forklares av dens produksjon av byturat



Dewulf et al. (2012). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with insulin-type fructans in obese women

Lena K. Brahe et al. (2015). Dietary modulation of the gut microbiota – a randomised controlled trial in obese postmenopausal women

Louis P & Flint HJ (2009) Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine

# Kortkjedete fettsyrer (SCFA)

- Dannes gjennom fermentering av tarmbakterier:
  - Byturat (energisubstrat til epitelceller)
  - Acetat og proprionat (energisubstrat til glukoneogenese og lipogenese i leveren)
- Påvirker immunceller, som fører til redusert inflammasjon
- Påvirker enteroendokrine celler, og kan gi økt GLP1 og PYY
  - økt insulinsensitivitet, økt metthet, redusert energiinntak, lavere konsentrasjoner av ghrelin

# Byturat

- Bidrar med vedlikehold av integriteten i mukosa
- Produserer hovedsakelig av sorten Firmicutes, f.eks. *F. prausnitzii*
- Antiinflammatorisk effekt som kan ha gunstig effekt ved overvektsrelaterte metabolske komplikasjoner som insulinresistens
- Studier viser at pasienter med diabetes type 2 har færre byturatproduserende bakterier (*Roseburia* og *F. prausnitzii*) enn friske
- En musestudie viste forbedret insulinsensitivitet og økt energiforbruk ved oral tilførsel av byturat
- Mulige mekanismer:
  - Økt funksjon av mitokondriene: økt oksidering av byturat og dermed økt ATP-produksjon
  - Byturat fungerer som signalmolekyler og øker utskillelse av hormoner som PYY
  - Opprettholder tarmbarriere og beskytter dermed mot endotoksemi
  - Øker intestinal glukoneogenese

Brahe LK, Astrup A & Larsen LH (2013) Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases?

Gao et al. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increase energi expenditure in mice.

Karlsson et al. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control.

Qin et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes.

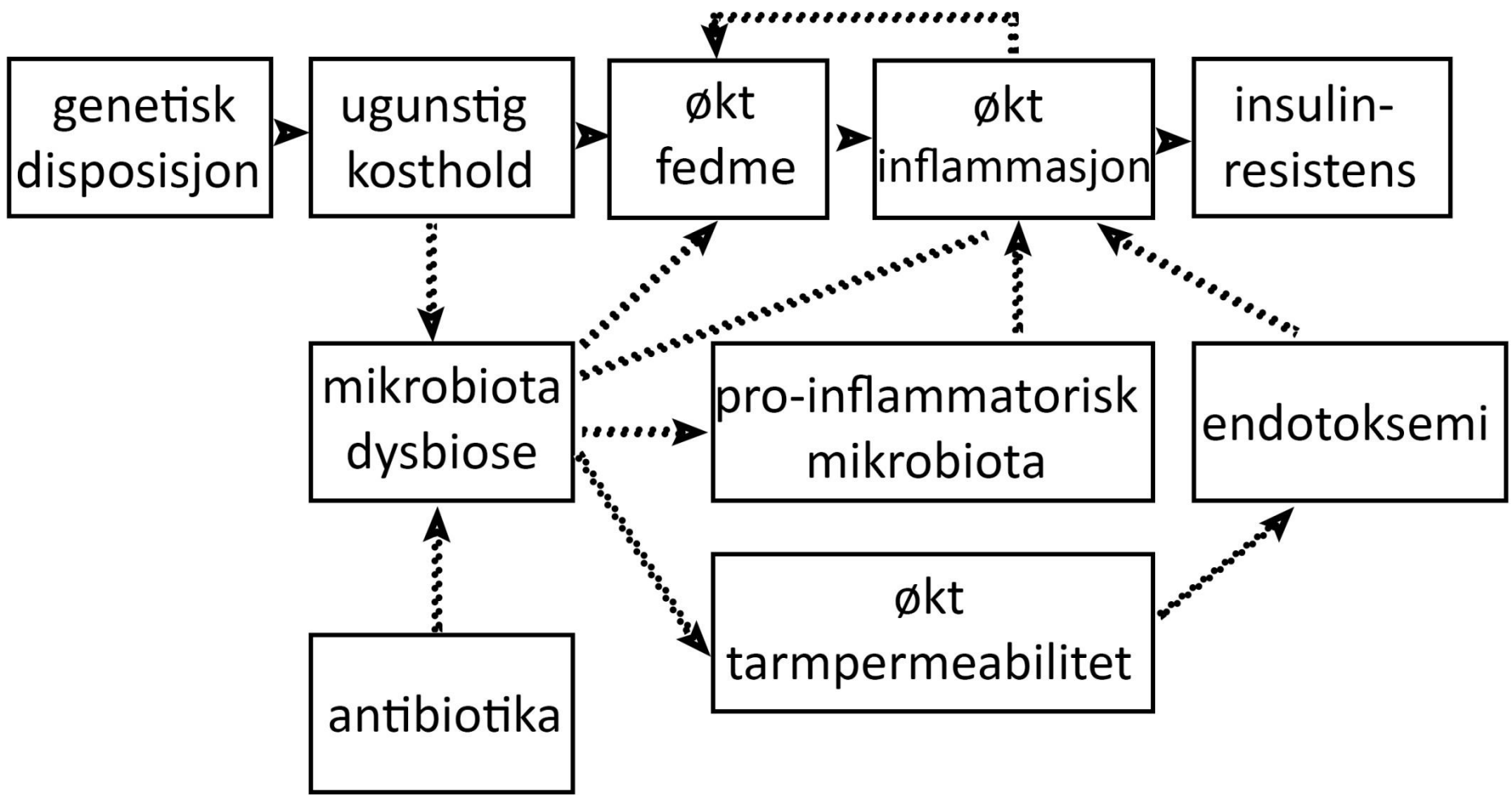
Wellen et al. (2005). . Inflammation, stress, and diabetes.

Delaere t al. (2012). The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing.



# Metformin

- Metformin kan påvirke mikrobiota.
- Musestudier viser:
  - Tilskudd av *A. muciniphila* gir bedre glukosetoleranse og mindre endotoksemi og inflammasjon i fettvev.
- Metformin, the first-line drug of choice for the treatment of type 2 diabetes, increases the levels of *Akkermansia* species in high-fat diet-fed mice in parallel to its beneficial effects on glucose metabolism. (Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS & Bae JW. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014 63 727–735. (doi:10.1136/gutjnl-2012-303839) 16 Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *PNAS* 2013 110 9066–9071. (doi:10.1073/pnas.1219451110)



# Behandling rettet mot mikrobiota

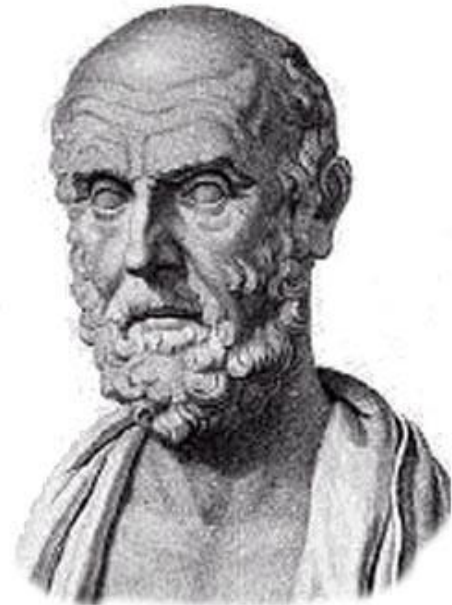
- Fekaltransplantasjon fremtidens behandling for diabetes?
- Pro- og prebioka?
  - Hvilke skal vi tilføre?
  - Fra mat, kosttilskudd eller tabletter?
- Direkte tilførsel av byturat i tarmen?
- Kan analyse av bakteriefloraen si noe om fremtidig risiko for diabetes?
- Personlig skreddersydd kosthold for å forebygge diabetes, fettlever og overvekt?
  - Avføringsprøver for å kartlegge personlig bakterieprofil, som danner grunnlag for hvordan personen reagerer på ulike matvarer?



# Oppsummering

- Tarmfloraen kan betraktes som et ekstra organ.
  - Kan ha både positiv og negativ påvirkning på metabolisme og helse
- Det kommer stadig flere bevis for at tarmens mikrobiota kan påvirke vertens metabolisme og føre til metabolske sykdommer.
  - Noe usikkerhet, motstridende resultater
- Mikrobiomet vårt påvirker glukose- og lipidmetabolismen gjennom ulike mekanismer.
  - Dysbiose, lekk tarm, endotoksemi, inflammasjon
- Modulering av tarmbakteriefloraen kan tenkes å ha en plass i fremtidens behandling og forebygging av diabetes type 2 og fedme.
- Flere langtidsstudier av probiotika, prebiotika, antibiotika, byturattilskudd, fekaltransplantasjon osv. er nødvendig før spesifikke anbefalinger kan gis.

- Kanskje Hippakrates' utsagn "la maten bli din medisin og medisinen din mat" vil bli mer gjeldende enn noensinne?



ΗΙΠΠΟΚΡΑΤΕΣ